

Organización y
Digitalización CSA Ltda



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-54436

21. REPRESENTANTE N.

54. TÍTULO : "DERIVADOS DE AMINA Y SU USO EN
ENFERMEDADES MEDIADAS POR EL ADRENORECEPTOR
BETA 2"

60. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07C 237/08

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO: SÖDERTÄLJE, SUECIA

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

22. BOGOTÁ, D.C. 2009

(FORMA P 10).

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-054436-00000-0000

Fecha: 2009-05-27 16:54:24 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 185

FORMULARIO UNIC

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: SE-15185 Södertälje, Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia

Lugar de Constitución: Suecia.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLORED RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: **ALCARAZ, Lilian; BONNERT, Roger, Victor; CONNOLLY, Stephen; COOK, Anthony, Ronald; FISHER, Adrian; HUMPHRIES, Alexander y RAUBO, Piotr.**

Dirección: **AstraZeneca R & D Charnwood, Bakwell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH.**

Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2007/004859

Fecha: 19/12/07

Publicación Internacional No. WO 2008/075025 A1

Fecha: 26/06/08

⑥

Título (54) "DERIVADOS DE AMINA Y SU USO EN ENFERMEDADES MEDIADAS POR EL ADRENORECEPTOR BETA 2"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07C 237/08.

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

20/12/06

(31) Número de Solicitud

60/870,956

⑨

Comprobante de Pago No. 09 -38,598

Fecha: Mayo 26 de 2009

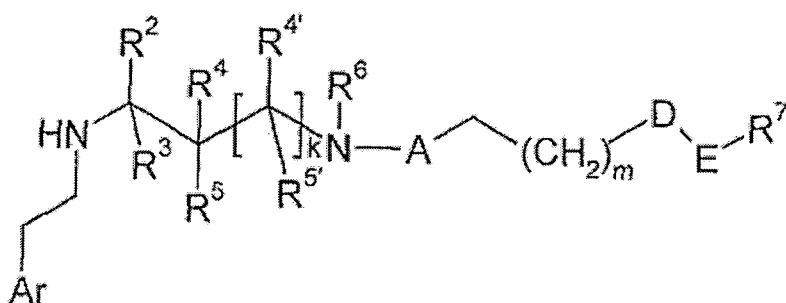
10

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.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ 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.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional y Publicación.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



(I)

12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

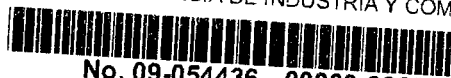
C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 38,598
FECHA : MAYO 26 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-054436- -00000-0000

Fecha: 2009-05-27 16:54:24
Tra 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 185

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79463602	26/05/2009	28,055,400.00

***** 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. _____

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ otorgado por **AstraZeneca AB**

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

Certificación Notarial

Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra




MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

APOSTILLA

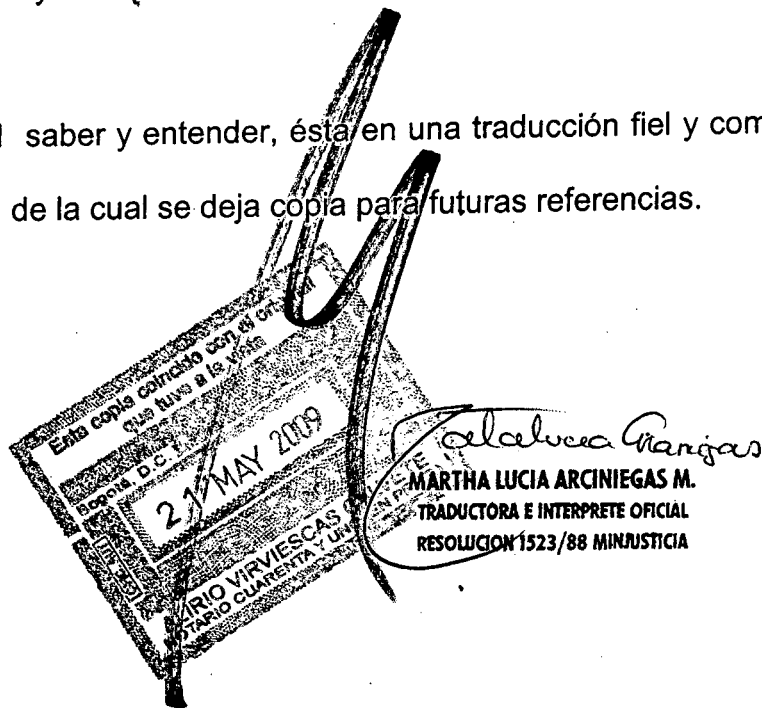
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. ha sido firmado por **John Haig Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

Certificado

5. en Londres
6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. **G479981**
9. Timbre/Sello
Aparece el Sello de la Oficina
de Asuntos Exteriores y del Commonwealth
10. Firma
E.M. Fitzgerald

Según mi leal saber y entender, ésta es una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.

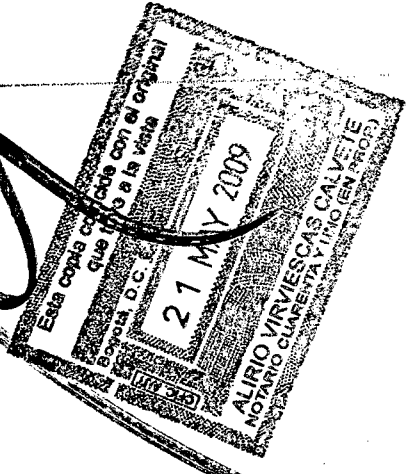


SECRETARIA DE ECONOMIA

2009 MAY 21 12:06

SECRETARIA DE ECONOMIA

250168
Martha Arce Arce
COPIA PARA ARCHIVO EN EL
DOCUMENTO DE EMERGENCIA
LAS FUNCIONES INDICADAS



Los abajo firmados, AstraZeneca AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

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

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

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

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004
en Macclesfield, Inglaterra

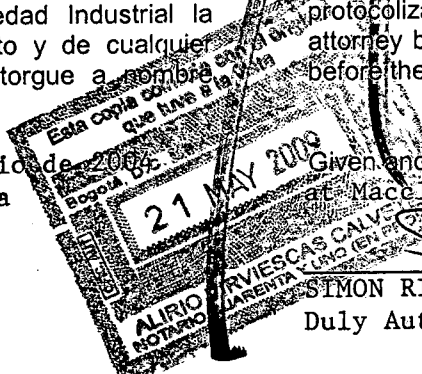
hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents,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

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

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

Given and signed this 22nd day of July 2004
at Macclesfield, England

SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory



46716

{ss

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de, **AstraZeneca AB**,
la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia

, domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un periodo de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Stockholm
, con fecha Oct. 31/1913
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

On this 26th day of July, 2004,
personally Simon Richard Reeves
came

to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a

duly authorised signatory of, **AstraZeneca AB**,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden

, domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden

legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM

under date of 31 October 1913
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.



J. H. Hsueh
Notary Public
Wilkes-Barre
Cheshire
England



UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **John Haig Ekserdjian**
a été signé par

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

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

5. at London/à Londres

Certified/Attesté
6. the/le **02 August 2004**

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

8. Number/sous No **G479981**

9. Stamp:
timbre:

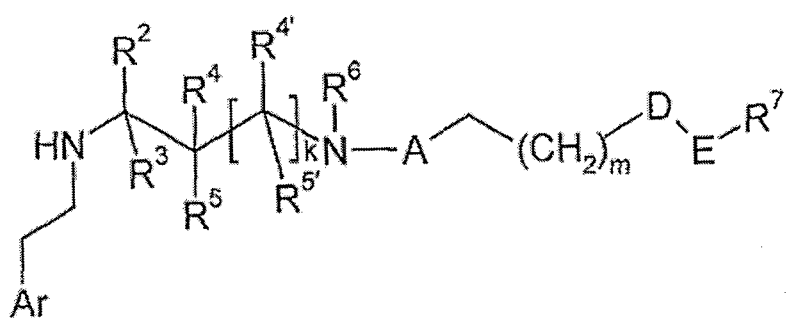
10. Signature: **E. M. Fitzgerald**



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

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





(I)

JOSÉ LLOREDA CAMACHO & CO. S.A.

ABOGADOS

CALLE 72 No. 5-83 50. PISO

APARTADO AEREO 12304

PBX. 326 4270 - 606 9700

TELEFAX: 606 9701 - 606 9702 - 606 9703 - 606 9704

BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA

ASTRAZENECA AB

SOLICITUD DE PATENTE PCT

SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/GB2007/004859

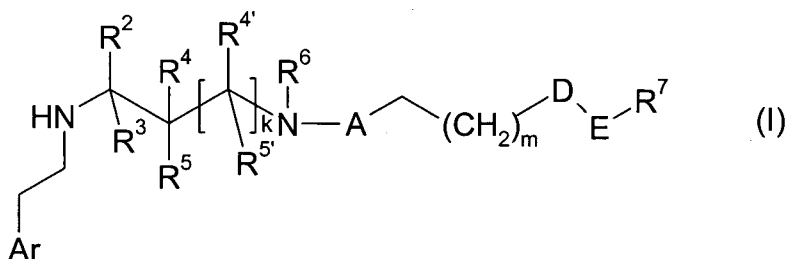
ARTE FINAL (1)

(21) N° de solicitud:				(51) Int Cl: C07C 237/08	
(22) Fecha de solicitud: 27-05-09				(71) Solicitante(s) ASTRAZENECA AB	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es) ALCARAZ, Lilian; BONNERT, Roger, Victor; CONNOLLY, Stephen; COOK, Anthony, Ronald; FISHER, Adrian; HUMPHRIES, Alexander y RAUBO, Piotr.	
	60/870,956	20-12-06	US	(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 20-07-09				(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				Fecha: 26/06/08	
Fecha de presentación de la solicitud: 19/12/07				N° publicación: WO 2008/075025 A1	
No. de solicitud PCT/GB2007/004859					
(54) Título: "DERIVADOS DE AMINA Y SU USO EN ENFERMEDADES MEDIADAS POR EL ADRENORECEPTOR BETA 2"					

Resumen - Reivindicación(es):

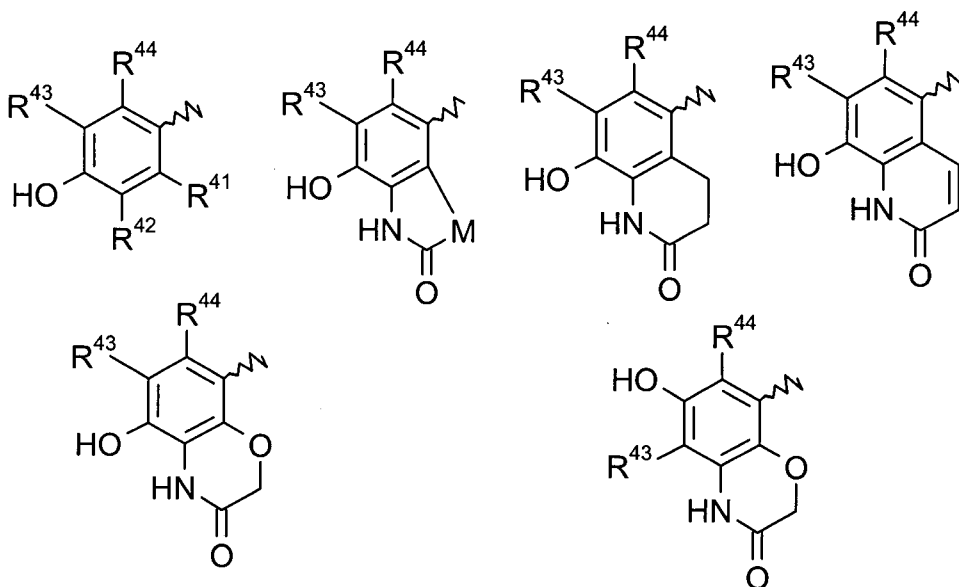
Reivindicación número 1:

Un compuesto de la fórmula (I):



donde:

Ar es



cada uno de R², R³, R⁴, R⁵, R^{4'} y R^{5'} es, independientemente, hidrógeno o C₁₋₆ alquil;

A es CH₂, C(O) o S(O)₂;

D es oxígeno, azufre o NR⁸;

E es un enlace, $CR^{63}R^{64}$, $CR^{63}R^{64}CR^{65}R^{66}$, $CR^{63}R^{64}CR^{65}R^{66}CR^{67}R^{68}$ o $CR^{63}R^{64}CR^{65}R^{66}CR^{67}R^{68}CR^{69}R^{70}$;

R^{63} y R^{64} son, independientemente, hidrógeno, C_{1-4} alquil; y cuando D es oxígeno R^{63} y R^{64} también pueden ser fluoro;

R^{65} , R^{66} , R^{67} , R^{68} , R^{69} y R^{70} son, independientemente, hidrógeno, fluoro o C_{1-4} alquil;

k es 0 ó 1;

m es un número entero desde 0 a 3;

R^6 es un grupo $-(X)_p-Y-(Z)_q-R^{10}$, o R^6 es C_{3-12} alquil α - o β -ramificado (opcionalmente sustituido por halógeno, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilS(O), C_{1-6} alquilS(O)₂, C_{1-6} haloalcoxi, hidroxil, $NR^{58}R^{59}$, $OC(O)(C_{1-6}$ alquil), C_{3-12} cicloalquil o R^{60});

X y Z son, independientemente, un grupo C_{1-6} alquileo opcionalmente sustituido con halógeno, trifluorometil, amino (NH_2), (di)- C_{1-6} alquilamino, (di)- C_{1-6} alquilaminocarbonil, C_{1-6} alquilcarbonilamino, sulfonamido ($-SO_2NH_2$) o (di)- C_{1-6} alquilaminosulfonil;

p y q son, independientemente, 0 ó 1;

Y es un enlace, oxígeno, azufre, CH_2 , $C(O)$ o NR^9 ; a condición de que cuando p es 0, Y no es azufre;

M es $C(O)$, NR^{51} o $CR^{52}R^{53}$; pero cuando R^6 es C_{1-6} alquil entonces M no es CH_2 o NR^{51} ;

R^8 es hidrógeno o C_{1-6} alquil;

R^9 es hidrógeno o C_{1-6} alquil;

R^{10} es hidrógeno, o un sistema de anillos de 3 a 12 miembros saturado o insaturado opcionalmente comprendiendo un heteroátomo del anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, el sistema de anillos siendo opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometil, ciano, carboxil, hidroxil, $-S(O)_2R^{15}$, $-NR^{16}S(O)_2R^{17}$, $-C(O)NR^{18}R^{19}$, $-NHC(O)R^{20}$, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilcarbonil, C_{1-6} alcoxycarbonil o un sistema de anillos monocíclico de 4 a 7 miembros saturado o insaturado opcionalmente comprendiendo al menos un heteroátomo del anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, el sistema de anillos monocíclico en sí mismo siendo opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometil, hidroxil, $-NR^{21}S(O)_2R^{22}$, $-NHC(O)R^{23}$ o C_{1-6} alcoxi;

R^7 es un sistema de anillos aromáticos o heteroaromáticos de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometil, hidroxil, carboxil, C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido por halógeno o $-NR^{24}R^{25}$), C_{1-6} alcoxi (opcionalmente sustituido por halógeno o $-NR^{26}R^{27}$), C_{3-6} cicloalquil, C_{2-4} alquenil, C_{2-4} alquinil, ciano, C_{1-6} alcoxycarbonil, $-NR^{28}R^{29}$, C_{1-6} alquilcarbonilamino, $OC(O)(C_{1-6}$ alquil), C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilS(O), C_{1-6} alquilS(O)₂, C_{1-6} alquilsulfonilamino, fenilsulfonilamino, $-C(O)NHR^{30}$, $-SO_2NHR^{33}$, C_{0-6} alquil- R^{34} , o un fenil o anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros (cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometil, hidroxil, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi o $-NR^{35}R^{36}$);

R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{58} y R^{59} son, independientemente, hidrógeno o C_{1-6} alquil;

R^{30} es hidrógeno, C_{1-6} alquil, fenil- C_{0-6} alquil o C_{2-6} alquileo- $NR^{31}R^{32}$;

R^{31} y R^{32} son, independientemente, hidrógeno o C_{1-6} alquil, o R^{31} y R^{32} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros opcionalmente comprendiendo un heteroátomo del anillo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno;

R^{33} es hidrógeno, C_{1-6} alquil, fenil- C_{0-6} alquil o C_{2-6} alquileo- $NR^{37}R^{38}$;

R^{34} es un anillo que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros, saturado;

R^{35} y R^{36} son, independientemente, hidrógeno o C_{1-6} alquil;

R^{37} y R^{38} son, independientemente, hidrógeno o C_{1-6} alquil, o R^{37} y R^{38} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros opcionalmente comprendiendo un heteroátomo del anillo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno;

R^{60} es un heterocíclico de 4 a 7 miembros que comprende un nitrógeno (opcionalmente sustituido por $C(O)(C_{1-6}$ alquil)), oxígeno o azufre; el anillo R^{60} siendo opcionalmente sustituido por C_{1-6} alquil, y átomos de carbono del anillo que no son adyacentes a un heteroátomo del anillo son opcionalmente sustituidos por halógeno, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilS(O), C_{1-6} alquilS(O)₂, C_{1-6} haloalcoxi, hidroxil, $NR^{61}R^{62}$, $OC(O)(C_{1-6}$ alquil o C_{3-12} cicloalquil);

R^{41} , R^{42} , R^{43} y R^{44} son, independientemente, hidrógeno, halógeno, trifluorometil, ciano, carboxil, hidroxil, $-S(O)_2R^{45}$, $-NR^{46}S(O)_2R^{47}$, $-C(O)NR^{48}R^{49}$, $-NR^{55}C(O)R^{50}$, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilcarbonil o C_{1-6} alcoxycarbonil;

R^{42} también puede ser CH_2OH , $NHC(O)H$, $NHS(O)_2R^{54}$ o $NHS(O)_2NR^{56}R^{57}$;

R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{45} , R^{46} , R^{47} , R^{48} , R^{49} , R^{50} , R^{51} , R^{52} , R^{53} , R^{54} , R^{55} , R^{56} , R^{57} , R^{61} y R^{62} son, independientemente C_{1-6} alquil; y R^{16} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{23} , R^{46} , R^{48} , R^{49} , R^{50} , R^{51} , R^{52} , R^{53} , R^{55} , R^{56} , R^{57} , R^{61} y R^{62} también puede ser hidrógeno; y,

r y v pueden ser, independientemente, 0, 1 ó 2;

s, t y w son todos 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 27/05/09

(51) Clasificación Internacional : C07C 237/08

(71) Solicitante(s) ASTRAZENECA AB

(72) Inventor(es) ALCARAZ, Lilian; BONNERT, Roger, Victor; CONNOLLY, Stephen; COOK, Anthony, Ronald; FISHER, Adrian; HUMPHRIES, Alexander y RAUBO, Piotr.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**

32)

Fecha

(33) **País**

60/870,956

20/12/06

US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 20/07/09

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 19/12/07

No. de solicitud **PCT/GB2007/004859**

(87) Publicación internacional

Fecha: **26/06/08**

N° publicación: **WO 2008/075025 A1**

(54) Título: **"DERIVADOS DE AMINA Y SU USO EN ENFERMEDADES MEDIADAS POR EL ADRENORECEPTOR BETA 2"**



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION

PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 27/05/09

(51) Clasificación Internacional : C07C 237/08

(71) Solicitante(s) ASTRAZENECA AB

(72) Inventor(es): ALCARAZ, Lilian; BONNERT, Roger, Victor; CONNOLLY, Stephen; COOK, Anthony, Ronald; FISHER, Adrian; HUMPHRIES, Alexander y RAUBO, Piotr.

(74) Apoderado: ALICIA LLORED A RICAURTE

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad

60/870,956

(32)

Fecha

20-12-06

(33)

País

US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 20/07/09

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

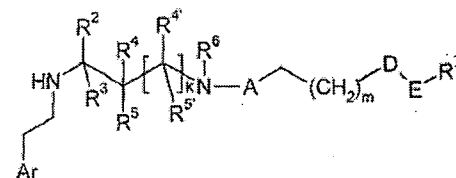
Fecha de presentación de la solicitud: 19/12/07

No. de solicitud PCT/GB2007/004859

(87) Publicación internacional:

Fecha: 26/06/08

No. Publicación : WO 2008/075025 A1



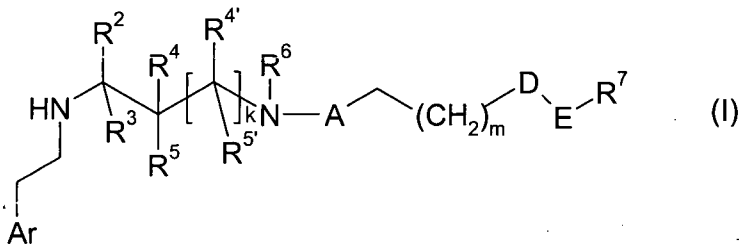
(1)

(54) Título: "DERIVADOS DE AMINA Y SU USO EN ENFERMEDADES MEDIADAS POR EL ADRENORECEPTOR BETA 2"

(57) Resumen:

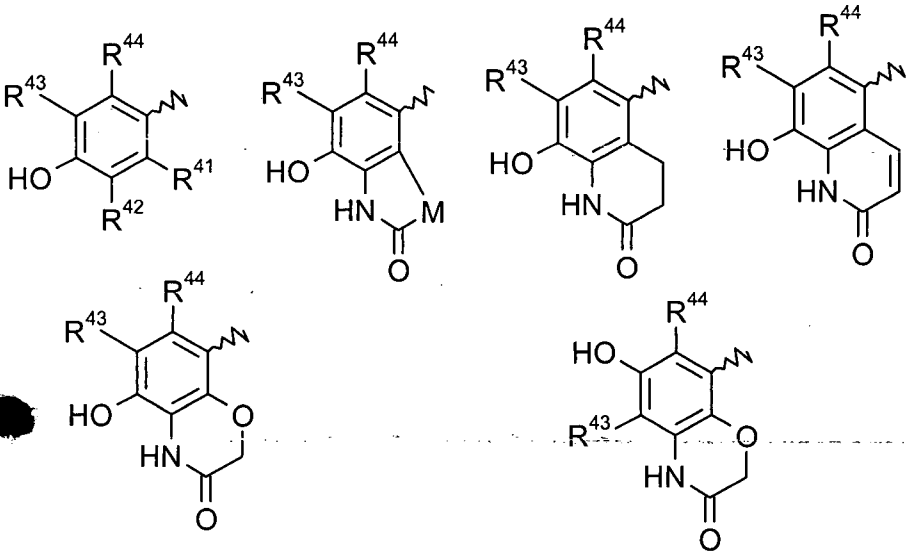
Reivindicación número 1:

Un compuesto de la fórmula (I):



donde:

Ar es



cada uno de R², R³, R⁴, R⁵, R⁴ y R⁵ es, independientemente, hidrógeno o C₁₋₆ alquil;

A es CH₂, C(O) o S(O)₂;

D es oxígeno, azufre o NR⁸;

E es un enlace, CR⁶³R⁶⁴, CR⁶³R⁶⁴CR⁶⁵R⁶⁶, CR⁶³R⁶⁴CR⁶⁵R⁶⁶CR⁶⁷R⁶⁸ o CR⁶³R⁶⁴CR⁶⁵R⁶⁶CR⁶⁷R⁶⁸CR⁶⁹R⁷⁰;

R⁶³ y R⁶⁴ son, independientemente, hidrógeno, C₁₋₄ alquil; y cuando D es oxígeno R⁶³ y R⁶⁴ también pueden ser fluoro;

R⁶⁵, R⁶⁶, R⁶⁷, R⁶⁸, R⁶⁹ y R⁷⁰ son, independientemente, hidrógeno, fluoro o C₁₋₄ alquil;

k es 0 ó 1;

m es un número entero desde 0 a 3;

R⁶ es un grupo -(X)_p-Y-(Z)_q-R¹⁰, o R⁶ es C₃₋₁₂ alquil α- o β-ramificado (opcionalmente sustituido por

halógeno, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquiltio, C₁₋₆ alquilS(O), C₁₋₆ alquilS(O)₂, C₁₋₆ haloalcoxi, hidroxi, NR⁵⁸R⁵⁹,

OC(O)(C₁₋₆ alquil), C₃₋₁₂ cicloalquil o R⁶⁰);

X y Z son, independientemente, un grupo C₁₋₆ alquileo opcionalmente sustituido con halógeno, trifluorometil, amino (NH₂), (di)-C₁₋₆ alquilamino, (di)-C₁₋₆ alquilaminocarbonil, C₁₋₆ alquilcarbonilamino, sulfonamido (-SO₂NH₂) o (di)-C₁₋₆ alquilaminosulfonil;

p y q son, independientemente, 0 ó 1;

Y es un enlace, oxígeno, azufre, CH₂, C(O) o NR⁹; a condición de que cuando p es 0, Y no es azufre;

M es C(O), NR⁵¹ o CR⁵²R⁵³; pero cuando R⁶ es C₁₋₆ alquil entonces M no es CH₂ o NR⁵¹.

R⁸ es hidrógeno o C₁₋₆ alquil;

R⁹ es hidrógeno o C₁₋₆ alquil;

R¹⁰ es hidrógeno, o un sistema de anillos de 3 a 12 miembros saturado o insaturado opcionalmente comprendiendo un heteroátomo del anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, el sistema de anillos siendo opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometil, ciano, carboxil, hidroxil, -S(O)₂R¹⁵, -NR¹⁶S(O)₂R¹⁷, -C(O)NR¹⁸R¹⁹, -NHC(O)R²⁰, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilcarbonil, C₁₋₆ alcoxicarbonil o un sistema de anillos monocíclico de 4 a 7 miembros saturado o insaturado opcionalmente comprendiendo al menos un heteroátomo del anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, el sistema de anillos monocíclico en sí mismo siendo opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometil, hidroxil, -NR²¹S(O)₂R²², -NHC(O)R²³ o C₁₋₆ alcoxi;

R⁷ es un sistema de anillos aromáticos o heteroaromáticos de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometil, hidroxil, carboxil, C₁₋₆ alquil (opcionalmente sustituido por halógeno o -NR²⁴R²⁵), C₁₋₆ alcoxi (opcionalmente sustituido por halógeno o -NR²⁶R²⁷), C₃₋₆ cicloalquil, C₂₋₄ alquénil, C₂₋₄ alquínil, ciano, C₁₋₆ alcoxicarbonil, -NR²⁸R²⁹, C₁₋₆ alquilcarbonilamino, OC(O)(C₁₋₆ alquil), C₁₋₆ alquiltio, C₁₋₆ alquilS(O), C₁₋₆ alquilS(O)₂, C₁₋₆ alquilsulfonilamino, fenilsulfonilamino, -C(O)NHR³⁰, -SO₂NHR³³, C₀₋₆ alquil-R³⁴, o un fenil o anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros (cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometil, hidroxil, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcoxi o -NR³⁵R³⁶);

R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R⁵⁸ y R⁵⁹ son, independientemente, hidrógeno o C₁₋₆ alquil;

R³⁰ es hidrógeno, C₁₋₆ alquil, fenil-C₀₋₆ alquil o C₂₋₆ alquileo-NR³¹R³²;

R³¹ y R³² son, independientemente, hidrógeno o C₁₋₆ alquil, o R³¹ y R³² junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros opcionalmente comprendiendo un heteroátomo del anillo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno;

R³³ es hidrógeno, C₁₋₆ alquil, fenil-C₀₋₆ alquil o C₂₋₆ alquileo-NR³⁷R³⁸;

R³⁴ es un anillo que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros, saturado;

R³⁵ y R³⁶ son, independientemente, hidrógeno o C₁₋₆ alquil;

R³⁷ y R³⁸ son, independientemente, hidrógeno o C₁₋₆ alquil, o R³⁷ y R³⁸ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros opcionalmente comprendiendo un heteroátomo del anillo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno;

R⁶⁰ es un heterociclil de 4 a 7 miembros que comprende un nitrógeno (opcionalmente sustituido por C(O)(C₁₋₆ alquil)), oxígeno o azufre; el anillo R⁶⁰ siendo opcionalmente sustituido por C₁₋₆ alquil, y átomos de carbono del anillo que no son adyacentes a un heteroátomo del anillo son opcionalmente sustituidos por halógeno, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquiltio, C₁₋₆ alquilS(O), C₁₋₆ alquilS(O)₂, C₁₋₆ haloalcoxi, hidroxil, NR⁵¹R⁵², OC(O)(C₁₋₆ alquil o C₃₋₁₂ cicloalquil);

R⁴¹, R⁴², R⁴³ y R⁴⁴ son, independientemente, hidrógeno, halógeno, trifluorometil, ciano, carboxil, hidroxil, -C(O)NR⁴⁵, -NR⁴⁶S(O)₂R⁴⁷, -C(O)NR⁴⁸R⁴⁹, -NR⁵⁵C(O)R⁵⁰, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilcarbonil o C₁₋₆ alcoxicarbonil;

R⁴² también puede ser CH₂OH, NHC(O)H, NHS(O)₂R⁵⁴ o NHS(O)₂NR⁵⁶R⁵⁷;

R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁷, R⁶¹ y R⁶² son, independientemente C₁₋₆ alquil; y R¹⁶, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²³, R⁴⁶, R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁷, R⁶¹ y R⁶² también puede ser hidrógeno; y,

r y v pueden ser, independientemente, 0, 1 ó 2;

s, t y w son todos 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2007/004859

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
INV. C07C237/08	C07C237/10	C07D209/34	C07D265/36	C07D215/227
A61K31/4704	A61K31/536	A61P11/00	A61P29/00	C07C233/01
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 C07C A61K A61P				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages			Relevant to claim No.
X	US 2 653 977 A (KLINE AND FRENCH LABORATORIES) 29 September 1953 (1953-09-29) claim 1 column 8; example 15 column 9; example 17 column 1, lines 1-9			1,4,6-8, 11,17-19
Y	WO 97/10227 A (ASTRA PHARMA PROD [GB]; BONNERT ROGER VICTOR [GB]; BROWN ROGER CHARLES) 20 March 1997 (1997-03-20) cited in the application page 1, lines 4-8 page 11, line 12 - page 12, line 2 claims 1-24			1-14, 17-25
-/--				
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.				
Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *G* document member of the same patent family				
Date of the actual completion of the international search 9 April 2008			Date of mailing of the international search report 16/04/2008	
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 Marzi, Elena	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2007/004859

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	AUSTIN P R ET AL: "QSAR and the Rational Design of Long-Acting Dual D2-Receptor/Beta2-Adrenoceptor Agonists" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 46, no. 15, 2003, pages 3210-3220, XP003003211 ISSN: 0022-2623 abstract page 3211; table 1 page 3214; table 3	1-14, 17-25
Y	US 5 648 370 A (BONNERT ROGER VICTOR [GB] ET AL) 15 July 1997 (1997-07-15) column 6, lines 22-52 claims 1-13	1-13, 17-25
Y	WO 93/23385 A (FISONS PLC [GB]) 25 November 1993 (1993-11-25) cited in the application page 7, line 16 - page 8, line 11 claims 1-9	1-13, 17-25
P,Y	WO 2007/102771 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ALCARAZ LILIAN [GB]; BAILEY ANDREW [GB]; COX RHON) 13 September 2007 (2007-09-13) claims 1-20 page 44, line 15 - page 47, line 29	1-13, 17-25
P,Y	WO 2007/018461 A (ASTRAZENECA AB [SE]; BONNERT ROGER [GB]; FLAHERTY ALICE [IE]; PAIRAUDE) 15 February 2007 (2007-02-15) page 35, line 21 - page 39, line 24 claims 1-29	1-13, 17-25
P,Y	WO 2007/027133 A (ASTRAZENECA AB [SE]; BAILEY ANDREW [GB]; BONNERT ROGER [GB]; FLAHERTY) 8 March 2007 (2007-03-08) claims 1-23 page 5, lines 7-16	1,3-13, 17-25
Y	WEINSTOCK J ET AL: "SYNTHESIS AND EVALUATION OF NON-CATECHOL D-1 AND D-2 DOPAMINE RECEPTOR AGONISTS: BENZIMIDAZOL-2-ONE, BENZOAZOL-2-ONE, AND THE HIGHLY POTENT BENZOTHIAZOL-2-ONE 7-ETHYLAMINES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 30, no. 7, July 1987 (1987-07), pages 1166-1176, XP002020804 ISSN: 0022-2623 page 1166; examples 1-6	1,3-13, 17-25
	-/--	

4

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

page 2 of 3

13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2007/004859

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DAVIES S L ET AL: "Indacaterol" DRUGS OF THE FUTURE, BARCELONA, ES, vol. 30, no. 12, 2005, pages 1219-1224, XP002415136 ISSN: 0377-8282 the whole document	1-13, 17-25
Y	WO 2004/016601 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; CUENOUD BERNARD [CH]; FAI) 26 February 2004 (2004-02-26) page 42; example 8; table 1 claims 1-14	1-13, 17-25
Y	WO 2004/016578 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; BIGGADIKE KEITH [GB]; COE DIANE MARY [GB]; HOLME) 26 February 2004 (2004-02-26) page 1, lines 3-18 claims 1-16	1-14, 17-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2007/004859

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:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
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:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional 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.:
1-14, 17-25
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.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 22-24 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: -

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1(part)-13(part), 17(part)-25(part):

Compounds of formula (I) where Ar is a para-substituted phenol, their preparation and use

2. claims: 1(part), 3(part)-13(part), 17(part)-25(part)

Compounds of formula (I) where Ar is a condensed ring system containing a 5-membered heterocycle, their preparation and use.

3. claims: 1(part)-13(part), 17(part)-25(part)

Compounds of formula (I) where Ar is a partially hydrogenated quinoline, their preparation and use.

4. claims: 1(part)-13(part), 14, 17(part)-25(part)

Compounds of formula (I) where Ar is a condensed ring system containing an oxazine, their preparation and use

5. claim: 15

Intermediates of formula (XXII)

6. claim: 16

Intermediates of formula (XXIII)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2007/004859

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2653977	A	NONE	
WO 9710227	A	20-03-1997	
		AT 190610 T	15-04-2000
		AU 706094 B2	10-06-1999
		AU 6937196 A	01-04-1997
		BR 9610316 A	06-07-1999
		CA 2231003 A1	20-03-1997
		CN 1356323 A	03-07-2002
		CN 1202163 A	16-12-1998
		CY 2227 A	18-04-2003
		CZ 9800740 A3	12-08-1998
		DE 69607183 D1	20-04-2000
		DE 69607183 T2	23-11-2000
		EE 9800069 A	15-10-1998
		EP 0850232 A1	01-07-1998
		ES 2146901 T3	16-08-2000
		GR 3033681 T3	31-10-2000
		HK 1008781 A1	21-07-2000
		HU 9802393 A2	28-04-1999
		IL 123639 A	21-04-2002
		IS 4679 A	04-03-1998
		JP 11512422 T	26-10-1999
		JP 3213327 B2	02-10-2001
		NO 981104 A	14-05-1998
		NZ 318007 A	29-07-1999
		PL 325517 A1	03-08-1998
		PT 850232 T	31-08-2000
		SK 29598 A3	11-01-1999
		TR 9800457 T2	21-07-1998
		US 5973167 A	26-10-1999
		US 5977384 A	02-11-1999
		US 6008365 A	28-12-1999
		US 6080869 A	27-06-2000
		US 5846989 A	08-12-1998
US 5648370	A	15-07-1997	NONE
WO 9323385	A	25-11-1993	NONE
WO 2007102771	A	13-09-2007	UY 30195 A1 31-10-2007
WO 2007018461	A	15-02-2007	AR 056026 A1 12-09-2007
		AU 2006277074 A1 15-02-2007	
		UY 29732 A1 30-03-2007	
WO 2007027133	A	08-03-2007	AR 055617 A1 29-08-2007
		UY 29768 A1 30-03-2007	
WO 2004016601	A	26-02-2004	AU 2003255400 A1 03-03-2004
		BR 0313723 A 02-08-2005	
		CA 2493765 A1 26-02-2004	
		EP 1529038 A1 11-05-2005	
		JP 2005539027 T 22-12-2005	
		KR 20070064687 A 21-06-2007	
		MX PA05001613 A 19-08-2005	
		NZ 538021 A 21-12-2007	
		US 2006106075 A1 18-05-2006	
		US 2007249586 A1 25-10-2007	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2007/004859

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004016578 A	26-02-2004	AU 2003244650 A1	03-03-2004
		EP 1525180 A2	27-04-2005
		JP 2005533868 T	10-11-2005
		US 2006111344 A1	25-05-2006

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
26 June 2008 (26.06.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/075025 A1

(51) International Patent Classification:

C07C 237/08 (2006.01) A61K 31/4704 (2006.01)
C07C 237/10 (2006.01) A61K 31/536 (2006.01)
C07D 209/34 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
C07D 265/36 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
C07D 215/227 (2006.01) C07C 233/01 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/GB2007/004859

(22) International Filing Date:

19 December 2007 (19.12.2007)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/870,956 20 December 2006 (20.12.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except MG, US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(71) Applicant (for MG only): ASTRAZENECA UK LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater London W1K 1LN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ALCARAZ, Lillian [FR/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). BONNERT, Roger, Victor [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). CONNOLLY, Stephen [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). COOK, Anthony, Ronald [GB/GB]; AstraZeneca R &

D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). FISHER, Adrian [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). HUMPHRIES, Alexander [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). RAUBO, Piotr [PL/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB).

(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

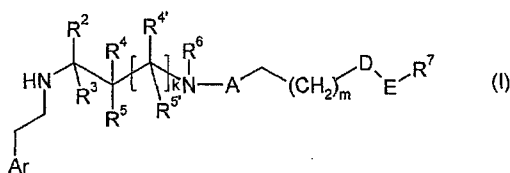
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, 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).

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: AMINE DERIVATIVES AND THEIR USE IN BETA-2-ADRENORECEPTOR MEDIATED DISEASES



(57) Abstract: The present invention provides compounds of formula (I), wherein k, Ar, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, A, D, m and E are as defined in the specification, processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in therapy.

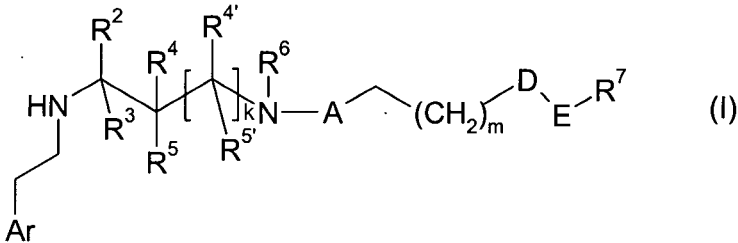
WO 2008/075025 A1

DERIVADOS DE AMINA Y SU USO EN ENFERMEDADES MEDIADAS POR EL
ADRENORECEPTOR BETA 2

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

La presente invención provee compuestos de fórmula I,



10 En donde k, Ar, R², R³, R⁴, R⁵, R^{4'}, R^{5'}, R⁶, R⁷, A, D, m, y E son como estan definidos en la descripción, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los comprenden y su uso en terapia.

DERIVADOS DE AMINA Y SU USO EN ENFERMEDADES MEDIADAS POR EL ADRENORECEPTOR BETA 2

La presente invención se relaciona con los derivados de amina, los procesos para su
5 preparación, las composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia
(por ejemplo su uso en estados de enfermedad mediados por el adrenoreceptor $\beta 2$).

Los adrenoceptores son un grupo de receptores acoplados a la proteína G dividido en dos
subfamilias principales, α y β . Estas subfamilias son además divididas en subtipos de los
10 cuales la subfamilia β tiene al menos 3 miembros: adrenoceptores $\beta 1$, $\beta 2$ y $\beta 3$. Los
adrenoceptores $\beta 2$ (en lo adelante referidos como receptores $\beta 2$) son principalmente
expresados en las células del músculo liso.

El agonismo del receptor $\beta 2$ en el músculo liso de las vías respiratorias produce relajación
15 y por lo tanto broncodilatación. A través de este mecanismo, los agonistas $\beta 2$ actúan como
antagonistas funcionales para todas las sustancias broncoconstrictoras tal como la
histamina y acetilcolina de existencia natural así como las sustancias experimentales
metacolina y carbacol. Los agonistas $\beta 2$ son ampliamente usados para tratar las
enfermedades de las vías respiratorias incluyendo el asma y la enfermedad pulmonar
20 obstructiva crónica (COPD), y han sido exhaustivamente revisados en la bibliografía e
incorporados en los directorios nacionales para el tratamiento de estas enfermedades
(British Guideline on the Management of Asthma, NICE guideline No. 12 on the
Management of COPD).

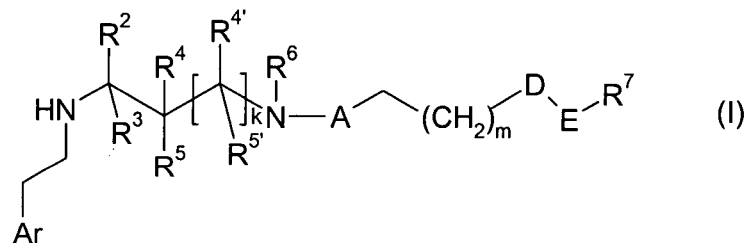
25 Los agonistas $\beta 2$ son clasificados como de corta acción o de larga acción. Los agonistas $\beta 2$
de corta acción (SABA) tal como el salbutamol tienen una duración de la acción de 2–4
horas. Son adecuados para la medicación de socorro durante un período de
broncoconstricción aguda pero no son adecuados para la medicación continua ya que el
efecto benéfico de estos fármacos desaparece durante la noche. Los agonistas $\beta 2$ de larga
30 acción (LABA) actualmente tienen una duración de la acción de alrededor de 12 horas y
son administrados dos veces al día para proporcionar broncodilatación continua. Son
particularmente efectivos cuando son administrados en combinación con corticoesteroides
inhalados. Este beneficio no es observado cuando los corticoesteroides inhalados son

combinados con los SABA (Kips y Pauwels, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, 164, 923–932). Los LABA son recomendados como adicionales a la terapia en pacientes que ya reciben corticoesteroides inhalados para el asma para reducir el despertar nocturno y reducir la incidencia de exacerbaciones de la enfermedad. Los corticoesteroides y LABA son convenientemente coadministrados en un inhalador único para mejorar la complacencia del paciente.

Existen inconvenientes para los LABA existentes y existe una necesidad de nuevos fármacos en esta clase. El salmeterol, un LABA comúnmente usado, tiene un margen de seguridad estrecho y efectos secundarios relacionados con el agonismo sistémico de los receptores β_2 (tal como temblor, hipocalcemia, taquicardia e hipertensión) son comunes. El salmeterol también tiene un inicio de la acción largo lo que excluye su uso como una terapia de socorro y de mantenimiento. Todos los LABA corrientes son administrados dos veces al día y existe una necesidad médica de tratamientos una vez al día para mejorar el tratamiento y la complacencia del paciente. Estos compuestos una vez al día, coadministrados con corticoesteroides, se convertirán en el principal soporte del tratamiento del asma (Barnes, *Nature Reviews*, 2004, 3, 831–844). Las ventajas del tratamiento broncodilatador una vez al día en COPD han sido demostradas con tiotropio, un antagonista muscarínico no selectivo (Koumis y Samuel, *Clin. Ther.* 2005, 27(4), 377–92). Existe, sin embargo, una necesidad de un LABA una vez al día para el tratamiento de COPD para evitar los efectos secundarios de los anti-muscarínicos tal como el tiotropio.

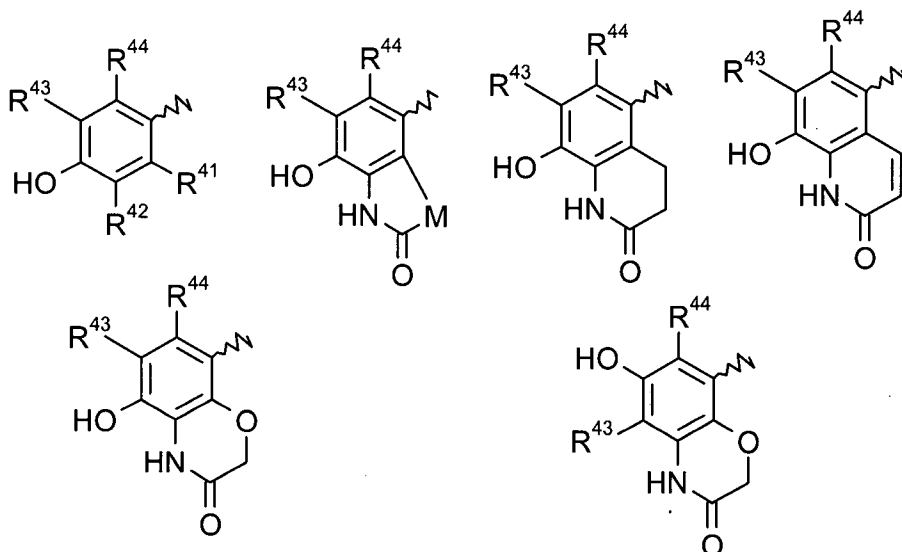
Los derivados de benzotiazolona que tienen propiedades duales de agonista del receptor β_2 y receptor de la dopamina (D2) son conocidos de WO 92/08708, WO 93/23385 y WO 97/10227.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I):



donde:

Ar es



cada uno de R², R³, R⁴, R⁵, R^{4'} y R^{5'} es, independientemente, hidrógeno o C₁₋₆ alquil;

A es CH₂, C(O) o S(O)₂;

5 D es oxígeno, azufre o NR⁸;

E es un enlace, CR⁶³R⁶⁴, CR⁶³R⁶⁴CR⁶⁵R⁶⁶, CR⁶³R⁶⁴CR⁶⁵R⁶⁶CR⁶⁷R⁶⁸ o CR⁶³R⁶⁴CR⁶⁵R⁶⁶CR⁶⁷R⁶⁸CR⁶⁹R⁷⁰;

R⁶³ y R⁶⁴ son, independientemente, hidrógeno, C₁₋₄ alquil; y cuando D es oxígeno R⁶³ y R⁶⁴ también pueden ser fluoro;

10 R⁶⁵, R⁶⁶, R⁶⁷, R⁶⁸, R⁶⁹ y R⁷⁰ son, independientemente, hidrógeno, fluoro o C₁₋₄ alquil; k es 0 ó 1;

m es un número entero desde 0 a 3;

R⁶ es un grupo -(X)_p-Y-(Z)_q-R¹⁰, o R⁶ es C₃₋₁₂ alquil α- o β-ramificado

(opcionalmente sustituido por halógeno, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquiltio, C₁₋₆ alquilS(O), C₁₋₆ alquilS(O)₂, C₁₋₆ haloalcoxi, hidroxilo, NR⁵⁸R⁵⁹, OC(O)(C₁₋₆ alquil), C₃₋₁₂ cicloalquil o R⁶⁰);

15 X y Z son, independientemente, un grupo C₁₋₆ alquilenos opcionalmente sustituido con halógeno, trifluorometil, amino (NH₂), (di)-C₁₋₆ alquilamino, (di)-C₁₋₆ alquilaminocarbonil, C₁₋₆ alquilcarbonilamino, sulfonamido (-SO₂NH₂) o (di)-C₁₋₆ alquilaminosulfonil;

20 p y q son, independientemente, 0 ó 1;

Y es un enlace, oxígeno, azufre, CH₂, C(O) o NR⁹; a condición de que cuando p es 0

Y no es azufre;

M es C(O), NR⁵¹ o CR⁵²R⁵³; pero cuando R⁶ es C₁₋₆ alquil entonces M no es CH₂ o NR⁵¹;

R⁸ es hidrógeno o C₁₋₆ alquil;

R⁹ es hidrógeno o C₁₋₆ alquil;

5 R¹⁰ es hidrógeno, o un sistema de anillos de 3 a 13 miembros saturado o insaturado opcionalmente comprendiendo un heteroátomo del anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, el sistema de anillos siendo opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometil, ciano, carboxil, hidroxil, -S(O)_rR¹⁵, -NR¹⁶S(O)_sR¹⁷, -C(O)NR¹⁸R¹⁹, -NHC(O)R²⁰, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquylcarbonil, C₁₋₆ alcoxycarbonil o un sistema
10 de anillos monocíclico de 4 a 7 miembros saturado o insaturado opcionalmente comprendiendo al menos un heteroátomo del anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, el sistema de anillos monocíclico en sí mismo siendo opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometil, hidroxil, -NR²¹S(O)_tR²², -NHC(O)R²³ o C₁₋₆ alcoxi;

R⁷ es un sistema de anillos aromático o heteroaromático de 5 a 14 miembros
15 opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometil, hidroxil, carboxil, C₁₋₆ alquil (opcionalmente sustituido por halógeno o -NR²⁴R²⁵), C₁₋₆ alcoxi (opcionalmente sustituido por halógeno o -NR²⁶R²⁷), C₃₋₆ cicloalquil, C₂₋₄ alquenil, C₂₋₄ alquinil, ciano, C₁₋₆ alcoxycarbonil, -NR²⁸R²⁹, C₁₋₆ alquylcarbonilamino, OC(O)(C₁₋₆ alquil), C₁₋₆ alquiltio, C₁₋₆ alquilS(O), C₁₋₆ alquilS(O)₂, C₁₋₆ alquilsulfonilamino, fenilsulfonilamino, -
20 C(O)NHR³⁰, -SO₂NHR³³, C₀₋₆ alquil-R³⁴, o un fenil o anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros (cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometil, hidroxil, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcoxi o -NR³⁵R³⁶);

R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R⁵⁸ y R⁵⁹ son, independientemente, hidrógeno o C₁₋₆ alquil;

25 R³⁰ es hidrógeno, C₁₋₆ alquil, fenil-C₀₋₆ alquil o C₂₋₆ alquilenó-NR³¹R³²;

R³¹ y R³² son, independientemente, hidrógeno o C₁₋₆ alquil, o R³¹ y R³² junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros opcionalmente comprendiendo un heteroátomo del anillo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno;

30 R³³ es hidrógeno, C₁₋₆ alquil, fenil-C₀₋₆ alquil o C₂₋₆ alquilenó-NR³⁷R³⁸;

R³⁴ es un anillo que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros, saturado;

R³⁵ y R³⁶ son, independientemente, hidrógeno o C₁₋₆ alquil;

R³⁷ y R³⁸ son, independientemente, hidrógeno o C₁₋₆ alquil, o R³⁷ y R³⁸ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6

miembros opcionalmente comprendiendo un heteroátomo del anillo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno;

R^{60} es un heterociclil de 4 a 7 miembros que comprende un nitrógeno (opcionalmente sustituido por $C(O)(C_{1-6} \text{ alquil})$), oxígeno o azufre del anillo; el anillo R^{60} siendo

5 opcionalmente sustituido por C_{1-6} alquil, y los átomos de carbono del anillo que no son adyacentes a un heteroátomo del anillo son opcionalmente sustituidos por halógeno, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilS(O), C_{1-6} alquilS(O)₂, C_{1-6} haloalcoxi, hidroxil, $NR^{61}R^{62}$, $OC(O)(C_{1-6} \text{ alquil o } C_{3-12} \text{ cicloalquil})$;

R^{41} , R^{42} , R^{43} y R^{44} son, independientemente, hidrógeno, halógeno, trifluorometil, ciano, carboxil, hidroxil, $-S(O)_vR^{45}$, $-NR^{46}S(O)_wR^{47}$, $-C(O)NR^{48}R^{49}$, $-NR^{55}C(O)R^{50}$, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilcarbonil o C_{1-6} alcoxycarbonil;

R^{42} también puede ser CH_2OH , $NHC(O)H$, $NHS(O)_2R^{54}$ o $NHS(O)_2NR^{56}R^{57}$;

R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{45} , R^{46} , R^{47} , R^{48} , R^{49} , R^{50} , R^{51} , R^{52} , R^{53} , R^{54} , R^{55} , R^{56} , R^{57} , R^{61} y R^{62} son, independientemente C_{1-6} alquil; y R^{16} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{23} , R^{46} , R^{48} , R^{49} , R^{50} , R^{51} , R^{52} , R^{53} , R^{55} , R^{56} , R^{57} , R^{61} y R^{62} también pueden ser hidrógeno; y,
15 r y v pueden ser, independientemente, 0, 1 ó 2;

s , t y w son todos 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En el contexto de la presente descripción, a menos que otra cosa sea declarada, un grupo alquil sustituyente o una mitad alquil en un grupo sustituyente puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de grupos/mitades C_{1-6} alquil incluyen metil, etil, n -propil, isopropil, n -butil, iso-butil, tert-butil, n -pentil y n -hexil. De manera similar, un grupo alquilenal puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de grupos C_{1-6} alquilenal incluyen
25 metileno, etileno, n -propileno, n -butileno, n -pentileno, n -hexileno, 1-metiletileno, 2-metiletileno, 1,2-dimetiletileno, 1-etiletileno, 2-etiletileno, 1-, 2- ó 3-metilpropileno y 1-, 2- ó 3-etilpropileno. Las mitades alquil en un grupo sustituyente di- C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilaminocarbonil o di- C_{1-6} alquilaminosulfonil pueden ser iguales o diferentes. En la definición de R^{10} , sistema de anillos de 3 a 12 miembros saturado o insaturado y el
30 sistema de anillos monocíclicos de 4 a 7 miembros saturado o insaturado puede cada uno tener propiedades alicíclicas o aromáticas. Un sistema de anillos insaturado será parcialmente o completamente insaturado. Cuando R^{31} y R^{32} (o R^{37} y R^{38}) juntos representan un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros, deberá ser entendido que el anillo contendrá no más de dos heteroátomos del anillo: el átomo de nitrógeno del anillo al

cual R^{31} y R^{32} (o R^{37} y R^{38}) están unidos y opcionalmente un átomo de oxígeno o nitrógeno del anillo.

Cicloalquil es un anillo no aromático que puede comprender uno, dos o tres anillos no aromáticos, y es, opcionalmente, fusionado al anillo de benceno (por ejemplo para formar un anillo indanil, o 1,2,3,4-tetrahidronaftil). Los ejemplos de cicloalquil incluyen ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, biciclo[2.2.1]heptil, ciclopentenil, ciclohexenil o adamantil.

Un heterociclil de 4 a 7 miembros de R^{60} que comprende un anillo de nitrógeno, oxígeno o azufre es, por ejemplo, piperidinil, piperazinil, pirrolidinil, tetrahidropiranil, tetrahidrotiopiranil, oxetanil, tetrahidrofuril, tietanil o tetrahidrotienil.

Los compuestos de la invención son agonistas del receptor β_2 y poseen propiedades que los hacen más adecuados para una administración una vez al día (por ejemplo como es evidenciado por los compuestos de vida media larga en un sistema mamífero). En particular, algunos compuestos de la invención son al menos 10 veces más potentes en el receptor β_2 comparado con los receptores α_1 , β_1 o dopamina (D_2). Los compuestos son también notables por tener un inicio de acción rápida, o sea, el intervalo de tiempo entre la administración de un compuesto de la invención a un paciente y el compuesto que proporciona alivio sintomático. El inicio puede ser predicho *in vitro* usando la tráquea aislada de conejillo de indias.

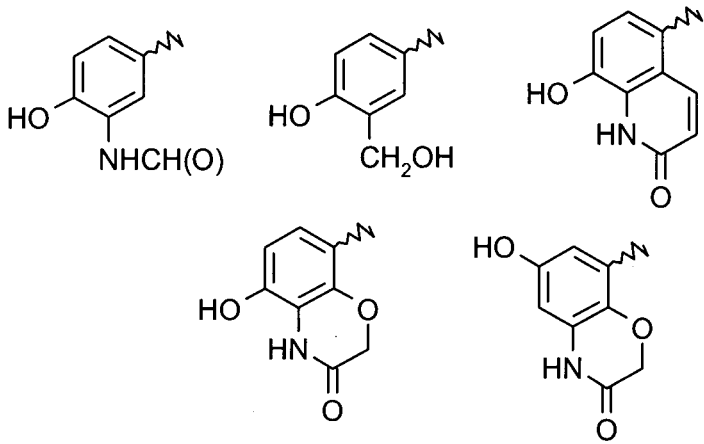
La incorporación de un grupo alquil α - o β -ramificado como R^6 ventajosamente proporciona estabilidad química aumentada en relación con los compuestos que tienen una alquil de cadena lineal en esta posición.

En un aspecto particular la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde cada uno de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y si están presentes, $R^{4'}$ y $R^{5'}$ independientemente representan hidrógeno o C_{1-6} , o C_{1-4} , o C_{1-2} alquil.

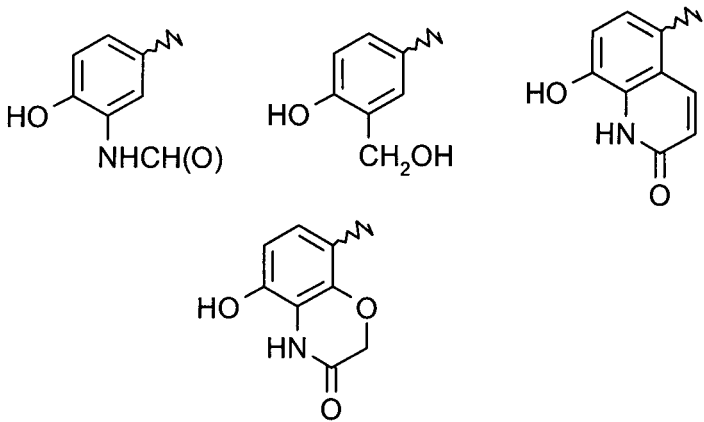
30

En otra realización, cada uno de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y si están presentes, $R^{4'}$ y $R^{5'}$ representan hidrógeno.

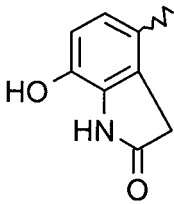
En una realización adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde Ar es:



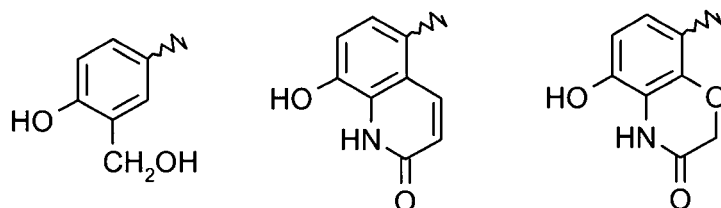
5 En aún una realización adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde Ar es:



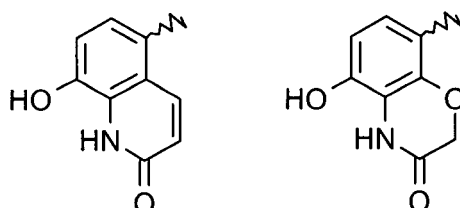
En otra realización Ar puede ser:



En aún una realización adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde Ar es:

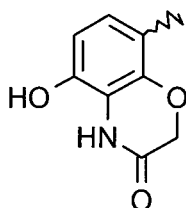


En otra realización la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde Ar es:

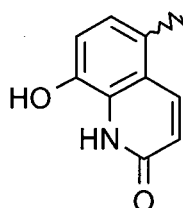


5

En aún otra realización Ar es:



10 En una realización adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde Ar es:



En una realización de la invención, A representa C(O).

15

En otra realización de la invención, A representa CH₂.

En una realización de la invención, D representa oxígeno.

En otra realización de la invención D es NH o N(C₁₋₄ alquil) (por ejemplo NCH₃). Por ejemplo D es NH.

En una realización adicional de la invención, m es un número entero 0, 1, 2 ó 3, por ejemplo, 1.

En otra realización de la invención R⁶ es C₃₋₁₂ alquil α- o β-ramificado (opcionalmente sustituido por halógeno, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquiltio, C₁₋₆ alquilS(O), C₁₋₆ alquilS(O)₂, C₁₋₆ haloalcoxi, hidroxi, NR⁵⁸R⁵⁹, OC(O)(C₁₋₆ alquil), C₃₋₁₂ cicloalquil o R⁶⁰), donde R⁵⁸, R⁵⁹ y R⁶⁰ son como se definió anteriormente.

En aún otra realización R⁶ es C₃₋₁₂ alquil α- o β-ramificado (tal como neo-pentil) o C₃₋₈ cicloalquil (tal como ciclohexil). R⁶ también puede ser CH(CH₃)-ciclohexil.

En otra realización R⁶ es un C₃₋₁₂ cicloalquil insustituido u opcionalmente sustituido por uno o más (ej. uno, dos o tres) sustituyentes seleccionados de halógeno, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquiltio, C₁₋₆ alquilS(O), C₁₋₆ alquilS(O)₂, C₁₋₆ haloalcoxi, hidroxi, OC(O)(C₁₋₆ alquil)).

En una realización adicional R⁶ es neo-pentil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, tetrahidropiranil, tetrahidrotiopiranil o adamantil; los grupos cíclicos siendo opcionalmente sustituidos por halógeno, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ alcoxi o hidroxi.

En aún otra realización R⁶ es un C₃₋₁₂ cicloalquil insustituido u opcionalmente sustituido por uno o más (ej. uno, dos) halógeno, C₁₋₃ alquil (tal como metil)

En otra realización R⁶ es ciclopentil, ciclohexil, 4,4-difluorociclohexil o cicloheptil.

En aún otra realización R⁶ es CH(CH₃)₂, CH₂C(CH₃)₃, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH(CH₃)CH(CH₃)₂ o CH(CH₃)(CH₂)₄CH₃.

En una realización adicional de la invención X y Z cada uno independientemente representan un grupo C₁₋₆, o C₁₋₄, o C₁₋₂ alquilenos opcionalmente sustituido (por ejemplo ninguno, uno, dos o tres sustituyentes) independientemente seleccionados de halógeno (por

ejemplo fluoro, cloro, bromo o yodo), trifluorometil, amino, (di)-C₁₋₆, o C₁₋₄, o C₁₋₂ alquilamino (por ejemplo metilamino, etilamino, dimetilamino o dietilamino), (di)-C₁₋₆, o C₁₋₄, o C₁₋₂ alquilaminocarbonil (por ejemplo metilaminocarbonil, etilaminocarbonil, dimetilaminocarbonil o dietilaminocarbonil), C₁₋₆, o C₁₋₄, o C₁₋₂ alquilcarbonilamino (por ejemplo metilcarbonilamino o etilcarbonilamino), sulfonamido o (di)-C₁₋₆, o C₁₋₄, o C₁₋₂ alquilaminosulfonil (por ejemplo metilaminosulfonil, etilaminosulfonil, dimetilaminsulfonil o dietilaminsulfonil).

En una realización, X representa a C₁₋₅ alquileo grupo.

10

En otra realización E es CH₂CH₂, (CH₂)₃ o (CH₂)₄. En una realización adicional E es CH₂CH₂.

En aún una realización adicional k es 0.

15

En otra realización de la invención k es 0; m es 1; y A es CH₂ o C(O).

En una realización adicional de la invención p es 1; k es 0; m es 1; y A es CH₂ o C(O).

20 En otra realización, Z representa un grupo C₁₋₂ alquileo.

En una realización de la invención, p es 0 y q es 1.

En otra realización, p es 1 y q es 0.

25

En aún otra realización, p y q son ambos 0 ó 1.

En una realización adicional, p y q son ambos 1.

30 En una realización de la invención, Y representa un enlace, oxígeno, CH₂ o NR⁹.

En una realización adicional de la invención R⁸ representa hidrógeno o C₁₋₆, o C₁₋₄, o C₁₋₂ alquil.

En una realización de la invención R^9 representa hidrógeno o C_{1-6} , o C_{1-4} , o C_{1-2} alquil.

En una realización adicional de la invención R^{10} representa hidrógeno, o un sistema de
5 anillos saturado o insaturado de 3 a 12 miembros (por ejemplo 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-,
10-, 11- o 12-miembros) opcionalmente comprendiendo al menos un heteroátomo del
anillo (por ejemplo uno, dos, tres o cuatro heteroátomos del anillo independientemente)
seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, el sistema de anillos siendo opcionalmente
sustituido por halógeno (por ejemplo fluoro, cloro, bromo o yodo), trifluorometil, ciano,
10 carboxi, hidroxil, nitro, $-S(O)_tR^{15}$, $-NR^{16}S(O)_sR^{17}$, $-C(O)NR^{18}R^{19}$, $-NHC(O)R^{20}$, C_{1-6} , o
 C_{1-4} , o C_{1-2} alquil, C_{1-6} , o C_{1-4} , o C_{1-2} alcoxi, C_{1-6} , o C_{1-4} , o C_{1-2} alquilcarbonil, C_{1-6} , o C_{1-4} ,
o C_{1-2} alcocarbonil y un saturado o insaturado 4-, 5-, 6- ó 7-miembros sistema de
anillos monocíclico opcionalmente comprendiendo al menos un heteroátomo del anillo
(por ejemplo uno, dos, tres o cuatro heteroátomos del anillo independientemente)
15 seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, el sistema de anillos monocíclico en sí mismo
siendo opcionalmente sustituido por halógeno (por ejemplo fluoro, cloro, bromo o yodo),
trifluorometil, hidroxil, $-NR^{21}S(O)_tR^{22}$, $-NHC(O)R^{23}$ o C_{1-6} , o C_{1-4} , o C_{1-2} alcoxi.

Los ejemplos de sistemas de anillos de 3 a 12 miembros saturados o no saturados que
20 pueden ser usados, los que pueden ser monocíclicos o policíclicos (por ejemplo bicíclicos o
tricíclicos) en el cual los dos o más anillos son fusionados, incluyen uno o más (en
cualquier combinación) de ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil,
adamantil, biciclo[2.2.1]heptil, ciclopentenil, ciclohexenil, fenil, pirrolidinil, piperidinil,
piperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il, naftil, benzofuranil,
25 benzotienil, benzodioxolil, quinolinil, oxazolil, 2,3-dihidrobenzofuranil, tetrahidropirranil,
pirazolil, pirazinil, tiazolidinil, indanil, tienil, isoxazolil, piridazinil, tiadiazolil, pirrolil,
furanil, tiazolil, indolil, imidazolil, pirimidinil, bencimidazolil, triazolil, tetrazolil y
piridinil.

30 Los ejemplos de sistema de anillos monocíclicos de 4 a 7 miembros saturados o
insaturados que pueden ser usados incluyen ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, pirrolidinil,
piperazinil, morfolinil, furanil, tienil, pirrolil, fenil, oxazolil, 1,2,4-oxadiazolil, 1,3,4-
oxadiazolil, isoxazolil, imidazolil, pirazolil, tiazolil, triazolil, tiadiazolil, piridinil,
pirimidinil, pirazinil y tetrazolil.

En una realización de la invención, R^{10} representa hidrógeno, o un sistema de anillo de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado opcionalmente comprendiendo al menos un heteroátomo del anillo (por ejemplo uno o dos heteroátomos del anillo independientemente)

5 seleccionado de nitrógeno y oxígeno, el sistema de anillos siendo opcionalmente sustituido por halógeno (por ejemplo fluoro, cloro, bromo o yodo), trifluorometil, ciano, carboxil, hidroxil, nitro, $-S(O)_rR^{15}$, $-NR^{16}S(O)_sR^{17}$, $-C(O)NR^{18}R^{19}$, $-NHC(O)R^{20}$, C_{1-6} , o C_{1-4} , o C_{1-2} alquil, C_{1-6} , o C_{1-4} , o C_{1-2} alcoxi, C_{1-6} , o C_{1-4} , o C_{1-2} alquilcarbonil, C_{1-6} , o C_{1-4} , o C_{1-2} alcoxycarbonil o un sistema de anillos monocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros saturado o
10 insaturado opcionalmente comprendiendo al menos un heteroátomo del anillo (por ejemplo uno, dos, tres o cuatro heteroátomos del anillo) independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, el sistema de anillos monocíclico en sí mismo siendo opcionalmente sustituido por halógeno (por ejemplo fluoro, cloro, bromo o yodo), trifluorometil, hidroxil, $-NR^{21}S(O)_tR^{22}$, $-NHC(O)R^{23}$ o C_{1-6} , o C_{1-4} , o C_{1-2} alcoxi.

15 En otra realización, R^{10} representa hidrógeno, o un sistema de anillo de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado opcionalmente comprendiendo al menos un heteroátomo del anillo (por ejemplo uno o dos heteroátomos del anillo independientemente) seleccionado de nitrógeno y oxígeno, el sistema de anillos siendo opcionalmente sustituido por halógeno
20 (por ejemplo fluoro, cloro, bromo o yodo), trifluorometil, ciano, carboxi, hidroxi, nitro, $-S(O)_rR^{15}$, $-NR^{16}S(O)_sR^{17}$, $-C(O)NR^{18}R^{19}$, $-NHC(O)R^{20}$, C_{1-4} o C_{1-2} alquil, C_{1-4} o C_{1-2} alcoxi, C_{1-4} o C_{1-2} alquilcarbonil, C_{1-4} o C_{1-2} alcoxycarbonil o un sistema de anillos monocíclico de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado opcionalmente comprendiendo al menos un heteroátomo del anillo (por ejemplo uno o dos heteroátomos del anillo
25 independientemente) seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, el sistema de anillos monocíclico en sí mismo siendo opcionalmente sustituido por halógeno (por ejemplo fluoro, cloro, bromo o yodo), trifluorometil, hidroxi, $-NR^{21}S(O)_tR^{22}$, $-NHC(O)R^{23}$ o C_{1-4} o C_{1-2} alcoxi.

30 En una realización adicional, R^{10} representa hidrógeno, o un sistema de anillos de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado opcionalmente comprendiendo uno o dos heteroátomos del anillo independientemente seleccionado de nitrógeno y oxígeno, el sistema de anillos siendo opcionalmente sustituido por halógeno (por ejemplo fluoro, cloro, bromo o yodo), trifluorometil, carboxil, hidroxil, $-S(O)_rR^{15}$, $-NR^{16}S(O)_sR^{17}$, $-C(O)NR^{18}R^{19}$, -

NHC(O)R²⁰, C₁₋₄ o C₁₋₂ alquil, C₁₋₄ o C₁₋₂ alcoxi, C₁₋₄ o C₁₋₂ alquilarbonil o C₁₋₄ o C₁₋₂ alcocarbonil.

En aún una realización adicional, R¹⁰ representa hidrógeno, o un sistema de anillos de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado opcionalmente comprendiendo uno o dos heteroátomos del anillo independientemente seleccionados de nitrógeno y oxígeno, el sistema de anillos siendo opcionalmente sustituido por C₁₋₄ o C₁₋₂ alcocarbonil.

En una realización adicional de la invención R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²² y R²³ cada uno independientemente representan hidrógeno o C₁₋₆, o C₁₋₄, o C₁₋₂ alquil.

En otra realización de la invención r, s y t son todos 2.

En una realización adicional R⁶ es un grupo -(X)_p-Y-(Z)_q-R¹⁰ donde: p y q son ambos 1; X y Z son, independientemente, C₁₋₆ alquilenos; R¹⁰ es como se definió anteriormente (por ejemplo es hidrógeno); Y es NR⁹; y R⁹ es C₁₋₆ alquil.

En aún una realización adicional R⁶ es un grupo -(X)_p-Y-(Z)_q-R¹⁰ donde: p y q son ambos 0; Y es un enlace y R¹⁰ es un sistema de anillos de 3 a 12 miembros saturado o insaturado opcionalmente comprendiendo un heteroátomo del anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, el sistema de anillos siendo opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometil, ciano, carboxil, hidroxil, -S(O)_rR¹⁵, -NR¹⁶S(O)_sR¹⁷, -C(O)NR¹⁸R¹⁹, -NHC(O)R²⁰, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilarbonil, C₁₋₆ alcocarbonil o un sistema de anillos monocíclico de 4 a 7 miembros saturado o insaturado opcionalmente comprendiendo al menos un heteroátomo del anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, el sistema de anillos monocíclico en sí mismo siendo opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometil, hidroxil, -NR²¹S(O)_tR²², -NHC(O)R²³ o C₁₋₆ alcoxi; R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²² y R²³ cada uno independientemente representan hidrógeno o C₁₋₆ alquil; y r, s y t son todos 2.

30

En una realización adicional R⁶ es un grupo -(X)_p-Y-(Z)_q-R¹⁰ donde: p y q son ambos 0; Y es un enlace y R¹⁰ es un sistema de anillos de 3 a 12 miembros saturado o insaturado (tal como ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, adamantil, biciclo[2.2.1]heptil, pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, tiomorfolinil o diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il)

opcionalmente comprendiendo un heteroátomo del anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, el sistema de anillos siendo opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometil, ciano, carboxil, hidroxil, $-S(O)_r R^{15}$, $-NR^{16}S(O)_s R^{17}$, $-C(O)NR^{18}R^{19}$, $-NHC(O)R^{20}$, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilcarbonil o C_{1-6} alcoxycarbonil; R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} y R^{20} cada uno independientemente representan hidrógeno o C_{1-6} alquil; y r y s son ambos 2.

En una realización de la invención R^7 representa un sistema de anillos aromático o heteroaromático de 5 a 14 miembros (5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13- ó 14- miembros) opcionalmente sustituido por halógeno (por ejemplo fluoro, cloro, bromo o yodo), trifluorometil, hidroxil, carboxil, C_{1-6} , o C_{1-4} , o C_{1-2} alquil (opcionalmente sustituido por $-NR^{24}R^{25}$), C_{1-6} , o C_{1-4} , o C_{1-2} alcoxi (opcionalmente sustituido por $-NR^{26}R^{27}$), C_{1-6} , o C_{1-4} , o C_{1-2} alcoxycarbonil, $-NR^{28}R^{29}$, C_{1-6} , o C_{1-4} , o C_{1-2} alquilcarbonilamino, C_{1-6} , o C_{1-4} , o C_{1-2} alquilsulfonilamino, fenilsulfonilamino, $-C(O)NHR^{30}$, $-SO_2NHR^{33}$, C_{0-6} , o C_{0-4} , o C_{0-2} alquil- R^{34} , o fenil o anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros (cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por halógeno tal como fluoro, cloro, bromo o yodo, trifluorometil, hidroxil, C_{1-6} , o C_{1-4} , o C_{1-2} alquil, C_{1-6} , o C_{1-4} , o C_{1-2} alcoxi o $-NR^{35}R^{36}$).

Cuando R^7 representa un sistema de anillos heteroaromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido, el sistema de anillos comprende, por ejemplo, de 1 a 4 heteroátomos del anillo independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. De manera similar, si un sustituyente en R^7 representa un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, el anillo comprende de 1 a 4 heteroátomos del anillo independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre.

Los ejemplos de sistemas de anillos de 6 a 14 miembros aromáticos o heteroaromáticos que pueden ser usados, los cuales pueden ser monocíclicos o policíclicos (por ejemplo bicíclicos o tricíclicos) en los cuales los dos o más anillos son fusionados, incluyen uno o más (en cualquier combinación) de fenil, naftil, piridinil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, 1,3,5-triazinil, 1,2,4-triazinil, azepinil, oxepinil, tiepinil, indenil, benzofuranil, isobenzofuranil, benzotiofenil, indolil, isoindolil, bencimidazolil, indazolil, bencisoxazolil, benzoxazolil, benzotiazolil, quinolinil, isoquinolinil, quinazolinil, uinoxalinil y dibenzofuranil. Los sistemas de anillos preferidos incluyen fenil y naftil.

Los ejemplos de anillos heteroaromáticos de 5 a 6 miembros incluyen piridinil, triazolil y tetrazolil.

- 5 En una realización de la invención, R^7 representa un sistema de anillos aromático o heteroaromático de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido por halógeno (por ejemplo fluoro, cloro, bromo o yodo), trifluorometil, hidroxil, carboxil, C_{1-4} , o C_{1-2} alquil (opcionalmente sustituido por $-NR^{24}R^{25}$), C_{1-4} , o C_{1-2} alcoxi (opcionalmente sustituido por $-NR^{26}R^{27}$), C_{1-4} , o C_{1-2} alcoxicarbonil, $-NR^{28}R^{29}$, C_{1-4} , o C_{1-2} alquilcarbonilamino, C_{1-4} , o
- 10 C_{1-2} alquilsulfonilamino, fenilsulfonilamino, $-C(O)NHR^{30}$, $-SO_2NHR^{33}$, C_{0-4} o C_{0-2} alquil- R^{34} , fenil o un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros.

- En otra realización, R^7 representa un sistema de anillos aromático de 6 a 10 miembros insustituido u opcionalmente sustituido por uno o más (ej. uno, dos, tres o cuatro)
- 15 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno (por ejemplo fluoro, cloro, bromo o yodo), trifluorometil, hidroxil, carboxil, C_{1-4} , o C_{1-2} alquil (opcionalmente sustituido por al menos uno, por ejemplo uno o dos, $-NR^{24}R^{25}$), C_{1-4} , o C_{1-2} alcoxi (opcionalmente sustituido por al menos one, por ejemplo uno o dos, $-NR^{26}R^{27}$), C_{1-4} , o C_{1-2} alcoxicarbonil, $-NR^{28}R^{29}$, C_{1-4} , o C_{1-2} alquilcarbonilamino, C_{1-4} , o C_{1-2}
- 20 alquilsulfonilamino, fenilsulfonilamino, $-C(O)NHR^{30}$, $-SO_2NHR^{33}$, C_{0-4} o C_{0-2} alquil- R^{34} , fenil y un anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros.

- En aún otra realización, R^7 es un sistema de anillos aromático o heteroaromático de 6 a 10 miembros (tal como fenil, tienil, piridinil o pirimidinil) insustituido u opcionalmente
- 25 sustituido por uno o más (ej. uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno (por ejemplo fluoro, cloro, bromo o yodo), trifluorometil, hidroxil, carboxil, C_{1-4} alquil (opcionalmente sustituido por $-NR^{24}R^{25}$), C_{1-4} alcoxi (opcionalmente sustituido por $-NR^{26}R^{27}$), C_{1-4} alcoxicarbonil, $-NR^{28}R^{29}$, C_{1-4} alquilcarbonilamino, C_{1-4} alquilsulfonilamino, $-C(O)NHR^{30}$ o $-SO_2NHR^{33}$; y R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} y R^{33} son, independientemente, hidrógeno o C_{1-6} alquil.
- 30

En una realización adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^7 es tienil opcionalmente sustituido por halógeno (tal como cloro); o R^7 es fenil

opcionalmente sustituido por halógeno (tal como cloro o fluoro), C₁₋₄ alquil (tal como metil), C₁₋₄ alcoxi (tal como metoxi o etoxi), hidroxil, ciano, CO₂H o fenil.

En aún una realización adicional R⁷ es fenil opcionalmente sustituido por halógeno (por ejemplo por uno, dos o tres iguales o diferentes insustituido o sustituido) (tal como fluoro o cloro), C₁₋₄ alquil (tal como metil), hidroxil, ciano o C₁₋₄ alcoxi.

En una realización de la invención R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸ y R²⁹ cada uno independientemente representan hidrógeno o C₁₋₆, o C₁₋₄, o C₁₋₂ alquil. Deberá ser entendido que si hay más de un grupo -NR²⁴R²⁵, los grupos pueden ser iguales, o diferentes, uno de otro. Cometarios similares se aplican si hay más de un grupo -NR²⁶R²⁷.

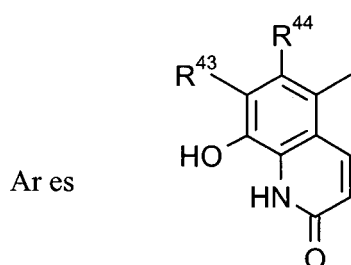
En una realización adicional de la invención R³⁰ representa hidrógeno; C₁₋₆, o C₁₋₄, o C₁₋₂ alquil; fenil-C₀₋₆, o C₀₋₄, o C₀₋₂ alquil (por ejemplo fenil o bencil); o C₂₋₆ o C₂₋₄ alquilen-NR³¹R³² y tanto R³¹ y R³² cada uno independientemente representan hidrógeno o C₁₋₆, o C₁₋₄, o C₁₋₂ alquil, o R³¹ y R³² junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros opcionalmente comprendiendo un heteroátomo del anillo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno tal como azetidil, pirrolidinil, piperidinil, piperazinil o morfolinil.

En una realización de la invención R³³ representa hidrógeno; C₁₋₆, o C₁₋₄, o C₁₋₂ alquil; fenil-C₀₋₆, o C₀₋₄, o C₀₋₂ alquil (por ejemplo fenil o bencil); o C₂₋₆ o C₂₋₄ alquilen-NR³⁷R³⁸ y tanto R³⁷ y R³⁸ cada uno independientemente representan hidrógeno o C₁₋₆, o C₁₋₄, o C₁₋₂ alquil, o R³⁷ y R³⁸ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros opcionalmente comprendiendo un heteroátomo del anillo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno tal como azetidil, pirrolidinil, piperidinil, piperazinil o morfolinil.

En otra realización de la invención R³⁴ representa un anillo que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros, saturado, por ejemplo un anillo que contiene uno o dos átomos de nitrógeno del anillo tal como hidantoína.

En una realización adicional de la invención R³⁵ y R³⁶ cada uno independientemente representan hidrógeno o C₁₋₆, o C₁₋₄, o C₁₋₂ alquil.

En una realización de la invención (tema de la condición definida aquí anteriormente),



k es 0 ó 1 (por ejemplo 0);

5 cada uno de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ representa hidrógeno;

A representa C(O) o CH₂ (por ejemplo A es C(O));

D representa oxígeno;

m es 1;

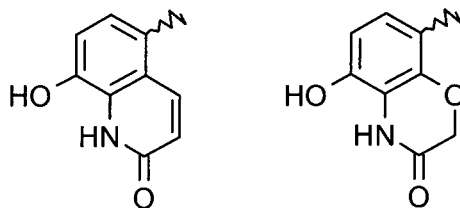
R^6 representa C₁₋₆ alquil;

10 R^7 representa un sistema de anillos aromático de 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno (el sistema de anillos es, por ejemplo, fenil; y R^7 es, por ejemplo, fenil insustituido).

En una realización adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula

15 (I) donde:

Ar es:



k es 0;

m es 1;

20 D es O o NH;

A es C(O);

R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son todos hidrógeno;

E es CH₂CH₂;

R⁶ es ciclopentil, ciclohexil, 4,4-difluorociclohexil, cicloheptil, o C₃₋₁₂ alquil α - o β -ramificado (por ejemplo CH(CH₃)₂, CH₂C(CH₃)₃, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH(CH₃)CH(CH₃)₂ o CH(CH₃)(CH₂)₄CH₃);

R⁷ es tienil opcionalmente sustituido por halógeno (tal como cloro); o R⁷ es fenil
 5 opcionalmente sustituido por halógeno (tal como cloro o fluoro), C₁₋₄ alquil (tal como metil), C₁₋₄ alcoxi (tal como metoxi o etoxi), hidroxil o ciano;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El sistema de anillos de R⁷ es opcionalmente sustituido y en un aspecto adicional de la
 10 invención el sistema de anillos es insustituido o mono- o di-sustituido.

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada es, por ejemplo, una sal de adición ácida tal como un hidrocloreto (por ejemplo un monohidrocloreto o un dihidrocloreto),
 hidrobromuro (por ejemplo un monohidrobromuro o un dihidrobromuro), trifluoroacetato
 15 (por ejemplo un mono-trifluoroacetato o un di-trifluoroacetato), sulfato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, lactato, citrato, piruvato, succinato, oxalato, metanosulfonato, *p*-toluenosulfonato, bisulfato, bencenosulfonato, etanosulfonato, malonato, xinafoato, ascorbato, oleato, nicotinato, sacarinato, adipato, formato, glicolato, L-lactato, D-lactato, aspartato, malato, L-tartrato, D-tartrato, estearato, 2-furoato, 3-furoato, napadisilato
 20 (naftaleno-1,5-disulfonato o naftaleno-1-(ácido sulfónico)-5-sulfonato), edisilato (etano-1,2-disulfonato o etano-1-(ácido sulfónico)-2-sulfonato), isetionato (2-hidroxi-etilsulfonato), 2-mesitilenosulfonato, 2-naftalenosulfonato, D-mandelato, L-mandelato, 2,5-diclorobencenosulfonato, cinamato o benzoato. En otro aspecto de la invención la estequiometría de la sal es, por ejemplo, una hemi-sal, o una mono- o di-sal.

25

Los ejemplos de compuestos de la fórmula (I) incluyen:

N-Butil-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)-3-fenetoxypropanamida;

N-ciclohexil-N-(2-(3-formamido-4-hidroxifenetilamino)etil)-3-(fenetilamino)propanamida;

30 N-ciclohexil-N-[2-({2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)etil]-N³-(2-feniletil)- β -alaninamida;

N-ciclohexil-N-(2-{[2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}etil)-N³-(2-feniletil)- β -alaninamida;

- N^3 -[2-(3-clorofenil)etil]-*N*-ciclohexil-*N*-[2-({2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]etil} amino)etil]- β -alaninamida;
- N*-ciclohexil- N^3 -[2-(3-fluorofenil)etil]-*N*-[2-({2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]etil} amino)etil]- β -alaninamida;
- 5 *N*-ciclohexil-*N*-[2-({2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]etil} amino)etil]- N^3 -[2-(3-metilfenil)etil]- β -alaninamida;
- N^3 -[2-(3-clorofenil)etil]-*N*-ciclohexil-*N*-[2-({2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil} amino)etil]- β -alaninamida;
- N*-ciclohexil- N^3 -[2-(3-fluorofenil)etil]-*N*-[2-({2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil} amino)etil]- β -alaninamida;
- 10 *N*-ciclohexil-*N*-[2-({2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil} amino)etil]- N^3 -[2-(3-metilfenil)etil]- β -alaninamida;
- 3-(3-Clorofenetilamino)-*N*-ciclohexil-*N*-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- 15 *N*-Ciclohexil-3-(3-fluorofenetilamino)-*N*-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- N*-ciclohexil-*N*-(2-({2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil} amino)etil)- N^3 -[2-(3-metilfenil)etil]- β -alaninamida;
- N*-(2,2-dimetilpropil)-*N*-[2-({2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]etil} amino)etil]- N^3 -(2-feniletel)- β -alaninamida;
- 20 *N*-(2,2-dimetilpropil)-*N*-[2-({2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil} amino)etil]- N^3 -(2-feniletel)- β -alaninamida;
- N*-(2,2-dimetilpropil)-*N*-(2-({2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil} amino)etil)- N^3 -(2-feniletel)- β -alaninamida;
- 25 N^3 -[2-(3-clorofenil)etil]-*N*-(2,2-dimetilpropil)-*N*-[2-({2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]etil} amino)etil]- β -alaninamida;
- N*-(2,2-dimetilpropil)- N^3 -[2-(3-fluorofenil)etil]-*N*-[2-({2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]etil} amino)etil]- β -alaninamida;
- N*-(2,2-dimetilpropil)-*N*-[2-({2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]etil} amino)etil]- N^3 -[2-(3-metilfenil)etil]- β -alaninamida;
- 30 N^3 -[2-(3-clorofenil)etil]-*N*-(2,2-dimetilpropil)-*N*-[2-({2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil} amino)etil]- β -alaninamida;

- N*-(2,2-dimetilpropil)-*N*³-[2-(3-fluorofenil)etil]-*N*-[2-({2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)etil]-β-alaninamida;
- N*-(2,2-dimetilpropil)-*N*-[2-({2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)etil]-*N*³-[2-(3-metilfenil)etil]-β-alaninamida;
- 5 *N*³-[2-(3-clorofenil)etil]-*N*-(2,2-dimetilpropil)-*N*-(2-{[2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida;
- N*-(2,2-dimetilpropil)-*N*³-[2-(3-fluorofenil)etil]-*N*-(2-{[2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}etil)-β-alaninamida;
- N*-(2,2-dimetilpropil)-*N*-(2-{[2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}etil)-*N*³-[2-(3-metilfenil)etil]-β-alaninamida;
- 10 *N*-ciclohexil-*N*-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(fenetilamino)propanamida;
- N*-ciclohexil-*N*-(2-{[2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-8-il)etil]amino}etil)-*N*³-(2-feniletil)-β-alaninamida;
- 15 *N*-(2,2-dimetilpropil)-*N*-(2-{[2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-8-il)etil]amino}etil)-*N*³-(2-feniletil)-β-alaninamida; o,
- N*-(2,2-dimetilpropil)-*N*-(2-{[2-(6-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-8-il)etil]amino}etil)-*N*³-(2-feniletil)-β-alaninamida;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

Cada compuesto individual de los Ejemplos, los cuales pueden estar en forma de una base libre (en el caso donde el Ejemplo es una sal).

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) el cual es:

- 25 *N*-Butil-*N*-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)-3-fenetoxipropanamida;
- N*-Ciclohexil-*N*-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)-3-fenetoxipropanamida;
- 30 3-(3-Clorofenetilamino)-*N*-cicloheptil-*N*-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- 3-(4-Clorofenetilamino)-*N*-cicloheptil-*N*-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;

- N-Cicloheptil-3-(3-fluorofenetilamino)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- N-Cicloheptil-3-(4-fluorofenetilamino)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- 5 N-Cicloheptil-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)-3-(fenetilamino)propanamida;
- N-Cicloheptil-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)-3-(3-metilfenetilamino)propanamida;
- (S)-N-Cicloheptil-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)-
- 10 3-(2-fenilpropilamino)propanamida;
- N-Cicloheptil-3-(3,5-difluorofenetilamino)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- N-Cicloheptil-3-(3-etoxifenetilamino)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- 15 3-(2-(Bifenil-3-il)etilamino)-N-cicloheptil-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- 3-(3-Clorofenetilamino)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- 3-(4-Clorofenetilamino)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- 20 5-il)etilamino)etil)propanamida;
- N-Ciclohexil-3-(3,5-difluorofenetilamino)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- N-Ciclohexil-3-(3,4-difluorofenetilamino)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- 25 N-Ciclohexil-3-(2,5-difluorofenetilamino)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- N-Ciclohexil-3-(2,3-difluorofenetilamino)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- N-Ciclohexil-3-(3-fluorofenetilamino)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- 30 dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- N-Ciclohexil-3-(3-fluorofenetilamino)-N-(2-(2-(7-hidroxi-2-oxoindolin-4-il)etilamino)etil)propanamida;
- N-Ciclohexil-N-(2-(3-formamido-4-hidroxifenetilamino)etil)-3-(fenetilamino)propanamida;

- N-Ciclohexil-N-(2-(3,4-dihidroxifenetilamino)etil)-3-(fenetilamino)propanamida;
N-Ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(fenetilamino)propanamida;
N-Cicloheptil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(fenetilamino)propanamida;
5 (R)-N-(Hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(fenetilamino)propanamida;
N-Cicloheptil-3-(3,4-diclorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
10 3-(3-Clorofenetilamino)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
3-(2-Clorofenetilamino)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
N-Ciclohexil-3-(2,3-diclorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
15 N-Ciclohexil-3-(3,4-diclorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
N-Ciclohexil-3-(2,4-diclorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
20 3-(4-Clorofenetilamino)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
N-Ciclohexil-3-(2-fluoro-5-metilfenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
3-(5-Cloro-2-fluorofenetilamino)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
25 N-Ciclohexil-3-(3,5-difluorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
N-Ciclohexil-3-(2,3-difluorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
30 3-(3-Cloro-4-fluorofenetilamino)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
N-Ciclohexil-3-(2,5-difluorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

- 3-(3-Cloro-2-fluorofenetilamino)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- N-Ciclohexil-3-(4-fluoro-3-metilfenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- 5 3-(3-Cloro-5-fluorofenetilamino)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- N-Ciclohexil-3-(3,4-difluorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- Ácido 4-(2-(3-(ciclohexil(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)amino)-3-oxopropilamino)etil)benzoico;
- 10 (R)-3-(3-Clorofenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- (R)-3-(4-Clorofenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- 15 (R)-3-(2-Clorofenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- (R)-3-(4-Fluoro-3-metilfenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- (R)-3-(3-Cloro-4-fluorofenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- 20 (R)-3-(2-(5-Clorotiophen-2-il)etilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- (R)-3-(3-Cloro-5-fluorofenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- 25 (R)-3-(3,5-Difluorofenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- (R)-3-(3,4-Difluorofenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- (R)-3-(2,3-Difluorofenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- 30 (R)-3-(2,5-Difluorofenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- (R)-3-(3,4-Diclorofenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

- (R)-3-(2-Fluoro-5-metilfenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- (R)-3-(5-Fluoro-2-metilfenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- 5 (R)-N-sec-Butil-3-(3,4-diclorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- (R)-3-(3,4-Diclorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-N-(3-metilbutan-2-il)propanamida;
- (R)-N-(Heptan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(fenetilamino)propanamida;
- 10 (R)-N-(1-Ciclohexiletil)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(fenetilamino)propanamida;
- N-Cicloheptil-3-(4-fluoro-3-metilfenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- 15 3-(4-Clorofenetilamino)-N-cicloheptil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- N-Cicloheptil-3-(2,5-difluorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- N-Cicloheptil-3-(3,5-difluorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- 20 3-(3-Cloro-5-fluorofenetilamino)-N-cicloheptil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- N-Cicloheptil-3-(3,4-difluorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- 25 3-(3-Clorofenetilamino)-N-cicloheptil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- N-Cicloheptil-3-(3-fluorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- N-Ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-fenetoxipropanamida;
- 30 N-Ciclohexil-3-(4-fluorofenetoxi)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- N-Ciclohexil-3-(3-fluorofenetoxi)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;

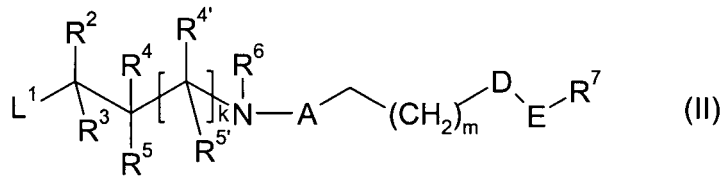
- N-Ciclohexil-3-(2-fluorofenetoxi)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- N-Ciclohexil-3-(3-fluorofenetoxi)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- 5 N-Ciclohexil-3-(4-fluorofenetoxi)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- N-Ciclohexil-3-(2-fluorofenetoxi)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- 3-(3-Clorofenetoxi)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- 10 N-Ciclohexil-3-(3,5-difluorofenetoxi)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- (R)-N-sec-Butil-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)-3-fenetoxipropanamida;
- 15 (R)-N-(2-(2-(8-Hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)-N-(3-metilbutan-2-il)-3-fenetoxipropanamida;
- N-Cicloheptil-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)-3-fenetoxipropanamida;
- N-(2-(2-(8-Hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)-N-isopropil-3-fenetoxipropanamida;
- 20 (R)-N-(Hexan-2-il)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)-3-fenetoxipropanamida;
- N-(2-(2-(8-Hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)-N-neopentil-3-fenetoxipropanamida;
- 25 N-Ciclohexil-3-(2,4-difluorofenetoxi)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- N-Ciclohexil-3-(2,3-difluorofenetoxi)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- N-Ciclohexil-3-(3,4-difluorofenetoxi)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- 30 N-Ciclohexil-3-(2,6-difluorofenetoxi)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- N-Ciclohexil-3-(2,5-difluorofenetoxi)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;

- N-ciclohexil-3-(2,4-difluorofenetoxi)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- N-Ciclohexil-3-(3,4-difluorofenetoxi)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- 5 N-Ciclohexil-3-(2,3-difluorofenetoxi)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- 3-(2-Clorofenetoxi)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- 3-(4-Clorofenetoxi)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- 10 N-Cicloheptil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-fenetoxipropanamida;
- N-Cicloheptil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(2-(pyridin-2-il)etoxi)propanamida;
- 15 N-(2-(2-(5-Hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-N-isopropil-3-fenetoxipropanamida;
- (R)-N-(2-(2-(5-Hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-N-(3-metilbutan-2-il)-3-fenetoxipropanamida;
- N-Ciclopentil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-fenetoxipropanamida;
- 20 N-(2-(2-(5-Hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-N-neopentil-3-fenetoxipropanamida;
- 3-(3-Clorofenetoxi)-N-(2-(dietilamino)etil)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida; o,
- 25 3-(3-clorofenetoxi)-N-(2-(dietilamino)etil)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

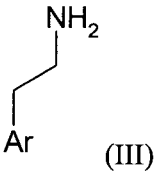
La presente invención además proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente el cual comprende,

30

(a) reaccionar un compuesto de la fórmula (II)

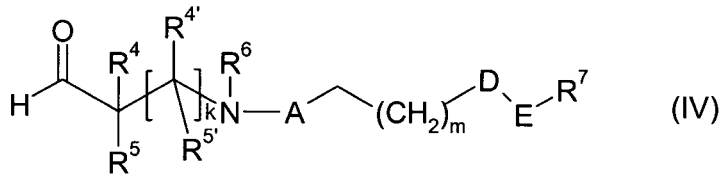


donde L¹ representa un grupo de salida (por ejemplo cloro, bromo, yodo, metanosulfonato o *para*-toluenosulfonato) y k, R², R³, R⁴, R⁵, R^{4'}, R^{5'}, R⁶, R⁷, A, D, E y m son como se definió en la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula (III) o una sal adecuada del mismo (por ejemplo sal de hidrobromuro o hidrocloreuro)



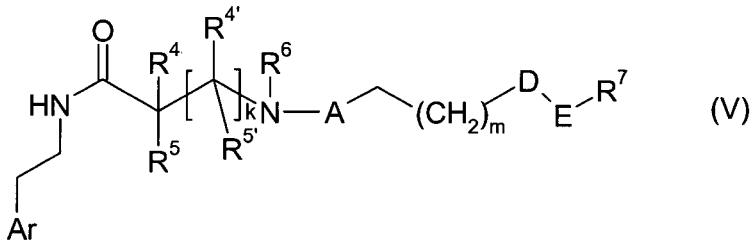
donde Ar es como se definió en la fórmula (I), en presencia de una base (por ejemplo carbonato de potasio, trietilamina o diisopropiletilamina); o

- 10 (b) cuando R² y R³ cada uno representan hidrógeno, reaccionar un compuesto de la fórmula (IV)



donde k, R⁴, R⁵, R^{4'}, R^{5'}, R⁶, R⁷, A, D, m y E son como se definió en la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula (III) o una sal adecuada del mismo como se definió en (a) anteriormente en presencia de un agente reductor adecuado (por ejemplo cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, o hidrógeno en presencia de un catalizador de óxido de paladio o paladio sobre carbono); o

- 15 (c) cuando R² y R³ cada uno representan hidrógeno, contactar un compuesto de la fórmula (V)



donde k , Ar , R^4 , R^5 , $R^{4'}$, $R^{5'}$, R^6 , R^7 , A , D , m y E son como se definió en la fórmula (I) con un agente reductor adecuado (por ejemplo complejo de hidruro de litio aluminio o borano tetrahidrofurano);

5 y opcionalmente después de (a), (b) o (c) llevar a cabo uno o más de lo siguiente:

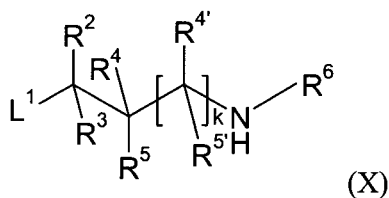
- a) convertir el compuesto obtenido en un compuesto adicional de la invención
- b) formar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

En el proceso (a), la reacción puede convenientemente ser llevada a cabo en un solvente
10 orgánico tal como *N,N*-dimetilformamida, etanol, *n*-butanol o dimetil sulfóxido, a una temperatura, por ejemplo, en el rango desde 50 a 140°C.

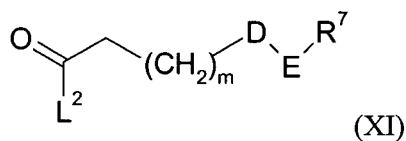
En el proceso (b), la reacción puede convenientemente ser llevada a cabo en un solvente
orgánico tal como metanol, etanol, diclorometano, ácido acético, *N*-Metil-2-pirrolidinona
15 o *N,N*-dimetilformamida conteniendo hasta 10%p de agua y ácido acético.

En el proceso (c), la reacción puede convenientemente ser llevada a cabo en un solvente
orgánico tal como tetrahidrofurano, a una temperatura, por ejemplo, en el rango desde 0 a
20 60°C.

Los compuestos de la fórmula (II) en la cual A representa carbonil pueden ser preparados
reaccionando un compuesto de la fórmula (X)



donde L^1 , k , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , $R^{4'}$, $R^{5'}$ y R^6 son como se definió en la fórmula (II), con un
25 compuesto de la fórmula (XI)



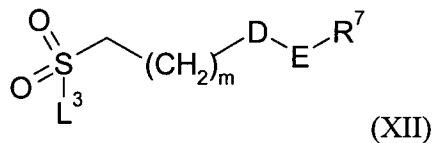
donde L^2 representa un grupo de salida (tal como hidroxil o halógeno, por ejemplo cloro) y
 m , E , D y R^7 son como se definió en la fórmula (II).

Cuando L^2 representa hidroxil, la reacción es convenientemente llevada a cabo en presencia de un reactivo de activación, por ejemplo, carbonildiimidazol, 2,4,6-tripropil-1,3,5-trioxa-2,4,6-trifosorinan-2,4,6-trióxido o O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluroniohexafluorofosfato (HATU), en un solvente orgánico, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida o diclorometano, a una temperatura, por ejemplo en el rango desde 0 a 60°C, con una base adecuada, si se requiere, por ejemplo trietilamina o diisopropiletilamina.

Cuando L^2 representa cloro, la reacción es convenientemente llevada a cabo en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina en un solvente orgánico, por ejemplo, diclorometano o tetrahidrofurano a una temperatura, por ejemplo, en el rango desde 0 a 25°C. Como alternativa, cuando L^2 representa cloro, la reacción puede ser llevada a cabo bajo condiciones bifásicas, usando un solvente orgánico que es inmisible en agua, tal como diclorometano, en presencia de una solución acuosa de una base, por ejemplo hidrógeno carbonato de sodio.

Los compuestos de la fórmula (II) en los cuales A representa metileno pueden ser preparados contactando un compuesto correspondiente de la fórmula (II) en la cual A representa carbonil con un agente reductor, por ejemplo, complejo de hidruro de litio aluminio o borano tetrahidrofurano en un solvente orgánico, por ejemplo, tetrahidrofurano a una temperatura, por ejemplo en el rango desde 0 a 60°C.

Los compuestos de la fórmula (II) en la cual A representa sulfonil pueden ser preparados reaccionando un compuesto de la fórmula (X) como se definió anteriormente con un compuesto de la fórmula (XII)

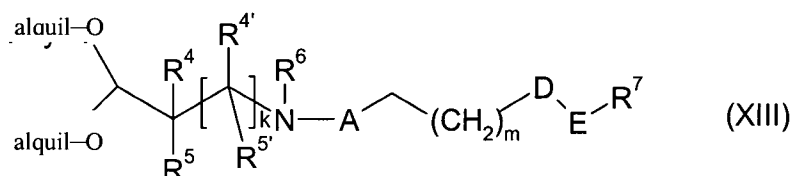


donde L^3 representa un grupo de salida (por ejemplo halógeno) y m, E, D y R^7 son como se definió en la fórmula (II). La reacción puede ser llevada a cabo en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina en un solvente orgánico, por ejemplo, diclorometano o tetrahidrofurano a una temperatura, por ejemplo, en el rango desde 0 a 25°C.

Los compuestos de la fórmula (III) pueden ser preparados por procesos que son descritos en la literatura y que serán familiares para aquellos versados en el arte, por ejemplo *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 1803. Como alternativa, los compuestos de la fórmula (III) pueden ser preparados usando o adaptando los métodos descritos en los Ejemplos a continuación.

5

Los compuestos de la fórmula (IV) pueden ser preparados tratando un compuesto de la fórmula (XIII)

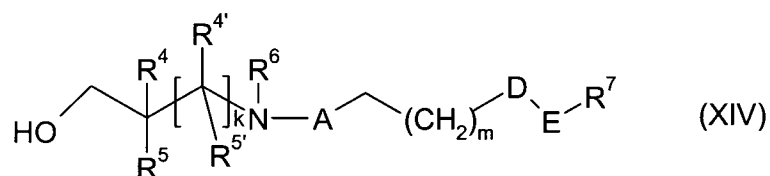


en la cual k , R^4 , R^5 , $\text{R}^{4'}$, $\text{R}^{5'}$, R^6 , R^7 , A, D, m y E son como se definió en la fórmula (IV), con un ácido fuerte tal como ácido clorhídrico concentrado o ácido *para*-toluenosulfónico en un solvente orgánico tal como 1,4-dioxano, acetona o diclorometano a una temperatura, por ejemplo, de 25°C.

10

Los compuestos de la fórmula (IV) pueden como alternativa ser preparados oxidando un compuesto de la fórmula (XIV)

15



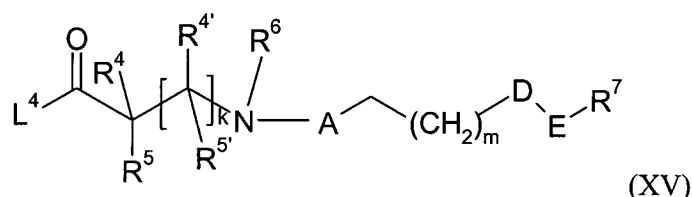
donde k , R^4 , R^5 , $\text{R}^{4'}$, $\text{R}^{5'}$, R^6 , R^7 , A, D, m y E son como se definió en la fórmula (IV), con un agente oxidante, por ejemplo piridinio cloro cromato o periodinano Dess-Martin en un solvente orgánico, por ejemplo, diclorometano a una temperatura, por ejemplo, de 25°C.

Otros procedimientos oxidativos también pueden ser empleados como es conocido por las personas versadas en el arte, por ejemplo, la oxidación de Swern la que es esbozada en la Síntesis, **1981**, 3, 165.

20

Los compuestos de la fórmula (V) pueden ser preparados reaccionando un compuesto de la fórmula (XV)

25



donde L^4 representa un grupo de salida (por ejemplo cloro o hidroxil) y k , R^4 , R^5 , $R^{4'}$, R^5' , R^6 , R^7 , A , D , m y E son como se definió en la fórmula (V), con un compuesto de la fórmula (III) o una sal adecuada del mismo como se definió anteriormente.

5

Cuando L^4 representa cloro, la reacción es convenientemente llevada a cabo en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina en un solvente orgánico, por ejemplo, diclorometano a una temperatura, por ejemplo, en el rango desde 0 a 25°C. Como alternativa, cuando L^4 representa cloro, la reacción puede ser llevada a cabo bajo

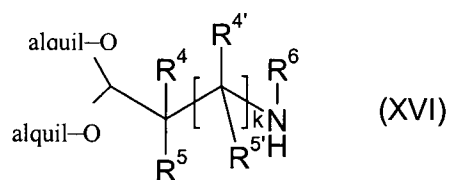
condiciones bifásicas, usando un solvente orgánico que es inmiscible en agua, tal como diclorometano, en presencia de una solución acuosa de una base, por ejemplo hidrógeno carbonato de sodio.

10

Cuando L^4 representa hidroxil, la reacción es convenientemente llevada a cabo en presencia de un reactivo de activación, por ejemplo, carbonildiimidazol, 2,4,6-tripropil-1,3,5-trioxa-2,4,6-trifosorinan-2,4,6-trióxido o O-(7-azabenzotriazol-1-il)- N,N,N',N' -tetrametiluroniohexafluorofosfato (HATU), en un solvente orgánico, por ejemplo, N,N -dimetilformamida o diclorometano, a una temperatura, por ejemplo en el rango desde 0 a 60°C, con una base adecuada, si se requiere, por ejemplo trietilamina o diisopropiletilamina.

20

Los compuestos de la fórmula (XIII) en la cual A representa carbonil pueden ser preparados reaccionando un compuesto de la fórmula (XVI)

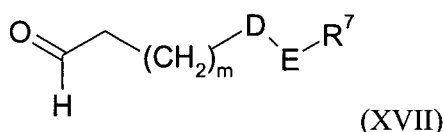


donde k , R^4 , R^5 , $R^{4'}$, R^5' y R^6 son como se definió en la fórmula (XIII), con un compuesto de la fórmula (XI) como se definió anteriormente.

25

Los compuestos de la fórmula (XIII) en la cual A representa sulfonil pueden ser preparados reaccionando un compuesto de la fórmula (XVI) como se definió anteriormente con un compuesto de la fórmula (XII) como se definió anteriormente, por ejemplo en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropiletilamina en un solvente orgánico tal como diclorometano o tetrahidrofurano a una temperatura, por ejemplo, en el rango desde 0 a 25°C.

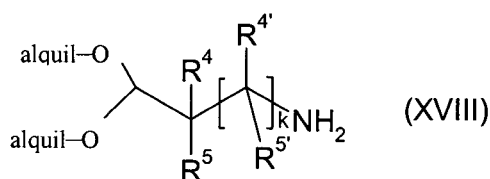
Los compuestos de la fórmula (XIII) en la cual A representa metileno pueden ser preparados reaccionando un compuesto de la fórmula (XVI) como se definió anteriormente con un compuesto de la fórmula (XVII)



donde m, E, D y R⁷ son como se definió en la fórmula (XIII), en presencia de un agente reductor, por ejemplo, cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio en un solvente orgánico, por ejemplo, metanol, etanol, diclorometano o *N,N*-dimetilformamida conteniendo, por ejemplo, 0–10%p agua. La reacción también pudiera ser realizada en un solvente orgánico, por ejemplo, etanol, ácido acético o metanol (o una combinación de ambos) bajo una atmósfera de gas hidrógeno con un catalizador adecuado, por ejemplo, 5–10%p paladio sobre carbono u óxido de platino.

Los compuestos de la fórmula (XIV) y (XV) pueden ser preparados por procesos similares a aquellos descritos para la preparación de los compuestos de la fórmula (XIII).

Los compuestos de la fórmula (XVI) pueden ser preparados reaccionando un compuesto de la fórmula (XVIII)



donde k, R⁴, R⁵, R^{4'} and R^{5'} son como se definió en la fórmula (XVI), con un compuesto de la fórmula (XIX), R⁶-CHO, donde R⁶ es como se definió en la fórmula (XVI), en presencia de un agente reductor, por ejemplo, cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio en un solvente orgánico, por ejemplo, metanol, etanol, diclorometano o *N,N*-

dimetilformamida conteniendo, por ejemplo, 0–10%p agua. La reacción también puede ser realizada en un solvente orgánico, por ejemplo, etanol, ácido acético o metanol (o una combinación de ambos) bajo una atmósfera de gas hidrógeno con un catalizador adecuado, por ejemplo, 5–10%p paladio sobre carbono u óxido de platino.

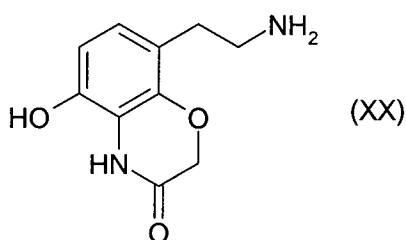
5

Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser convertidos en otros compuestos de la fórmula (I) usando procedimientos estándares.

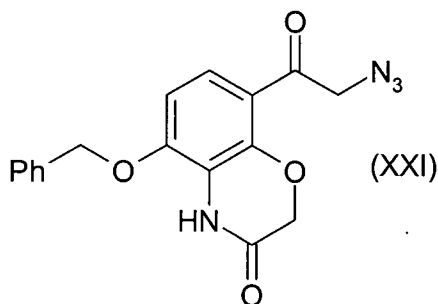
Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (I) en la cual R^{10} representa un sistema de anillos de 3 a 12 miembros (por ejemplo piperidinil) sustituido por un grupo sustituyente C_{1-6} alcóxicarbonil pueden ser convertidos a los compuestos correspondientes en los cuales el sistema de anillos es insustituido mediante el tratamiento del primero con, por ejemplo, ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno anhidro, en un solvente orgánico tal como diclorometano o 1,4-dioxano a una temperatura, por ejemplo, en el rango desde 15 a 30°C.

15

La invención proporciona además un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (XX) (como una sal):



el proceso comprendiendo reducir un compuesto de la fórmula (XXI):



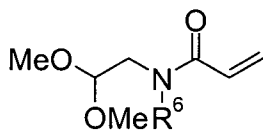
20

con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio adecuado (tal como paladio sobre carbono) en un medio acuoso y en presencia de un ácido fuerte adecuado (tal como ácido clorhídrico). El proceso es ventajoso porque permite que el compuesto de la fórmula (XX) sea preparado por reducción de tres grupos (azida, cetona y desprotección) del compuesto

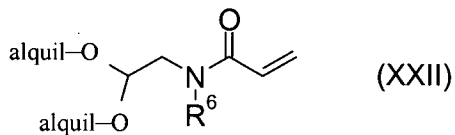
de la fórmula (XXI) en un recipiente. La preparación de un compuesto de la fórmula (XXI) es presentada en la Ruta A.

Las Rutas B, C, D y E muestran todas la preparación de los compuestos de la fórmula (I) donde R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son todos hidrógeno, k es 0, m es 1, A es C(O), y E es CH₂CH₂. Las Rutas pueden ser adaptadas usando métodos de la literatura para obtener los compuestos de la fórmula (I) donde estas variables son diferentes de los valores acabados de citar. En las Rutas B y C la variable D es NH, en la Ruta D la variable D es NH o O, mientras que en la Ruta E la variable D es O. En estas Rutas NMP es N-metil-2-pirrolidinona, PG es un Grupo de Protección, y LG es un grupo de salida.

La Ruta D comienza con la preparación de un compuesto amida:



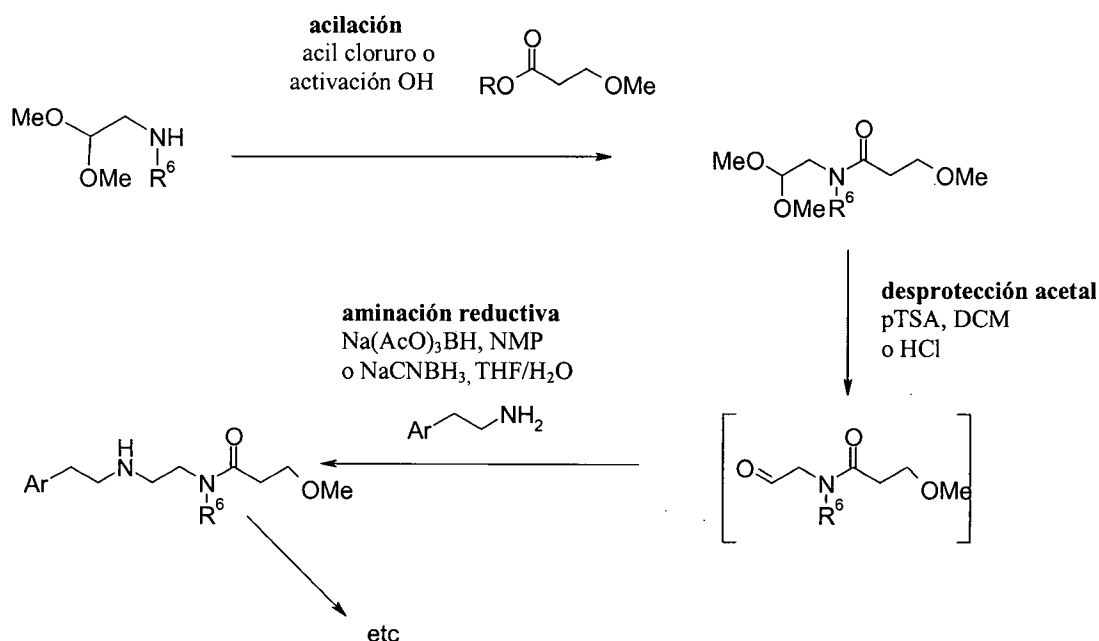
y este compuesto utiliza un grupo alquenil tanto como un Grupo de Protección y como un sinton después en el proceso. No hay precedentes en la literatura para un producto intermedio de este tipo y por lo tanto en otro aspecto la presente invención proporciona un producto intermedio de la fórmula (XXII):



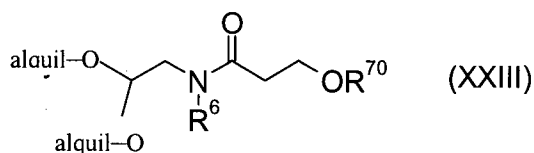
donde R^6 es como se definió anteriormente; y el alquil es, por ejemplo, C₁₋₁₀ alquil.

Puede ser observado que el proceso al inicio de la Ruta D puede ser adaptado de la siguiente forma:

58



y por lo tanto en un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (XXIII):



donde R^6 es como se definió anteriormente; R^{70} es C_{1-6} alquil; y el alquil es, por ejemplo, C_{1-10} alquil.

Será apreciado por aquellos versados en el arte que en el proceso de la presente invención algunos grupos funcionales tales como los grupos hidroxil o amino en los reactivos pueden necesitar ser protegidos por Grupos de Protección. Así, la preparación de los compuestos de la fórmula (I) puede incluir, en una etapa apropiada, la eliminación de uno o más Grupos de Protección.

La protección y desprotección de grupos funcionales es descrito en 'Protective Groups in Organic Chemistry', editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) y 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3^{ra} edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

Los compuestos de la fórmula (I) anterior pueden ser convertidos a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo como se describió anteriormente, tal

como una sal de adición ácida la cual es un hidrocloreuro, hidrobromuro, trifluoroacetato, sulfato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, lactato, citrato, piruvato, succinato, oxalato, metanosulfonato o *p*-toluenosulfonato.

- 5 Los compuestos de la fórmula (I) son capaces de existir en formas estereoisoméricas. Será entendido que la invención abarca el uso de todos los isómeros geométricos y ópticos (incluyendo los atropisómeros) de los compuestos de la fórmula (I) y mezclas de los mismos incluyendo los racematos. El uso de tautómeros y mezclas de los mismos también forman un aspecto de la presente invención. Las formas enantioméricamente puras son
- 10 particularmente deseadas. Cuando está en forma cristalina sólida un compuesto de la fórmula (I) puede estar en forma de un co-cristal con otra entidad química y la invención abarca todos esos co-cristales.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser usados en el tratamiento de:

1. tracto respiratorio: enfermedades obstructivas de las vías respiratorias que incluyen: asma, incluyendo bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por el ejercicio, inducida por fármacos (incluyendo la inducida por aspirina y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID por sus siglas en inglés)) y el asma inducida por el
- 20 polvo, tanto intermitente como persistente y de todo tipo de severidad, y otros causantes de hiperrespuesta de las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD por sus siglas en inglés); bronquitis, incluyendo bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema; bronquiectasia; fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón del granjero y enfermedades relacionadas; neumonía por hipersensibilidad; fibrosis pulmonar, incluyendo
- 25 alveolitis criptogénica fibrosa, neumonía idiopática intersticial, complicaciones debidas al tratamiento antineoplásico de fibrosis e infección crónica, incluyendo tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones fúngicas; complicaciones debidas a transplantes de pulmón; vasculitis y afecciones trombóticas de la vasculatura pulmonar, e hipertensión pulmonar; actividad antitusiva incluyendo el tratamiento de tos crónica asociada a
- 30 enfermedades inflamatorias y secretoras de las vías respiratorias, y tos iatrogénica; rinitis aguda y crónica, incluyendo rinitis medicamentosa y rinitis vasomotora; rinitis perenne y estacional incluyendo nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección viral aguda incluyendo resfriado común, e infección debida al virus sinticial respiratorio, influenza,

coronavirus (incluyendo el síndrome respiratorio agudo severo (SARS por sus siglas en inglés)) y adenovirus;

2. hueso y articulaciones: artritis asociada con o incluyendo la osteoartritis/osteoartrosis, tanto primarias como secundarias, por ejemplo, displasia congénita de cadera; espondilitis cervical y lumbar, y dolor lumbar y de cuello; osteoporosis; artritis reumatoide y la enfermedad de Still; espondiloartropatías seronegativas incluyendo la espondilitis anquilosante, la artritis psoriásica, la artritis reactiva y la espondartropatía no diferenciada; artritis séptica y otras artropatías y trastornos óseos relacionados con infecciones, como la tuberculosis, incluyendo la enfermedad de Potts y el síndrome de Poncet; sinovitis inducida por cristal aguda y crónica incluyendo la gota úrica, enfermedad por deposición de pirofosfato de calcio, inflamación sinovial y bursal del tendón relacionada con apatita de calcio; enfermedad de Behcet; síndrome de Sjogren primario y secundario; la esclerosis sistémica y la esclerodermia limitada; lupus eritematoso sistémico; enfermedad mixta del tejido conectivo, y enfermedad no diferenciada del tejido conectivo; miopatías inflamatorias incluyendo dermatomiositis y polimiositis; polimalgia reumática; artritis juvenil incluyendo artritis inflamatoria idiopática de cualquier distribución articular y síndromes asociados, y la fiebre reumática y sus complicaciones sistémicas; vasculitis incluyendo arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, síndrome de Churg–Strauss, poliarteritis nodosa, poliarteritis microscópica, y vasculitis asociada con infección viral, reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas, y paraproteínas; dolor lumbar, fiebre Mediterránea Familiar, síndrome de Muckle–Wells, y Fiebre Hiberniana Familiar, enfermedad de Kikuchi; artalgias, tendinitis, y miopatías inducidas por fármacos.
3. dolor y remodelación del tejido conectivo de los trastornos músculo esqueléticos originados por lesión [por ejemplo, lesiones deportivas] o enfermedad: artritis (por ejemplo, artritis reumatoide, osteoartritis, gota o artropatía por cristales), otra enfermedad articular (como degeneración de disco intervertebral o degeneración de la articulación temporomandibular), enfermedad de remodelación ósea (como osteoporosis, enfermedad de Paget u osteonecrosis), policondritis, esclerodermia, trastorno mixto del tejido conjuntivo, espondiloartropatías o periodontopatía (como periodontitis);
4. piel: psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis eccematosas, y reacciones de hipersensibilidad retardada; fitodermatitis y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroatrófico, piodermia gangrenosa, sarcoide cutáneo, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermolísis ampollar, urticaria, angioedema, vasculitides, eritemas tóxicos, eosinofilias

- cutáneas, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infecciosa como no infecciosa; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de piel no melánico y otras lesiones displásicas; trastornos inducidos por fármacos incluida en erupciones fijas por fármacos;
- 5 5. ojos: blefaritis; conjuntivitis, incluida la conjuntivitis alérgica perenne y primaveral; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; trastornos autoinmunitarios, degenerativos o inflamatorios que afectan la retina; oftalmitis incluida la oftalmitis simpática; sarcoidosis; infecciones incluidas las virales, micóticas y bacterianas;
6. aparato digestivo: glositis, gingivitis, periodontitis; esofagitis, incluyendo reflujo;
- 10 gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis (incluyendo colitis ulcerosa, colitis microscópica y colitis indeterminada) proctitis, prurito anal, enfermedad celíaca enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino irritable, diarrea no inflamatoria, y alergias alimentarias que pueden producir otros efectos aparte de los intestinales (por ejemplo, migraña, rinitis o eccema);
- 15 7. abdominal: hepatitis, incluidas la autoinmunitaria, alcohólica y viral; fibrosis y cirrosis del hígado; colecistitis y pancreatitis tanto aguda como crónica;
8. genitourinario: nefritis incluida intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis incluida la cistitis aguda y crónica (intersticial) y úlcera de Hunner; uretritis aguda y crónica, prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvo-vaginitis; enfermedad de
- 20 Peyronie; disfunción eréctil (tanto masculina como femenina);
9. rechazo de aloinjerto: agudo y crónico después de, por ejemplo, trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea o después de la transfusión sanguínea; o enfermedad crónica del injerto contra el receptor;
10. SNC: enfermedad de Alzheimer y otros trastornos que causan demencia incluidos CJD
- 25 (Creutzfeldt-Jakob) y nvCJD (nueva variante de Creutzfeldt-Jakob); amiloidosis; esclerosis múltiple y otros síndromes desmielinizantes; aterosclerosis cerebral y vasculitis; arteritis temporal; miastenia grave; dolor agudo y crónico (agudo, intermitente o persistente, ya sea de origen central o periférico) incluido dolor visceral, cefalea, migraña, neuralgia del trigémino, dolor facial atípico, dolor óseo y articular, dolor que surge de la invasión del
- 30 cáncer y tumoral, síndromes de dolor neuropático incluidos dolor diabético, posherpético y neuropatías asociadas con VIH; neurosarcoidosis; complicaciones del sistema nervioso central y periférico de procesos malignos, infecciosos o autoinmunitarios;
11. otros trastornos autoinmunitarios y alérgicos incluidos tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura

trombocitopénica idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper-IgE, síndrome antifosfolipídico;

12. otros trastornos con un componente inflamatorio o inmunológico; incluidos síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), lepra, síndrome de Sezary y síndromes

5 paraneoplásicos;

13. cardiovascular: aterosclerosis, que afecta a la circulación coronaria y periférica; pericarditis; miocarditis, cardiomiopatías inflamatorias y autoinmunitarias incluida sarcoidosis miocárdica; lesiones por reperfusión e isquemia; endocarditis, valvulitis y aortitis incluidas las infecciosas (por ejemplo sifilíticas); vasculitis; trastornos de las venas proximales y periféricas incluidas flebitis y trombosis, incluida la trombosis de venas profundas y las complicaciones de venas varicosas;

14. oncología: tratamiento de cánceres comunes incluidos de próstata, de mama, de pulmón, de ovario, pancreático, de intestino y colon, de estómago, tumores de piel y cerebro y neoplasias que afectan la médula ósea (incluidas las leucemias) y sistemas linfoproliferativos, como linfoma de Hodgkin y no hodgkiniano; incluyendo la prevención y el tratamiento de metástasis y tumores recurrentes, y síndromes paraneoplásicos.

De esta forma, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este como el definido aquí anteriormente para su uso en

20 terapia.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este como el definido aquí anteriormente en la fabricación de un medicamento para su uso en terapia.

25

En el contexto de la presente descripción, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que existan indicaciones específicas en sentido contrario. Los términos "terapéuticamente" y "terapéutico" deben interpretarse en consecuencia.

30 La profilaxis se espera que sea particularmente pertinente para el tratamiento de personas que han sufrido un episodio previo de, o son de otra manera consideradas de mayor riesgo a, la enfermedad o afección en cuestión. Las personas con riesgo de desarrollar una enfermedad o afección particular generalmente incluyen aquellos que tienen una historia familiar de la enfermedad o afección, o aquellos que han sido identificados mediante

tamizado o pruebas genéticas como particularmente susceptibles de desarrollar la enfermedad o afección.

La invención también proporciona además un método para tratar, o reducir el riesgo de,
5 una enfermedad o afección inflamatoria (incluyendo una enfermedad o afección de las vías respiratorias obstructiva reversible) que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este como el definido aquí anteriormente.

10 En particular, los compuestos de esta invención pueden ser usados en el tratamiento del síndrome disneico del adulto (ARDS), enfisema pulmonar, bronquitis, bronquiectasias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), asma y rinitis.

Para los usos terapéuticos antes mencionados la dosificación administrada, por supuesto,
15 variará con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. Por ejemplo, la dosificación diaria del compuesto de la invención, si se inhala, puede estar en el rango desde 0.05 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g/kg}$) hasta 100 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g/kg}$). Por otra parte, si el compuesto es administrado oralmente, entonces la dosificación diaria del compuesto de
20 la invención puede estar en el rango desde 0.01 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g/kg}$) hasta 100 miligramos por kilogramo de peso corporal (mg/kg).

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de estos pueden ser utilizados por sí solos, pero por lo general se administran en forma de una composición
25 farmacéutica en la cual los compuestos de fórmula (I) /sal (ingrediente activo) se encuentran en asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Procedimientos convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas son descritos en, por ejemplo, "Pharmaceuticals – The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

30

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica preferiblemente comprenderá de 0.05 a 99% p (porcentaje en peso), más preferiblemente de 0.05 a 80% p, aún más preferiblemente de 0.10 a 70% p, y aún más preferiblemente de 0.10 a 50% p, del ingrediente activo, todos los porcentajes por peso se basan en la composición total.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como el definido aquí anteriormente, en asociación con un adyuvante, diluyente o portador
5 farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona aún adicionalmente un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de la invención que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como el definido aquí
10 anteriormente con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser administradas tópicamente (por ejemplo, a la piel o al pulmón y/o vías respiratorias) en forma de, por ejemplo, cremas, soluciones, suspensiones, aerosoles de heptafluoroalcano (HFA) y formulaciones de polvo seco, por
15 ejemplo, formulaciones en el dispositivo inhalador conocido como Turbuhaler®; o sistémicamente, por ejemplo por administración oral en forma de tabletas, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos; o por administración parenteral en forma de soluciones o suspensiones; o por administración subcutánea; o por administración rectal en forma de supositorios; o transdérmicamente.

20 Las formulaciones de polvo seco y los aerosoles de HFA presurizados de los compuestos de la invención pueden ser administrados mediante inhalación oral o nasal. Para inhalación, el compuesto es deseablemente finamente dividido. El compuesto finamente dividido preferiblemente tiene un diámetro medio de masa de menos de 10 μm , y puede ser
25 suspendido en una mezcla propulsante con la asistencia de un dispersante, tal como un ácido graso $\text{C}_8\text{--C}_{20}$ o sal de este, (por ejemplo, ácido oleico), una sal de bilis, un fosfolípido, un alquil sacárido, un surfactante perfluorado o polietoxilado, u otro dispersante farmacéuticamente aceptable.

30 Los compuestos de la invención también pueden ser administrados por medio de un inhalador de polvo seco. El inhalador puede ser un inhalador de dosis única o múltiple, y puede ser un inhalador de polvo seco actuado por la respiración.

Una posibilidad es mezclar el compuesto de la invención finamente dividido con una sustancia portadora, por ejemplo, un mono, di o polisacárido, un alcohol de azúcar, u otro poliol. Portadores adecuados son los azúcares, por ejemplo, lactosa, glucosa, rafinosa, melezitosa, lactitol, maltitol, trehalosa, sucrosa, manitol; y almidón. Por otra parte el compuesto finamente dividido puede estar recubierto por otra sustancia. La mezcla de polvo también puede ser dispensada en cápsulas de gelatina dura, cada una conteniendo la dosis deseada del compuesto activo.

Otra posibilidad es procesar el polvo finamente dividido en esferas las cuales se rompen durante el procedimiento de inhalación. Este polvo esferonizado se puede rellenar en el recipiente para el fármaco de un inhalador multidosis, por ejemplo, el que se conoce como Turbuhaler® en el cual una unidad de dosificación mide la dosis deseada que después es inhalada por el paciente. Con este sistema el ingrediente activo, con o sin una sustancia portadora, es entregado al paciente.

Para la administración oral el compuesto de la invención puede ser administrado con un adyuvante o un portador, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol; un almidón, por ejemplo, almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina; un derivado de la celulosa; un aglomerante, por ejemplo, gelatina o polivinilpirrolidona; y/o un lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, polietileno glicol, una cera, parafina, y similares, y luego comprimido en tabletas. Si se requieren tabletas recubiertas, los núcleos, preparados como fue descrito anteriormente, pueden ser recubiertos con una solución de azúcar concentrada que puede contener, por ejemplo, goma arábica, gelatina, talco y dióxido de titanio. Por otra parte, la tableta puede ser recubierta con un polímero adecuado disuelto en un disolvente orgánico fácilmente volátil.

Para la preparación de cápsulas de gelatina blandas, el compuesto de la invención puede ser mezclado con, por ejemplo, un aceite vegetal o polietileno glicol. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener gránulos del compuesto usando los excipientes antes mencionados para las tabletas. También formulaciones líquidas o semisólidas del compuesto de la invención se pueden rellenar en las cápsulas de gelatina dura.

Las preparaciones líquidas para aplicación oral pueden estar en forma de jarabes o suspensiones, por ejemplo, soluciones que contienen el compuesto de la invención, el

balance siendo azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerol y propileno glicol.

Opcionalmente tales preparaciones líquidas pueden contener agentes colorantes, agentes saborizantes, sacarina y/o carboximetilcelulosa como un agente espesante u otros excipientes conocidos por aquellos versados en el arte.

5

Los compuestos de la invención también pueden ser administrados en conjunto con otros compuestos usados para el tratamiento de las afecciones anteriores.

La invención por lo tanto se relaciona además con terapias combinadas donde un
10 compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una formulación o composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, es administrado simultáneamente o en forma secuencial o como una preparación combinada con otro agente o agentes terapéuticos, para el tratamiento de una o más de las afecciones enumeradas.

15

En particular, para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias tales como (pero no limitadas a) la artritis reumatoide, osteoartritis, asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), psoriasis, y la enfermedad inflamatoria intestinal, los compuestos de la invención pueden ser combinados con los siguientes agentes:
20 antiinflamatorios no esteroideos (en lo sucesivo, NSAID), incluyendo los inhibidores no selectivos de la ciclo-oxigenasa COX-1 / COX-2 de aplicación tópica o sistémica (por ejemplo, piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos como el naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, azapropazona, pirazolonas como la fenilbutazona, salicilatos como
25 la aspirina); inhibidores selectivos de la COX-2 (como el meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib), donantes de óxido nítrico inhibidores de las ciclo-oxigenasa (CINOD); glucocorticosteroides (ya sea administrado por vía tópica, oral, intramuscular, intravenosa o intraarticular); metotrexato, leflunomida, hidroxicloroquina, d-penicilamina; auranofina u otras preparaciones de oro parenteral u
30 oral; analgésicos; diacereína; terapias intraarticulares como derivados del ácido hialurónico; y suplementos nutricionales como la glucosamina.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o a una sal farmacéuticamente aceptable de este, junto con una citoquina o

agonista o antagonista de la función de la citoquina, (incluyendo los agentes que actúan en las vías de señalización de las citoquinas como moduladores del sistema SOCS), incluyendo los interferones alfa, beta, y gamma; factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-1); interleuquinas (IL) incluyendo IL1 a 17, y los inhibidores o antagonistas de las interleuquinas como anakinra; inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) como anticuerpos monoclonales anti-TNF (por ejemplo, infliximab, adalimumab, y la CDP-870) y los antagonistas del receptor de TNF incluyendo las moléculas de inmunoglobulina (como etanercept) y los agentes de bajo peso molecular, como pentoxifilina.

10

Adicionalmente la invención se relaciona con una combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un anticuerpo monoclonal dirigido a los linfocitos B (como CD20 (rituximab), MRA-aIL16R y Linfocitos T, CTLA4-Ig, HuMax II-15).

15

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un modulador de la función del receptor de quimioquinas tal como un antagonista de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C.

20

La presente invención se relaciona con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un inhibidor de la matriz metaloproteasa (MMP), es decir, las estromelisinas, las colagenasas, y las gelatinasas, así como agrecanasa, especialmente colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelisina-1 (MMP-3), estromelisina-2 (MMP-10), y estromelisina-3 (MMP-11) y MMP-9 y MMP-12, incluyendo agentes tales como la doxiciclina.

25

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un inhibidor de la biosíntesis de los leucotrienos, inhibidor 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonistas de la proteína de activación 5-lipoxigenasa (FLAP) tal como; zileuton; ABT-761; fenleuton; tepoxalin;

30

Abbott-79175; Abbott-85761, un N-(5-sustituido)-tiofeno-2-alquilsulfonamida; 2,6-di-
tert-butilfenolhidrazonas; un metoxitetrahidropirano como Zeneca ZD -2138; el
compuesto SB-210661; un compuesto piridinil-2-sustituido cianonaftaleno tal como L-
739,010; un compuesto 2-cianoquinolina tal como L-746,530; o un compuesto de indol o
5 quinolina como MK-591, MK-886, y BAY x 1005.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la
invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un antagonista del receptor de
leucotrienos (LT) B₄, LTC₄, LTD₄, y LTE₄ seleccionado del grupo que consiste de la
10 fenotiazina-3-Is tal como L-651,392; compuestos amidino tal como CGS-25019c;
benzoxalaminas tal como ontazolast; bencenocarboximidamidas tal como BIIL 284/260; y
compuestos tales como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679),
RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A), y BAY x 7195.

15 La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la
invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un inhibidor de fosfodiesterasa
(PDE) tal como una metilxantanina incluyendo la teofilina y la aminofilina, un inhibidor
selectivo de la isoenzima PDE incluyendo un inhibidor de PDE₄, un inhibidor de la
isoforma PDE_{4D}, o un inhibidor de la PDE₅.

20 La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la
invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un antagonista del receptor
tipo 1 de la histamina tal como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina,
acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina,
25 ciclizina, o mizolastina; aplicado por vía oral, tópica o parenteral.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la
invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un inhibidor de la bomba de
protones (como omeprazol) o un antagonista gastroprotector del receptor tipo 2 de la
30 histamina.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la
invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un antagonista del receptor
tipo 4 de la histamina.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un agente simpaticomimético vasoconstrictor agonista de los adrenoreceptores alfa-1/alfa-2, tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, hidrocloreto de nafazolina, hidrocloreto de oximetazolina, hidrocloreto de tetrahidrozolina, hidrocloreto de xilometazolina, hidrocloreto de tramazolina o hidrocloreto de etilnorepinefrina.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un agente anticolinérgico incluyendo el antagonista del receptor muscarínico (M1, M2 y M3) tal como la atropina, hioscina, glicopirrolato, bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzapina o telenzepina.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y una cromona, tal como el cromoglicato de sodio o nedocromil sódico.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un glucocorticoide, tal como flunisolida, acetónido de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un agente que modula el receptor de la hormona nuclear, tales como los PPAR.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, junto con una inmunoglobulina (Ig) o preparado Ig o un antagonista o anticuerpos que modulan la función de Ig, tal como anti-IgE (por ejemplo omalizumab).

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y otro agente antiinflamatorio

aplicado de manera tópica o sistémica, como la talidomida o un derivado de esta, un retinoide, ditranol o calcipotriol.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la
5 invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y las combinaciones de aminosalicilatos y sulfapiridina tales como sulfasalazina, mesalazina, balsalazida, y olsalazina; y agentes inmunomoduladores como las tiopurinas, y corticosteroides tal como la budesonida.

10 La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, junto con un agente antibacteriano, tal como un derivado de penicilina, una tetraciclina, un macrólido, una beta-lactama, una fluoroquinolona, metronidazol, un aminoglucósido inhalado; un agente antiviral incluyendo aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir,
15 amantadina, rimantadina, ribavirina, zanamavir y oseltamavir; un inhibidor de la proteasa tal como indinavir, nelfinavir, ritonavir, y saquinavir; un nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa tal como la didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina o zidovudina; o un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido tal como nevirapina o efavirenz.

20 La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un agente cardiovascular, tal como un bloqueador de los canales de calcio, un bloqueador de los adrenoreceptores beta, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), un antagonista del
25 receptor 2- angiotensina, un agente hipolipemiente tal como una estatina o un fibrato; un modulador de la morfología de las células de sangre tal como pentoxifilina; un trombolítico, o un anticoagulante tal como un inhibidor de la agregación plaquetaria.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la
30 invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un agente CNS como un antidepresivo (como sertralina), un fármaco contra la enfermedad de Parkinson (como el deprenil, L-dopa, ropinirol, pramipexol, un inhibidor de MAOB tal como selegina y rasagilina, un inhibidor de comP tal como tasmar, un inhibidor de A-2, un inhibidor de la recaptación de dopamina, un antagonista del NMDA, un agonista de la nicotina, un

agonista de la dopamina o un inhibidor de la sintasa óxido nítrica neuronal), o un fármaco contra la enfermedad de Alzheimer tal como el donepezil, rivastigmina, tacrina, un inhibidor de COX-2, propentofilina o metrifonato.

- 5 La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un agente para el tratamiento del dolor agudo o crónico, como un analgésico de acción central o periférica (por ejemplo, un opiáceo o derivado del mismo), carbamazepina, fenitoína, valproato de sodio, amitriptilina u otros agentes antidepresivos, paracetamol, o un agente antiinflamatorio no
10 esteroideal.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, junto con un agente anestésico local de aplicación parenteral o tópica (incluyendo inhalaciones) tal como lignocaína o un
15 derivado de esta.

Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, también se puede utilizar en combinación con un agente antiosteoporosis incluyendo un agente hormonal tal como el raloxifeno, o un bifosfonato como alendronato.

- 20 La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, junto con: (i) inhibidor de triptasa; (ii) antagonista del factor de activación plaquetaria (PAF); (iii) inhibidor de la enzima de conversión de la interleucina (ICE); (iv) inhibidor IMPDH; (v) inhibidores de la molécula de adhesión incluyendo el antagonista VLA-4; (vi) catepsina; (vii) inhibidor de
25 quinasa tal como un inhibidor de tirosina quinasa (tal como Btk, Itk, Jak3 o MAP, por ejemplo mesilato de Gefitinib o Imatinib), una serina/treonina quinasa (tal como un inhibidor de una quinasa MAP tal como p38, JNK, proteína quinasa A, B o C, o IKK), o una quinasa involucrada en la regulación del ciclo celular (tal como una quinasa dependiente de ciclina); (viii) inhibidor de glucosa-6 fosfato dehidrogenasa; (ix)
30 antagonista del receptor de quinina B.sub1. o B.sub2.; (x) agente antigota, por ejemplo colchicina; (xi) inhibidor de xantina oxidasa, por ejemplo alopurinol; (xii) agente uricosúrico, por ejemplo probenecid, sulfinpirazona o benzbromarona; (xiii) secretagogo de la hormona de crecimiento; (xiv) factor de crecimiento transformante (TGFβ); (xv) factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF); (xvi) factor de crecimiento de

fibroblastos por ejemplo factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF); (xvii) factor de estimulación de la colonia de granulocitos y macrófagos (GM-CSF); (xviii) crema capsaicina; (xix) antagonista del receptor de la taquikina NK.sub1. o NK.sub3. tal como NKP-608C, SB-233412 (talnetant) o D-4418; (xx) inhibidor de elastasa tal como UT-77 o ZD-0892; (xxi) inhibidor de la enzima de conversión TNF-alfa (TACE); (xxii) inhibidor de la óxido nítrico sintasa inducida (iNOS); (xxiii) molécula homóloga al receptor quimioatrayente expresada en las células TH2, (tal como un antagonista CRTH2); (xxiv) inhibidor de P38; (xxv) agente que modula la función de los receptores tipo Toll (TLR), (xxvi) agente que modula la actividad de los receptores purinérgicos tal como P2X7; o (xxvii) inhibidor de la activación del factor de transcripción tal como NFkB, API, o STATS.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona una combinación (por ejemplo para el tratamiento de COPD, asma o rinitis alérgica) de un compuesto de la fórmula (I) y uno o más agentes seleccionados de la lista que comprende:

- un agonista del receptor glucocorticoide no esteroide (GR-receptor);
- un inhibidor PDE4 incluyendo un inhibidor de la isoforma PDE4D;
- un antagonista del receptor muscarínico (por ejemplo un antagonista M1, M2 o M3, tal como un antagonista M3 selectivo) tal como bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina o telenzepina;
- un modulador de la función del receptor de la quimoquina (tal como un antagonista del receptor CCR1);
- un esteroide (tal como budesonida); o,
- un inhibidor de una función quinasas (por ejemplo IKK2 o p38).

25

Un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también puede ser usado en combinación con un agente terapéutico existente para el tratamiento del cáncer, por ejemplo los agentes adecuados incluyen:

- (i) un fármaco antiproliferativo/antineoplásico o una combinación de los mismos, como es usado en oncología médica, tal como un agente alquilante (por ejemplo cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucil, busulfán o una nitrosourea); un antimetabolito (por ejemplo un antifolato tal como una fluoropirimidina como 5-fluorouracil o tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinosida, hidroxiurea, gemcitabina o paclitaxel); un antibiótico antitumoral (por ejemplo una antraciclina tal

como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina o mitramicina); un agente antimitótico (por ejemplo un alcaloide vinca tal como vincristina, vinblastina, vindesina o vinorelbina, o un taxoide tal como taxol o taxotere); o un inhibidor de la topoisomerasa (por ejemplo una

5 epipodofilotoxina tal como etopósido, tenipósido, amsacrina, topotecán o a camptotecina);

(ii) un agente citotóxico tal como un antiestrógeno (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno o yodoxifeno), un regulador hacia abajo del receptor de estrógeno (por ejemplo fulvestrant), un antiandrógeno (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida o ciproterona acetato), un antagonista LHRH o agonista LHRH (por ejemplo

10 goserelina, leuprorelina o buserelina), un progestógeno (por ejemplo megestrol acetato), un inhibidor de aromatasa (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol o exemestano) o un inhibidor de la 5 α -reductasa tal como finasteride;

(iii) un agente que inhibe la invasión de las células cancerosas (por ejemplo un inhibidor de la metaloproteinasas como marimastat o un inhibidor de la función del receptor activador

15 del plasminógeno de uroquinasa);

(iv) un inhibidor de la función del factor de crecimiento, por ejemplo: un anticuerpo del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab, o el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), un inhibidor de la farnesil transferasa, un inhibidor de la tirosina quinasa o un inhibidor de la serina/treonina quinasa, un inhibidor de la familia del

20 factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo un inhibidor de la tirosina quinasa de la familia EGFR tal como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) o 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), un inhibidor de la

25 familia del factor de crecimiento derivado de las plaquetas, o un inhibidor de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;

(v) un agente antiangiogénico tal como uno que inhibe los efectos del factor de crecimiento vascular endotelial (por ejemplo el anticuerpo del factor de crecimiento celular endotelial antivascular bevacizumab, un compuesto divulgado en WO 97/22596, WO 97/30035, WO

30 97/32856 o WO 98/13354), o un compuesto que trabaja por otro mecanismo (por ejemplo linomida, un inhibidor de la función de la integrina $\alpha v \beta 3$ o una angioestatina);

(vi) un agente de daño vascular tal como combretastatina A4, o un compuesto divulgado en WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 o WO 02/08213;

- (vii) un agente usado en terapia antisentido, por ejemplo uno dirigido a uno de los blancos enumerados anteriormente, tal como ISIS 2503, un anti-ras antisentido;
- (viii) un agente usado en una aproximación de terapia génica, por ejemplo aproximaciones para reemplazar genes aberrantes tal como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes,
- 5 aproximaciones GDEPT (terapia profármaco con enzimas dirigidas al gen) tal como aquellas que usan citosina deaminasa, timidina quinasa o una enzima nitroreductasa bacteriana y aproximaciones para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia tal como terapia génica resistente a múltiples fármacos; o
- (ix) un agente usado en una aproximación inmunoterapéutica, por ejemplo aproximaciones
- 10 ex-vivo y in-vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tal como la transfección con citoquinas como interleucina 2, interleucina 4 o factor de estimulación de la colonia de granulocitos, aproximaciones para disminuir la anergia de células T, aproximaciones usando células inmuno transfectadas tal como las células dendríticas transfectadas con citoquina, aproximaciones usando líneas celulares tumorales
- 15 transfectadas con citoquina y aproximaciones usando anticuerpos anti-idiotípicos.

La presente invención será ahora explicada adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos ilustrativos.

20

Métodos Generales

Los espectros ^1H NMR fueron registrados en un instrumento Varian *Inova* 400 MHz o un Varian *Mercury-VX* 300 MHz. Los picos centrales de cloroformo-*d* (δ_{H} 7.27 ppm), dimetilsulfóxido-*d*₆ (δ_{H} 2.50 ppm), acetonitrilo-*d*₃ (δ_{H} 1.95 ppm) o metanol-*d*₄ (δ_{H} 3.31 ppm) fueron usados como referencias internas.

25

Los espectros de masa fueron registrados en un Agilent MSD (APCI y EI +vo y -vo) o un Waters ZMD (EI +vo y -vo) siguiendo la HPLC analítica en un Agilent 1100.

30

La cromatografía flash fue llevada a cabo en un Biotage FLASHTM o equivalente, por ejemplo Biotage FlashmasterTM o columnas de Isolute. A menos que se declare lo contrario, los materiales de partida estaban comercialmente disponibles. Todos los solventes y reactivos comerciales era de grado de laboratorio y fueron usados como se recibieron.

La HPLC preparativa fue llevada a cabo usando tanto un Phenomenex Gemini C18 5 μm , un Waters Xterra C8 5 μm o un Waters Xbridge C8 5 μm usando acetonitrilo en amoníaco acuoso o ácido trifluoroacético acuoso; o un Waters Sunfire C18 5 μm usando acetonitrilo en acuoso ácido trifluoroacético.

5

Purificación por HPLC preparativa de fase inversa. Método A es usando una columna Xterra® C8 5micron 19x50mm eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en 0.2% amoníaco 0.880 acuoso durante 6min. a 20 ml/min. **Método B** es usando una columna Atlantis™ C18 5 micron 19x50mm eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en 0.1% TFA acuoso.

10

Las abreviaturas o términos usados en los ejemplos tienen los siguientes significados:

SCX: Extracción en fase sólida con un absorbente de ácido sulfónico

HPLC: Cromatografía líquida de alto rendimiento

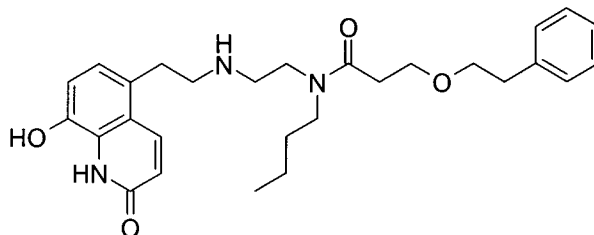
15 DMF: *N,N*-Dimetilformamida

NMP: *N*-Metil-2-pirrolidinona

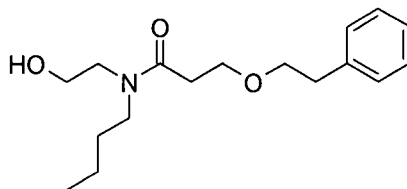
T3P: 2,4,6-tripropil-1,3,5-trioxa-2,4,6-trifosorinan-2,4,6-trióxido

Ejemplo 1

20 **N-Butil-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)-3-fenetoxipropanamida hidrocloreuro**



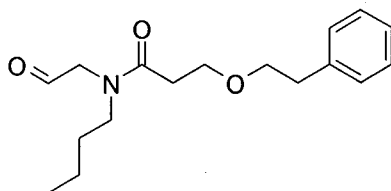
Paso i) **N-Butil-N-(2-hidroxietil)-3-fenetoxipropanamida**



25 A una solución agitada de *tert*-butil 3-fenetoxipropanoato (2.5 g; EP0411409) en diclorometano (10 mL) fue añadido ácido trifluoroacético (5 mL) y la mezcla fue agitada

durante 4 h y luego concentrada. El residuo fue disuelto en diclorometano (10 mL) y se
añadió oxalil cloruro (3 mL). La reacción fue agitada durante 2 h y concentrada. El residuo
fue disuelto en diclorometano (20 mL) y añadido a una solución de N,N-
diisopropiletilamina (3.23 g) y 2-butilaminoetanol (1.41 g) en diclorometano (20 mL) a 5
5 °C. La reacción fue agitada durante 1 h y vertida en ácido clorhídrico 2N (30 mL) y
extraída en etil acetato (2 x 30 mL). La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio
anhidro, filtrada y concentrada para dar el compuesto del subtítulo como un aceite (1.95 g).
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.30 – 7.18 (m, 5H), 3.83 – 3.74 (m, 3H), 3.68 (t, 3H), 3.53
– 3.45 (m, 3H), 3.35 – 3.25 (m, 2H), 2.89 – 2.85 (m, 2H), 2.67 – 2.60 (m, 2H), 1.58 – 1.47
10 (m, 2H), 1.36 – 1.27 (m, 2H), 0.96 – 0.91 (m, 3H).

Paso ii) N-Butil-N-(2-oxoetil)-3-fenetoxipropanamida



Una solución agitada de N-butil-N-(2-hidroxietil)-3-fenetoxipropanamida (1.5g; Paso i)
15 en diclorometano (60 mL) fue tratada con periodinano Dess-Martin (2.818 g) y la
agitación continuó durante 2 h. La mezcla fue diluida con diclorometano, lavada con
solución de hidrógeno carbonato de sodio acuosa seguido por agua, secada sobre sulfato de
magnesio, filtrada y concentrada para dar el compuesto del subtítulo como un aceite.

20 Paso iii) N-Butil-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)-3-
fenetoxipropanamida hidrocloreto

Una solución de 5-(2-aminoetil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (0.070 g; *J. Med. Chem.*
1985, 28, 1803), N-butil-N-(2-oxoetil)-3-fenetoxipropanamida (0.079 g) [Paso ii], ácido
acético (0.014 mL) y metanol (10 mL) fue agitada durante 1 h, tratada con
25 cianoborohidruro de sodio (0.019 g) y agitada toda la noche. La mezcla fue tratada con
unas cuantas gotas de solución de amoníaco metanólico 5 M y evaporada. El residuo fue
tomado en un poco de metanol y aplicado a un cartucho SCX de 10g y lavado con metanol.
El producto fue eluido con solución de amoníaco metanólico y evaporado. El residuo fue
purificado por HPLC preparativa de fase inversa (5 a 50% acetonitrilo en 0.2% amoníaco
30 acuoso), seguido por HPLC preparativa adicional (acetonitrilo en 0.1% ácido

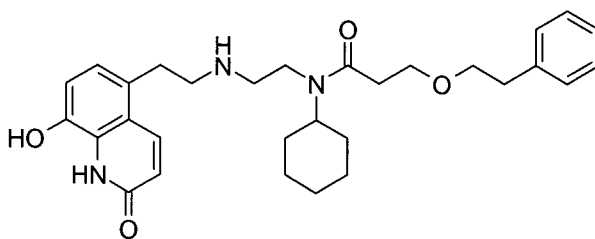
trifluoroacético acuoso) y el producto que contenía las fracciones concentrado al vacío para dar una goma. La goma fue tomada en un poco de metanol, tratada con ácido clorhídrico concentrado (1 gota) y evaporada. El tratamiento clorhídrico concentrado/metanol fue repetido nuevamente para proporcionar el compuesto del título como una goma pegajosa (14 mg).

MS (APCI+) 480 [M+H]⁺

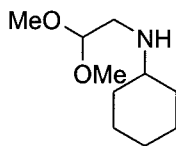
¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.47 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.99 – 8.77 (m, 2H), 8.15 – 8.10 (m, 1H), 7.31 – 7.19 (m, 5H), 6.96 – 6.89 (m, 2H), 6.59 – 6.56 (m, 1H), 3.69 – 3.53 (m, 8H), 3.30 – 3.23 (m, 2H), 3.17 – 3.04 (m, 4H), 2.80 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.53 – 1.23 (m, 4H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

Ejemplo 2

N-Ciclohexil-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)-3-fenetoxipropanamida



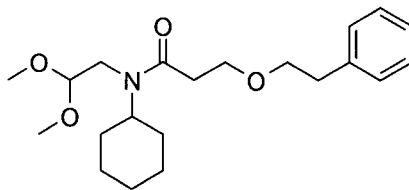
Paso i) N-(2,2-Dimetoxietil)ciclohexanamina



A una solución de ciclohexilamina (4.34 g, 5 mL) en metanol (10 mL) fue añadido glioxal 1,1-dimetil acetal (7.58 g, 6.57 mL). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 18 h. Después de este tiempo 5% paladio sobre carbono (pasta 38H Johnson Matthey; 0.5 g) fue añadido a la mezcla y la reacción hidrogenada bajo una presión de 4 atm de H₂ durante 24 h. La mezcla de reacción fue filtrada y los filtrados concentrados al vacío para dar el compuesto del subtítulo como un aceite de color pálido (7.85 g).

¹H NMR (299.946 MHz, CDCl₃) δ 4.46 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.38 (s, 6H), 2.75 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.40 (tt, J = 10.4, 3.7 Hz, 1H), 1.91 – 1.83 (m, 2H), 1.76 – 1.69 (m, 2H), 1.65 – 1.58 (m, 1H), 1.38 – 1.00 (m, 6H)

Paso ii) N-Ciclohexil-N-(2,2-dimetoxietil)-3-fenetoxipropanamida



Una solución de T3P en tetrahidrofurano (1.57 M; 10.82 mL) fue añadida a una solución agitada de ácido 3-fenetoxipropanoico (1.650 g) [*Tetrahedron* **1998**, 54, 12151–60] y N-(2,2-dimetoxietil)ciclohexanamina (1.640 mL) [Paso i] en acetonitrilo (35 mL) a 25 °C. La mezcla resultante fue agitada a 25 °C durante 6 h y luego basificada con hidrógeno carbonato de sodio saturado y extraída en etil acetato (2x100 mL). La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrada y concentrada al vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash en sílice (eluyendo con 0 a 30% etil acetato en isohexano). El producto que contenía las fracciones fue evaporado hasta secarse para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo (2.160 g).

¹H NMR (299.946 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.13 (m, 5H), 4.68 – 4.32 (m, 1H), 3.86 – 3.50 (m, 5H), 3.45 – 3.35 (m, 7H), 3.34 – 3.28 (m, 1H), 2.95 – 2.82 (m, 2H), 2.76 – 2.63 (m, 2H), 1.90 – 0.94 (m, 10H).

Paso iii) N-Ciclohexil-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)-3-fenetoxipropanamida

Una mezcla de N-ciclohexil-N-(2,2-dimetoxietil)-3-fenetoxipropanamida (150 mg) [Paso ii], ácido p-toluenosulfónico monohidrato (162 mg) y diclorometano (2 mL) fue agitada a 25 °C durante 2 h. DIPEA (0.4 mL), 5-(2-aminoetil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona hidrocloreto (120 mg) [*J. Med. Chem.* **1985**, 28, 1803], NMP (2.0 mL) y triacetoxiborohidruro de sodio (87 mg) fueron añadidos y la mezcla resultante fue agitada a 25 °C durante 2 h. Hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado fue añadido y la mezcla extraída con diclorometano. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrada y concentrada al vacío. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa de fase inversa (eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en 0.2% ácido trifluoroacético acuoso), seguido por HPLC preparativa adicional (eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en 0.2% amoníaco acuoso). El producto que contenía las

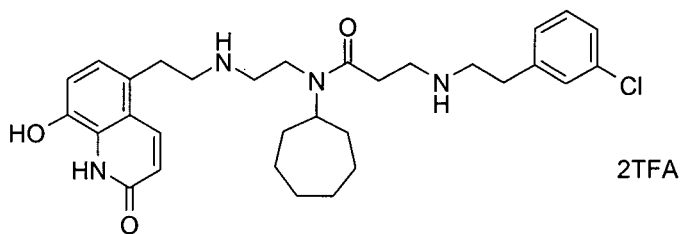
fracciones fue evaporado hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillento (37.0 mg).

MS (APCI+) 506 [M+H]⁺

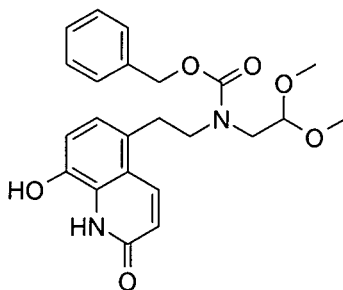
¹H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 8.04 (dd, J = 9.7, 5.6 Hz, 1H), 7.30 – 7.12 (m, 5H),
5 6.90 – 6.82 (m, 2H), 6.50 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.11 – 3.98 (m, 1H), 3.65 – 3.51 (m, 4H),
3.21 – 3.13 (m, 2H), 2.92 – 2.83 (m, 2H), 2.77 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.73 – 2.65 (m, 2H),
2.63 – 2.48 (m, 4H), 1.77 – 0.97 (m, 10H).

Ejemplo 3

10 **3-(3-Clorofenetilamino)-N-cicloheptil-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)**



Paso i) Bencil 2,2-dimetoxietil(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)carbamato



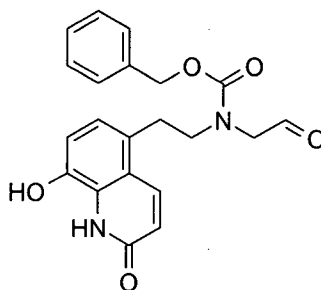
15

Trietilamina (2.027 mL) fue añadida a una mezcla de 5-(2-aminoetil)-8-hidroxiquinolin-
2(1H)-ona hidrocloreto (3.5 g) [*J. Med. Chem.* **1985**, 28, 1803] en tetrahidrofurano (35
mL) y agua (3.5 mL) y la reacción fue enfriada hasta 15 °C. Glioxal 1,1-dimetil acetal
(2.172 mL) y NMP (10 mL) fueron añadidos, seguido después de 5 minutos por la adición
20 en forma de porciones de cianoborohidruro de sodio (1.828 g), manteniendo la temperatura
por debajo de 15 °C. La mezcla fue calentada hasta la temperatura ambiente y agitada bajo
nitrógeno durante 30 minutos. Agua (30 mL) fue añadida, seguido por el hidrógeno
carbonato de sodio (1.209 g). La solución resultante fue enfriada hasta -5 °C y agitada
durante 30 minutos antes de la adición de bencil cloroformato (1.038 mL). Después de 15

minutos a -5°C , la reacción fue diluida con etil acetato y las fases separadas. La fase acuosa fue extraída con más etil acetato (dos veces) y los productos orgánicos combinados fueron lavados con 0.2 M clorhídrico concentrado, agua (dos veces) y salmuera, luego secados sobre sulfato de sodio anhidro, filtrados y concentrados al vacío para proporcionar el compuesto del subtítulo como una goma amarilla (5g).

MS (ES+) 427 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$

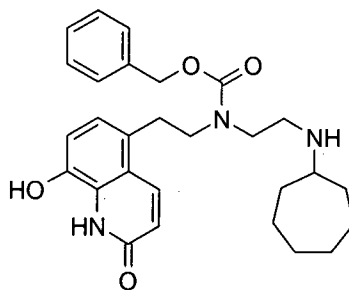
Paso ii) Bencil 2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil(2-oxoetil)carbamato



Bencil 2,2-dimetoxietil(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)carbamato (5 g) [Paso i] fue disuelto en acetona (50 mL) y clorhídrico concentrado 2 M (30 mL) fue añadido. La mezcla fue agitada toda la noche y luego parcialmente concentrada al vacío. La solución acuosa restante fue extraída con etil acetato (x3) y los productos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, secados sobre sulfato de sodio anhidro, filtrados y concentrados al vacío para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo pálido (4.33 g).

MS (ES+) 381 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

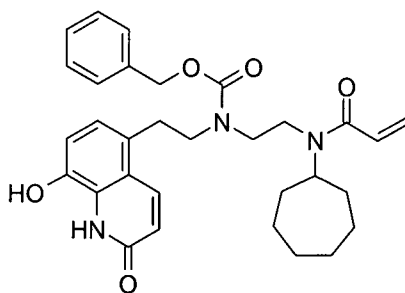
Paso iii) Bencil 2-(cicloheptilamino)etil(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)carbamato



Cicloheptilamina (2.116 mL, 16.61 mmol) fue añadida a una solución de bencil 2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil(2-oxoetil)carbamato (3.16 g) [Paso ii] en

tetrahidrofurano (30 mL). La reacción fue agitada bajo nitrógeno durante 15 minutos, luego enfriada hasta ~10°C y triacetoxiborohidruro de sodio (3.52 g) fue añadido. La reacción se dejó regresar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Solución de hidrógeno carbonato de sodio acuosa saturada fue añadida y la mezcla extraída tres veces
5 con etil acetato. Los productos orgánicos combinados fueron lavados con agua y salmuera, secados sobre sulfato de sodio anhidro, filtrados y concentrados al vacío. Este producto crudo fue purificado por cromatografía flash en sílice (eluyendo con 5–10% metanol en diclorometano). El producto que contenía las fracciones fue concentrado al vacío para proporcionar el compuesto del subtítulo como una goma amarilla (1.236g).
10 MS (ES+) 478 [M+H]⁺

Paso iv) Bencil 2-(N-cicloheptilacrilamido)etil(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)carbamato



15 A una solución agitada de bencil 2-(cicloheptilamino)etil(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)carbamato (1.23 g) [Paso iii] en diclorometano (30 mL) fue añadido trietilamina (1.436 mL) seguido por acrilolil cloruro (0.628 mL) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 18 h. Metanol (20 mL) fue añadido, seguido por carbonato de potasio (1 g) y la mezcla fue agitada durante otras 18 h. Agua fue añadida y
20 el pH fue ajustado a 7 con 2 M clorhídrico concentrado hasta pH 7. La mezcla resultante fue extraída tres veces con diclorometano y los productos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, secados sobre sulfato de sodio anhidro, filtrados y concentrados al vacío para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo (1.54g).
MS (ES+ 532) [M+H]⁺

25

Paso v) 3-(3-Clorofenetilamino)-N-cicloheptil-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)

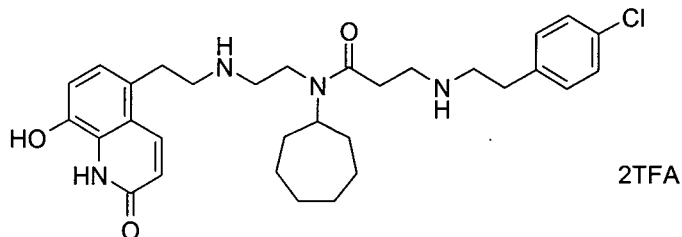
Bencil 2-(N-cicloheptilacrilamido)etil(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)carbamato (100 mg) [Paso iv] y 2-(3-clorofenil)etilamina (88 mg) fueron combinados en etanol (1.1 mL) y calentados dentro de un microondas CEM Discover a 100 °C hasta que la reacción fue completada, juzgado por LCMS (30 minutos). La mezcla
5 fue luego concentrada al vacío antes de la adición de ácido acético (3 mL) seguido por 33% HBr en ácido acético (2 mL). La solución resultante fue agitada durante 2 h luego concentrada al vacío y el residuo purificado por HPLC preparativa de fase inversa (eluyendo con acetonitrilo 0.1% ácido trifluoroacético acuoso). El producto que contenía las fracciones fue combinado y concentrado al vacío para proporcionar el compuesto del
10 título como un sólido (50 mg).

MS (APCI+) 553 [M+H]⁺

¹H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 10.47 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.62 – 8.46 (m, 4H), 8.08 – 8.01 (m, 1H), 7.41 – 7.31 (m, 3H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 6.94 – 6.87 (m, 2H), 6.58 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.72 – 3.63 (m, 1H), 3.49 – 3.43 (m, 2H), 3.30 – 3.01 (m, 10H),
15 2.99 – 2.92 (m, 2H), 2.85 – 2.79 (m, 2H), 1.80 – 1.37 (m, 12H).

Ejemplo 4

3-(4-Clorofenetilamino)-N-cicloheptil-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)



20

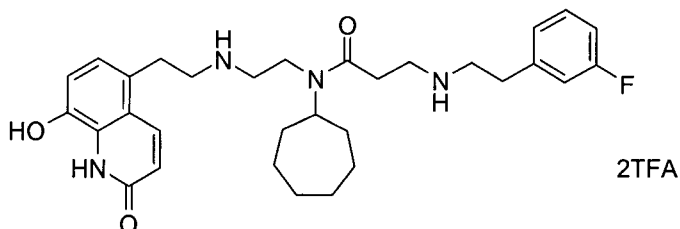
Preparado por un procedimiento análogo al Ejemplo 3, Paso v, usando 2-(4-clorofenil)etilamina (88 mg) en lugar de 2-(3-clorofenil)etilamina.

MS (APCI+) 553 [M+H]⁺

¹H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 10.47 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.66 – 8.44 (m, 4H), 8.08 – 8.01 (m, 1H), 7.43 – 7.38 (m, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 6.93 – 6.87 (m, 2H), 6.58 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.71 – 3.62 (m, 1H), 3.50 – 3.42 (m, 2H), 3.27 – 3.01 (m, 10H),
25 2.96 – 2.90 (m, 2H), 2.84 – 2.78 (m, 2H), 1.80 – 1.39 (m, 12H).

Ejemplo 5

N-Cicloheptil-3-(3-fluorofenetilamino)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)



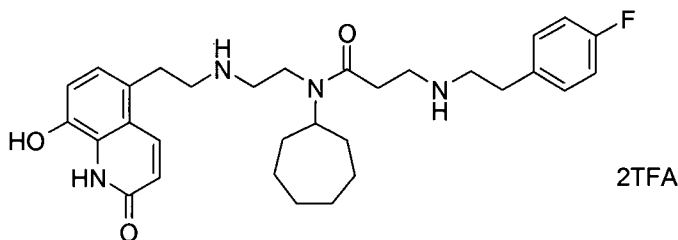
Preparado por un procedimiento análogo al Ejemplo 3, Paso v, usando 2-(3-fluorofenil)etilamina (79 mg) en lugar de 2-(3-clorofenil)etilamina.

MS (APCI+) 537 [M+H]⁺

¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 8.15 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 7.11 – 6.94 (m, 5H), 6.67 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.79 – 3.70 (m, 1H), 3.58 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.36 – 3.26 (m, 4H), 3.24 – 3.16 (m, 6H), 3.06 – 3.00 (m, 2H), 2.89 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.86 – 1.45 (m, 12H).

Ejemplo 6

N-Cicloheptil-3-(4-fluorofenetilamino)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)



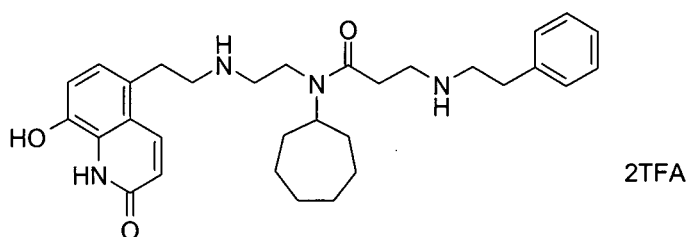
Preparado por un procedimiento análogo al Ejemplo 3, Paso v, usando 2-(4-fluorofenil)etilamina (81 mg) y etanol (2 mL) en lugar de 2-(3-clorofenil)etilamina y etanol (1.1 mL).

MS (APCI+) 537 [M+H]⁺

¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 8.15 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 7.08 – 6.94 (m, 4H), 6.67 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.79 – 3.70 (m, 1H), 3.60 – 3.55 (m, 2H), 3.34 – 3.26 (m, 4H), 3.25 – 3.16 (m, 6H), 3.03 – 2.97 (m, 2H), 2.91 – 2.87 (m, 2H), 1.87 – 1.45 (m, 12H).

Ejemplo 7

N-Cicloheptil-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)-3-(fenetilamino)propanamida bis(trifluoroacetato)



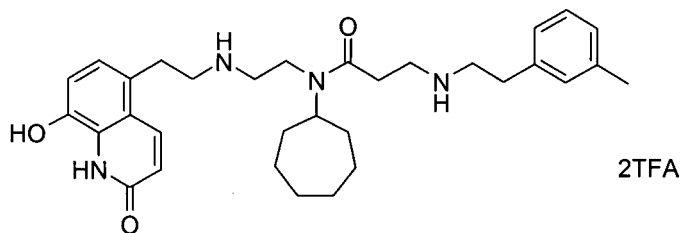
Preparado por un procedimiento análogo al Ejemplo 6 usando 2-feniletilamina (68 mg) en lugar de 2-(4-fluorofenil)etilamina.

MS (APCI+) 519 [M+H]⁺

¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 8.15 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.34 – 7.20 (m, 5H), 7.03 – 6.94 (m, 2H), 6.67 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.79 – 3.70 (m, 1H), 3.60 – 3.55 (m, 2H), 3.35 – 3.26 (m, 4H), 3.25 – 3.16 (m, 6H), 3.04 – 2.98 (m, 2H), 2.91 – 2.86 (m, 2H), 1.87 – 1.44 (m, 12H).

Ejemplo 8

N-Cicloheptil-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)-3-(3-metilfenetilamino)propanamida bis(trifluoroacetato)



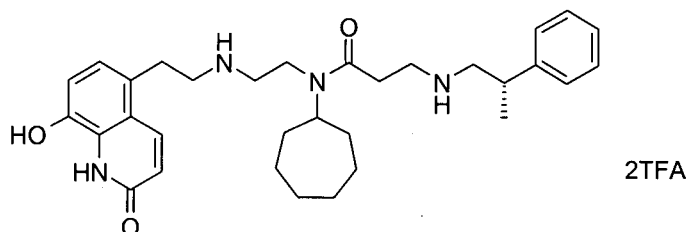
Preparado por un procedimiento análogo al Ejemplo 6 usando 2-(3-metilfenil)etilamina (76 mg) en lugar de 2-(4-fluorofenil)etilamina.

MS (APCI+) 533 [M+H]⁺

¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 8.15 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.10 – 6.94 (m, 5H), 6.66 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.79 – 3.69 (m, 1H), 3.60 – 3.55 (m, 2H), 3.33 – 3.25 (m, 4H), 3.24 – 3.16 (m, 6H), 2.99 – 2.93 (m, 2H), 2.90 – 2.86 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.86 – 1.44 (m, 12H).

Ejemplo 9

(S)-N-Cicloheptil-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)-3-(2-fenilpropilamino)propanamida bis(trifluoroacetato)



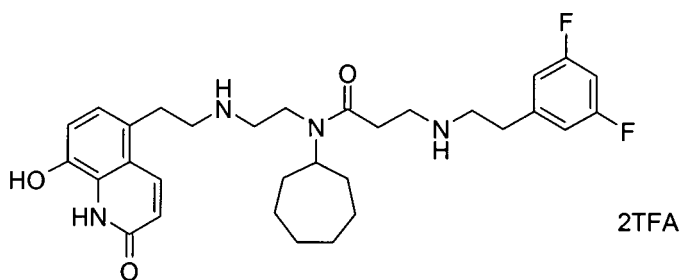
Preparado por un procedimiento análogo al Ejemplo 6 usando (S)-2-fenilpropan-1-amina (76 mg) en lugar de 2-(4-fluorofenil)etilamina.

MS (APCI+) 533 [M+H]⁺

¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 8.14 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 4H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 6.99 (dd, J = 17.3, 8.3 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.75 – 3.65 (m, 1H), 3.57 – 3.52 (m, 2H), 3.35 – 3.24 (m, 4H), 3.21 – 3.12 (m, 7H), 2.87 – 2.82 (m, 2H), 1.84 – 1.41 (m, 12H), 1.35 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

Ejemplo 10

N-Cicloheptil-3-(3,5-difluorofenetilamino)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)



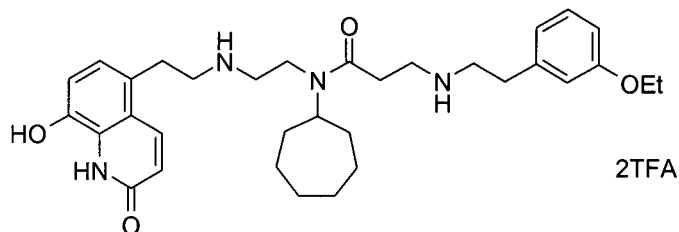
Preparado por un procedimiento análogo al Ejemplo 6 usando 2-(3,5-difluorofenil)etanamina hidrocloreuro (109 mg) y N,N-diisopropiletilamina (0.164 mL) en lugar de 2-(4-fluorofenil)etilamina.

MS (APCI+) 555 [M+H]⁺

¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 8.15 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.03 – 6.90 (m, 4H), 6.87 – 6.80 (m, 1H), 6.67 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.79 – 3.70 (m, 1H), 3.60 – 3.55 (m, 2H), 3.37 – 3.28 (m, 4H), 3.24 – 3.16 (m, 6H), 3.06 – 3.00 (m, 2H), 2.92 – 2.87 (m, 2H), 1.87 – 1.45 (m, 12H).

Ejemplo 11

N-Cicloheptil-3-(3-etoxifenetilamino)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)



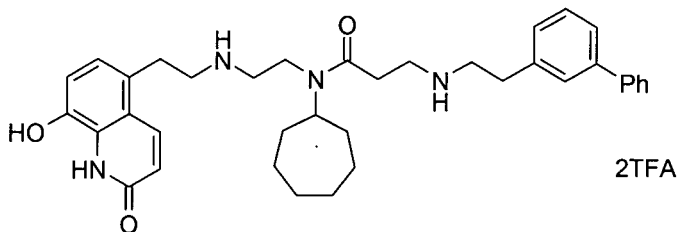
Preparado por un procedimiento análogo al Ejemplo 3, Paso v, usando 2-(3-etoxifenil)etanamina (93 mg) y etanol (3 mL) en lugar de 2-(3-clorofenil)etilamina y etanol (1.1 mL).

MS (APCI+) 563 [M+H]⁺

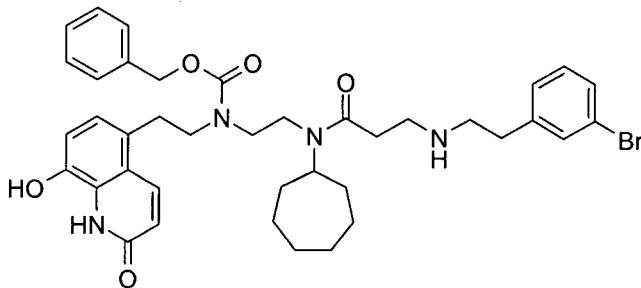
¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 8.16 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 1H), 6.98 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 6.78 – 6.74 (m, 1H), 6.66 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.61 – 3.55 (m, 3H), 3.35 – 3.25 (m, 6H), 3.22 – 3.15 (m, 4H), 3.00 – 2.94 (m, 2H), 2.91 – 2.85 (m, 2H), 1.87 – 1.60 (m, 8H), 1.59 – 1.48 (m, 4H), 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

Ejemplo 12

3-(2-(Bifenil-3-il)etilamino)-N-cicloheptil-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)



Paso i) Bencil 2-(3-(3-bromofenetilamino)-N-cicloheptilpropanamido)etil(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)carbamato bis(trifluoroacetato)



N,N-Diisopropiletilamina (0.111 mL) y 2-(3-bromofenil)etanamina (128 mg) fueron añadidos a una mezcla de bencil 2-(N-cicloheptilacrilamido)etil(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)carbamato (113 mg) [Ejemplo 3, Paso iv] en etanol y la mezcla calentada dentro de un microondas CEM Discover durante 50 minutos a 100°C. El material crudo fue purificado por HPLC preparativa (eluyendo con 5-80% acetonitrilo en 0.1% ácido trifluoroacético acuoso). Las fracciones conteniendo el compuesto deseado fueron concentradas al vacío para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido naranja (40.0 mg).

MS (ES+) 733 [M+H]⁺

Paso ii) 3-(2-(Bifenil-3-il)etilamino)-N-cicloheptil-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)

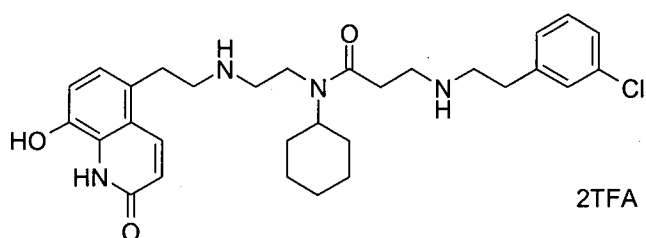
Carbonato de potasio (30.2 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (20 mg), ácido fenilborónico (13.33 mg) y bencil 2-(3-(3-bromofenetilamino)-N-cicloheptilpropanamido)etil(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)carbamato bis(trifluoroacetato) (40 mg) [Paso i] fueron combinados en etanol y calentados dentro de un microondas CEM Discover a 80 °C durante 20 minutos. La mezcla fue concentrada al vacío y suspendida en ácido acético (3 mL). 33% HBr en ácido acético (2 mL) fue añadido y la mezcla agitada durante 1 h, luego concentrada al vacío. El material crudo fue purificado por HPLC preparativa de fase inversa (eluyendo con 5-60% acetonitrilo en 0.1% ácido trifluoroacético acuoso). Las fracciones conteniendo el compuesto deseado fueron concentradas al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (8.00 mg).

MS (APCI+) 593 [M+H]⁺

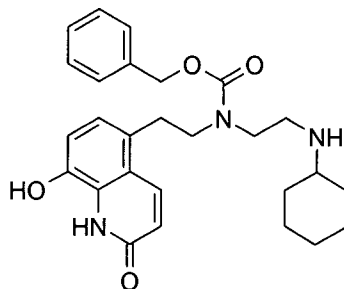
¹H NMR (299.947 MHz, CD₃OD) δ 8.18 – 8.14 (m, 1H), 7.62 – 7.28 (m, 9H), 7.04 – 6.97 (m, 2H), 6.70 – 6.67 (m, 1H), 3.83 – 3.73 (m, 1H), 3.64 – 3.36 (m, 12H), 3.17 – 3.10 (m, 2H), 2.97 – 2.91 (m, 2H), 1.90 – 1.52 (m, 12H).

Ejemplo 13

3-(3-Clorofenetilamino)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)



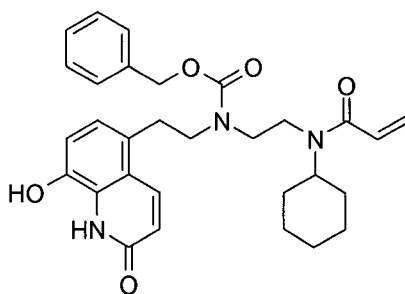
Paso i) Bencil 2-(ciclohexilamino)etil(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)carbamato



- 5 Bencil 2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil(2-oxoetil)carbamato (2.6 g) [Ejemplo 3, Paso ii] fue disuelto en agua (1 mL) y tetrahidrofurano (10 mL). Ciclohexilamina (1.564 mL) fue añadida y la mezcla agitada durante 15 minutos. Después de enfriar hasta $\sim 10^{\circ}\text{C}$, cianoborohidruro de sodio (0.859 g) y ácido acético (0.391 mL) fueron añadidos y la mezcla de reacción fue calentada hasta la temperatura ambiente y
- 10 agitada durante 1 h. Hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado fue luego añadido y las fases separadas. La fase acuosa fue extraída con más etil acetato y los productos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, secados sobre sulfato de sodio anhidro, filtrados y concentrados al vacío. El material crudo fue purificado por cromatografía flash sobre sílice (eluyendo con etil acetato, luego 5–10% metanol en diclorometano). El producto que
- 15 contenía las fracciones fue concentrado al vacío para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo (790 mg)
- MS (ES+) 464 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

Paso ii) Bencil 2-(N-ciclohexilacrilamido)etil(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)carbamato

20



Preparado usando el procedimiento del Ejemplo 3, Paso iv, usando bencil 2-(ciclohexilamino)etil(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)carbamato [Paso i] en lugar de bencil 2-(cicloheptilamino)etil(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)carbamato.

MS (ES+) 518 [M+H]⁺

Paso iii) 3-(3-Clorofenetilamino)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)

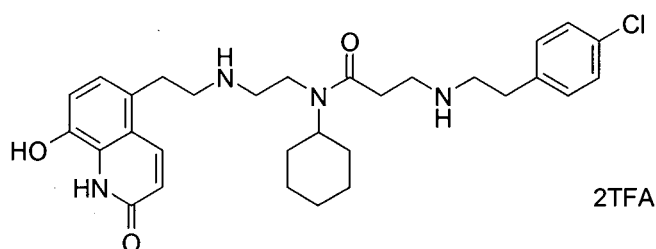
Bencil 2-(N-ciclohexilacrilamido)etil(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)carbamato (70 mg) [Paso ii] y 2-(3-clorofenil)etilamina (63 mg) fueron combinados en etanol (5.8 mL) y la solución resultante agitada a 50 °C durante 18 h. La mezcla fue luego concentrada al vacío antes de la adición de ácido acético (2 mL) seguido por 33% HBr en ácido acético (3 mL). La solución resultante fue agitada durante 3 h luego concentrada al vacío y el residuo parcialmente purificado por cromatografía flash en sílice (eluyendo con 10% metanol en diclorometano). El producto que contenía las fracciones fue combinado y concentrado al vacío. El residuo fue purificado adicionalmente por HPLC preparativa de fase inversa (eluyendo con 5-40% acetonitrilo en 0.1% ácido trifluoroacético acuoso). El producto que contenía las fracciones fue combinado y concentrado al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido (5 mg)

MS (APCI+) 539 [M+H]⁺

¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 8.16 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 2H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 6.98 (dd, J = 22.2, 8.1 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.65 – 3.57 (m, 3H), 3.38 – 3.27 (m, 4H), 3.23 – 3.14 (m, 8H), 2.91 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.88 – 1.82 (m, 2H), 1.79 – 1.74 (m, 2H), 1.70 – 1.63 (m, 1H), 1.56 – 1.26 (m, 4H), 1.22 – 1.09 (m, 1H).

Ejemplo 14

3-(4-Clorofenetilamino)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)



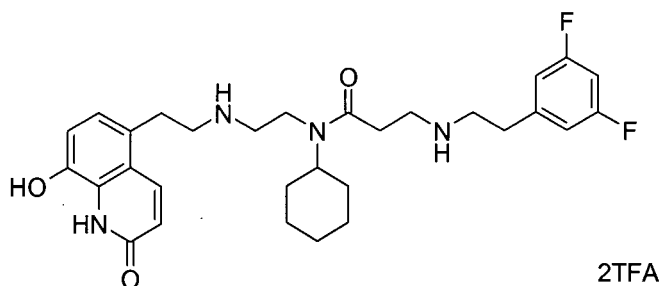
Preparado por un procedimiento análogo al Ejemplo 3, Paso v) usando bencil 2-(N-ciclohexilacrilamido)etil(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)carbamato (100 mg) [Ejemplo 13, Paso ii] en lugar de bencil 2-(N-cicloheptilacrilamido)etil(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)carbamato y 2-(4-clorofenil)etilamina (87 mg) en lugar de 2-(3-clorofenil)etilamina.

MS (APCI+) 539 [M+H]⁺

¹H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 10.47 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.88 – 8.47 (m, 4H), 8.06 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.42 – 7.39 (m, 2H), 7.33 – 7.29 (m, 2H), 6.93 – 6.87 (m, 2H), 6.57 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.58 – 3.46 (m, 1H), 3.27 – 3.06 (m, 10H), 3.04 – 2.90 (m, 4H), 2.84 – 2.79 (m, 2H), 1.81 – 1.74 (m, 2H), 1.72 – 1.23 (m, 7H), 1.14 – 1.02 (m, 1H).

Ejemplo 15

N-Ciclohexil-3-(3,5-difluorofenetilamino)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)



Preparado por un procedimiento análogo al Ejemplo 14 usando 2-(3,5-difluorofenil)etanamina hidrocloreuro (91 mg) y N,N-diisopropiletilamina (0.037 mL) en lugar de 2-(4-clorofenil)etilamina.

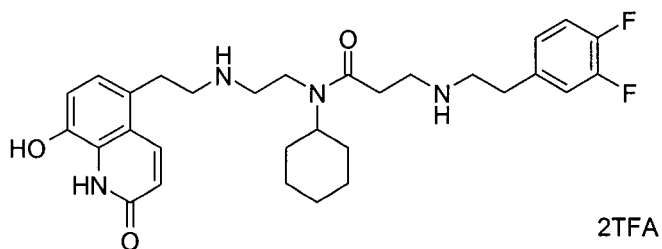
MS (APCI+) 541 [M+H]⁺

¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 8.15 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.97 – 6.90 (m, 3H), 6.87 – 6.79 (m, 1H), 3.64 – 3.58 (m, 3H), 3.37 – 3.27 (m, 4H), 3.22 (s, 4H), 3.18 – 3.13 (m, 2H), 3.06 – 3.01 (m, 2H), 2.91 – 2.87 (m,

2H), 1.84 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 1.74 (d, 2H), 1.70 – 1.63 (m, 1H), 1.56 – 1.33 (m, 4H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H).

Ejemplo 16

- 5 **N-Ciclohexil-3-(3,4-difluorofenetilamino)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)**



Preparado por un procedimiento análogo al Ejemplo 14 usando 2-(3,4-difluorofenil)etanamina (108 mg) en lugar de 2-(4-clorofenil)etilamina.

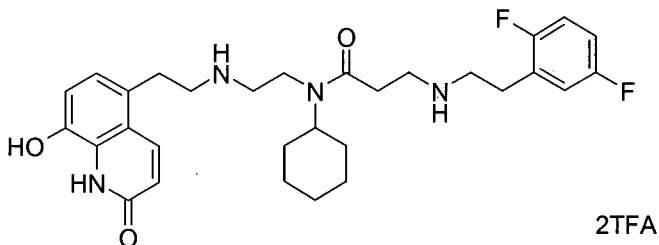
- 10 MS (APCI+) 541 $[M+H]^+$

^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.26 – 7.16 (m, 2H), 7.10 – 7.05 (m, 1H), 6.98 (dd, $J = 21.4, 8.1$ Hz, 2H), 6.66 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.64 – 3.58 (m, 3H), 3.35 – 3.26 (m, 4H), 3.22 (s, 4H), 3.15 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.01 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.89 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 1.88 – 1.80 (m, 2H), 1.79 – 1.73 (m, 2H), 1.69 – 1.63 (m, 1H), 1.56 – 1.32 (m, 4H), 1.27 – 1.09 (m, 1H).

- 15

Ejemplo 17

N-Ciclohexil-3-(2,5-difluorofenetilamino)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)



20

Preparado por un procedimiento análogo al Ejemplo 14 usando 2-(2,5-difluorofenil)etanamina hidrocloreto (91 mg) y N,N-diisopropiletilamina (0.08 mL) en lugar de 2-(4-clorofenil)etilamina.

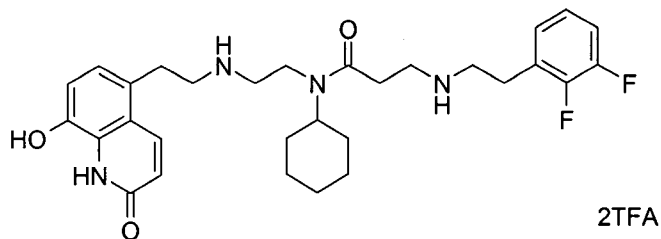
MS (APCI+) 541 $[M+H]^+$

¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 8.16 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.15 – 7.08 (m, 2H), 7.05 – 6.99 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 3.64 – 3.56 (m, 3H), 3.37 – 3.29 (m, 4H), 3.22 (s, 4H), 3.18 – 3.13 (m, 2H), 3.09 – 3.04 (m, 2H), 2.92 – 2.87 (m, 2H), 1.88 – 1.82 (m, 2H), 1.79 – 1.73 (m, 2H), 1.70 – 1.64 (m, 2H), 1.55 – 1.11 (m, 4H).

5

Ejemplo 18

N-Ciclohexil-3-(2,3-difluorofenetilamino)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)



- 10 Preparado por un procedimiento análogo al Ejemplo 14 usando 2-(2,3-difluorofenil)etanamina hidrocloreuro (97 mg) y N,N-diisopropiletanamina (0.07 mL) en lugar de 2-(4-clorofenil)etilamina.

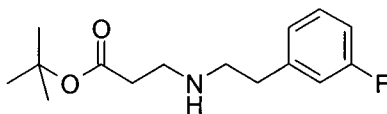
MS (APCI+) 541 [M+H]⁺

- 15 ¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 8.16 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.22 – 7.09 (m, 3H), 6.98 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.65 – 3.57 (m, 3H), 3.38 – 3.26 (m, 4H), 3.22 (s, 4H), 3.18 – 3.09 (m, 4H), 2.90 (t, 2H), 1.88 – 1.80 (m, 2H), 1.79 – 1.73 (m, 2H), 1.69 – 1.63 (m, 1H), 1.56 – 1.32 (m, 4H), 1.22 – 1.09 (m, 1H).

Ejemplo 19

- 20 **N-Ciclohexil-3-(3-fluorofenetilamino)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida**

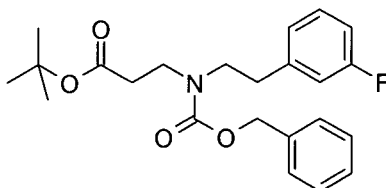
Paso i) tert-Butil 3-(3-fluorofenetilamino)propanoato



- 25 tert-Butil acrilato (4.91 g, 5.61 mL) fue añadido a una solución de 3-fluorofenetilamina (5.33 g, 5 mL) en etanol (200 mL) y la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla fue concentrada al vacío para dar el compuesto del subtítulo como un aceite (9.6g).

^1H NMR (299.946 MHz, CDCl_3) δ 7.28 – 7.20 (m, 1H), 7.01 – 6.85 (m, 3H), 2.88 – 2.74 (m, 6H), 2.41 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H)

Paso ii) tert-Butil 3-((benciloxycarbonil)(3-fluorofenetil)amino)propanoato



5

Bencil cloroformato (6.66 g) fue añadido a una solución enfriada ($\sim 5^\circ\text{C}$) de tert-butil 3-(3-fluorofenetilamino)propanoato (9.5 g) [Paso i] y trietilamina (4.31 g) en diclorometano (100 mL) durante un período de 5 minutos. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y agitada durante 18 h, luego concentrada al vacío. El residuo fue purificado por

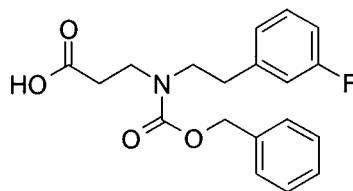
10

cromatografía flash en sílice (eluyendo con 10% etil acetato en iso-hexano) para dar el producto del subtítulo como un aceite (11.5 g).

^1H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 7.37 – 7.22 (m, 6H), 7.06 – 6.91 (m, 3H), 5.05 (s, 2H), 3.46 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.41 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H)

15

Paso iii) Ácido 3-((benciloxycarbonil)(3-fluorofenetil)amino)propanoico



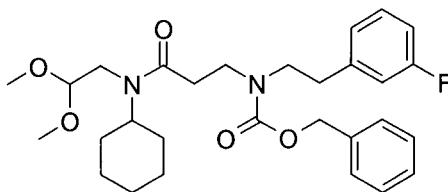
Ácido trifluoroacético (50 mL) fue añadido a una solución agitada de tert-butil 3-((benciloxycarbonil)(3-fluorofenetil)amino)propanoato (11.5 g) [Paso ii] en diclorometano. Después de 2 h, la solución fue concentrada al vacío y el residuo aceitoso azeotropizado dos veces con tolueno para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite viscoso el cual solidificó en reposo (10.5 g).

20

^1H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 7.41 – 7.27 (m, 6H), 7.08 – 6.94 (m, 3H), 5.04 (d, J = 25.9 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.38 (s, 2H), 2.84 – 2.76 (m, 2H), 2.45 (t, J = 7.0 Hz, 2H)

25

Paso iv) Bencil 3-(ciclohexil(2,2-dimetoxietil)amino)-3-oxopropil(3-fluorofenetil)carbamato



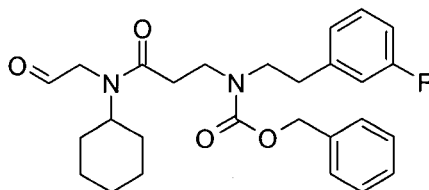
Oxalil cloruro (1.64 mL) fue añadido por goteo durante 10 min a una solución de ácido 3-
 5 ((benciloxycarbonil)(3-fluorofenetil)amino)propanoico (5g) [Paso iii] en diclorometano (50 mL) conteniendo dimetilformamida (2 gotas). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 h, concentrada al vacío y redisuelta en diclorometano (25 mL). La solución fue añadido por goteo a una mezcla preformada de N-(2,2-
 10 dimetoxietil)ciclohexanamina (2.71 g) [Ejemplo 2; Paso i] y trietilamina (3.0 mL) en diclorometano (25 mL) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla fue agitada a 0 °C durante 1 h, luego agua (25 mL) fue añadida y las capas fueron separadas. La capa orgánica fue lavada con clorhídrico concentrado 2 M, hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado y salmuera antes de ser secada sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrada y concentrada al vacío para dar el compuesto del subtítulo como un aceite (7.45 g).

15 ¹H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 7.39 – 7.24 (m, 6H), 7.01 – 6.93 (m, 3H), 5.05 (s, 2H), 4.43 – 4.35 (m, 1H), 3.50 – 3.38 (m, 3H), 3.31 – 3.21 (m, 8H), 3.03 – 2.96 (m, 2H), 2.85 – 2.78 (m, 2H), 2.59 – 2.53 (m, 2H), 1.78 – 1.68 (m, 2H), 1.62 – 1.39 (m, 5H), 1.32 – 1.19 (m, 2H), 1.13 – 1.00 (m, 1H).

MS: APCI (+vo) 515 [M+H]⁺

20

Paso v) Bencil 3-(ciclohexil(2-oxoetil)amino)-3-oxopropil(3-fluorofenetil)carbamato

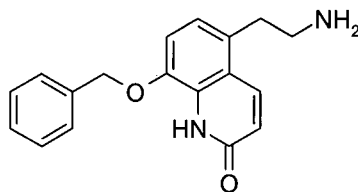


Ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0.492 g) fue añadido a una solución de bencil 3-
 (ciclohexil(2,2-dimetoxietil)amino)-3-oxopropil(3-fluorofenetil)carbamato (0.444 g)
 25 [Paso iv] en diclorometano (10 mL). La solución resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 4.5 h, luego diluida con diclorometano y lavada con hidrógeno carbonato de sodio saturado, agua y salmuera saturada. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de

sodio anhidro, filtrada y concentrada al vacío para proporcionar el compuesto del subtítulo (0.371 g).

MS (APCI+) 469 [M+H]⁺

5 Paso vi) 5-(2-Aminoetil)-8-(benciloxi)quinolin-2(1H)-ona



5-(2-Amino-1-(tert-butildimetilsililoxi)etil)-8-(benciloxi)quinolin-2(1H)-ona (3 g) fue disuelto en diclorometano (30 mL) y enfriado en hielo. Trifluoroacético anhídrido (2.22 mL) fue añadido por goteo y la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2hr.

10 Ácido trifluoroacético (30 mL), seguido por trietilsilano (4.79 mL, 30 mmol) fueron añadidos y la reacción fue agitada a temperatura ambiente toda la noche. Más trietilsilano (4.79 mL) fue añadido y la reacción se dejó a temperatura ambiente durante otras 4 días, antes de la concentración al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía flash en sílice (eluyendo con 3% metanol en diclorometano). El producto que contenía las

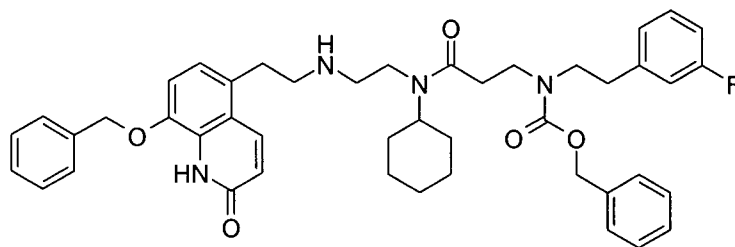
15 fracciones fue combinado y evaporado y el residuo fue cristalizado a partir del etil acetato para proporcionar un sólido blanco (1.75 g). Este material fue combinado con carbonato de potasio (5 g) en una mezcla de metanol (15 mL), agua (15.00 mL) y tetrahidrofurano (15.00 mL) y la solución resultante calentada a 50 °C durante 18 h. La reacción fue concentrada hasta secarse al vacío y el residuo fue extraído con metanol caliente. Los

20 extractos fueron enfriados, filtrados y evaporados para dar un sólido blanco pegajoso que fue disuelto en agua y cargado en un Cartucho SXC. El cartucho fue lavado con agua y metanol-agua y el producto fue eluido con 10% amoníaco concentrado acuoso en metanol. La solución resultante fue concentrada y secada al vacío para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite, el cual solidificó en reposo a un sólido crema (1.3 g).

25 ¹H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 8.08 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 2.87 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 7.4 Hz, 2H)

30

Paso vii) Bencil 3-(ciclohexil(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)amino)-3-oxopropil(3-fluorofenetil)carbamato

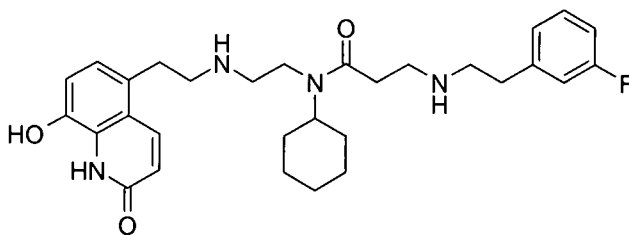


Bencil 3-(ciclohexil(2-oxoetil)amino)-3-oxopropil(3-fluorofenetil)carbamato (0.24 g)

5 [Paso v], 5-(2-aminoetil)-8-(benciloxi)quinolin-2(1H)-ona (0.27 g) [Paso vi] y sulfato de magnesio anhidro (0.34 g) fueron combinados en diclorometano (2.6 mL). Después de agitar durante 1 h, triacetoxiborohidruro de sodio (0.197 g) fue añadido y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 18 h antes de ser particionada entre diclorometano y solución de hidrógeno carbonato de sodio acuosa saturada. Las fases fueron separadas y la fase orgánica lavada con agua, y salmuera, luego secada sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrada y concentrada al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía flash en sílice (eluyendo con 20% metanol en etil acetato, conteniendo 1% 7 N amoníaco en metanol). El producto que contenía las fracciones fue concentrado al vacío y purificado adicionalmente por HPLC preparativa de fase inversa (eluyendo con 60-70% acetonitrilo en acetato de amonio acuoso) para proporcionar el compuesto del subtítulo como una goma (46 mg).

MS 747 [M+H]⁺

Paso viii) N-Ciclohexil-3-(3-fluorofenetilamino)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida



Una muestra prehumedecida de 10% paladio sobre carbono (18 mg) fue añadida a una solución de bencil 3-(ciclohexil(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)amino)-3-oxopropil(3-fluorofenetil)carbamato (30 mg) [Paso vii] en etanol (3 mL) y la mezcla fue hidrogenada con 3 atm de gas hidrógeno durante 18 h. La

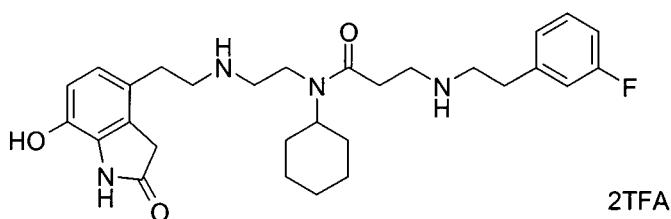
mezcla fue filtrada a través de Hyflo y el filtrado concentrado al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (25 mg).

MS (APCI+) 523 [M+H]⁺

¹H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 8.03 (dd, *J* = 9.9, 6.5 Hz, 1H), 7.32 – 7.25 (m, 1H),
5 7.06 – 6.94 (m, 3H), 6.90 – 6.80 (m, 2H), 6.48 (dd, *J* = 9.7, 1.0 Hz, 1H), 4.07 – 3.98 (m,
0.5H), 3.57 – 3.48 (m, 0.5H), 3.21 – 3.11 (m, 2H), 2.90 – 2.82 (m, 2H), 2.75 – 2.38 (m,
12H), 1.77 – 1.67 (m, 2H), 1.61 – 1.53 (m, 2H), 1.49 – 1.16 (m, 5H), 1.12 – 0.99 (m,
1H).

10 **Ejemplo 20**

N-Ciclohexil-3-(3-fluorofenetilamino)-N-(2-(2-(7-hidroxi-2-oxoindolin-4-il)etilamino)etil)propanamida dihidrobromuro



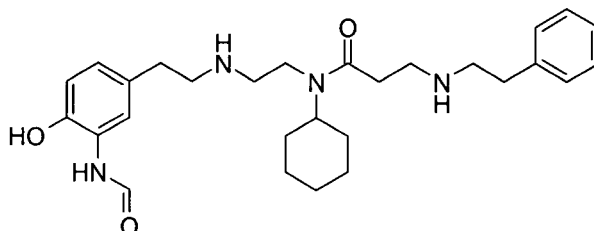
4-(2-Aminoetil)-7-hidroxiindolin-2-ona hidrobromuro (0.374 g,) [*J. Med. Chem.*, 1986,
15 29, 939–47], tetrahidrofurano (13 mL), trietilamina (0.4 mL), agua (4 mL), ácido acético
(0.2 mL) y NMP (4 mL) fueron combinados. Bencil 3-(ciclohexil(2-oxoetil)amino)-3-
oxopropil(3-fluorofenetil)carbamato (0.642 g) [Ejemplo 19, Paso v] fue añadido como una
solución en tetrahidrofurano (4 mL) y la mezcla fue agitada durante 1 h, antes de la adición
de cianoborohidruro de sodio (0.258 g). La agitación fue continuada durante 18 h y la
20 mezcla de reacción fue luego cargada en un Cartucho SXC. La fase sólida fue lavada con
una mezcla de metanol/diclorometano y el producto fue eluido con 10% amoníaco en
metanol y el eluyente fue concentrado al vacío. El residuo fue suspendido en ácido acético
(5 mL) y 33% hidrógeno bromuro en ácido acético (5 mL) fue añadido. La mezcla fue
agitada a temperatura ambiente durante 1 h y luego diluida con tolueno y concentrada al
25 vacío para dar un residuo aceitoso. Esto fue purificado por HPLC preparativa de fase
inversa (eluyendo con 5–95% acetonitrilo en 0.2% ácido trifluoroacético acuoso. Las
fracciones conteniendo el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para dar un
sólido, el cual fue secado a 45°C bajo vacío durante 18 h para dar el compuesto del título
(60 mg)

30 MS (APCI+) 511 [M+H]⁺

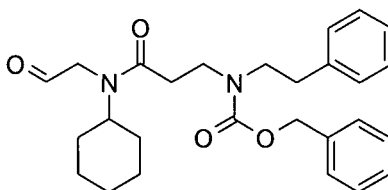
^1H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 10.15 (s, 1H), 9.46 – 9.42 (m, 1H), 8.82 – 8.43 (m, 4H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.18 – 7.07 (m, 3H), 6.70 – 6.62 (m, 2H), 3.57 – 3.45 (m, 5H), 3.29 – 3.05 (m, 6H), 3.01 – 2.94 (m, 4H), 2.85 – 2.69 (m, 4H), 1.80 – 1.04 (m, 10H).

5 **Ejemplo 21**

N-Ciclohexil-N-(2-(3-formamido-4-hidroxifenetilamino)etil)-3-(fenetilamino)propanamida



Paso i) Bencil 3-(ciclohexil(2-oxoetil)amino)-3-oxopropil(fenetil)carbamato

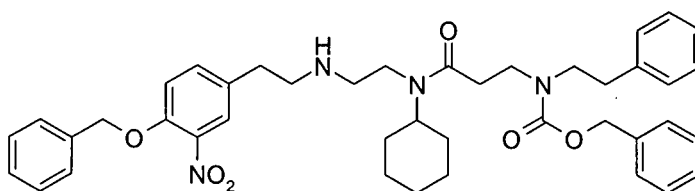


10

Preparado por un procedimiento análogo al Ejemplo 19, Pasos i-v, excepto que se usa 2-feniletilamina en lugar de 3-fluorofenetilamina.

MS (APCI+) 541 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 Paso ii) Bencil 3-((2-(4-(benciloxi)-3-nitrofenetilamino)etil)(ciclohexil)amino)-3-oxopropil(fenetil)carbamato



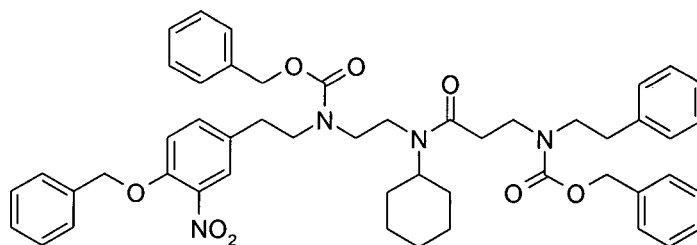
Una solución de 2-(4-(benciloxi)-3-nitrofenil)etanamina (0.564 g) [DE2227022] disuelta en diclorometano (10 mL) fue añadida a una solución de bencil 3-(ciclohexil(2-oxoetil)amino)-3-oxopropil(fenetil)carbamato (0.683 g) [Paso i] en diclorometano (5 mL). Sulfato de sodio anhidro (~200 mg) fue luego añadido. La suspensión resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 2 h y luego triacetoxiborohidruro de sodio (0.643 g, 3.03 mmol) fue añadido y la mezcla de reacción agitada toda la noche. Esta fue luego

20

diluida con diclorometano y lavada con hidrógeno carbonato de sodio saturado, agua y salmuera saturada. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio anhidro, filtrada y concentrada al vacío para proporcionar el producto del subtítulo como una goma amarilla (1.032 g), la cual fue usada sin purificación adicional.

5 MS (APCI+) 707 [M+H]⁺

Paso iii) Bencil 4-(benciloxi)-3-nitrofenetil(2-(3-((benciloxicarbonil)(fenetil)amino)-N-ciclohexilpropanamido)etil)carbamato

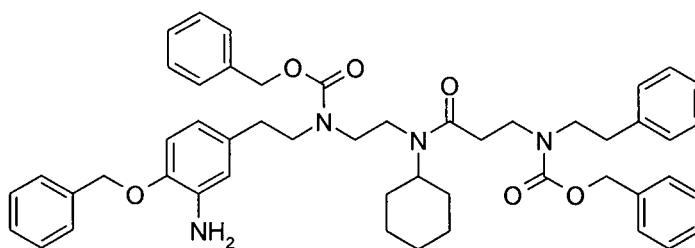


10 Trietilamina (0.244 mL) y bencil cloroformato (0.250 mL, 1.75 mmol) fueron añadidos a una solución enfriada (0 °C) de bencil 3-((2-(4-(benciloxi)-3-nitrofenetilamino)etil)(ciclohexil)amino)-3-oxopropil(fenetil)carbamato (1.032 g) [Paso ii] en diclorometano (20 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y agitada durante 18 h, luego diluida con diclorometano y lavada con clorhídrico
15 concentrado 2M (x 2), agua y salmuera saturada. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio anhidro, filtrada y concentrada al vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash en sílice (eluyendo con 30-60% etil acetato en isohexano). Las fracciones puras fueron concentradas al vacío hasta secarse para proporcionar el compuesto del subtítulo como una goma amarilla (0.627 g, 51.1 %).

20 MS (APCI+) 841 [M+H]⁺

¹H NMR (399.826 MHz, 90° C, DMSO) δ 7.64 – 7.60 (m, 1H), 7.42 – 7.13 (m, 22H), 5.24 – 5.20 (m, 2H), 5.05 – 5.00 (m, 4H), 3.47 – 3.37 (m, 5H), 3.24 – 3.19 (m, 4H), 3.20 – 3.15 (m, 4H), 2.83 – 2.74 (m, 4H), 1.71 – 1.16 (m, 10H).

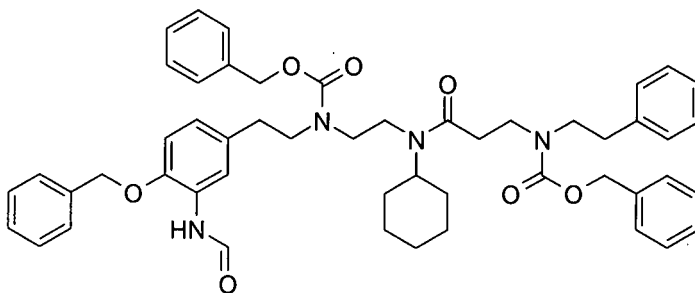
25 Paso iv) Bencil 3-amino-4-(benciloxi)fenetil(2-(3-((benciloxicarbonil)(fenetil)amino)-N-ciclohexilpropanamido)etil)carbamato



Bencil 4-(benciloxi)-3-nitrofenetil(2-(3-((benciloxicarbonil)(fenetil)amino)-N-ciclohexilpropanamido)etil)carbamato (0.470 g) [Paso iii] fue disuelto en metanol (20 mL) y cloruro de amonio (0.299 g) añadido, seguido por polvo de zinc (0.365 g). La mezcla de reacción fue calentada a 65 °C durante 2 h y luego dejada enfriar, filtrada a través de Celita y los volátiles evaporados. El residuo fue diluido con etil acetato y lavado con agua y salmuera saturada. La porción orgánica fue secada sobre sulfato de sodio anhidro, filtrada y concentrada al vacío para proporcionar el producto del subtítulo crudo como un aceite incoloro (0.437 g) el cual fue usado sin purificación adicional.

MS (APCI+) 811 [M+H]⁺

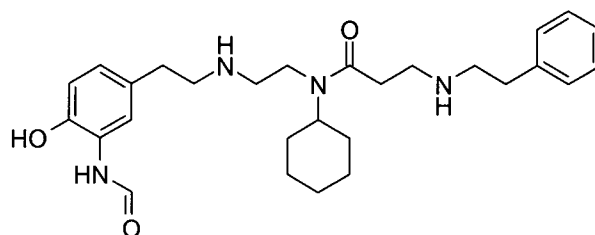
Paso v) Bencil 4-(benciloxi)-3-formamidofenetil(2-(3-((benciloxicarbonil)(fenetil)amino)-N-ciclohexilpropanamido)etil)carbamato



Ácido fórmico (0.34 mL) y anhídrido acético (0.56 mL) fueron mezclados juntos y agitados durante 20 minutos, antes que 10 µL fueran añadidos por goteo a una solución enfriada (0°C) de bencil 3-amino-4-(benciloxi)fenetil(2-(3-((benciloxicarbonil)(fenetil)amino)-N-ciclohexilpropanamido)etil)carbamato (42.0 mg) [Paso iv] en tetrahidrofurano (1 mL). Después de 5 h, la mezcla de reacción fue diluida con etil acetato y lavada con hidrógeno carbonato de sodio saturado (x 2), agua y salmuera saturada. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio anhidro, filtrada y evaporada para proporcionar el producto crudo como un aceite incoloro (27 mg), el cual fue usado sin purificación adicional.

MS (APCI+) 839 [M+H]⁺

Paso vi) N-Ciclohexil-N-(2-(3-formamido-4-hidroxifenetilamino)etil)-3-(fenetilamino)propanamidaN-ciclohexil-N-(2-(3-formamido-4-hidroxifenetilamino)etil)-3-(fenetilamino)propanamida



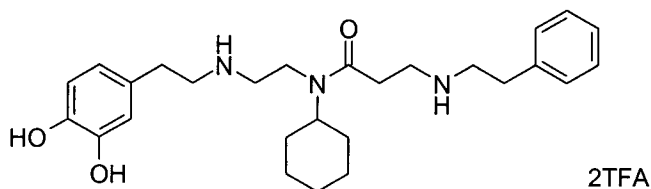
10% Paladio sobre carbono (10.00 mg) fue añadido a una solución de bencil 4-(benciloxi)-3-formamidofenetil(2-(3-((benciloxicarbonil)(fenetil)amino)-N-ciclohexilpropanamido)etil)carbamato (27.0 mg) [Paso v] en etanol (5 mL). La mezcla de reacción fue hidrogenada a 2 bar durante 5 h luego filtrada y el solvente evaporado. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa de fase inversa (eluyendo con 25-95% acetonitrilo en 0.2% ácido trifluoroacético acuoso). Las fracciones conteniendo el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca (3 mg).

MS (APCI+) $[M+H]^+$ 481.3

^1H NMR (399.826 MHz, 90° C, DMSO) δ 7.35 – 7.23 (m, 6H), 6.85 – 6.80 (m, 2H), 3.57 – 3.49 (m, 3H), 3.26 – 2.71 (m, 14H), 1.81 – 1.06 (m, 10H).

Ejemplo 22

N-Ciclohexil-N-(2-(3,4-dihidroxifenetilamino)etil)-3-(fenetilamino)propanamida bis(trifluoroacetato)



Bencil 3-(ciclohexil(2-oxoetil)amino)-3-oxopropil(fenetil)carbamato (0.5 M solución en NMP) (1.0 mL) [Ejemplo 21, Paso 1], seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (0.159 g) fue añadido a una solución de 3-hidroxitiramina hidrocloreuro (0.095 g) y trietilamina (0.070 mL) en NMP (1 mL) y agua (0.1 mL) y la mezcla agitada a 22 °C durante 30 minutos, luego almacenada en el congelador durante 18 h. Al recalentar a 22 °C, la mezcla

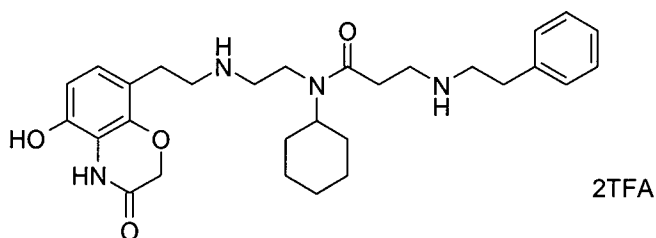
fue diluida con agua (10 mL) y etil acetato (10 mL). Salmuera (2 mL) fue añadida y las fases fueron luego separadas. La fase acuosa fue extraída con más etil acetato (20 mL) y los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera (20 mL), secados sobre sulfato de sodio anhidro, filtrados y concentrados al vacío. 33% Hidrógeno bromuro en ácido acético (2 mL) fue añadido al material crudo y la mezcla reposada durante 2 h. La solución fue luego concentrada al vacío y el residuo disuelto en 2 mL de 1:1 acetonitrilo/agua. La solución fue filtrada y el tapón lavado con metanol (1mL). El filtrado combinado fue purificado por HPLC preparativa de fase inversa (eluyendo con 10–40% acetonitrilo en 0.2% ácido trifluoroacético acuoso). Las fracciones conteniendo el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar una goma incolora, la cual fue secada al vacío durante 2 días para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (102 mg).

MS (APCI+) 454 [M+H]⁺

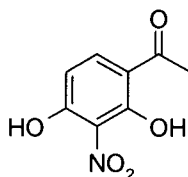
¹H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 9.01 – 8.52 (m, 6H), 7.39 – 7.18 (m, 5H), 6.73 – 6.56 (m, 2H), 6.53 – 6.42 (m, 1H), 3.59 – 3.32 (m, 3H), 3.27 – 2.65 (m, 14H), 1.83 – 1.21 (m, 9H), 1.15 – 1.01 (m, 1H).

Ejemplo 23

N-Ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(fenetilamino)propanamida bis(trifluoroacetato)



Paso i) 1-(2,4-Dihidroxi-3-nitrofenil)etanona



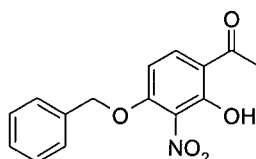
2-Nitrobenceno-1,3-diol (24.5 g) fue añadido en forma de porciones durante 15 minutos a una solución vigorosamente agitada de cloruro de aluminio (46.3 g) en nitrobenceno (325 mL). Anhídrido acético (15.65 mL) fue luego añadido por goteo a la mezcla durante otros 15 minutos y la mezcla luego calentada a 100 °C durante 5 h. La reacción fue enfriada

hasta temperatura ambiente y cuidadosamente apagada con clorhídrico concentrado 2M helado (300 mL). La mezcla fue extraída con éter (2 x 500 mL) y los extractos de éter combinados luego extraídos con hidróxido de sodio acuoso 2 M (2 x 400 mL). Los extractos básicos combinados fueron lavados con éter (4 x 500 mL) y luego acidificados hasta pH 1 con clorhídrico concentrado 2M (700 mL). El precipitado resultante fue filtrado, lavado con agua, y secado bajo vacío a 40 °C para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo/marrón (29.5 g).

^1H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 13.32 (s, 1H), 12.31 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 28.2 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H).

10

Paso ii) 1-(4-(Benciloxi)-2-hidroxi-3-nitrofenil)etanona

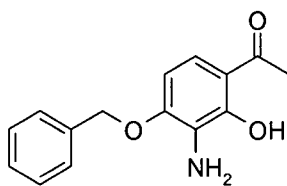


tert-Butóxido de litio (4.06 g) fue añadido a una solución agitada de 1-(2,4-dihidroxi-3-nitrofenil)etanona (10 g) [Paso i] en DMF (100 mL), bajo nitrógeno, mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 30 °C. Después de agitar durante otros 10 minutos a temperatura ambiente, bencil bromuro (6.03 mL) fue añadido y la mezcla agitada durante otras 20 h. Más bencil bromuro (3 mL) fue añadido y la mezcla agitada durante 24 h. La reacción fue apagada con agua (300 mL), hidróxido de sodio acuoso 1 M (50 mL) fue añadido y la mezcla fue lavada con éter (2 x 300 mL), (filtrada a través de celita para ayudar a la separación). La solución básica fue enfriada en hielo/agua, acidificada con clorhídrico concentrado helado 2M (200 mL) y el precipitado resultante filtrado, lavado con agua y secado para proporcionar un sólido marrón claro. El sólido fue formado una pasta con etanol (100 mL) durante 1 h y el sólido filtrado, lavado con etanol frío (20 mL), y secado bajo vacío a 40 °C para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido marrón claro (6.8 g).

25

^1H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 13.04 (s, 1H), 8.14 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.45 – 7.32 (m, 5H), 7.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 2.64 (s, 3H).

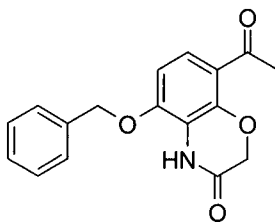
Paso iii) 1-(3-Amino-4-(benciloxi)-2-hidroxifenil)etanona



Polvo de zinc (5.5 g) fue añadido en forma de porciones a una suspensión de 1-(4-(benciloxi)-2-hidroxi-3-nitrofenil)etanona (5.5 g) [Paso ii] en AcOH (55 mL) durante 15 minutos, mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 40 °C con un baño de hielo. La mezcla se dejó alcanzar la temperatura ambiente y agitada durante otras 2 h. La mezcla fue filtrada a través de celita (precauciones tomadas con el calor, no dejar secar), lavada con ácido acético, y el filtrado vertido en hielo/agua (500 mL). El precipitado resultante fue filtrado, lavado con agua, y secado bajo vacío a 40 °C para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido marrón claro (4.8 g).

¹H NMR (299.947 MHz, DMSO) δ 7.53 (m, 2H), 7.48 – 7.33 (m, 3H), 7.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.59 (s, 3H).

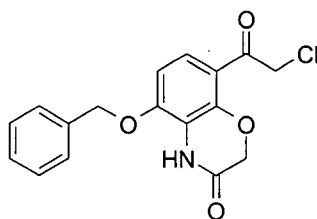
Paso iv) 8-Acetil-5-(benciloxi)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona



2-Cloroacetil cloruro (1.771 mL) fue añadido por goteo a una mezcla agitada de 1-(3-amino-4-(benciloxi)-2-hidroxifenil)etanona (5.2 g) [Paso iii] y hidrógeno carbonato de sodio (3.74 g) en DMF (30 mL) y luego agitada durante otras 2 h. Carbonato de cesio (7.90 g) fue añadido y calentada a 100 °C durante 20 h. La mezcla fue enfriada hasta temperatura ambiente, apagada con agua (500 mL), extraída con etil acetato (2 x 200 mL), lavada con agua (3 x 300 mL) y salmuera, secada sobre sulfato de sodio anhidro, filtrada y evaporada al vacío. El residuo sólido fue tratado con éter, filtrado y secado para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido beige (5.7 g).

¹H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 10.33 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 6.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.32 (s, 3H).

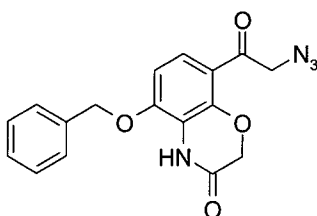
Paso v) 5-(Benciloxi)-8-(2-cloroacetil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona



Benciltrimetilamonio dicloroyodato (14.17 g) fue añadido a una solución agitada de 8-acetil-5-(benciloxi)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (5.5 g) [Paso iv] en una mezcla de diclorometano (100 mL), AcOH (33 mL) y agua (5.5 mL) y la mezcla de reacción
 5 agitada a 65 °C durante 20 h. La reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente, tratada con bisulfito de sodio acuoso (5.78 g en 100 mL) y agitada durante otros 30 minutos. La mezcla fue diluida con dietiléter (200 mL) y el sólido resultante filtrado, lavado con agua y dietiléter adicional, y secado bajo vacío a 40 °C para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido marrón claro (5.6 g).

10 ¹H NMR (299.947 MHz, DMSO) δ 10.41 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.44 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 6.95 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.69 (s, 2H).

Paso vi) 8-(2-Azidoacetyl)-5-(benciloxi)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

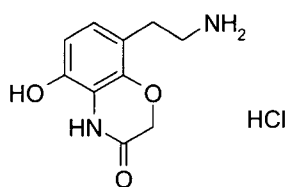


15

Azida de sodio (1.176 g) fue añadido a una suspensión de 5-(benciloxi)-8-(2-cloroacetyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (4.8 g) [Paso v] en DMF (50 mL) y agitada durante 2 h. La mezcla fue vertida en hielo/agua y el sólido resultante filtrado, lavado con agua y secado bajo vacío a 40 °C para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido
 20 marrón claro (4.6 g).

¹H NMR (299.947 MHz, DMSO) δ 10.42 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.43 – 7.29 (m, 3H), 6.97 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.63 (s, 2H).

Paso vii) 8-(2-Aminoetil)-5-hidroxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona hidrocloreuro



Una pasta de 10% paladio sobre carbono (1 g) en ácido acético (20 mL) fue añadida a una solución parcial de 8-(2-azidoacetil)-5-(benciloxi)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (5.65 g) [Paso vi] en ácido acético (280 mL). Ácido clorhídrico concentrado (14.34 mL) fue luego añadido, y la mezcla hidrogenada a 5 bar durante 6 h. Agua (50 mL) fue añadida para disolver cualquier sólido, seguido por 10% paladio sobre carbono adicional (1 g) y la mezcla hidrogenada a 5 bar durante otras 20 h. 10% paladio sobre carbono adicional (1 g) fue añadido y la mezcla hidrogenada durante otras 20 h. La mezcla fue filtrada a través de celita y el filtrado evaporado al vacío, y azeotropizado con acetonitrilo. El residuo sólido fue tratado con éter, aislado por filtración y secado para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (2.2 g).

^1H NMR (299.947 MHz, DMSO) δ 9.94 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 7.99 – 7.82 (m, 3H), 6.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.76 (m, 2H).

Paso viii) N-Ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(fenetilamino)propanamida bis(trifluoroacetato)

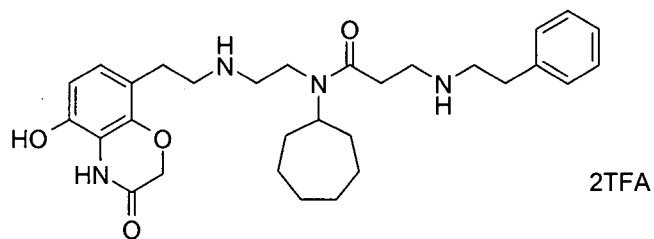
Preparado por un procedimiento análogo al Ejemplo 22, usando 8-(2-Aminoetil)-5-hidroxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona hidrocloreuro [Paso vi] en lugar de 3-hidroxitiramina hidrocloreuro.

MS (APCI+) 509 (M+H)⁺

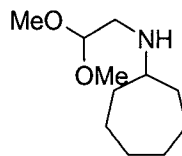
^1H NMR (299.947 MHz, DMSO) δ 9.94 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.63 – 8.46 (m, 4H), 7.35 (m, 2H), 7.27 (m, 3H), 6.66 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.66 – 3.36 (m, 3H), 3.21 (m, 4H), 3.07 (m, 2H), 2.94 (m, 4H), 2.79 (m, 4H), 1.83 – 1.02 (m, 10H).

Ejemplo 24

N-Cicloheptil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(fenetilamino)propanamida bis(trifluoroacetato)



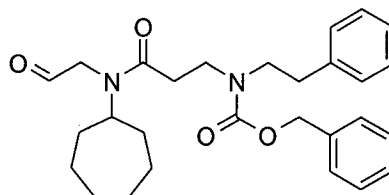
Paso i) N-(2,2-Dimetoxietil)cicloheptilamina



Preparado por un procedimiento análogo al Ejemplo 2, Paso ii, usando cicloheptilamina en lugar de ciclohexilamina.

^1H NMR (299.946 MHz, CDCl_3) δ 4.47 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.39 (s, 6H), 2.73 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.67 – 2.55 (m, 1H), 1.90 – 1.25 (m, 12H).

Paso ii) Bencil 3-(cicloheptil(2-oxoetil)amino)-3-oxopropil(fenetil)carbamato



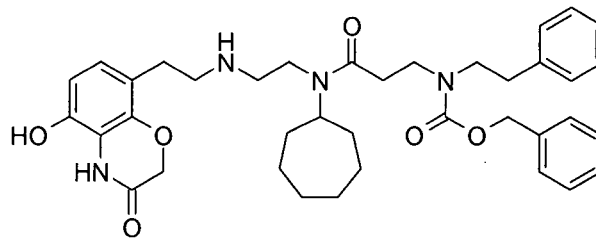
10

Preparado por un procedimiento análogo al Ejemplo 19, Pasos i–v, excepto que se usa 2-feniletilamina en lugar de 3-fluorofeniletilamina (in Paso i) y N-(2,2-dimetoxietil)cicloheptilamina en lugar de N-(2,2-dimetoxietil)ciclohexilamina (in Paso iv).

^1H NMR (299.946 MHz, CDCl_3) δ 9.43 (s, 1H), 7.42 – 7.05 (m, 10H), 5.20 – 5.03 (m, 2H), 3.88 – 3.77 (m, 2H), 3.57 – 3.45 (m, 4H), 3.40 – 3.36 (m, 1H), 2.92 – 2.75 (m, 2H), 2.72 – 2.47 (m, 2H), 1.85 – 1.30 (m, 12H).

Paso iii) Bencil 3-(cicloheptil(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)amino)-3-oxopropil(fenetil)carbamato

20



- Preparado por un procedimiento análogo al Ejemplo 23, usando 8-(2-Aminoetil)-5-hidroxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona hidrocloreuro [Ejemplo 23, Paso vii] en lugar de 3-hidroxitiramina hidrocloreuro y bencil 3-(cicloheptil(2-oxoetil)amino)-3-oxopropil(fenetil)carbamato [Paso ii] en lugar de bencil 3-(ciclohexil(2-oxoetil)amino)-3-oxopropil(fenetil)carbamato, pero sin tratamiento con 33% HBr en ácido acético, o purificación con HPLC de fase inversa.
- MS: (ES+):657 (M+H)⁺

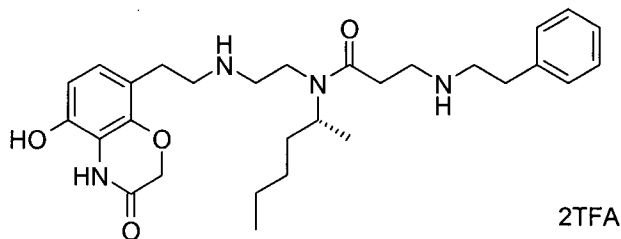
- 10 Paso iv) N-Cicloheptil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(fenetilamino)propanamida bis(trifluoroacetato)

- Una solución de bencil 3-(cicloheptil(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)amino)-3-oxopropil(fenetil)carbamato (0.065 g, 0.10 mmol) [Paso iii] en una mezcla de etanol (10 mL) y clorhídrico concentrado 2 M (1 mL) fue recirculada a través de un cartucho 10% Pd/C usando la Cuba de H a 30 °C y 1 atm durante 1 h. La solución fue evaporada al vacío y el residuo purificado por HPLC de fase inversa (eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en 0.2% ácido trifluoroacético acuoso) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (10.00 mg).
- MS (APCI +) 523 (M+H)⁺

- ¹H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 9.97 – 9.93 (m, 1H), 9.91 – 9.86 (m, 1H), 8.58 – 8.42 (m, 4H), 7.35 (m, 2H), 7.27 (m, 3H), 6.66 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.20 (m, 4H), 3.05 (m, 4H), 2.93 (m, 2H), 2.79 (m, 4H), 1.79 – 1.56 (m, 8H), 1.48 (m, 4H).

Ejemplo 25

(R)-N-(Hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(fenetilamino)propanamida bis(trifluoroacetato)



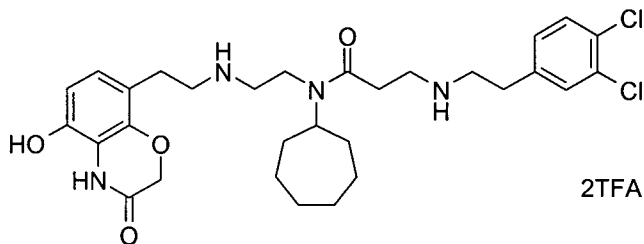
- 5 Preparado por un procedimiento análogo al Ejemplo 24, excepto que se usa (R)-hexan-2-ilamina en lugar de heptilamina (in Paso i) y 2-(3-clorofenil)etilamina en lugar de 2-feniletilamina (in Paso ii).

MS (APCI +) 511 (M+H)⁺

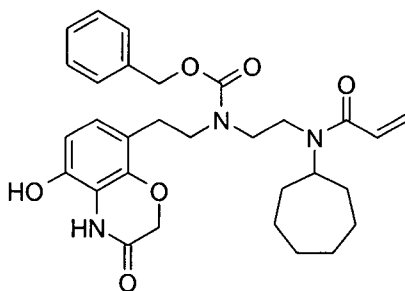
- ¹H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 9.96 – 9.92 (m, 1H), 9.92 – 9.88 (m, 1H), 8.63 – 8.50 (m, 4H), 7.34 (m, 2H), 7.27 (m, 3H), 6.67 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.54 – 3.33 (m, 2H), 3.21 (m, 4H), 3.08 (m, 4H), 3.00 (m, 2H), 2.93 (m, 4H), 2.79 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.29 (m, 2H), 1.15 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 1.12 (t, J = 9.1 Hz, 3H).

Ejemplo 26

- 15 **N-Cicloheptil-3-(3,4-diclorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)**

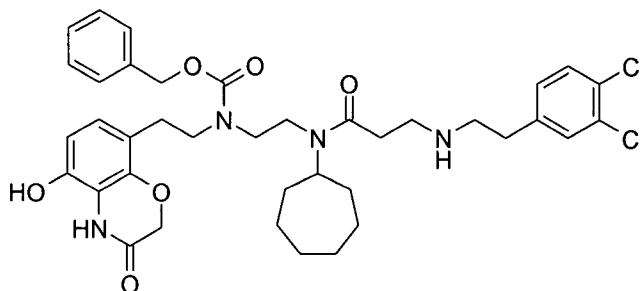


Paso i) Bencil 2-(N-cicloheptil-3-(3,4-diclorofenetilamino)propanamido)etil(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etil)carbamato



Preparado por un procedimiento análogo al Ejemplo 3, Pasos i-iv, excepto que se usa 8-(2-Aminoetil)-5-hidroxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona hidrocloreto [Ejemplo 23, Paso vii] en lugar de 5-(2-aminoetil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona hidrocloreto.

- 5 Paso ii) Bencil 2-(N-cicloheptil-3-(3,4-diclorofenetilamino)propanamido)etil(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etil)carbamato



Bencil 2-(N-cicloheptilacrilamido)etil(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etil)carbamato (0.1 g) [Paso i] y 2-(3,4-diclorofenil)etanamina (0.106 g) fueron agitados en etanol (5 mL) a 60 °C durante 20 h. La mezcla fue concentrada al vacío y el residuo purificado por cromatografía flash en sílice (eluyendo con 10% metanol diclorometano) para proporcionar el compuesto del subtítulo como una goma marrón clara (0.065 g).

MS (ES +) 725 [M+H]⁺

15

Paso iii) N-cicloheptil-3-(3,4-diclorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)

Una solución de tribromuro de boro 1 M en diclorometano (0.5 mL) fue añadida a una solución de bencil 2-(N-cicloheptil-3-(3,4-diclorofenetilamino)propanamido)etil(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etil)carbamato (60 mg) [Paso ii] en diclorometano (2 mL) y la mezcla fue agitada durante 1 h. Hielo/agua (~1 mL) fue añadido y la mezcla evaporada al vacío para eliminar el diclorometano. El residuo fue diluido con acetonitrilo y purificado por HPLC de fase inversa (eluyendo con acetonitrilo en ácido trifluoroacético acuoso) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (15.00 mg).

25

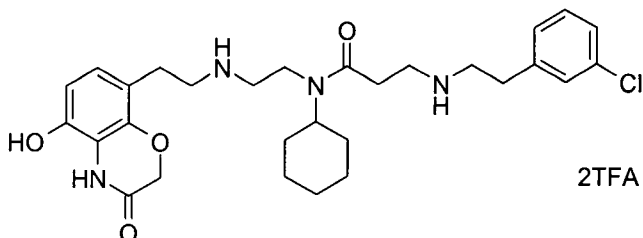
MS (APCI +) 591 [M+H]⁺

¹H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 9.98 – 9.93 (m, 1H), 9.90 – 9.83 (m, 1H), 8.52 – 8.37 (m, 4H), 7.61 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 6.67 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.11 – 2.99 (m, 4H), 2.95 (m, 2H), 2.79 (m, 4H), 1.80 – 1.39 (m, 12H).

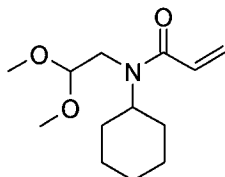
5

Ejemplo 27

3-(3-Clorofenetilamino)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)



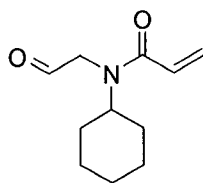
10 Paso i) N-Ciclohexil-N-(2,2-dimetoxietil)acrilamida



Trietilamina (4.47 mL) fue añadida a una solución agitada de N-(2,2-dimetoxietil)ciclohexanamina (5.0 g) [Ejemplo 2, Paso i] en diclorometano (40 mL). La mezcla fue enfriada hasta 0 °C y una solución de aciloil cloruro (2.169 mL) en diclorometano (10 mL) fue añadida por goteo bajo nitrógeno. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 2 h y luego lavada con agua (x 2), hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado, y agua otra vez. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio anhidro, filtrada y concentrada al vacío para dar el compuesto del subtítulo como un aceite (6.39 g, 99 %).

20 ¹H NMR (299.947 MHz, DMSO) δ 6.86 – 6.68 (m, 1H), 6.07 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.68 – 5.56 (m, 1H), 4.53 – 4.33 (m, 1H), 4.08 – 3.64 (m, 1H), 3.42 – 3.26 (m, 8H), 1.79 – 0.99 (m, 10H).

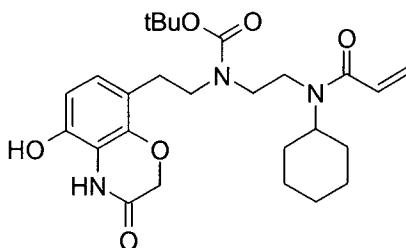
Paso ii) N-Ciclohexil-N-(2-oxoetil)acrilamida



Preparada por un procedimiento análogo al Ejemplo 19, Paso v, usando N-ciclohexil-N-(2,2-dimetoxietil)acrilamida [Paso i] en lugar de bencil 3-(ciclohexil(2,2-dimetoxietil)amino)-3-oxopropil(3-fluorofenetil)carbamato.

5 MS (ES+) 196 [M+H]⁺

Paso iii) tert-Butil 2-(N-ciclohexilacrilamido)etil(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etil)carbamato



10 8-(2-Aminoetil)-5-hidroxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona hidrocloreto (2.1 g) [Ejemplo 23, Paso vii] y N-ciclohexil-N-(2-oxoetil)acrilamida (2.0 g) [Paso ii] fueron disueltos en una mezcla de NMP (20 mL) y agua (2 mL), Hidrógeno carbonato de sodio (0.793 g) fue añadido y la reacción agitada durante 15 min. Triacetoxiborohidruro de sodio (2.73 g) fue añadido y la agitación continuó durante otras 20 h. La mezcla fue diluida con
15 etil acetato (50 mL) y una solución de hidrógeno carbonato de sodio (3.61 g) en agua (50 mL), y di-tert-butil dicarbonato (2.248 g) fue añadido. Después de agitar durante 2 h, la mezcla fue diluida con etil acetato (100 mL) y lavada con agua (3 x 50 mL) y salmuera. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio anhidro y evaporada al vacío. El residuo
20 fue purificado por cromatografía flash en sílice (eluyendo con 70% etil acetato isohexano hasta 10% metanol en diclorometano) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (0.870 g).

MS (APCI +) 488 [M+H]⁺

Paso iv) 3-(3-Clorofenetilamino)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)

25

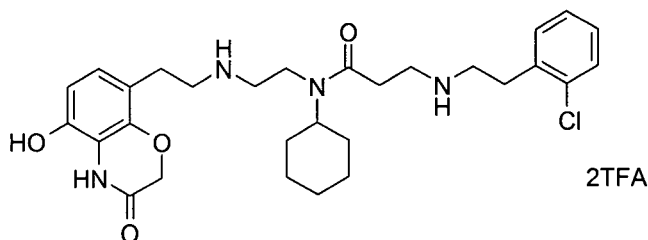
tert-Butil 2-(N-ciclohexilacrilamido)etil(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etil)carbamato (0.1 g) [Paso iii] y 2-(3-clorofenil)etanamina (0.820 mL, 0.41 mmol) fueron disueltas en etanol (1 mL) y calentada a 50 °C durante 20 h. El solvente fue evaporado al vacío y el residuo disuelto en diclorometano (1 mL). Ácido trifluoroacético (1 mL, 12.98 mmol) fue añadido y la mezcla agitada durante 2 h, y luego concentrada al vacío. El residuo fue purificado por HPLC de fase inversa (eluyendo con acetonitrilo en 0.2% ácido trifluoroacético acuoso) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.125 g).

MS (APCI +) 543 [M+H]⁺

¹H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 9.94 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.65 – 8.48 (m, 4H), 7.41 – 7.31 (m, 3H), 7.25 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.59 – 3.31 (m, 3H), 3.22 (m, 4H), 3.07 (m, 2H), 2.97 (m, 4H), 2.80 (m, 4H), 1.78 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.33 (m, 2H).

Ejemplo 28

3-(2-Clorofenetilamino)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)



Preparado por un procedimiento análogo al Ejemplo 27, Paso iv, usando 2-(2-clorofenil)etanamina en lugar de 2-(3-clorofenil)etanamina.

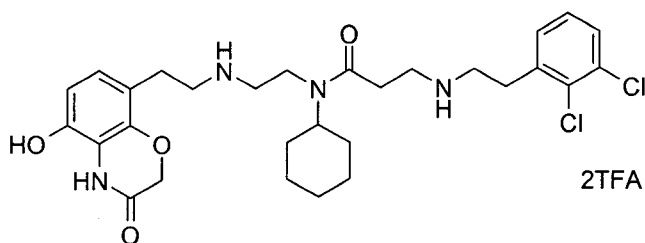
MS (APCI +) 543 [M+H]⁺

¹H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 9.93 (s, 2H), 8.91 – 8.73 (m, 2H), 8.69 – 8.57 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 6.66 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.68 – 3.43 (m, 3H), 3.21 (m, 4H), 3.08 (m, 4H), 2.99 (m, 2H), 2.81 (m, 4H), 1.78 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.33 (m, 2H).

Ejemplo 29

N-Ciclohexil-3-(2,3-diclorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)

111



Preparado por un procedimiento análogo al Ejemplo 27, Paso iv, usando 2-(3,4-diclorofenil)etanamina en lugar de 2-(3-clorofenil)etanamina.

MS (APCI +) 577 [M+H]⁺

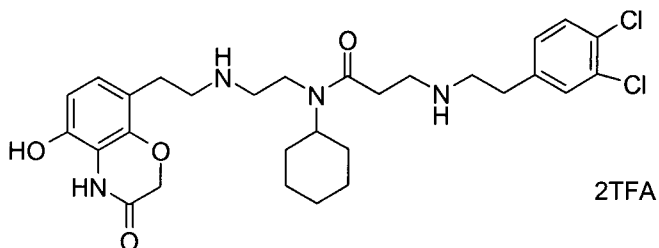
- 5 ¹H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 9.93 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.81 – 8.64 (m, 2H), 8.61 – 8.49 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 6.66 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.59 – 3.31 (m, 5H), 3.22 (m, 4H), 3.14 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 1.78 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.32 (m, 2H).

10 Ejemplos 30–42

Preparados por procedimientos análogos al Ejemplo 27, Paso iv, con sustitución apropiada de reactivos.

Ejemplo 30

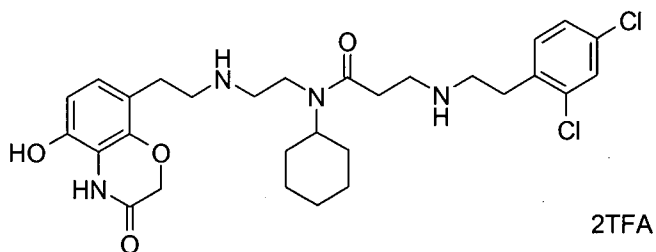
- 15 **N-Ciclohexil-3-(3,4-diclorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)**



- 20 ¹H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 9.97 – 9.89 (m, 2H), 8.83 – 8.51 (m, 4H), 7.61 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.58 – 3.34 (m, 3H), 3.29 – 3.21 (m, 2H), 3.20 – 3.13 (m, 2H), 3.11 – 3.03 (m, 2H), 3.01 – 2.92 (m, 4H), 2.84 – 2.75 (m, 4H), 1.82 – 1.73 (m, 2H), 1.72 – 1.53 (m, 3H), 1.52 – 1.40 (m, 2H), 1.38 – 1.22 (m, 2H), 1.14 – 1.01 (m, 1H).

Ejemplo 31

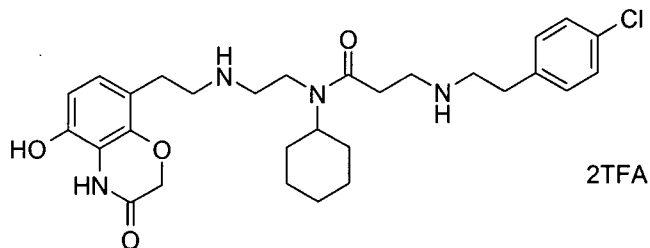
N-Ciclohexil-3-(2,4-diclorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)



¹H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 9.94 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.70 – 8.40 (m, 4H), 7.66 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 6.66 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.60 – 3.27 (m, 3H), 3.20 (m, 4H), 3.06 (m, 4H), 2.98 (m, 2H), 2.84 – 2.74 (m, 4H), 1.82 – 1.74 (m, 2H), 1.72 – 1.59 (m, 3H), 1.52 – 1.40 (m, 2H), 1.39 – 1.21 (m, 2H), 1.15 – 1.02 (m, 1H).

Ejemplo 32

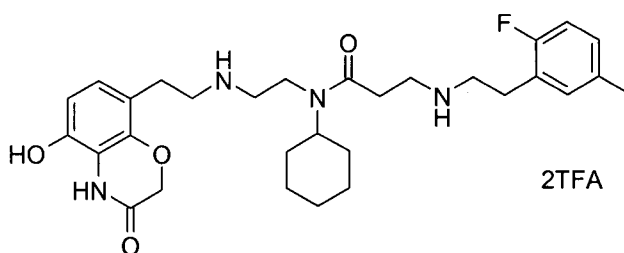
3-(4-Clorofenetilamino)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)



¹H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 9.96 – 9.89 (m, 2H), 8.82 – 8.50 (m, 4H), 7.41 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 6.66 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.58 – 3.33 (m, 3H), 3.26 – 3.13 (m, 4H), 3.12 – 3.02 (m, 2H), 3.01 – 2.90 (m, 4H), 2.84 – 2.75 (m, 4H), 1.82 – 1.73 (m, 2H), 1.72 – 1.56 (m, 3H), 1.55 – 1.39 (m, 2H), 1.39 – 1.22 (m, 2H), 1.15 – 1.01 (m, 1H).

Ejemplo 33

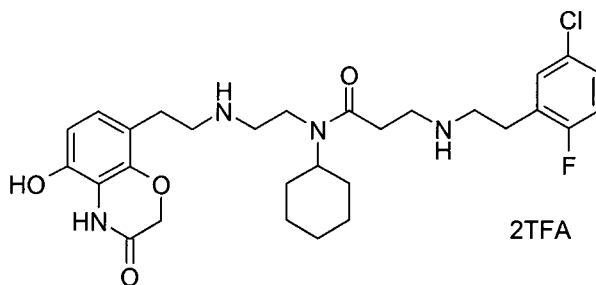
N-Ciclohexil-3-(2-fluoro-5-metilfenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)



^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 7.10 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 6.71 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.60 (m, 3H), 3.31 (m, 4H), 3.17 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.11 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.02 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.89 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.89 – 1.62 (m, 5H), 1.55 – 1.09 (m, 5H).

Ejemplo 34

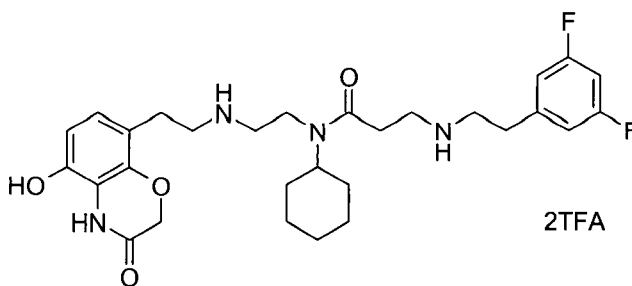
3-(5-Cloro-2-fluorofenetilamino)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)



^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 7.38 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.59 (m, 3H), 3.32 (m, 4H), 3.17 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.12 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.06 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.90 (m, 4H), 1.88 – 1.61 (m, 5H), 1.55 – 1.08 (m, 5H).

Ejemplo 35

N-Ciclohexil-3-(3,5-difluorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)

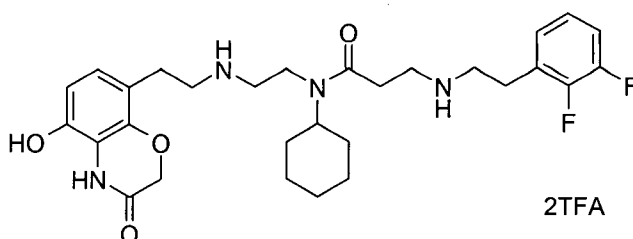


¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 6.94 (m, 2H), 6.84 (m, 1H), 6.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.58 (m, 3H), 3.32 (m, 4H), 3.17 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.89 (m, 4H), 1.88 – 1.61 (m, 5H), 1.55 – 1.08 (m, 5H).

5

Ejemplo 36

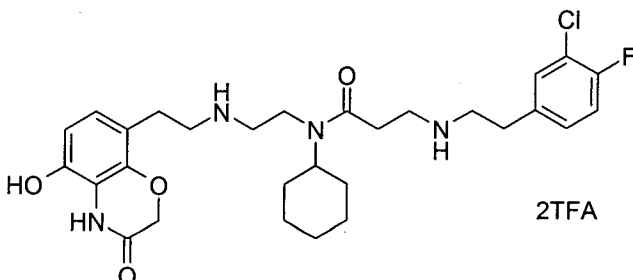
N-Ciclohexil-3-(2,3-difluorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)



10 ¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 7.22 – 7.06 (m, 3H), 6.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.59 (m, 3H), 3.32 (m, 4H), 3.17 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.11 (m, 4H), 2.89 (m, 4H), 1.88 – 1.62 (m, 5H), 1.55 – 1.09 (m, 5H).

Ejemplo 37

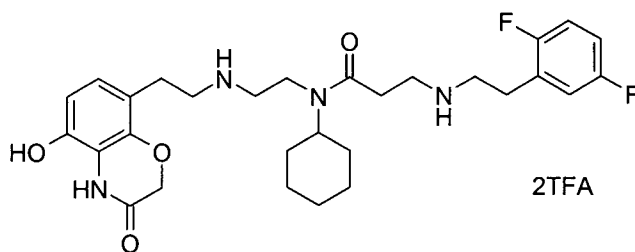
15 **3-(3-Cloro-4-fluorofenetilamino)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)**



20 ¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 7.44 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.71 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.58 (m, 3H), 3.31 (m, 4H), 3.17 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.89 (m, 4H), 1.87 – 1.61 (m, 5H), 1.55 – 1.08 (m, 5H).

Ejemplo 38

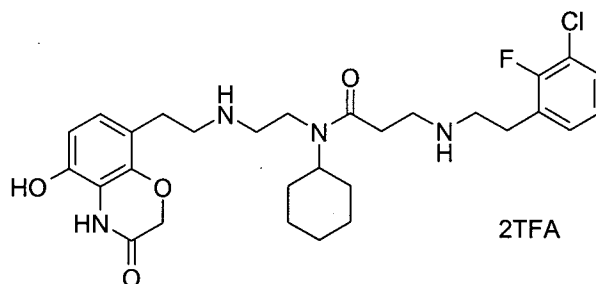
N-Ciclohexil-3-(2,5-difluorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)



¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 7.13 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 6.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H),
 5 6.47 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.59 (m, 3H), 3.32 (m, 4H), 3.17 (t, J = 7.6 Hz, 2H),
 3.12 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.89 (m, 4H), 1.89 – 1.62 (m, 5H), 1.55 –
 1.09 (m, 5H).

Ejemplo 39

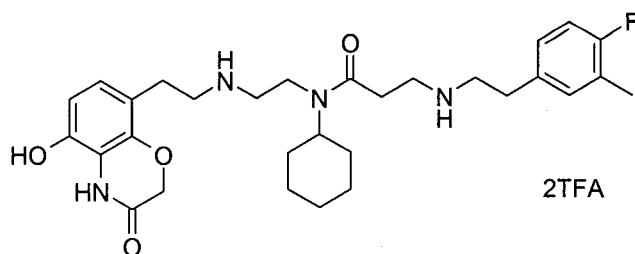
10 **3-(3-Cloro-2-fluorofenetilamino)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)**



¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 7.40 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.71 (m,
 15 1H), 6.47 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.59 (m, 3H), 3.32 (m, 4H), 3.17 (m, 2H), 3.11 (m, 4H),
 2.89 (m, 4H), 1.88 – 1.10 (m, 10H).

Ejemplo 40

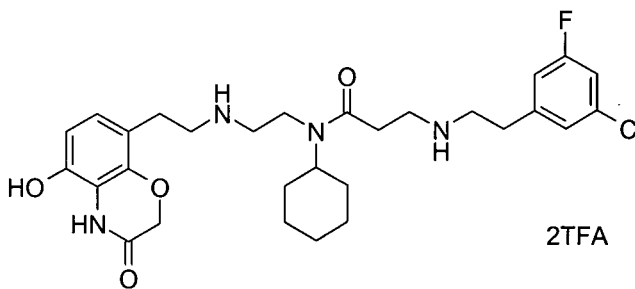
20 **N-Ciclohexil-3-(4-fluoro-3-metilfenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)**



¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 7.14 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.60 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.51 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.21 (m, 4H), 3.13 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.07 – 2.01 (m, 2H), 1.89 – 1.82 (m, 2H), 1.73 – 1.65 (m, 1H), 1.40 – 1.13 (m, 5H).

Ejemplo 41

3-(3-Cloro-5-fluorofenetilamino)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)

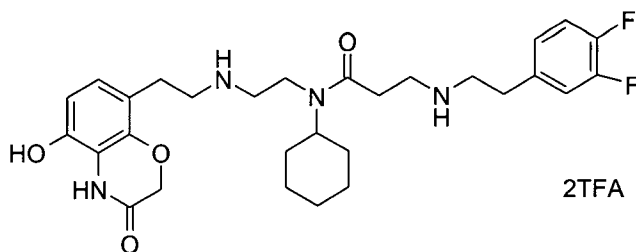


¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 7.13 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.65 m, 1H), 6.42 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.52 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.29 – 3.21 (m, 4H), 3.11 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.87 – 2.79 (m, 4H), 1.82 – 1.74 (m, 2H), 1.73 – 1.65 (m, 2H), 1.64 – 1.55 (m, 1H), 1.50 – 1.19 (m, 4H), 1.16 – 1.02 (m, 1H).

Ejemplo 42

N-Ciclohexil-3-(3,4-difluorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)

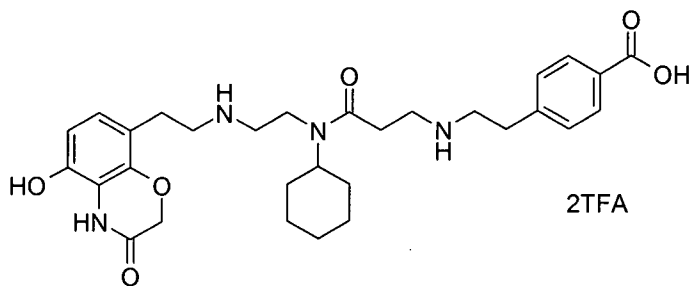
117



¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 7.16 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 6.43 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.51 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.27 – 3.20 (m, 4H), 3.10 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.86 – 2.80 (m, 4H), 1.77 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.59 (m, 1H), 1.42 (m, 2H), 1.31 (m, 2H), 1.09 (m, 1H).

Ejemplo 43

Ácido 4-(2-(3-(Ciclohexil(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)amino)-3-oxopropilamino)etil)benzoico bis(trifluoroacetato)

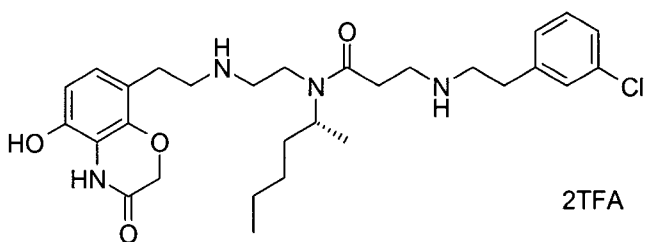


Preparado por un procedimiento análogo al Ejemplo 27, Paso iv, usando metil 4-(2-aminoetil)benzoato hidrocloreuro y trietilamina, en lugar de 2-(3-clorofenil)etanamina. La saponificación fue alcanzada por tratamiento de una solución metanólica del metil éster inicialmente formado con hidróxido de sodio, antes de la separación estándar del grupo tert-butil carbamoil.

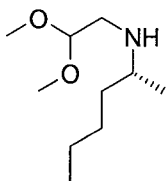
¹H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 9.93 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.66 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.70 – 3.22 (m, 5H), 3.19 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.03 (m, 6H), 2.80 (m, 4H), 1.81 – 1.01 (m, 10H).

Ejemplo 44

(R)-3-(3-Clorofenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)



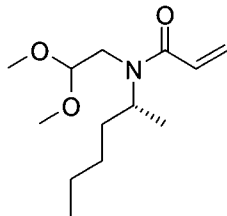
Paso i) (R)-N-(2,2-Dimetoxietil)hexan-2-amina



Preparado por un procedimiento análogo al Ejemplo 2, Paso ii, usando (R)-hexan-2-
 5 amina en lugar de ciclohexilamina.

^1H NMR (399.824 MHz, CDCl_3) δ 4.47 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.39 (s, 6H), 2.76 (dd, $J =$
 11.8, 5.4 Hz, 1H), 2.69 (dd, $J = 11.9$, 5.8 Hz, 1H), 2.60 (q, $J = 5.7$ Hz, 1H), 1.50 – 1.40 (m,
 2H), 1.34 – 1.25 (m, 5H), 1.04 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.90 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H).

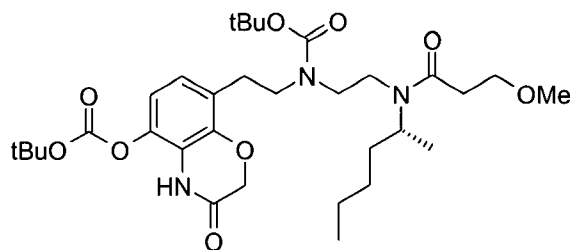
10 Paso ii) (R)-N-(2,2-Dimetoxietil)-N-(hexan-2-il)acrilamida



Preparado por un procedimiento análogo al Ejemplo 27, Paso i, usando (R)-N-(2,2-
 dimetoxietil)hexan-2-amina [Paso i] en lugar de N-(2,2-dimetoxietil)ciclohexanamina.

^1H NMR (399.824 MHz, CDCl_3) δ 6.78 – 6.56 (m, 1H), 6.35 – 6.23 (m, 1H), 5.67 – 5.61
 15 (m, 1H), 4.69 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.49 – 4.37 (m, 1H), 3.97 – 3.86 (m, 1H), 3.47 – 3.19
 (m, 7H), 1.64 – 1.11 (m, 9H), 0.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

Paso iii) (R)-tert-Butil 2-(5-(tert-butoxicarbonilo)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-
 benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etil(2-(N-(hexan-2-il)-3-metoxipropanamido)etil)carbamato



Ácido p-toluenosulfónico (2.78 g) fue añadido a una solución agitada de (R)-N-(2,2-dimetoxyetil)-N-(hexan-2-il)acrilamida (3.56 g) [Paso ii] en diclorometano (60 mL) y la mezcla agitada a temperatura ambiente durante 4 h. La solución fue luego lavada

5 secuencialmente con solución de bicarbonato de sodio saturada (x 2) y salmuera, secada sobre sulfato de sodio, filtrada y el solvente eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en NMP (30 mL) y agua (3 mL) y 8-(2-aminoetil)-5-hidroxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, hidrocloreuro (2.39 g) [Ejemplo 23, Paso vii] fue añadido, seguido por bicarbonato de sodio (0.903 g). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 15

10 min., triacetoxiborohidruro de sodio (3.11 g) fue añadido y la mezcla de reacción agitada a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla fue diluida con agua, acidificada con clorhídrico concentrado acuoso 1 N, agitada durante 5 minutos, luego basificada con solución de bicarbonato de sodio y extraída en etil acetato (x 3). La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada al vacío. La capa acuosa fue

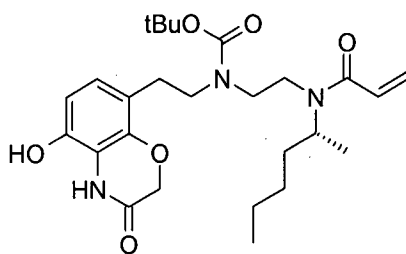
15 concentrada al vacío, etil acetato fue añadido y la mezcla resultante secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada al vacío. Ambos productos conteniendo porciones fueron combinados, disueltos en diclorometano (50 mL) y la solución tratada con trietilamina (2.72 mL) y di-tert-butil dicarbonato (3.40 mL). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 18 horas, luego diluida con solución de bicarbonato de sodio saturada y extraída en diclorometano (x 3). Los extractos combinados fueron lavados secuencialmente

20 con solución de bicarbonato de sodio saturada y salmuera, secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía flash en sílice (eluyendo con un 10-100% gradiente de etil acetato en isohexano) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (1.83 g).

25 MS (APCI +) 622 [M+H]⁺

¹H NMR (399.824 MHz, CDCl₃) δ 7.78 – 7.66 (m, 1H), 6.92 – 6.75 (m, 2H), 4.76 – 4.53 (m, 2H), 3.75 – 3.65 (m, 2H), 3.50 – 3.10 (m, 9H), 2.90 – 2.53 (m, 5H), 1.56 (d, J = 2.1 Hz, 9H), 1.50 – 1.09 (m, 18H), 0.93 – 0.85 (m, 3H).

Paso iv) (R)-tert-Butil 2-(N-(hexan-2-il)acrilamido)etil(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etil)carbamato



tert-Butóxido de litio (1.178 g) fue añadido a una solución de (R)-tert-butil 2-(5-(tert-butoxicarboniloxi)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etil(2-(N-(hexan-2-il)-3-metoxipropanamido)etil)carbamato (1.83 g) [Paso iii] en DMF (20 mL) y la mezcla agitada a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 2 h. Agua fue añadida y la mezcla fue acidificada con clorhídrico concentrado 2 N hasta pH4 y extraída con etil acetato (x 3). Los extractos combinados fueron lavados con agua (x 3) y salmuera, secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados al vacío para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite naranja (1.440 g).

MS (APCI +) 490 [M+H]⁺

Paso v) (R)-3-(3-Clorofenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)

Preparado por un procedimiento análogo al Ejemplo 27, Paso iv, usando (R)-tert-Butil 2-(N-(hexan-2-il)acrilamido)etil(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etil)carbamato [Paso iv] en lugar de tert-Butil 2-(N-ciclohexilacrilamido)etil(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etil)carbamato.

MS (APCI +) 545 [M+H]⁺

¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 7.35 – 7.21 (m, 4H), 6.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.91 – 3.81 (m, 1H), 3.64 – 3.55 (m, 1H), 3.49 – 3.41 (m, 1H), 3.34 – 3.26 (m, 4H), 3.21 – 3.12 (m, 4H), 3.01 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 2.94 – 2.78 (m, 4H), 1.53 (q, J = 8.1 Hz, 2H), 1.38 – 1.15 (m, 7H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

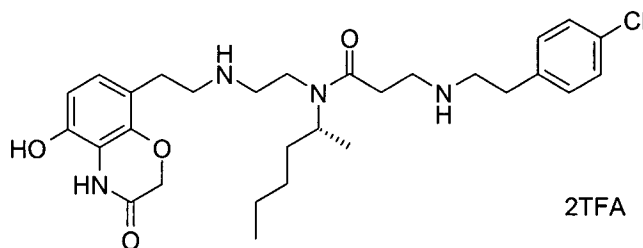
Ejemplos 45-57

Preparados por procedimientos análogos al Ejemplo 44, Paso v, con sustitución apropiada de reactivos.

Ejemplo 45

(R)-3-(4-Clorofenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida

5 **bis(trifluoroacetato)**

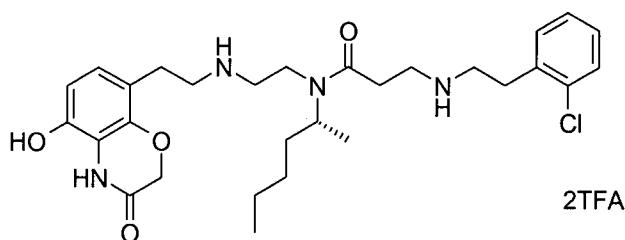


^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 7.35 – 7.24 (m, 4H), 6.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.91 – 3.80 (m, 1H), 3.64 – 3.55 (m, 1H), 3.49 – 3.41 (m, 1H), 3.33 – 3.28 (m, 4H), 3.21 – 3.11 (m, 4H), 3.03 – 2.97 (m, 2H), 2.94 – 2.77 (m, 4H),
10 1.56 – 1.49 (m, 2H), 1.39 – 1.14 (m, 7H), 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

Ejemplo 46

(R)-3-(2-Clorofenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida

15 **bis(trifluoroacetato)**

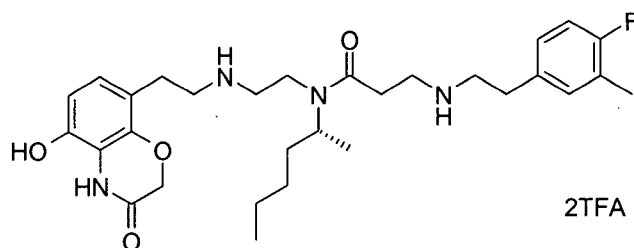


^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 7.43 – 7.35 (m, 2H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 6.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.92 – 3.82 (m, 1H), 3.69 – 3.57 (m, 1H), 3.50 – 3.42 (m, 1H), 3.36 – 3.28 (m, 4H), 3.22 – 3.11 (m, 6H), 2.95 – 2.79 (m, 4H),
20 1.57 – 1.49 (m, 2H), 1.39 – 1.13 (m, 7H), 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

Ejemplo 47

(R)-3-(4-Fluoro-3-metilfenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida

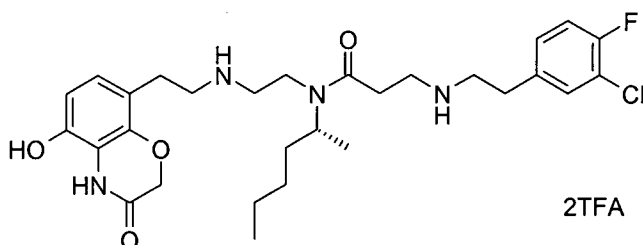
25 **bis(trifluoroacetato)**



^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 7.17 – 7.06 (m, 2H), 7.00 – 6.94 (m, 1H), 6.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.91 – 3.81 (m, 1H), 3.64 – 3.56 (m, 1H), 3.49 – 3.41 (m, 1H), 3.32 – 3.25 (m, 4H), 3.21 – 3.11 (m, 4H), 2.98 – 2.77 (m, 6H),
 5 2.22 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.56 – 1.49 (m, 2H), 1.39 – 1.14 (m, 7H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 48

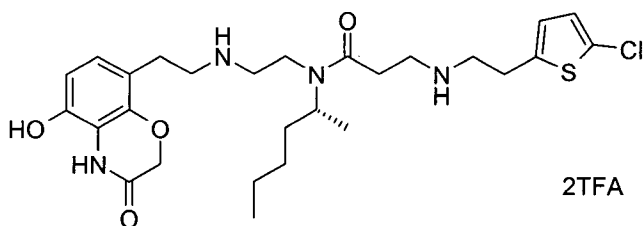
(R)-3-(3-(3-Cloro-4-fluorofenilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-
 10 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida
 bis(trifluoroacetato)



^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 7.46 – 7.42 (m, 1H), 7.27 – 7.16 (m, 2H), 6.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.91 – 3.80 (m, 1H), 3.64 – 3.56 (m, 1H), 3.49 – 3.41 (m, 1H), 3.34 – 3.28 (m, 4H), 3.21 – 3.11 (m, 4H), 3.03 – 2.97 (m, 2H),
 15 2.94 – 2.78 (m, 4H), 1.56 – 1.49 (m, 2H), 1.39 – 1.14 (m, 7H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 49

(R)-3-(2-(5-Clorotiofen-2-il)etilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-
 20 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida
 bis(trifluoroacetato)

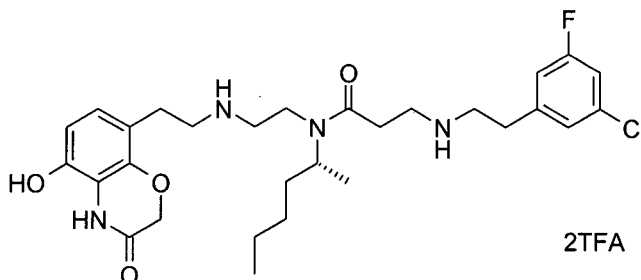


¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 6.84 – 6.79 (m, 2H), 6.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.90 – 3.81 (m, 1H), 3.64 – 3.56 (m, 1H), 3.50 – 3.41 (m, 1H), 3.36 – 3.28 (m, 4H), 3.21 – 3.11 (m, 6H), 2.94 – 2.78 (m, 4H), 1.56 – 1.49 (m, 2H), 1.39 – 1.14 (m, 7H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

5

Ejemplo 50

(R)-3-(3-Cloro-5-fluorofenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)



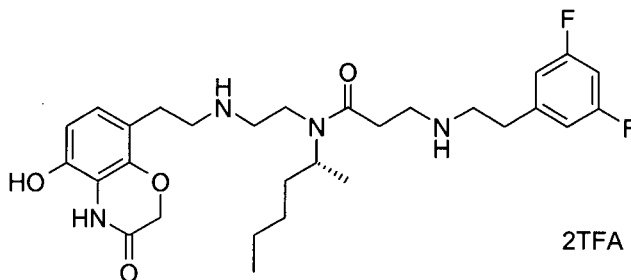
10

¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 7.20 – 7.18 (m, 1H), 7.12 – 7.03 (m, 2H), 6.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.91 – 3.81 (m, 1H), 3.64 – 3.55 (m, 1H), 3.49 – 3.41 (m, 1H), 3.36 – 3.27 (m, 4H), 3.21 – 3.12 (m, 4H), 3.06 – 3.00 (m, 2H), 2.94 – 2.78 (m, 4H), 1.57 – 1.49 (m, 2H), 1.39 – 1.14 (m, 7H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

15

Ejemplo 51

(R)-3-(3,5-Difluorofenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)



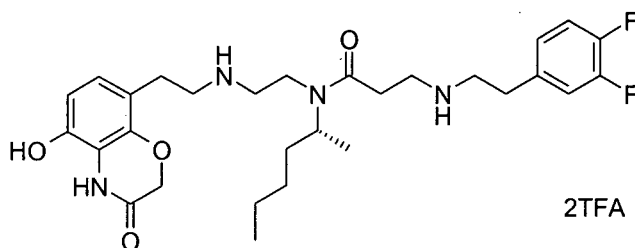
20

¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 6.97 – 6.91 (m, 2H), 6.88 – 6.81 (m, 1H), 6.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.91 – 3.81 (m, 1H), 3.64 – 3.55 (m, 1H), 3.49 – 3.41 (m, 1H), 3.37 – 3.26 (m, 4H), 3.21 – 3.12 (m, 4H), 3.07 – 3.01 (m, 2H), 2.93 – 2.80 (m, 4H), 1.57 – 1.49 (m, 2H), 1.39 – 1.15 (m, 7H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

25

Ejemplo 52

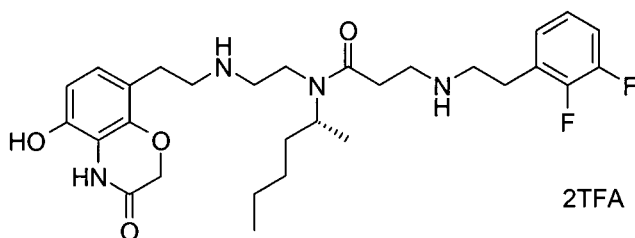
(R)-3-(3,4-Difluorofenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)



¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 7.27 – 7.17 (m, 2H), 7.11 – 7.06 (m, 1H), 6.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.91 – 3.81 (m, 1H), 3.64 – 3.55 (m, 1H), 3.50 – 3.40 (m, 1H), 3.34 – 3.27 (m, 4H), 3.21 – 3.10 (m, 4H), 3.03 – 2.97 (m, 2H), 2.94 – 2.77 (m, 4H), 1.56 – 1.48 (m, 2H), 1.39 – 1.13 (m, 7H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 53

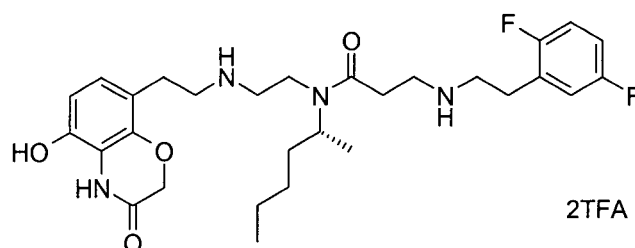
(R)-3-(2,3-Difluorofenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)



¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 7.23 – 7.10 (m, 3H), 6.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.92 – 3.82 (m, 1H), 3.64 – 3.56 (m, 1H), 3.50 – 3.41 (m, 1H), 3.36 – 3.28 (m, 4H), 3.22 – 3.09 (m, 6H), 2.94 – 2.81 (m, 4H), 1.57 – 1.48 (m, 2H), 1.39 – 1.15 (m, 7H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 54

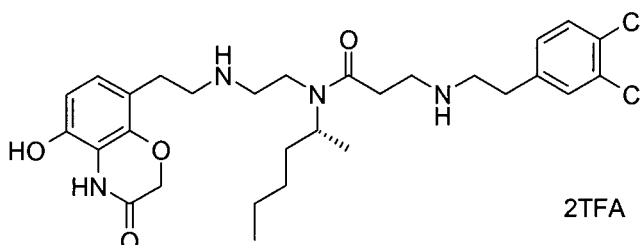
(R)-3-(2,5-Difluorofenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)



¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 7.16 – 7.09 (m, 2H), 7.07 – 7.00 (m, 1H), 6.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.91 – 3.81 (m, 1H), 3.64 – 3.56 (m, 1H), 3.49 – 3.41 (m, 1H), 3.35 – 3.27 (m, 4H), 3.21 – 3.12 (m, 4H), 3.10 – 3.04 (m, 2H),
 5 2.95 – 2.80 (m, 4H), 1.57 – 1.48 (m, 2H), 1.40 – 1.15 (m, 7H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 55

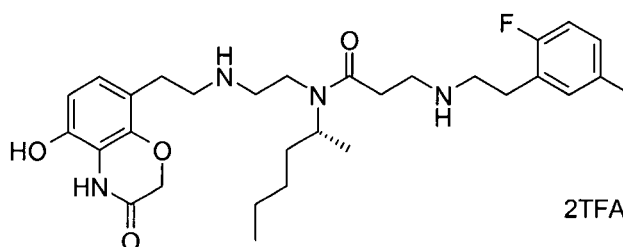
(R)-3-(3,4-Diclorofenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida
 10 **bis(trifluoroacetato)**



¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 7.50 – 7.46 (m, 2H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 6.71 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.91 – 3.81 (m, 1H), 3.64 – 3.55 (m, 1H), 3.49 – 3.41 (m, 1H), 3.35 – 3.26 (m, 4H), 3.21 – 3.11 (m, 4H), 3.04 – 2.98 (m, 2H),
 15 2.93 – 2.78 (m, 4H), 1.57 – 1.49 (m, 2H), 1.39 – 1.14 (m, 7H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 56

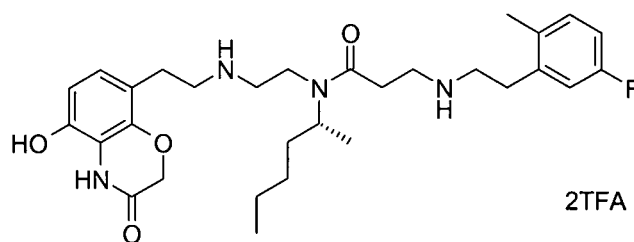
(R)-3-(2-Fluoro-5-metilfenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida
 20 **bis(trifluoroacetato)**



¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 7.14 – 7.06 (m, 2H), 7.00 – 6.93 (m, 1H), 6.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.91 – 3.81 (m, 1H), 3.65 – 3.56 (m, 1H), 3.49 – 3.41 (m, 1H), 3.34 – 3.26 (m, 4H), 3.21 – 3.12 (m, 4H), 3.06 – 2.99 (m, 2H), 2.94 – 2.78 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.57 – 1.48 (m, 2H), 1.40 – 1.14 (m, 7H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 57

(R)-3-(5-Fluoro-2-metilfenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida
bis(trifluoroacetato)



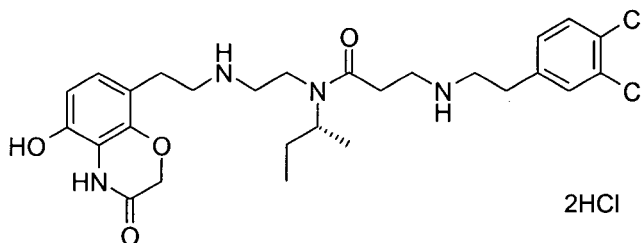
¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 7.21 – 7.15 (m, 1H), 7.00 – 6.96 (m, 1H), 6.91 – 6.85 (m, 1H), 6.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.92 – 3.82 (m, 1H), 3.65 – 3.57 (m, 1H), 3.50 – 3.42 (m, 1H), 3.35 – 3.23 (m, 4H), 3.21 – 3.13 (m, 4H), 3.05 – 2.98 (m, 2H), 2.94 – 2.83 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.57 – 1.49 (m, 2H), 1.39 – 1.15 (m, 7H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 58-59

Preparado por un procedimiento análogo al Ejemplo 24, Pasos i – iii, con sustitución apropiada de reactivos. La desprotección final siguiendo el procedimiento del Ejemplo 26, Paso iii.

Ejemplo 58

(R)-N-sec-Butil-3-(3,4-diclorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida dihidrocloruro



Paso i) (R)-bencil 3-(sec-butil(2-oxoetil)amino)-3-oxopropil(3,4-diclorofenetil)carbamato

Preparado por un procedimiento análogo al Ejemplo 24, Pasos i – ii, con sustitución
5 apropiada de reactivos.

Paso ii) (R)-N-sec-Butil-3-(3,4-diclorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida dihidrocloruro

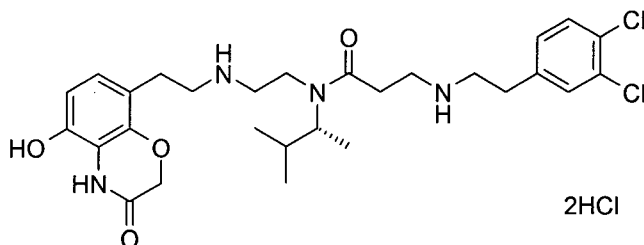
10 Una solución de (R)-bencil 3-(sec-butil(2-oxoetil)amino)-3-oxopropil(3,4-diclorofenetil)carbamato (403 mg) [Paso i] en NMP (1.64 mL) y trietilamina (0.057 mL, 0.41 mmol) fueron añadidas a una solución de 8-(2-aminoetil)-5-hidroxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, hidrocloreuro (100 mg) [Ejemplo 23, Paso vii] en NMP (5 mL) y la mezcla agitada a temperatura ambiente durante 15 min. Triacetoxiborohidruro de
15 sodio (173 mg, 0.82 mmol) fue añadido y la mezcla agitada durante 4 y luego diluida con agua y extraída en etil acetato (x 3). Los extractos combinados fueron lavados con salmuera, secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados al vacío. El residuo fue disuelto en diclorometano (2 mL) y una solución de tribromuro de boro 1 M en diclorometano (1 mL) fue añadida. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante
20 3 h, luego apagada con hielo/agua. El diclorometano fue eliminado por concentración al vacío y el residuo fue diluido con metanol, filtrado y purificado por HPLC preparativa (eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en 0.2% ácido trifluoroacético acuoso). El producto que contenía las fracciones fue combinado y concentrado al vacío y el residuo fue purificado adicionalmente por HPLC preparativa (eluyendo con un gradiente de
25 acetonitrilo en 0.2% amoníaco acuoso). El producto puro que contenía las fracciones fue concentrado el residuo fue disuelto en etanol (0.5 mL), la solución acidificada con HCl etéreo y el solvente eliminado para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (8 mg).

MS (APCI+) 551 (M+H)⁺

30 ¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 7.54 – 7.46 (m, 2H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 6.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.87 – 3.78 (m, 1H), 3.66 – 3.58 (m, 1H), 3.49 – 3.41 (m, 1H), 3.35 – 3.27 (m, 4H), 3.21 – 3.14 (m, 4H), 3.08 – 3.02 (m, 2H), 2.98 – 2.82 (m, 4H), 1.64 – 1.52 (m, 2H), 1.23 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

Ejemplo 59

(R)-3-(3,4-Diclorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-N-(3-metilbutan-2-il)propanamida
dihidrocloreuro



Preparado por un procedimiento análogo al Ejemplo 58, con sustitución apropiada de reactivos.

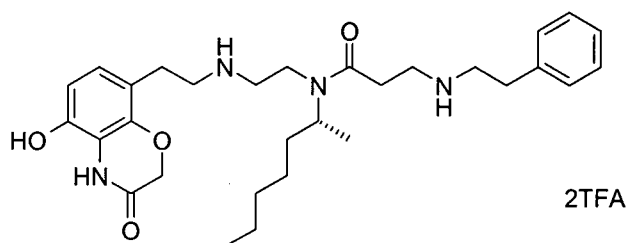
^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 7.54 – 7.46 (m, 2H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 6.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.75 – 3.66 (m, 1H), 3.53 – 3.44 (m, 1H), 3.41 – 3.28 (m, 5H), 3.21 – 3.15 (m, 4H), 3.08 – 3.03 (m, 2H), 2.98 – 2.79 (m, 4H), 1.82 – 1.72 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

Ejemplo 60–61

Preparados por procedimientos análogos al Ejemplo 24, con sustitución apropiada de reactivos.

Ejemplo 60

(R)-N-(Heptan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(fenetilamino)propanamida
bis(trifluoroacetato)

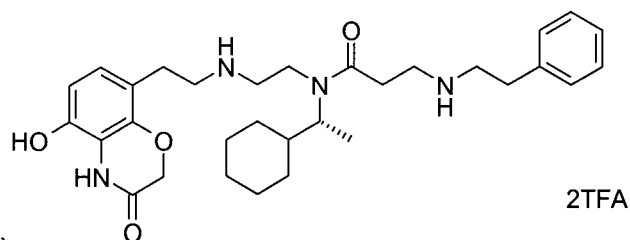


^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 7.35 – 7.22 (m, 5H), 6.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.90 – 3.80 (m, 1H), 3.63 – 3.55 (m, 1H), 3.49 – 3.40 (m,

1H), 3.34 – 3.25 (m, 4H), 3.21 – 3.12 (m, 4H), 3.04 – 2.98 (m, 2H), 2.93 – 2.77 (m, 4H), 1.56 – 1.49 (m, 2H), 1.37 – 1.14 (m, 9H), 0.92 – 0.86 (m, 3H).

Ejemplo 61

- 5 (R)-N-(1-Ciclohexiletil)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(fenetilamino)propanamida bis(trifluoroacetato)



- 10 ¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 7.35 – 7.22 (m, 5H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.70 – 3.61 (m, 1H), 3.56 – 3.47 (m, 1H), 3.39 – 3.25 (m, 5H), 3.22 – 3.13 (m, 4H), 3.04 – 2.98 (m, 2H), 2.91 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.85 – 0.81 (m, 14H).

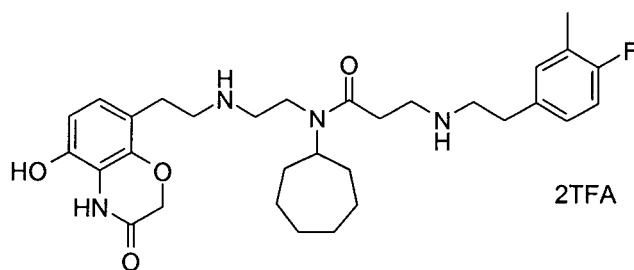
Ejemplos 62–68

- 15 Preparados por procedimientos análogos al Ejemplo 27, excepto el Paso ii que fue realizado usando una mezcla 1:2 de clorhídrico concentrado acuoso 2 N y acetona (2.55 eq de HCl usados) y el Paso iv que fue llevado a cabo usando calentamiento con microondas en un microondas CEM Discover a 100 °C. Los reactivos fueron sustituidos apropiadamente según fue requerido.

20

Ejemplo 62

N-Cicloheptil-3-(4-fluoro-3-metilfenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)



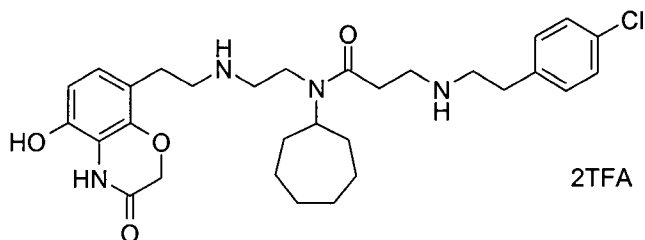
25

^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 7.17 – 7.13 (m, 1H), 7.12 – 7.07 (m, 1H), 6.97 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.77 – 3.69 (m, 1H), 3.58 – 3.53 (m, 2H), 3.32 – 3.25 (m, 4H), 3.20 – 3.12 (m, 4H), 2.98 – 2.85 (m, 6H), 2.23 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.85 – 1.45 (m, 12H).

5

Ejemplo 63

3-(4-Clorofenetilamino)-N-cicloheptil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)

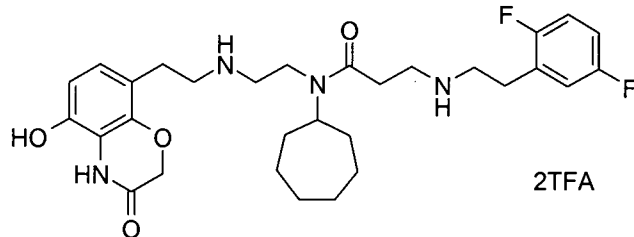


^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 7.35 – 7.24 (m, 4H), 6.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.77 – 3.68 (m, 1H), 3.58 – 3.51 (m, 2H), 3.35 – 3.27 (m, 4H), 3.20 – 3.12 (m, 4H), 3.03 – 2.97 (m, 2H), 2.93 – 2.85 (m, 4H), 1.86 – 1.44 (m, 12H).

15

Ejemplo 64

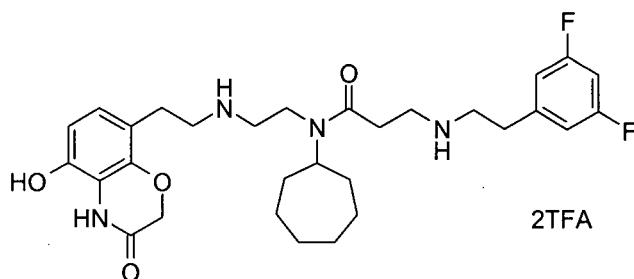
N-Cicloheptil-3-(2,5-difluorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)



^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 7.16 – 7.09 (m, 2H), 7.07 – 6.99 (m, 1H), 6.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.78 – 3.68 (m, 1H), 3.58 – 3.53 (m, 2H), 3.35 – 3.27 (m, 4H), 3.20 – 3.14 (m, 4H), 3.09 – 3.04 (m, 2H), 2.93 – 2.86 (m, 4H), 1.86 – 1.44 (m, 12H).

Ejemplo 65

N-Cicloheptil-3-(3,5-difluorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)

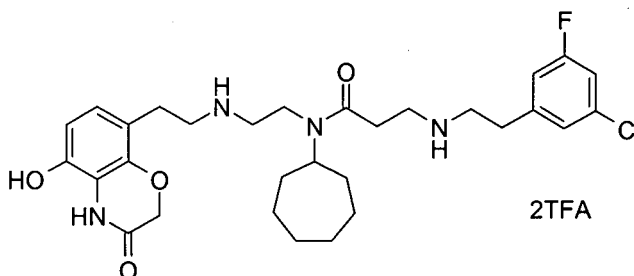


^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 6.97 – 6.91 (m, 2H), 6.88 – 6.82 (m, 1H), 6.71 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.78 – 3.69 (m, 1H), 3.58 – 3.53 (m, 2H), 3.37 – 3.26 (m, 4H), 3.20 – 3.13 (m, 4H), 3.06 – 3.01 (m, 2H), 2.93 – 2.86 (m, 4H),
 5 1.85 – 1.45 (m, 12H).

Ejemplo 66

3-(3-Cloro-5-fluorofenetilamino)-N-cicloheptil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)

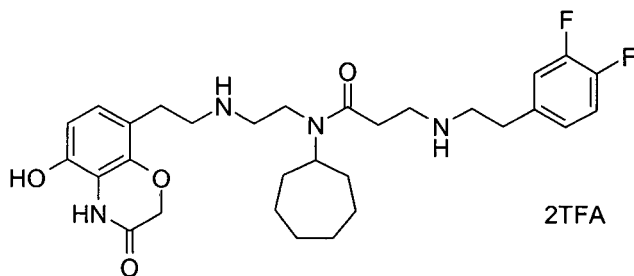
10



^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 7.20 – 7.19 (m, 1H), 7.13 – 7.09 (m, 1H), 7.07 – 7.03 (m, 1H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.78 – 3.69 (m, 1H), 3.58 – 3.53 (m, 2H), 3.36 – 3.25 (m, 4H), 3.20 – 3.13 (m, 4H), 3.05 – 2.99 (m, 2H),
 15 2.93 – 2.86 (m, 4H), 1.86 – 1.43 (m, 12H).

Ejemplo 67

N-Cicloheptil-3-(3,4-difluorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)

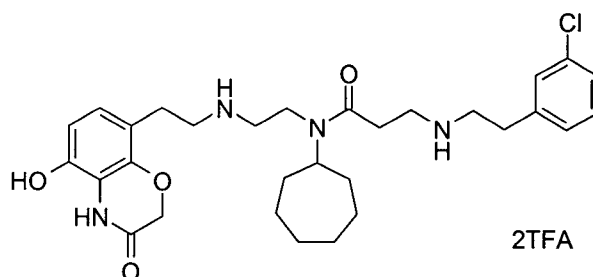


^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 7.27 – 7.18 (m, 2H), 7.11 – 7.07 (m, 1H), 6.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.77 – 3.68 (m, 1H), 3.58 – 3.53 (m, 2H), 3.34 – 3.27 (m, 4H), 3.20 – 3.13 (m, 4H), 3.03 – 2.97 (m, 2H), 2.93 – 2.85 (m, 4H), 1.85 – 1.45 (m, 12H).

5

Ejemplo 68

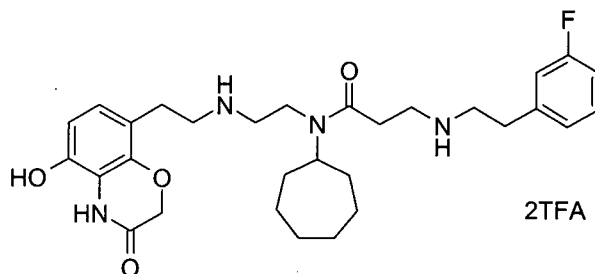
3-(3-Clorofenetilamino)-N-cicloheptil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)



10 ^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 7.35 – 7.19 (m, 4H), 6.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.78 – 3.69 (m, 1H), 3.58 – 3.53 (m, 2H), 3.33 – 3.26 (m, 4H), 3.20 – 3.13 (m, 4H), 3.04 – 2.98 (m, 2H), 2.93 – 2.85 (m, 4H), 1.85 – 1.44 (m, 12H).

15 Ejemplo 69

N-Cicloheptil-3-(3-fluorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)



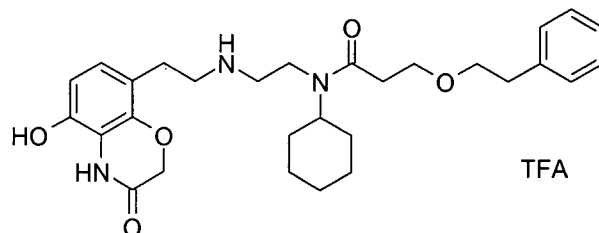
20 Preparado por un procedimiento análogo al Ejemplo 27, con sustitución apropiada de reactivos.

^1H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 9.96 – 9.80 (m, 2H), 8.57 – 8.47 (m, 4H), 7.42 – 7.33 (m, 1H), 7.17 – 7.07 (m, 3H), 6.68 – 6.63 (m, 1H), 6.51 – 6.45 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.71 – 3.63 (m, 1H), 3.47 – 3.40 (m, 2H), 3.30 – 3.21 (m, 2H), 3.21 – 3.13 (m, 2H), 3.12 – 3.00 (m, 4H), 3.00 – 2.92 (m, 2H), 2.84 – 2.72 (m, 4H), 1.79 – 1.36 (m, 12H).

25

Ejemplo 70

N-Ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-fenetoxipropanamida trifluoroacetato



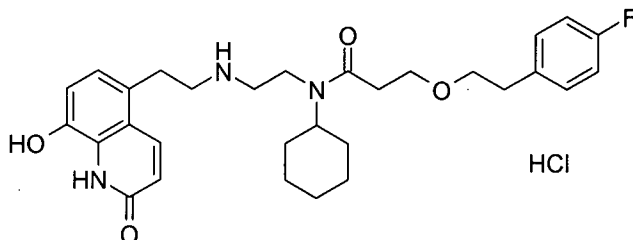
- 5 Preparado por un procedimiento análogo al Ejemplo 2, usando 8-(2-aminoetil)-5-hidroxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona hidrocloreto [Ejemplo 23, Paso vii] en lugar de 5-(2-aminoetil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona hidrocloreto.

MS (APCI+) 510 [M+H]⁺

- ¹H NMR (399.826 MHz, DMSO) δ 9.97 – 9.91 (m, 1H), 9.88 – 9.81 (m, 1H), 8.45 – 8.32 (m, 2H), 7.30 – 7.15 (m, 5H), 6.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.68 – 3.55 (m, 5H), 3.41 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.11 – 2.89 (m, 4H), 2.82 – 2.73 (m, 4H), 2.61 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.79 – 1.56 (m, 4H), 1.53 – 1.20 (m, 5H), 1.13 – 0.97 (m, 1H).

15 **Ejemplo 71**

N-Ciclohexil-3-(4-fluorofenetoxy)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida hidrocloreto



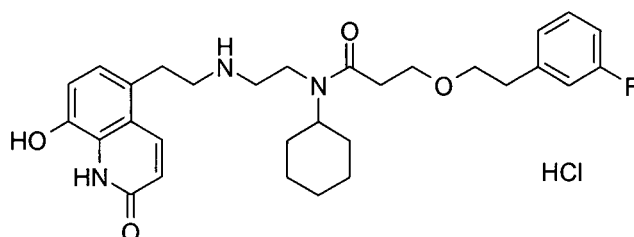
- 20 Preparado por un procedimiento análogo al Ejemplo 2, usando ácido 3-(4-fluorofenetoxy)propanoico [WO1997010227] en lugar de ácido 3-fenetoxipropanoico en el Paso ii. La formación de la sal fue alcanzada por tratamiento de la base libre con metanol e cloruro de hidrógeno 2 M en dietil éter. Después de la concentración al vacío, el residuo fue cristalizado a partir de una mezcla de etil acetato y metanol.

MS (APCI+) 524 [M+H]⁺

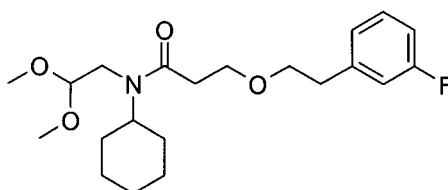
¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 8.29 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.5, 5.6 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.76 – 3.68 (m, 1H), 3.70 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.26 – 3.20 (m, 4H), 3.10 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 6.7 Hz, 2H),
5 2.65 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.81 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.74 – 1.61 (m, 3H), 1.52 – 1.29 (m, 4H), 1.21 – 1.07 (m, 1H).

Ejemplo 72

N-Ciclohexil-3-(3-fluorofenetoxy)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida hidrocloreto



Paso i) N-Ciclohexil-N-(2,2-dimetoxietil)-3-(3-fluorofenetoxy)propanamida



Preparado por un procedimiento análogo al Ejemplo 2, Paso ii, usando ácido 3-(3-fluorofenetoxy)propanoico [WO2007018461] en lugar de ácido 3-fenetoxypropanoico.
15 MS (APCI+) 382 [M+H]⁺

Paso ii) N-Ciclohexil-3-(3-fluorofenetoxy)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida hidrocloreto

20 Clorhídrico concentrado 2 N (5 mL) fue añadido a una mezcla de N-ciclohexil-N-(2,2-dimetoxietil)-3-(3-fluorofenetoxy)propanamida (600mg) [Paso i] en acetona (10 mL). La reacción fue agitada durante 4 h luego concentrada al vacío para dejar una fase acuosa residual la cual fue extraída con diclorometano (x 3). Los productos orgánicos combinados
25 fueron lavados con agua, secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados al vacío. El residuo fue añadido a una solución agitada de 5-(2-aminoetil)-8-hidroxiquinolin-

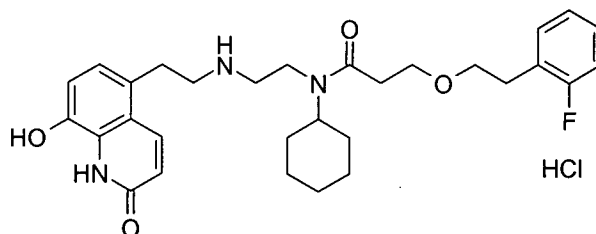
2(1H)-ona hidrocloreto (200 mg) [*J. Med. Chem.* **1985**, 28, 1803] y bicarbonato de sodio (69.8 mg) en NMP (10 mL) y agua (0.5 mL), la cual había sido preagitada durante 5 minutos. Después de 10 minutos, triacetoxiborohidruro de sodio (352 mg) fue añadido y la agitación continuó durante 18 h. Bicarbonato de sodio acuoso saturado fue añadido y la mezcla fue extraída con etil acetato (x 2). Los productos orgánicos combinados fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados al vacío. El residuo fue cargado en un Cartucho SXC y la fase sólida fue lavada con metanol antes de la elución con 10% amoníaco concentrado acuoso en metanol. La solución básica fue concentrada al vacío y el residuo fue purificado por HPLC preparativa de fase inversa (eluyendo con a 5–50% gradiente de acetonitrilo en 0.2% amoníaco acuoso). El producto que contenía las fracciones fue combinado y concentrado al vacío y el residuo fue tratado con una solución de cloruro de hidrógeno 2 N en dietil éter. La mezcla fue concentrada al vacío y el residuo cristalizado a partir de una mezcla de etil acetato y metanol. El material sólido resultante fue aislado por filtración y secado bajo vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (45 mg).

MS (APCI+) 524 [M+H]⁺

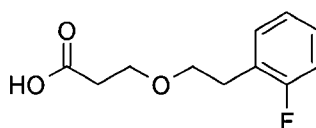
¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 8.34 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 7.12 – 7.01 (m, 2H), 7.01 – 6.98 (m, 1H), 6.96 – 6.92 (m, 1H), 6.89 – 6.83 (m, 1H), 6.81 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.74 – 3.64 (m, 5H), 3.57 – 3.52 (m, 2H), 3.26 – 3.21 (m, 4H), 3.13 – 3.08 (m, 2H), 2.86 – 2.81 (m, 2H), 2.68 – 2.63 (m, 2H), 1.84 – 1.77 (m, 2H), 1.73 – 1.61 (m, 3H), 1.51 – 1.29 (m, 4H), 1.20 – 1.07 (m, 1H).

Ejemplo 73

N-Ciclohexil-3-(2-fluorofenetoxi)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida hidrocloreto



Paso i) Ácido 3-(2-fluorofenetoxi)propanoico



Preparado por un procedimiento análogo a aquel descrito para el ácido 3-(4-fluorofenetoxy)propanoico en WO1997070227, usando 2-(2-fluorofenil)etanol en lugar de 2-(4-fluorofenil)etanol.

- 5 ^1H NMR (299.946 MHz, CDCl_3) δ 7.28 – 7.14 (m, 2H), 7.10 – 6.96 (m, 2H), 3.75 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 5.8 Hz, 2H).

Paso ii) N-Ciclohexil-3-(2-fluorofenetoxy)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida hidrocloreuro

10

Preparado por un procedimiento análogo al Ejemplo 2, usando ácido 3-(2-fluorofenetoxy)propanoico [Paso i] en lugar de ácido 3-fenetoxypropanoico en el Paso ii. El producto inicialmente formado fue convertido a la sal de hidrocloreuro como se describió en el Ejemplo 71.

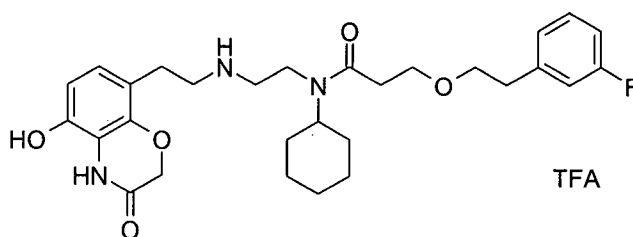
- 15 MS (APCI+) 524 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 8.43 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.27 – 7.12 (m, 3H), 7.05 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.03 – 6.95 (m, 1H), 6.86 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.80 – 3.60 (m, 1H), 3.72 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.31 – 3.19 (m, 4H), 3.11 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.86 – 1.06 (m, 10H).

20

Ejemplo 74

N-Ciclohexil-3-(3-fluorofenetoxy)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida trifluoroacetato



25

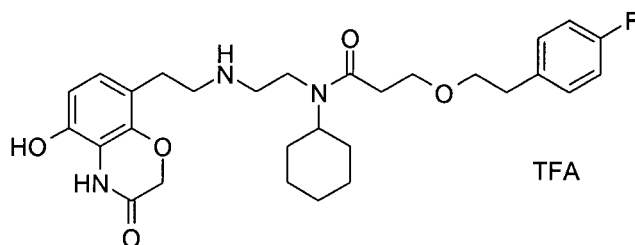
Preparado por un procedimiento análogo al Ejemplo 72, Paso ii, usando 8-(2-aminoetil)-5-hidroxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona hidrocloreto [Ejemplo 23, Paso vii] en lugar de 5-(2-aminoetil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona hidrocloreto.

MS (APCI+) 528 [M+H]⁺

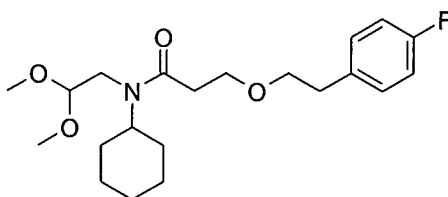
¹H NMR (299.947 MHz, CD₃OD) δ 7.35 – 7.23 (m, 1H), 7.13 – 6.87 (m, 3H), 6.82 – 6.72 (m, 1H), 6.58 – 6.49 (m, 1H), 4.71 – 4.62 (m, 2H), 3.83 – 3.67 (m, 5H), 3.63 – 3.52 (m, 2H), 3.27 – 3.05 (m, 4H), 3.02 – 2.85 (m, 4H), 2.75 – 2.64 (m, 2H), 1.93 – 1.80 (m, 2H), 1.79 – 1.64 (m, 3H), 1.57 – 1.30 (m, 4H), 1.28 – 1.08 (m, 1H).

10 **Ejemplo 75**

N-Ciclohexil-3-(4-fluorofenetoxy)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida trifluoroacetato



Paso i) N-Ciclohexil-N-(2,2-dimetoxietil)-3-(4-fluorofenetoxy)propanamida



15

Preparado por un procedimiento análogo al Ejemplo 2, Paso ii, usando ácido 3-(4-fluorofenetoxy)propanoico [WO1997010227] en lugar de ácido 3-fenetoxypropanoico.

MS (APCI+) 382 [M+H]⁺

20 Paso ii) N-Ciclohexil-3-(4-fluorofenetoxy)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida trifluoroacetato

Ácido p-toluenosulfónico (0.299 g) fue añadido a una solución de N-ciclohexil-N-(2,2-dimetoxietil)-3-(4-fluorofenetoxy)propanamida (0.2 g) [Paso i] en diclorometano (5 mL) y la solución fue agitada durante 1 h. Más diclorometano (15 mL) fue añadido y la mezcla lavada con bicarbonato de sodio acuoso saturado y agua, secada sobre sulfato de sodio,

25

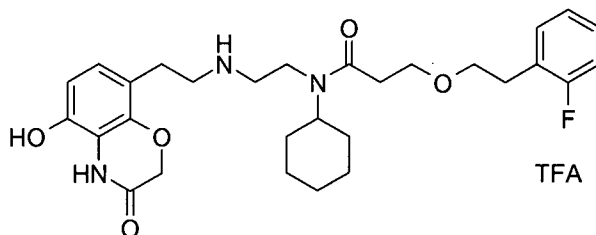
filtrada y concentrada al vacío. El residuo fue añadido a una solución premezclada de bicarbonato de sodio (0.034 g) y 8-(2-aminoetil)-5-hidroxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, HCl (0.1 g) [Ejemplo 23, Paso vii] en NMP (5 mL) y agua (0.5 mL), la cual había sido agitada durante 15 min. La mezcla resultante fue agitada durante 15 minutos, luego triacetoxiborohidruro de sodio (0.130 g) fue añadido y la reacción agitada durante otras 20 h. La mezcla fue purificada por HPLC preparativa de fase inversa (eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en 0.2% ácido trifluoroacético acuoso) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.070 g).

MS (APCI+) 528 [M+H]⁺

¹H NMR (299.947 MHz, CD₃OD) δ 7.23 (m, 2H), 6.99 (m, 2H), 6.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.79 – 3.62 (m, 5H), 3.55 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.70 (m, 3H), 1.55 – 1.29 (m, 4H), 1.17 (m, 1H).

Ejemplo 76

N-Ciclohexil-3-(2-fluorofenetoxy)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida trifluoroacetato



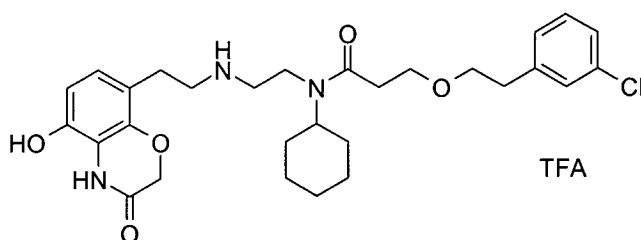
Preparado por un procedimiento análogo al Ejemplo 75 usando ácido 3-(2-fluorofenetoxy)propanoico [Ejemplo 73, Paso i] en lugar de ácido 3-fenetoxypropanoico.

MS (APCI+) 528 [M+H]⁺

¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 7.27 – 6.97 (m, 4H), 6.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.70 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.51 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.88 (m, 4H), 2.63 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.84 – 1.76 (m, 2H), 1.73 – 1.61 (m, 3H), 1.49 – 1.28 (m, 4H), 1.19 – 1.06 (m, 1H).

Ejemplo 77

3-(3-Clorofenetoxi)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida trifluoroacetato



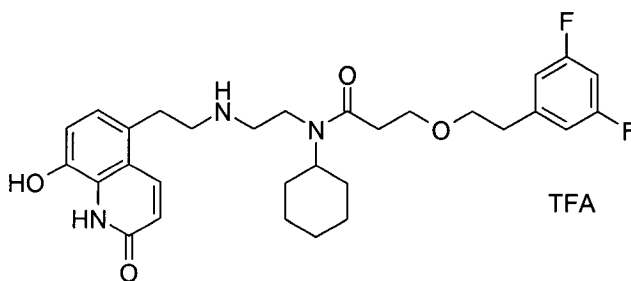
Hidruro de sodio (60% dispersión en aceite mineral; 0.025 g) fue añadido a una solución de 2-(3-clorofenil)etanol (0.128 g) en DMF (1 mL) y la mezcla fue agitada durante 15 minutos. tert-Butil 2-(N-ciclohexilacrilamido)etil(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etil)carbamato (0.1 g) [Ejemplo 27, Paso iii] fue añadido y la mezcla fue agitada durante otras 20 h, luego diluida con EtOAc (20 mL) y lavada con clorhídrico concentrado 2 M (20 mL), agua y salmuera. La solución fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada y concentrada al vacío. El residuo fue disuelto en diclorometano (1 mL), ácido trifluoroacético (1.0 mL) fue añadido y la solución fue agitada durante 2 h, luego concentrada al vacío. El residuo fue purificado por HPLC de fase inversa (eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en 0.2% ácido trifluoroacético acuoso) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.013 g).

MS (APCI+) 544 [M+H]⁺

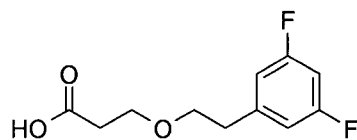
¹H NMR (299.947 MHz, CD₃OD) δ 7.20 (m, 4H), 6.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.72 (m, 5H), 3.54 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.08 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.69 (m, 3H), 1.54 – 1.29 (m, 4H), 1.17 (m, 1H).

Ejemplo 78

N-Ciclohexil-3-(3,5-difluorofenetoxi)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida trifluoroacetato



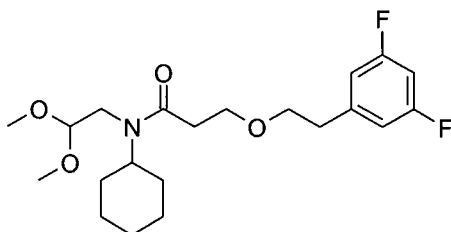
Paso i) Ácido 3-(3,5-Difluorofenetoxi)propanoico



Preparado por un procedimiento análogo a aquel descrito para el ácido 3-(4-fluorofenetoxy)propanoico en WO1997010227, usando 2-(3,5-difluorofenil)etanol en lugar de 2-(4-fluorofenil)etanol.

- 5 ^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 6.86 – 6.78 (m, 2H), 6.75 – 6.68 (m, 1H), 3.70 – 3.62 (m, 4H), 2.86 – 2.80 (m, 2H), 2.54 – 2.46 (m, 2H).

Paso ii) N-Ciclohexil-3-(3,5-difluorofenetoxy)-N-(2,2-dimetoxietil)propanamida



- 10 Preparado por un procedimiento análogo al Ejemplo 2, Paso ii, usando ácido 3-(3,5-difluorofenetoxy)propanoico [Paso i] en lugar de ácido 3-fenetoxypropanoico.
MS (APCI+) 400 $[\text{M}+\text{H}]^+$

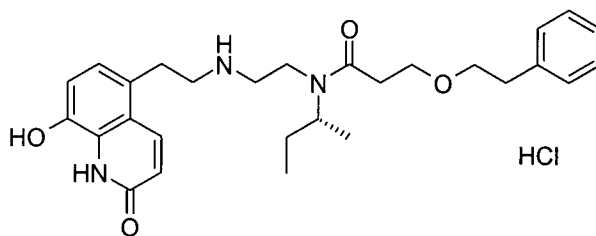
- Paso iii) N-Ciclohexil-3-(3,5-difluorofenetoxy)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida trifluoroacetato
- 15

- Preparado por un procedimiento análogo al Ejemplo 72, Paso ii) usando N-ciclohexil-3-(3,5-difluorofenetoxy)-N-(2,2-dimetoxietil)propanamida en lugar de N-Ciclohexil-N-(2,2-dimetoxietil)-3-(3-fluorofenetoxy)propanamida. La sal de hidrocloreto fue purificada
- 20 adicionalmente por HPLC preparativa de fase inversa (eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en 0.2% ácido trifluoroacético acuoso). El producto puro que contenía las fracciones fue concentrado al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

- MS (APCI+) 542 $[\text{M}+\text{H}]^+$
- 25 ^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 19.9, 8.7 Hz, 2H), 6.84 – 6.77 (m, 2H), 6.74 – 6.65 (m, 2H), 3.75 – 3.64 (m, 5H), 3.56 – 3.51 (m, 2H), 3.21 (s, 4H), 3.12 – 3.07 (m, 2H), 2.84 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.84 – 1.76 (m, 2H), 1.72 – 1.61 (m, 3H), 1.49 – 1.26 (m, 4H), 1.19 – 1.06 (m, 1H).

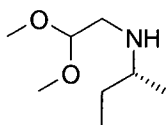
Ejemplo 79

(R)-N-sec-Butil-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)-3-fenetoxipropanamida hidrocloreto



5

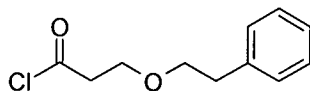
Paso i) (R)-N-(2,2-Dimetoxietil)butan-2-amina



Preparado por un procedimiento análogo al Ejemplo 2, Paso i, usando (R)-butan-2-amina en lugar de ciclohexilamina.

10 ^1H NMR (399.824 MHz, CDCl_3) δ 4.47 (td, $J = 5.6, 0.8$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J = 1.0$ Hz, 6H), 2.79 – 2.66 (m, 2H), 2.59 – 2.50 (m, 1H), 1.55 – 1.44 (m, 1H), 1.38 – 1.26 (m, 1H), 1.04 (dd, $J = 6.3, 0.9$ Hz, 3H), 0.92 – 0.87 (m, 3H).

Paso ii) 3-Fenetoxipropanoil cloruro

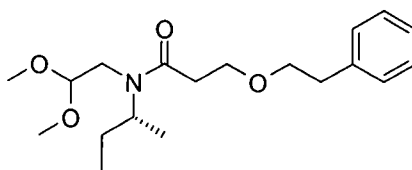


15

Oxalil cloruro (15.25 mL) y DMF (0.1 mL) fueron añadidos secuencialmente a una solución de ácido 3-fenetoxipropanoico (16.92 g) [*Tetrahedron* **1998**, 54, 12151–60] en diclorometano (100 mL) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente fue eliminado al vacío para proporcionar 3-fenetoxipropanoil cloruro como un aceite amarillo (15.02 g). El material fue usado inmediatamente.

20

Paso iii) (R)-N-sec-Butil-N-(2,2-dimetoxietil)-3-fenetoxipropanamida



Trietilamina (0.864 mL) fue añadido a una solución agitada de (R)-N-(2,2-dimetoxietil)butan-2-amina (1g) [Paso i] en diclorometano (10 mL) y la mezcla fue enfriada hasta 0 °C. Una solución de 3-fenetoxipropanoil cloruro (1.319 g) [Paso ii] en diclorometano (9.61 mL) fue añadida durante 5 minutos bajo nitrógeno. Cuando la adición se completó, la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 18 h, luego diluida con agua y extraída en diclorometano (2 x 50 mL). Los extractos combinados fueron lavados con agua, secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía flash en sílice (eluyendo con 15 a 30, para 50% etil acetato en iso-hexano) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro (1.020 g).

¹H NMR (399.824 MHz, CDCl₃) δ 7.31 – 7.16 (m, 5H), 4.68 – 4.37 (m, 1H), 3.81 – 3.63 (m, 5H), 3.43 – 3.13 (m, 8H), 2.90 – 2.84 (m, 2H), 2.73 – 2.62 (m, 2H), 1.65 – 1.39 (m, 2H), 1.18 – 1.14 (m, 3H), 0.88 – 0.81 (m, 3H).

Paso iv) (R)-N-sec-Butil-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)-3-fenetoxipropanamida hidrocloreto

Preparado por un procedimiento análogo al Ejemplo 72, Paso ii, usando (R)-N-sec-butil-N-(2,2-dimetoxietil)-3-fenetoxipropanamida [Paso iii] en lugar de N-ciclohexil-N-(2,2-dimetoxietil)-3-(3-fluorofenetoxi)propanamida.

MS (APCI+) 480 [M+H]⁺

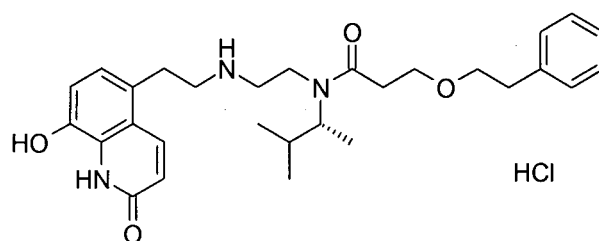
¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 8.51 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.24 – 7.07 (m, 7H), 6.93 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.97 – 3.86 (m, 1H), 3.73 – 3.53 (m, 5H), 3.47 – 3.38 (m, 1H), 3.33 – 3.07 (m, 6H), 2.81 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.73 – 2.56 (m, 2H), 1.57 – 1.47 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

Ejemplos 80–84

Preparados por procedimientos análogos al Ejemplo 79, con sustitución apropiada de reactivos. Los compuestos preparados como la sal de trifluoroacetato fueron purificados una segunda vez por HPLC de fase inversa (eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en 0.2% ácido trifluoroacético acuoso). El producto puro que contenía las fracciones fue combinado y concentrado al vacío para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 80

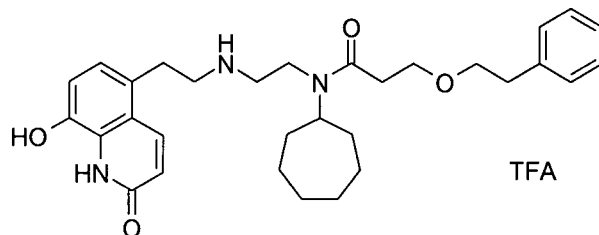
(R)-N-(2-(2-(8-Hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)-N-(3-metilbutan-2-il)-3-fenetoxipropanamida hidrocloreuro



¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 8.36 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.24 – 7.09 (m, 6H), 7.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.77 – 3.55 (m, 6H), 3.40 – 3.32 (m, 1H), 3.31 – 3.05 (m, 6H), 2.84 – 2.78 (m, 2H), 2.76 – 2.67 (m, 1H), 2.60 – 2.52 (m, 1H), 1.78 – 1.67 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

Ejemplo 81

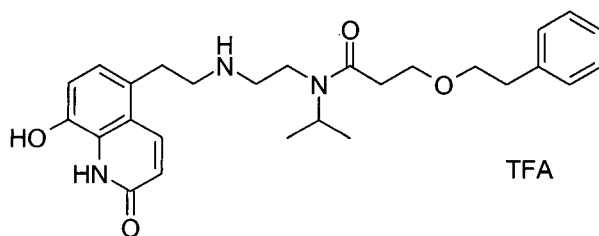
N-Cicloheptil-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)-3-fenetoxipropanamida trifluoroacetato



¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 8.15 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.24 – 7.10 (m, 5H), 7.03 – 6.95 (m, 2H), 6.67 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.91 – 3.81 (m, 1H), 3.71 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.21 – 3.18 (m, 4H), 3.12 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.80 – 1.43 (m, 12H).

Ejemplo 82

N-(2-(2-(8-Hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)-N-isopropil-3-fenetoxipropanamida trifluoroacetato

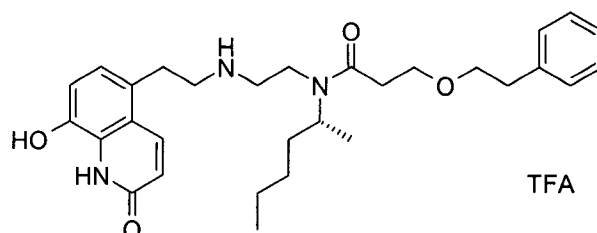


¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 8.16 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.25 – 7.10 (m, 5H), 7.04 – 6.95 (m, 2H), 6.68 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.25 – 4.18 (m, 1H), 3.72 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.67 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.22 – 3.19 (m, 4H), 3.12 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.17 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

5

Ejemplo 83

(R)-N-(Hexan-2-il)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)-3-fenetoxipropanamida trifluoroacetato

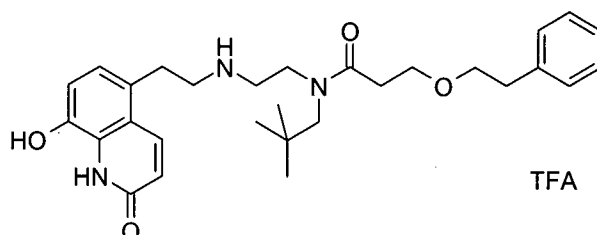


¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 8.15 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.25 – 7.10 (m, 5H), 7.04 – 6.96 (m, 2H), 6.68 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.04 – 3.94 (m, 1H), 3.72 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.67 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.59 – 3.51 (m, 1H), 3.46 – 3.38 (m, 1H), 3.23 – 3.20 (m, 4H), 3.14 – 3.09 (m, 2H), 2.83 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.73 – 2.56 (m, 2H), 1.52 – 1.46 (m, 2H), 1.37 – 1.14 (m, 7H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

15

Ejemplo 84

N-(2-(2-(8-Hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)-N-neopentil-3-fenetoxipropanamida trifluoroacetato



¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 8.14 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.24 – 7.07 (m, 5H), 7.03 – 6.95 (m, 2H), 6.69 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.78 – 3.60 (m, 6H), 3.23 – 3.10 (m, 8H), 2.80 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 0.99 – 0.92 (m, 9H).

20

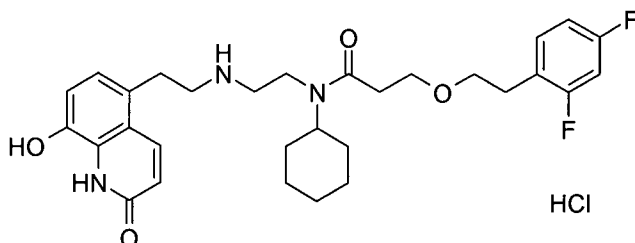
Ejemplos 85-87

Preparados por procedimientos análogos al Ejemplo 2. Los ácidos fenetoxipropanoicos adecuadamente sustituidos fueron preparados como se describió para el ácido 3-(4-fluorofenetoxi)propanoico en WO1997010227. La formación de la sal fue alcanzada por tratamiento de la base libre con metanol y cloruro de hidrógeno 2 M en dietil éter.

- 5 Después de la concentración al vacío, el residuo fue cristalizado a partir de una mezcla de etil acetato y metanol.

Ejemplo 85

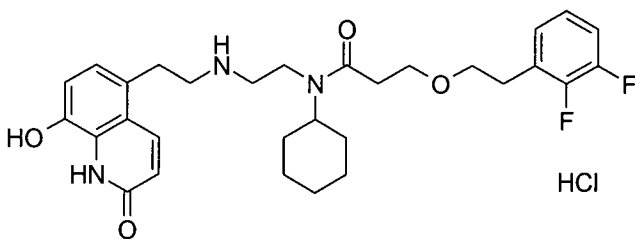
N-Ciclohexil-3-(2,4-difluorofenetoxi)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-
10 **dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida hidrocloreto**



^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 8.34 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.26 (q, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.88 – 6.77 (m, 3H), 3.76 – 3.66 (m, 1H), 3.71 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.63 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.55 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.27 – 3.20 (m, 4H), 3.11 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.83 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.65 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.85 – 1.76 (m, 2H), 1.75 – 1.61 (m, 3H), 1.53 – 1.07 (m, 5H).

Ejemplo 86

N-Ciclohexil-3-(2,3-difluorofenetoxi)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-
20 **dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida hidrocloreto**

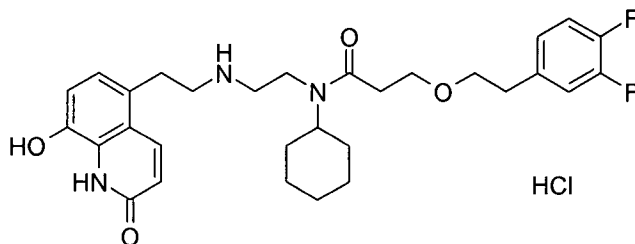


^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 8.42 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.09 – 7.01 (m, 4H), 6.86 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.76 – 3.66 (m, 1H), 3.72 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.67 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.55 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.30 – 3.20 (m, 4H), 3.11 (t, $J = 5.9$ Hz,

2H), 2.90 (td, $J = 6.6, 1.2$ Hz, 2H), 2.65 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 1.81 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 1.75 – 1.60 (m, 3H), 1.53 – 1.27 (m, 4H), 1.22 – 1.06 (m, 1H).

Ejemplo 87

- 5 **N-Ciclohexil-3-(3,4-difluorofenetoxi)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida hidrocloreto**



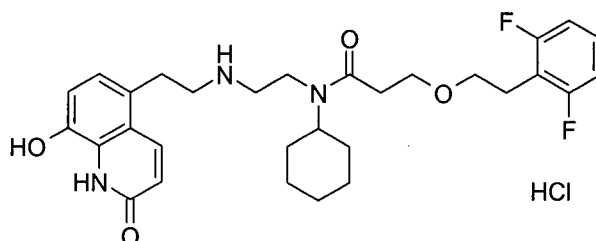
- ^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 8.42 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.17 – 7.02 (m, 4H), 7.00 – 6.94 (m, 1H), 6.85 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.77 – 3.66 (m, 1H), 3.70 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.65 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.56 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.31 – 3.20 (m, 4H), 3.11 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.65 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 1.85 – 1.77 (m, 2H), 1.74 – 1.60 (m, 3H), 1.55 – 1.07 (m, 5H).

Ejemplos 88–89

- 15 Preparados por procedimientos análogos al Ejemplo 72. Los ácidos fenetoxipropanoicos adecuadamente sustituidos fueron preparados como se describió para el ácido 3-(4-fluorofenetoxi)propanoico en WO1997010227.

Ejemplo 88

- 20 **N-Ciclohexil-3-(2,6-difluorofenetoxi)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida hidrocloreto**

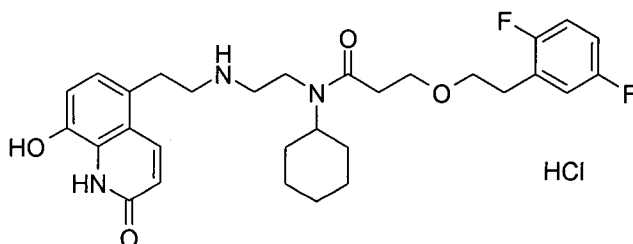


- ^1H NMR (399.825 MHz, CD_3OD) δ 8.51 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.25 – 7.17 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.95 – 6.85 (m, 3H), 3.75 – 3.66 (m, 3H), 3.62 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.56 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.35 – 3.27 (m, 2H), 3.26 – 3.20 (m, 2H), 3.12 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H),

2.91 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.85 – 1.77 (m, 2H), 1.75 – 1.61 (m, 3H), 1.53 – 1.27 (m, 4H), 1.21 – 1.08 (m, 1H).

Ejemplo 89

5 **N-Ciclohexil-3-(2,5-difluorofenetoxy)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida hidrocloreto**



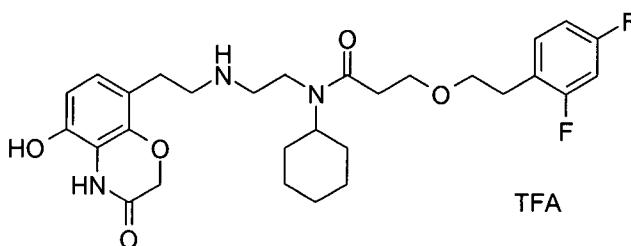
¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 8.43 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.08 – 6.98 (m, 3H), 6.93 – 6.85 (m, 2H), 3.76 – 3.64 (m, 5H), 3.58 – 3.53 (m, 2H), 3.30 – 3.20 (m, 4H), 3.14 – 3.08 (m, 2H), 2.89 – 2.82 (m, 2H), 2.68 – 2.63 (m, 2H), 1.84 – 1.77 (m, 2H), 1.74 – 1.59 (m, 3H), 1.52 – 1.25 (m, 4H), 1.20 – 1.09 (m, 1H).

Ejemplos 90–92

Preparados por procedimientos análogos al Ejemplo 75. Los ácidos fenetoxipropanoicos adecuadamente sustituidos fueron preparados como se describió para el ácido 3-(4-fluorofenetoxy)propanoico en WO1997010227.

Ejemplo 90

20 **N-ciclohexil-3-(2,4-difluorofenetoxy)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida trifluoroacetato**

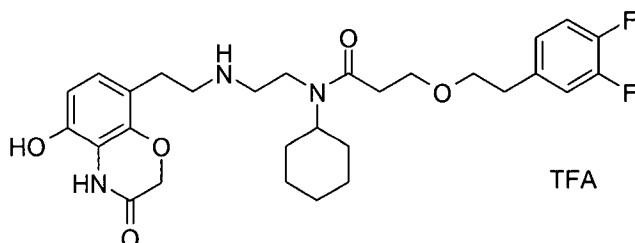


¹H NMR (299.947 MHz, CD₃OD) δ 7.30 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 6.74 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.73 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.92 (t, J

= 7.7 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.89 – 1.79 (m, 2H), 1.76 – 1.63 (m, 3H), 1.55 – 1.29 (m, 4H), 1.16 (m, 1H).

Ejemplo 91

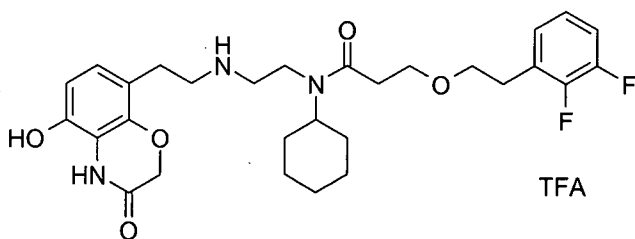
- 5 **N-Ciclohexil-3-(3,4-difluorofenetoxi)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida trifluoroacetato**



- ¹H NMR (299.947 MHz, CD₃OD) δ 7.26 – 7.09 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.78 – 3.64 (m, 5H), 3.58 – 3.46 (m, 2H), 3.18 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.88 – 1.79 (m, 2H), 1.76 – 1.64 (m, 3H), 1.55 – 1.30 (m, 4H), 1.19 (m, 1H).

Ejemplo 92

- 15 **N-Ciclohexil-3-(2,3-difluorofenetoxi)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida trifluoroacetato**



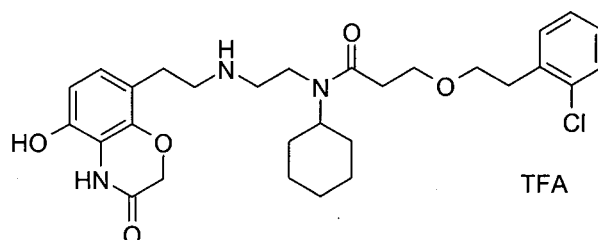
- ¹H NMR (299.947 MHz, CD₃OD) δ 7.08 (m, 3H), 6.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.72 (m, 5H), 3.54 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.93 (m, 4H), 2.65 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.88 – 1.79 (m, 2H), 1.76 – 1.62 (m, 3H), 1.54 – 1.29 (m, 4H), 1.15 (m, 1H).

Ejemplos 93–96

- Preparados por procedimientos análogos al Ejemplo 77, con sustitución apropiada de reactivos.

Ejemplo 93

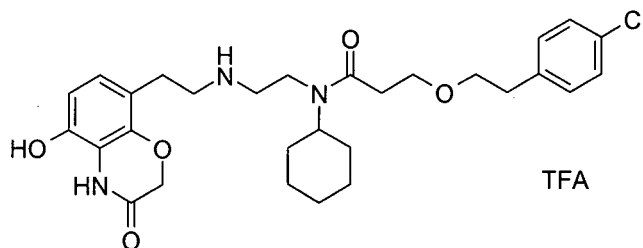
3-(2-Clorofeneto)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida trifluoroacetato



¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 7.30 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 6.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.72 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.67 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.51 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.84 – 1.76 (m, 2H), 1.72 – 1.61 (m, 3H), 1.49 – 1.26 (m, 4H), 1.19 – 1.07 (m, 1H).

Ejemplo 94

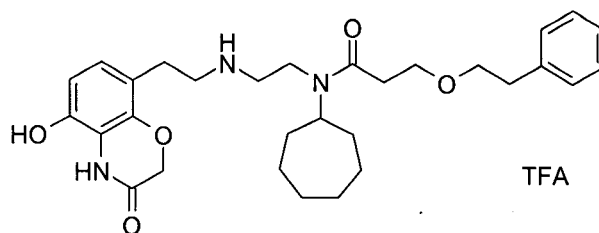
3-(4-Clorofeneto)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida trifluoroacetato



¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 7.25 – 7.16 (m, 4H), 6.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.68 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.84 – 1.77 (m, 2H), 1.71 – 1.61 (m, 3H), 1.48 – 1.28 (m, 4H), 1.19 – 1.06 (m, 1H).

Ejemplo 95

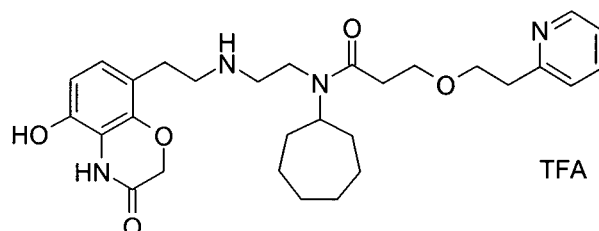
N-Cicloheptil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-fenetoxipropanamida trifluoroacetato



¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 7.26 – 7.12 (m, 5H), 6.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.91 – 3.82 (m, 1H), 3.72 – 3.64 (m, 4H), 3.50 – 3.46 (m, 2H), 3.17 – 3.12 (m, 2H), 3.10 – 3.07 (m, 2H), 2.92 – 2.87 (m, 2H), 2.85 – 2.80 (m, 2H),
 5 2.64 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.80 – 1.44 (m, 12H).

Ejemplo 96

N-Cicloheptil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(2-(piridin-2-il)etoxi)propanamida trifluoroacetato



10

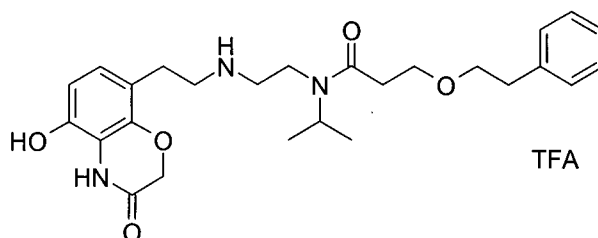
¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 8.68 – 8.65 (m, 1H), 8.36 – 8.31 (m, 1H), 7.86 – 7.82 (m, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 1H), 6.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.85 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.83 – 3.75 (m, 1H), 3.71 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.80 – 1.42 (m, 12H).
 15

Ejemplos 97-100

Preparados por procedimientos análogos al Ejemplo 79, usando 8-(2-aminoetil)-5-hidroxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona hidrocioruro [Ejemplo 23, Paso vii] en lugar
 20 de 5-(2-aminoetil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona hidrocioruro. Una sustitución adicional de reactivos fue hecha según lo apropiado. La purificación del compuesto del títulos fue alcanzada por una purificación HPLC simple de fase inversa (eluyendo con un gradiente de acetonitrilo en 0.2% ácido trifluoroacético acuoso). El producto puro que contenía las fracciones fue combinado y concentrado para proporcionar el compuesto del título como
 25 sólidos blancos.

Ejemplo 97

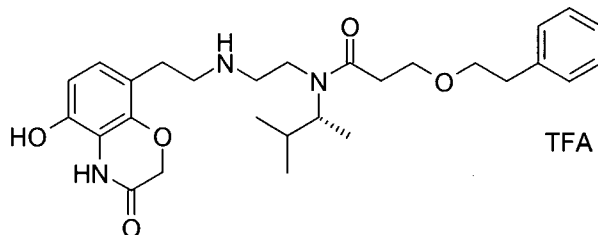
N-(2-(2-(5-Hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-N-isopropil-3-fenetoxipropanamida trifluoroacetato



¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 7.25 – 7.11 (m, 5H), 6.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.25 – 4.13 (m, 1H), 3.72 – 3.63 (m, 4H), 3.48 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.15 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

Ejemplo 98

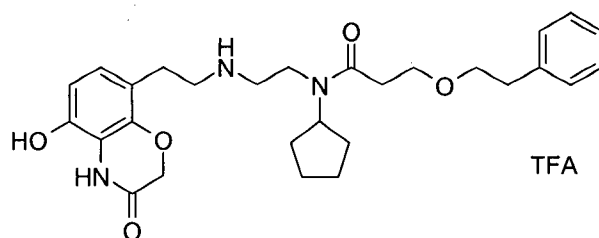
(R)-N-(2-(2-(5-Hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-N-(3-metilbutan-2-il)-3-fenetoxipropanamida trifluoroacetato



¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 7.26 – 7.11 (m, 5H), 6.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 3.72 – 3.54 (m, 6H), 3.36 – 2.99 (m, 5H), 2.89 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.74 – 2.65 (m, 1H), 2.59 – 2.50 (m, 1H), 1.76 – 1.65 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

Ejemplo 99

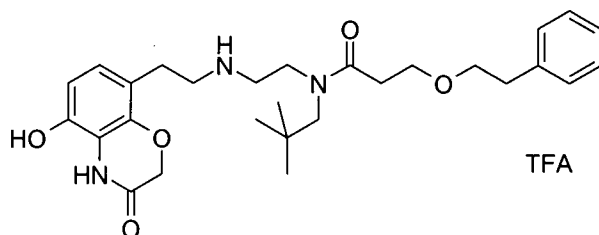
N-Ciclopentil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-fenetoxipropanamida trifluoroacetato



¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 7.26 – 7.12 (m, 5H), 6.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.27 – 4.21 (m, 1H), 3.72 – 3.63 (m, 4H), 3.50 – 3.45 (m, 2H), 3.17 – 3.05 (m, 4H), 2.89 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.91 – 1.80 (m, 2H), 1.76 – 1.56 (m, 4H), 1.47 – 1.38 (m, 2H).

Ejemplo 100

N-(2-(2-(5-Hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-N-neopentil-3-fenetoxipropanamida trifluoroacetato

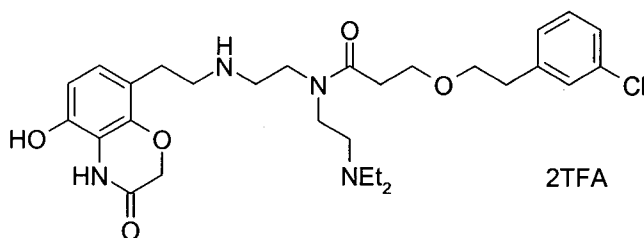


10

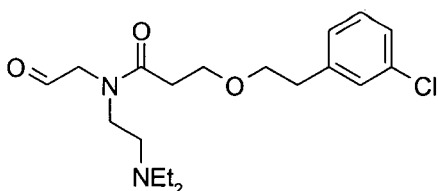
¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 7.28 – 7.11 (m, 5H), 6.73 – 6.69 (m, 1H), 6.51 – 6.46 (m, 1H), 4.61 – 4.52 (m, 2H), 3.84 – 3.43 (m, 6H), 3.22 – 3.19 (m, 2H), 3.13 – 3.02 (m, 4H), 2.90 – 2.77 (m, 4H), 2.64 – 2.45 (m, 2H), 0.97 – 0.87 (m, 9H).

Ejemplo 101

3-(3-Clorofenetoxi)-N-(2-(dietilamino)etil)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)



Paso i) 3-(3-Clorofenetoxi)-N-(2-(dietilamino)etil)-N-(2-oxoetil)propanamida



Ácido trifluoroacético (10 mL) fue añadido a una solución de 3-(3-clorofenetoxi)-N-(2-(diethylamino)etil)-N-(2,2-dimetoxietil)propanamida (0.86 g) [WO2007027133] en diclorometano (10 mL). La solución fue agitada durante 1 h, luego concentrada al vacío y el aceite amarillo residual fue redisuelt en diclorometano (4.2 mL) para dar una solución ~0.5 M.

MS (APCI+) 369 [M+H]⁺

Paso ii) 3-(3-Clorofenetoxi)-N-(2-(diethylamino)etil)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)

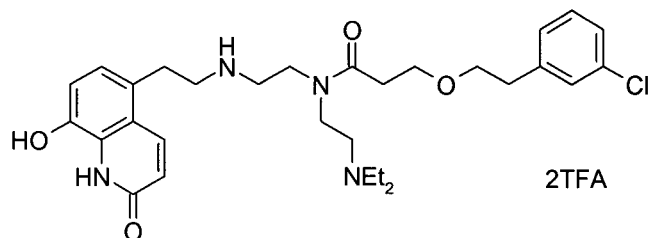
8-(2-Aminoetil)-5-hidroxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona hidrocioruro (0.122 g) [Ejemplo 23, Paso vii] y bicarbonato de sodio (0.042 g) fueron combinados en NMP (2 mL) y agua (0.2 mL) y la mezcla agitada durante 20 minutos. 3-(3-Clorofenetoxi)-N-(2-(diethylamino)etil)-N-(2-oxoetil)propanamida (0.5 M en diclorometano; 1 mL) [Paso i] fue añadido y la agitación continuó durante otros 20 minutos, antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (0.159 g). La mezcla fue agitada durante 17 h, luego diluida con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (2 mL) y diclorometano (5 mL). La mezcla fue separada usando un 12 mL cartucho de separación de fase Biotage y la fase orgánica concentrada al vacío. El residuo fue purificado usando HPLC de fase inversa (eluyendo con un 10-30% gradiente de acetonitrilo en 0.2% ácido trifluoroacético acuoso). El producto puro que contenía las fracciones fue combinado y concentrado al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (26 mg).

MS (APCI+) 561 [M+H]⁺

¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 7.27 – 7.10 (m, 4H), 7.25 – 7.11 (m, 4H), 6.73 – 6.69 (m, 1H), 6.50 – 6.46 (m, 1H), 4.59 (d, J = 18.5 Hz, 2H), 3.77 – 3.63 (m, 8H), 3.26 – 3.14 (m, 6H), 2.94 – 2.87 (m, 2H), 2.86 – 2.80 (m, 2H), 2.65 – 2.59 (m, 2H), 1.32 – 1.26 (m, 6H).

Ejemplo 102

3-(3-clorofenetoxi)-N-(2-(dietilamino)etil)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida bis(trifluoroacetato)



Preparado por un procedimiento análogo al Ejemplo 101, usando 5-(2-aminoetil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona hidrocloreto [*J. Med. Chem.* **1985**, 28, 1803] en lugar de 8-(2-aminoetil)-5-hidroxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona hidrocloreto en el Paso ii.

MS (APCI+) 559 [M+H]⁺

¹H NMR (399.825 MHz, CD₃OD) δ 8.16 (dd, J = 9.6, 4.7 Hz, 1H), 7.25 – 7.08 (m, 4H), 7.03 – 6.93 (m, 2H), 6.66 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.81 – 3.63 (m, 8H), 3.26 – 3.17 (m, 12H), 2.82 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 1.33 – 1.26 (m, 6H).

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Producción de cAMP mediada por β2 adrenérgico

Preparación celular

Las células H292 fueron cultivadas en un incubador de frascos de 225cm² a 37°C, 5% CO₂ en medio RPMI conteniendo, 10% (v/v) FBS (suero fetal bovino) y 2 mM L-glutamina.

Método Experimental

Las células H292 adherentes fueron eliminadas de los frascos de cultivo de tejidos por tratamiento con solución de desprendimiento celular AccutaseTM durante 15 minutos. Los frascos fueron incubados durante 15 minutos en un incubador humidificado a 37°C, 5% CO₂. Las células desprendidas fueron suspendidas nuevamente en medio RPMI (conteniendo 10% (v/v) FBS y 2 mM L-glutamina) a 1 x 10⁶ células por mL. 10000 células en 100 µL fueron añadidas a cada pocillo de una placa de 96 pocillos tratada con cultivo de tejido y las células incubadas toda la noche en un incubador humidificado a 37°C, 5% CO₂. El medio de cultivo fue eliminado y las células fueron lavadas dos veces con 100 µL buffer de ensayo y reemplazadas con 50 µL buffer de ensayo (solución HBSS

conteniendo 10mM HEPES pH7.4 y 5 mM glucosa). Las células fueron mantenidas a temperatura ambiente durante 20 minutos y después de ese tiempo fueron añadidos 25 μ L de rolipram (1.2 mM preparado en buffer de ensayo conteniendo 2.4% (v/v) dimetilsulfóxido). Las células fueron incubadas con rolipram durante 10 minutos y después de ese tiempo los compuestos de prueba fueron añadidos y las células fueron incubadas durante 60 minutos a temperatura ambiente. La concentración final de rolipram en el ensayo fue 300 μ M y la concentración final del vehículo fue 1.6% (v/v) dimetilsulfóxido. La reacción fue detenida eliminando los sobrenadantes, lavando una vez con 100 μ L buffer de ensayo y reemplazando con 50 μ L buffer de lisis. La monocapa celular fue congelada a -80°C durante 30 minutos (o toda la noche).

Detección de cAMP por AlphaScreen™

La concentración de cAMP (monofosfato de adenosina cíclico) en el lisado celular fue determinada usando la metodología AlphaScreen™. La placa de células congelada fue derretida durante 20 minutos en un agitador de placa y luego 10 μ L del lisado celular fueron transferidos a una placa blanca de 96 pocillos. 40 μ L de perlas de detección AlphaScreen™ mezcladas preincubadas con cAMP biotinilado, fueron añadidos a cada pocillo y la placa incubada a temperatura ambiente durante 10 horas en la oscuridad. La señal AlphaScreen™ fue medida usando un espectrofotómetro EnVision (Perkin-Elmer Inc.) con las recomendaciones establecidas por el fabricante. Las concentraciones de cAMP fueron determinadas por referencia a una curva de calibración determinada en el mismo experimento usando concentraciones de cAMP estándares. Las curvas de respuesta concentración para los agonistas fueron construidas y los datos fueron ajustados a una ecuación lógica de cuatro parámetros para determinar la pEC₅₀ y la Actividad Intrínseca. La Actividad Intrínseca fue expresada como una fracción en relación con la máxima actividad determinada para el formoterol en cada experimento. Los resultados para los compuestos de la invención son encontrados en la Tabla 1.

Ensayos de Selectividad

α 1D adrenérgico

Preparación de la Membrana

Las membranas fueron preparadas a partir de células de riñón embrionario humano 293 (HEK293) que expresan el receptor α_1D recombinante humano. Estas fueron diluidas en Buffer de Ensayo (50mM HEPES, 1mM EDTA, 0.1% gelatina, pH 7.4) para proporcionar una concentración final de membranas que dio una ventana clara entre la unión específica máxima y mínima.

Método Experimental

Los ensayos fueron realizados en placas de polipropileno de 96 pocillos de fondo en U. 10 μ L [^3H]-prazosin (0.3 nM concentración final) y 10 μ L del compuesto de prueba (10x concentración final) fueron añadidos a cada pocillo de prueba. Para cada placa de ensayo fueron obtenidas 8 repeticiones para la unión de [^3H]-prazosin en presencia de 10 μ L vehículo (10% (v/v) DMSO en Buffer de Ensayo; definiendo la unión máxima) o 10 μ L BMY7378 (10 μ M concentración final; definiendo la unión no específica (NSB)). Las membranas fueron luego añadidas para alcanzar un volumen final de 100 μ L. La placas fueron incubadas durante 2 horas a temperatura ambiente y luego filtradas en placas de filtro GF/B recubiertas con PEI, remojadas previamente durante 1 hora en Buffer de Ensayo, usando una cosechadora de células Tomtec con placa de 96 pocillos. Cinco lavados con 250 μ L buffer de lavado (50mM HEPES, 1mM EDTA, pH 7.4) fueron realizados a 4°C para eliminar la radioactividad no unida. Las placas fueron secadas y luego selladas desde la superficie inferior usando selladores de placas Packard y MicroScint-O (50 μ L) fue añadido a cada pocillo. Las placas fueron selladas (TopSeal A) y la radioactividad unida al filtro fue medida con un contador de centelleo (TopCount, Packard BioScience) usando un protocolo de conteo de 3 minutos.

La unión específica total (B_0) fue determinada sustrayendo la NSB promedio de la unión máxima promedio. Los valores de la NSB fueron también sustraídos de los valores de todos los otros pocillos. Estos datos fueron expresados como por ciento de B_0 . Las curvas de efecto-concentración del compuesto (inhibición de la unión [^3H]-prazosin) fueron determinadas usando diluciones seriadas típicamente en el rango de 0.1 nM a 10 μ M. Los datos fueron ajustados a una ecuación lógica de cuatro parámetros para determinar la potencia del compuesto, la cual fue expresada como pIC50 (concentración molar log

negativa induciendo el 50% de inhibición de la unión [^3H]-prazosin). Los resultados son mostrados en la Tabla 1 a continuación.

β_1 adrenérgico

5

Preparación de la Membrana

Las membranas conteniendo receptores beta 1 adrenérgicos humanos recombinantes fueron obtenidas de Euroscreen. Estas fueron diluidas en Buffer de Ensayo (50mM HEPES, 1mM EDTA, 120mM NaCl, 0.1% gelatina, pH 7.4) para proporcionar una
10 concentración final de membranas que dio una ventana clara entre unión específica máxima y mínima.

Método Experimental

Los ensayos fueron realizados en placas de polipropileno de 96 pocillos de fondo en U. 10
15 μL [^{125}I]-Yodocianopindolol (0.036 nM concentración final) y 10 μL del compuesto de prueba (10x concentración final) fueron añadidos a cada pocillo de prueba. Para cada placa de ensayo fueron obtenidas 8 repeticiones para la unión [^{125}I]-Yodocianopindolol en presencia de 10 μL vehículo (10% (v/v) DMSO en Buffer de Ensayo; definiendo la unión máxima) o 10 μL Propranolol (10 μM concentración final; definiendo la unión no
20 específica (NSB)). Las membranas fueron luego añadidas para alcanzar un volumen final de 100 μL . La placas fueron incubadas durante 2 horas a temperatura ambiente y luego filtradas en placas de filtro GF/B recubiertas con PEI, remojadas previamente durante 1 hora en Buffer de Ensayo, usando una cosechadora de células Tomtec con placa de 96 pocillos. Cinco lavados con 250 μL buffer de lavado (50mM HEPES, 1mM EDTA,
25 120mM NaCl, pH 7.4) fueron realizados a 4°C para eliminar la radioactividad no unida. Las placas fueron secadas y luego selladas desde la superficie inferior usando selladores de placas Packard y MicroScint-O (50 μL) fue añadido a cada pocillo. La placas fueron selladas (TopSeal A) y la radioactividad unida al filtro fue medida con un contador de centelleo (TopCount, Packard BioScience) usando un protocolo de conteo de 3 minutos

30

La unión específica total (B_0) fue determinada sustrayendo la NSB promedio de la unión máxima promedio. Los valores de la NSB fueron también sustraídos de los valores de todos los otros pocillos. Estos datos fueron expresados como por ciento de B_0 . Las curvas

de efecto-concentración del compuesto (inhibición de la unión [^{125} I]-Yodocianopindolol) fueron determinadas usando diluciones seriadas típicamente en el rango de 0.1 nM a 10 μ M. Los datos fueron ajustados a una ecuación lógica de cuatro parámetros para determinar la potencia del compuesto, la cual fue expresada como pIC₅₀ (concentración molar log negativa induciendo el 50% de inhibición de la unión [^{125} I]-Yodocianopindolol). Los resultados son mostrados en la Tabla 1 a continuación

Dopamina D2

Preparación de la Membrana

Las membranas conteniendo receptores de Dopamina Subtipo D2 humana recombinante fueron obtenidos de Perkin Elmer. Estas fueron diluidas en Buffer de Ensayo (50mM HEPES, 1mM EDTA, 120mM NaCl, 0.1% gelatina, pH 7.4) para proporcionar una concentración final de membranas que dio una ventana clara entre la unión específica máxima y mínima.

Método Experimental

Los ensayos fueron realizados en placas de polipropileno de 96 pocillos de fondo en U. 30 μ L [^{3} H]-espiperona (0.16 nM concentración final) y 30 μ L del compuesto de prueba (10x concentración final) fueron añadidos a cada pocillo de prueba. Para cada placa de ensayo fueron obtenidas 8 repeticiones para la unión [^{3} H]-espiperona en presencia de 30 μ L vehículo (10% (v/v) DMSO en Buffer de Ensayo; definiendo la unión máxima) o 30 μ L Haloperidol (10 μ M concentración final; definiendo la unión no específica (NSB)). Las membranas fueron luego añadidas para alcanzar un volumen final de 300 μ L. Las placas fueron incubadas durante 2 horas a temperatura ambiente y luego filtradas en placas de filtro GF/B recubiertas con PEI, remojadas previamente durante 1 hora en Buffer de Ensayo, usando una cosechadora de células Tomtec con placa de 96 pocillos. Cinco lavados con 250 μ L buffer de lavado (50mM HEPES, 1mM EDTA, 120mM NaCl, pH 7.4) fueron realizados a 4°C para eliminar la radioactividad no unida. Las placas fueron secadas y luego selladas desde la superficie inferior usando selladores de placas Packard y MicroScint-O (50 μ L) fue añadido a cada pocillo. La placas fueron selladas (TopSeal A) y la radioactividad unida al filtro fue medida con un contador de centelleo (TopCount, Packard BioScience) usando un protocolo de conteo de 3 minutos.

La unión específica total (B_0) fue determinada sustrayendo la NSB promedio de la unión máxima promedio. Los valores de la NSB fueron también sustraídos de los valores de todos los otros pocillos. Estos datos fueron expresados como por ciento de B_0 . Las curvas de efecto-concentración del compuesto (inhibición de la unión [^3H]-espiperona) fueron determinadas usando diluciones seriadas típicamente en el rango de 0.1 nM a 10 μM . Los datos fueron ajustados a una ecuación lógica de cuatro parámetros para determinar la potencia del compuesto, la cual fue expresada como pIC_{50} (concentración molar log negativa induciendo el 50% de inhibición de la unión [^3H]-espiperona).

10

Los resultados obtenidos para una selección representativa de los compuestos de los Ejemplos son mostrados en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1

Ejemplo No.	$\text{pEC}_{50} \beta 2$	Act Int $\beta 2$	pIC_{50} unión $\alpha 1$	pIC_{50} unión $\beta 1$	pIC_{50} unión D2
1	6.4	0.9			
2	7.9	0.93	6.1	<5.2	<5.2
3	8.1	0.82	7.1	5.9	6.7
4	7.7	0.79	7.1	5.5	7.1
5	8.1	0.82	6.8	5.3	6.3
6	7.5	0.65	7.3	5.3	6.6
7	8	0.76	6.9	5.2	6.5
8	8.2	0.79	7	5.2	6.4
9	7.4	0.91			
10	7.7	0.85	6.5	<5.1	
11	7.1	0.65	6.5	<5.0	6.3
12	7.3	0.67	6.5	5.3	6.9
13	8.1	0.86	7.1	<5.0	7.3
14	7.7	0.88	6.3	<5.0	6.6
15	8.1	0.88	6.3	<5.0	5.9
16	7.7	0.85	6.5	<5.0	
17	8.4	0.93	6.6	4.9	5.9

18	7.9	0.95	6.4	<5.0	5.5
19	8	0.87	6.7	5	5.9
20	8.1	0.78	6.8	5.3	6.4
21	7.5	0.83	7.1	<5.0	5.9
22	7.7	1.01	6.7	5.6	6.3
23	9.2	0.79	6.9	6.2	6.5
24	9	0.85	7.3	6.2	6.8
25	9	0.9	7.2	5.6	7
26	8.6	0.74	7.1	5.7	7.5
27	8.7	0.89	6.9	5.5	6.6
28	8.6	0.86	7.4	5.2	7.1
29	8.3	0.91	6.9	5.5	7
30	8.4	0.92	6.6	5.6	7.3
31	8.2	0.94	6.8	5.5	7
32	8.5	1.03	6.6	5.7	6.7
33	8.8	0.9	7.1	5.6	
34	8.8	0.9	7.2	6	
35	8.8	0.87	6.4	<5.0	6.6
36	8.9	0.91	6.4	5.5	6.2
37	8.7	0.89	6.8	6	7
38	8.9	0.98	6.8	<5.3	6.9
39	8.8	0.98	6.3	5.9	7
40	6.6	0.96	7.5	<5.1	6.4
41	8.5	0.95	6.6	<5.1	6.7
42	8.7	0.9	6.7	5.5	6.5
43	7.5	0.97	<5.0	<5.0	<5.0
44	8.7	0.89	7.3	5.9	7.1
45	8.3	0.89	6.6	5.9	7.1
46	8.9	0.89	7.1	5.8	7.8
47	8.8	0.89	7.1	6.2	7.3
48	8.7	0.91	6.9	6.1	7.1
49	8.6	1.01	6.5	6	7.2
50	8.9	0.89	6.7	5.9	7.5

51	8.8	0.94	6.5	5.7	7.4
52	8	0.95	6.7	5.8	7.2
53	8.2	0.99	6.7	5.6	7.4
54	8.3	0.96	7.1	5.7	7.5
55	7.5	0.92	6.6	6	7.3
56	8.1	0.91	7.5	5.7	7.5
57	8.1	0.91	7	5.8	7.8
58	8.1	0.91	7	5.7	7.4
59	8.4	0.87	6.7	5.7	7
60	8.4	0.92	7	5.6	7.3
61	8.5	0.84	7.7	6.3	7
62	8.4	0.86	7.4	6.6	7.2
63	8.7	0.79	7	6.6	7.4
64	9.2	0.88	7.2	5.9	7.2
65	8.8	0.93	6.4	5.6	6.9
66	8.6	0.99	6.4	5.8	7.4
67	8.5	0.87	6.7	6	7
68	8.4	0.93	6.8	6.4	7
69	8.8	0.88	6.7	6.1	6.8
70	8.4	0.97	5.8	5.4	6
71	8	0.85	6.2	5.3	5.4
72	8.3	0.92	6.3	5.2	5.4
73	8.4	0.94	6.2	5.3	5.3
74	8.7	0.97	6.1	5.6	5.7
75	8.6	0.96	6.2	5.9	5.7
76	8.8	1.1	6	5.7	5.6
77	8.7	0.97	6.1	5.5	5.7
78	7.7	1.01	6.1	5.1	5.2
79	7.3	0.92	6.2	<5.0	<5.0
80	7.6	1.04	6.3	<5.0	5.6

Ensayo de Inicio

- Conejillos de indias Dunkin–Hartley (entre 200 g y 300 g a la entrega) fueron suministrados por un establecimiento de cría designado. Los conejillos de indias fueron matados mediante dislocación cervical y la tráquea eliminada. El tejido conectivo adherente fue eliminado y cada tráquea cortada en cuatro anillos. Los anillos del tejido
- 5 fueron luego ligados a un transductor isométrico. Los tejidos fueron lavados y una fuerza de 1 g fue aplicada a cada anillo. En todos los experimentos un diseño de curva pareada fue usado. Una dosis primaria de 1 μM metacolina fue aplicada a los tejidos. Los tejidos fueron luego lavados (tres veces, un minuto entre lavados), la tensión restante de 1 g fue reaplicada y los tejidos se dejaron reposar durante 1 hora para equilibrar. Los tejidos
- 10 fueron luego contraídos con 1 μM metacolina y una vez que una respuesta estable fue obtenida una curva de respuesta de concentración acumulativa para la isoprenalina (10^{-9} M– 10^{-5} M) fue construida. Los tejidos fueron luego lavados (tres veces, un minuto entre lavados) y se dejan reposar durante una hora. Al final del período de reposo los tejidos fueron contraídos con 1 μM metacolina y una concentración $p[A]_{50}$ del compuesto de
- 15 prueba añadida. Una vez que el tejido hubo alcanzado la relajación máxima, una concentración $30 \times p[A]_{50}$ del compuesto de prueba fue añadida. Una vez que la respuesta del tejido hubo alcanzado una meseta, 30 μM sotalol fue añadido al baño para confirmar que la relajación fue mediada por β_2
- 20 Los datos fueron recogidos usando el programa chart5 para windows de ADInstruments, el cual midió la tensión máxima generada a cada concentración del agonista.

- Para cada concentración de la curva de concentración acumulativa de isoprenalina, la respuesta fue calculada como % de relajación de la contracción inducida por la metacolina.
- 25 Una curva fue trazada de $\log_{10}[\text{agonista}]$ (M) versus porcentaje de inhibición de la contracción inducida por la metacolina. Estos datos fueron luego ajustados para un ajuste de curva de regresión no lineal. Para cada experimento, los datos de la curva $E/[A]$ fueron ajustados usando una función lógica de 4 parámetros de la forma:

30

$$E = \beta + \frac{(\beta - \alpha) \cdot [A]^m}{[A]^m + [A]_{50}^m}$$

E y $[A]$ son el efecto farmacológico (% relajación) y concentración del agonista respectivamente; α , β , $[A]_{50}$ y m son los parámetros de asíntota, línea base, locación y pendiente, respectivamente. La $p[A]_{50}$ y IA de cada curva de isoprenalina fue determinada a partir de este ajuste, para determinar si el tejido era viable para generar un tiempo de inicio para los compuestos de prueba.

Para cada concentración $p[A]_{50}$ del compuesto de prueba, la respuesta fue calculada como % relajación de la contracción inducida por la metacolina. Los resultados fueron trazados % relajación contra tiempo y el tiempo tomado para alcanzar un valor de 90% de relajación fue calculado y registrado.

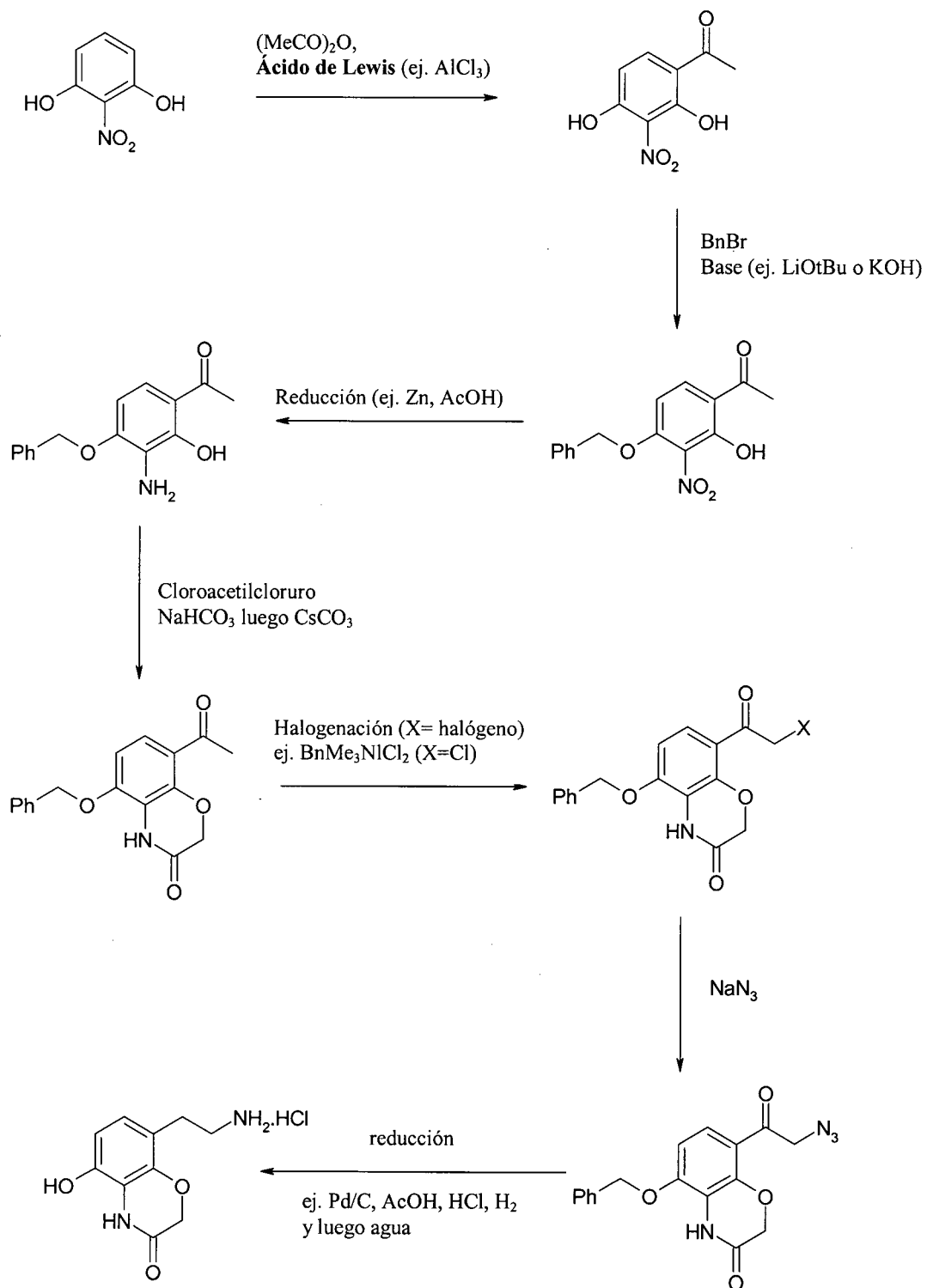
La adición de una concentración $30 \times p[A]_{50}$ permitió la determinación del efecto máximo del compuesto dentro del tejido individual. De ahí que, el % del efecto máximo del compuesto a la concentración $p[A]_{50}$ fue calculado y registrado.

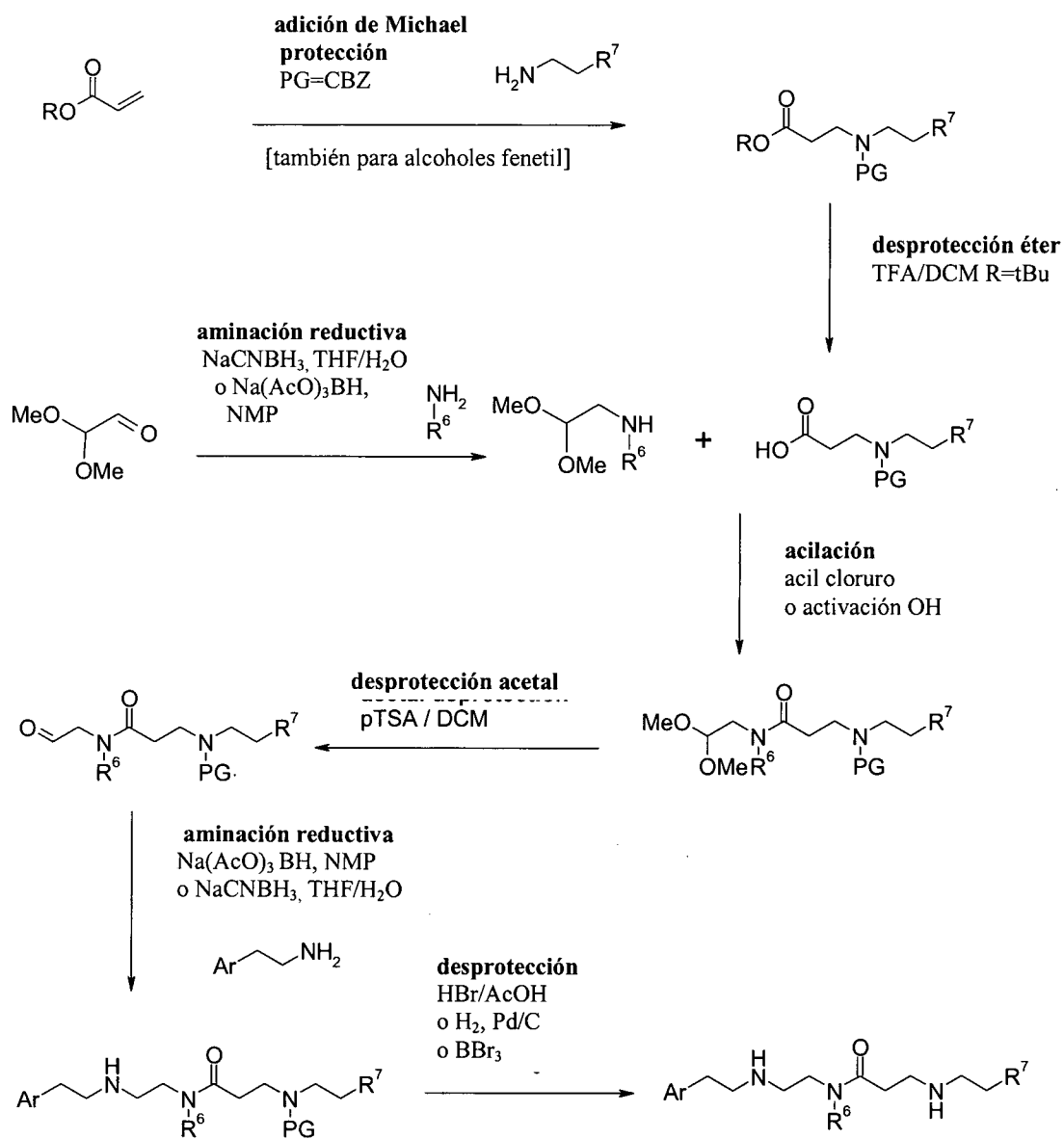
Farmacocinéticas en la Rata

Una solución dosis del compuesto de prueba fue preparada usando un vehículo de dosis adecuado. La concentración del compuesto en la solución dosis fue ensayado diluyendo una alícuota a una concentración nominal de $50 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ y calibrando contra inyecciones duplicadas de una solución estándar y un QC estándar a esta concentración. Los compuestos fueron administrados de manera intravenosa como un bolo en una vena caudal a grupos de tres ratas 250–350g (aproximadamente $1 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$). Para la dosis oral, un grupo separado de 2 ó 3 animales fueron dosificados con alimentación forzada oral ($3 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$). Las dosis entregadas fueron estimadas por pérdida de peso. Usualmente el alimento no fue retirado a los animales antes de la dosificación, aunque este efecto fue investigado si era necesario.

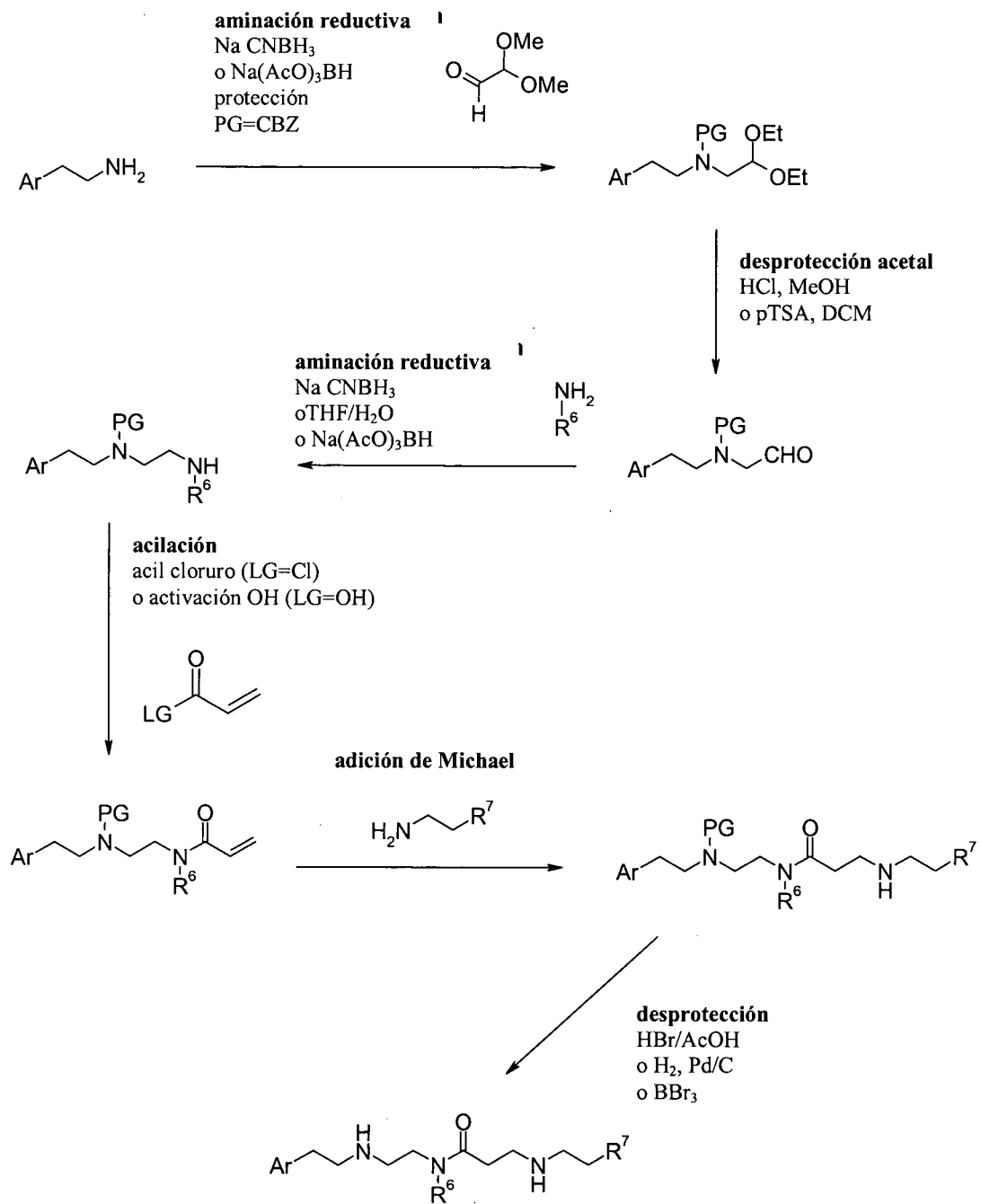
Muestras de sangre (0.25ml) fueron tomadas con jeringuillas de 1ml de la vena caudal, transferidas a tubos EDTA y el plasma fue preparado por centrifugación (5 min a 13000rpm) rápidamente después de la recogida de la muestra, antes del almacenamiento a -20°C . Los tiempos de muestreo típicos fueron 2, 4, 8, 15, 30, 60, 120, 180, 240, 300 (min) o hasta que el $t_{1/2}$ terminal fue exactamente descrito.

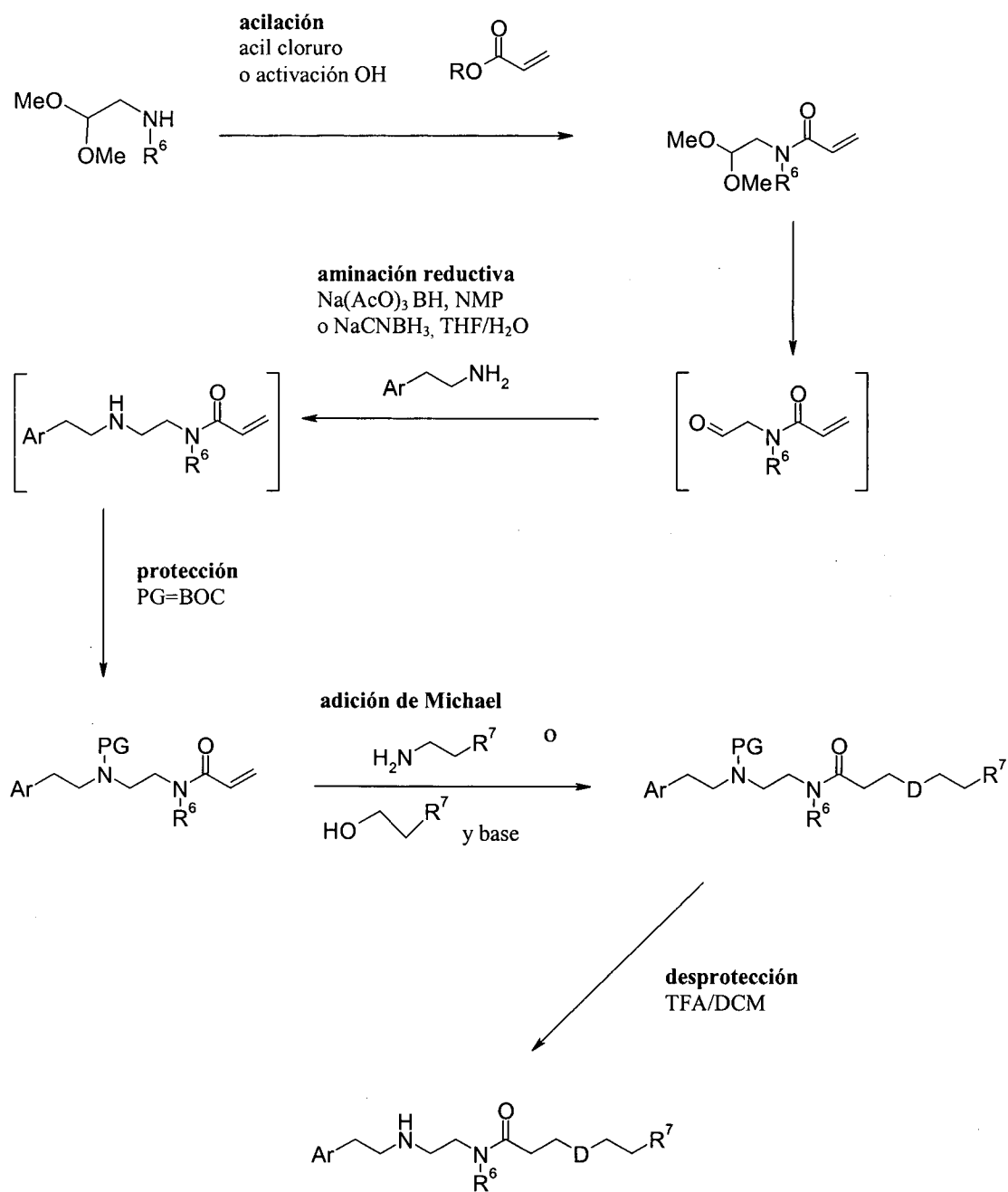
- La concentración del(de los) analito(s) fue(fueron) determinada(s) en plasma por espectrometría de masa cuantitativa. Las soluciones madre de control de la calidad y estándares fueron preparadas a una concentración 1 mg/ml en metanol. Un rango de soluciones madre QC y estándares producidas por dilución serial fueron añadidas al plasma de la rata control (50 µl). El rango de concentraciones cubrió el rango de niveles de analito presente en las muestras de rata. Las muestras, estándares y Qc fueron sometidas a extracción líquida usando 50 µl de solvente orgánico y 100 µl de solvente orgánico conteniendo un estándar interno, escogido cercano al analito. Las muestras fueron luego mezcladas por inversión repetida, almacenadas a -20°C durante al menos 1 h, y centrifugadas a 3500 rpm en una centrifuga durante 20 minutos. Alícuotas (120 µl) de cada muestra fueron transferidas para el análisis usando LC-MSMS. Las muestras de control de la calidad y estándares que cubren el rango de concentraciones encontrado en estas muestras de prueba estaban dentro del 25 % de la concentración nominal.
- El análisis de los datos farmacocinéticos fue alcanzado usando WinNonlin. Un análisis no compartimental estándar fue usado para estimar los parámetros tal como T_{máx}, C_{máx}, Lambda_z, t_{1/2}, Lambda_z, AUC_{all}, AUC_{INF}(observado), Cl(observado), V_{ss}(observado).

Ruta A

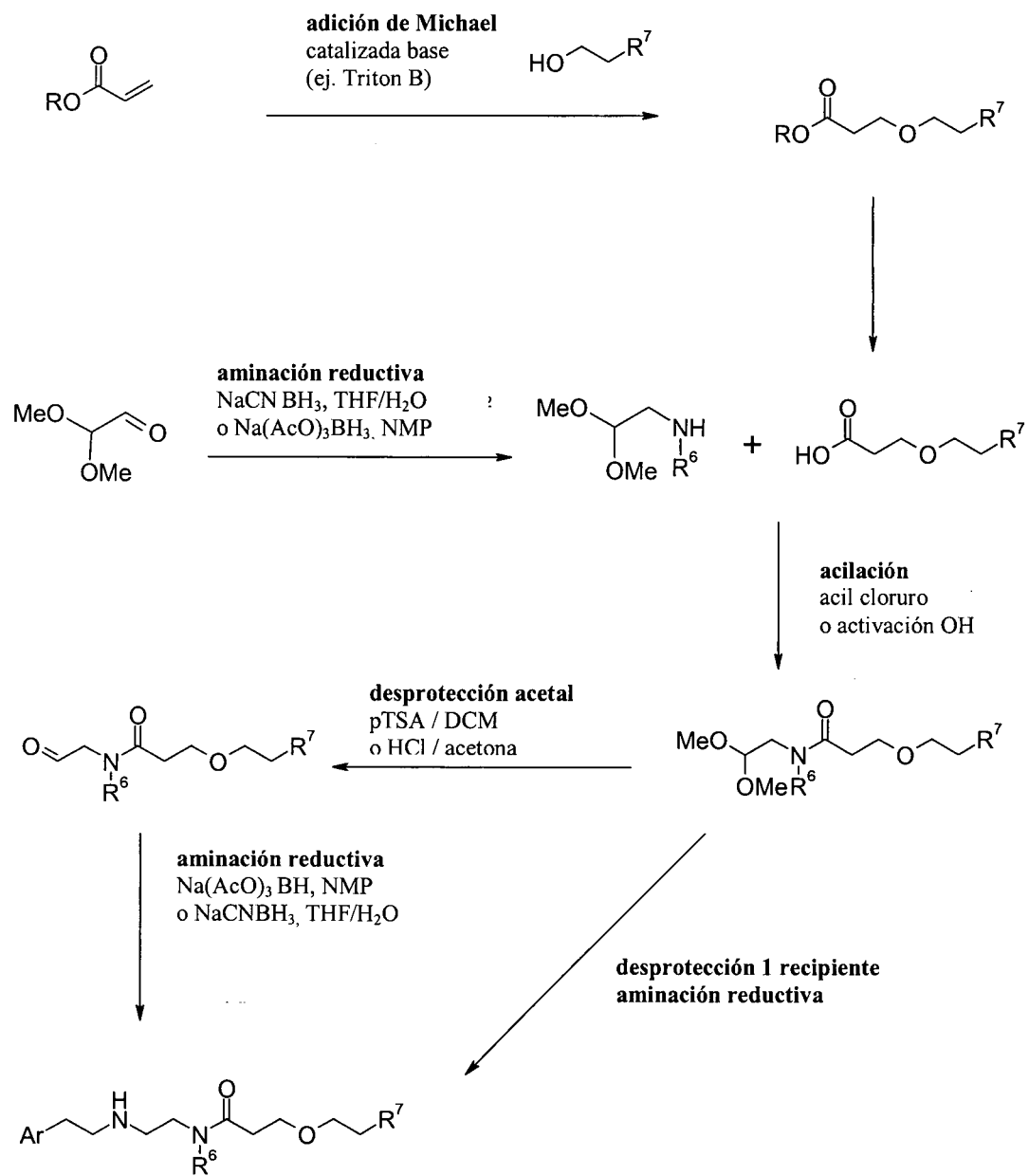
Ruta B

Ruta C



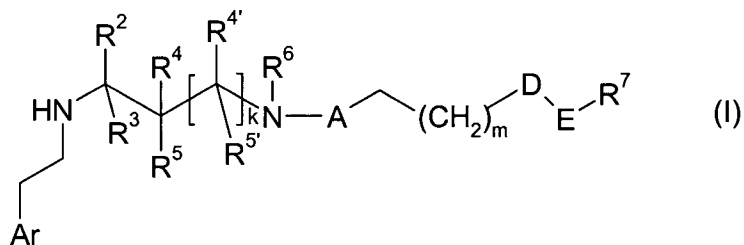
Ruta D

Route E



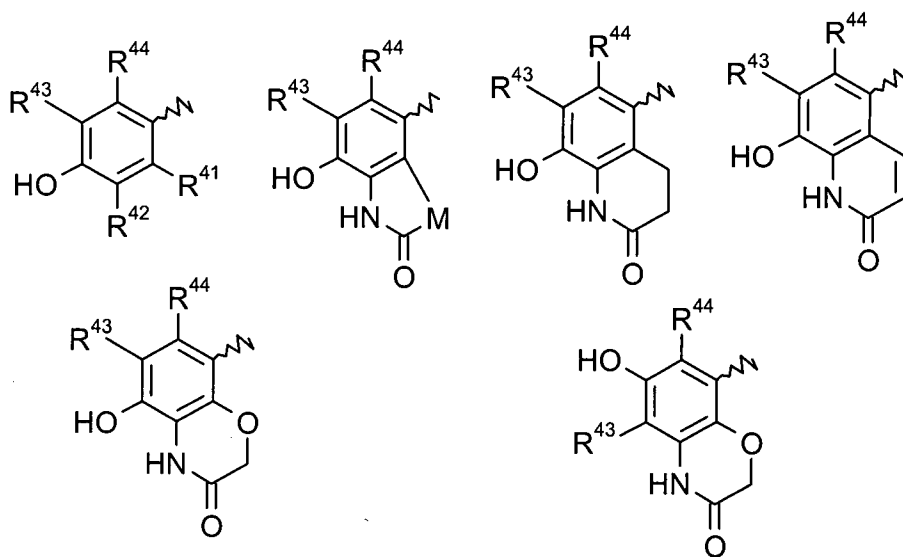
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



donde:

Ar es



cada uno de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , $R^{4'}$ y $R^{5'}$ es, independientemente, hidrógeno o C_{1-6} alquil;

A es CH_2 , $C(O)$ o $S(O)_2$;

D es oxígeno, azufre o NR^8 ;

E es un enlace, $CR^{63}R^{64}$, $CR^{63}R^{64}CR^{65}R^{66}$, $CR^{63}R^{64}CR^{65}R^{66}CR^{67}R^{68}$ o $CR^{63}R^{64}CR^{65}R^{66}CR^{67}R^{68}CR^{69}R^{70}$;

R^{63} y R^{64} son, independientemente, hidrógeno, C_{1-4} alquil; y cuando D es oxígeno

R^{63} y R^{64} también pueden ser fluoro;

R^{65} , R^{66} , R^{67} , R^{68} , R^{69} y R^{70} son, independientemente, hidrógeno, fluoro o C_{1-4} alquil;

k es 0 ó 1;

m es un número entero desde 0 a 3;

R^6 es un grupo $-(X)_p-Y-(Z)_q-R^{10}$, o R^6 es C_{3-12} alquil α - o β -ramificado (opcionalmente sustituido por halógeno, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilS(O), C_{1-6} alquilS(O)₂, C_{1-6} haloalcoxi, hidroxi, $NR^{58}R^{59}$, $OC(O)(C_{1-6}$ alquil), C_{3-12} cicloalquil o R^{60});

5 X y Z son, independientemente, un grupo C_{1-6} alquilenos opcionalmente sustituido con halógeno, trifluorometil, amino (NH_2), (di)- C_{1-6} alquilamino, (di)- C_{1-6} alquilaminocarbonil, C_{1-6} alquilcarbonilamino, sulfonamido ($-SO_2NH_2$) o (di)- C_{1-6} alquilaminosulfonil;

p y q son, independientemente, 0 ó 1;

10 Y es un enlace, oxígeno, azufre, CH_2 , $C(O)$ o NR^9 ; a condición de que cuando p es 0, Y no es azufre;

M es $C(O)$, NR^{51} o $CR^{52}R^{53}$; pero cuando R^6 es C_{1-6} alquil entonces M no es CH_2 o NR^{51} ;

R^8 es hidrógeno o C_{1-6} alquil;

15 R^9 es hidrógeno o C_{1-6} alquil;

R^{10} es hidrógeno, o un sistema de anillos de 3 a 12 miembros saturado o insaturado opcionalmente comprendiendo un heteroátomo del anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, el sistema de anillos siendo opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometil, ciano, carboxil, hidroxi, $-S(O)_tR^{15}$, $-NR^{16}S(O)_sR^{17}$, $-C(O)NR^{18}R^{19}$, $-NHC(O)R^{20}$, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilcarbonil, C_{1-6} alcoxycarbonil o un sistema de anillos monocíclico de 4 a 7 miembros saturado o insaturado opcionalmente comprendiendo al menos un heteroátomo del anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, el sistema de anillos monocíclico en sí mismo siendo opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometil, hidroxi, $-NR^{21}S(O)_tR^{22}$, $-NHC(O)R^{23}$ o C_{1-6} alcoxi;

25 R^7 es un sistema de anillos aromáticos o heteroaromáticos de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometil, hidroxi, carboxil, C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido por halógeno o $-NR^{24}R^{25}$), C_{1-6} alcoxi (opcionalmente sustituido por halógeno o $-NR^{26}R^{27}$), C_{3-6} cicloalquil, C_{2-4} alquenal, C_{2-4} alquínal, ciano, C_{1-6} alcoxycarbonil, $-NR^{28}R^{29}$, C_{1-6} alquilcarbonilamino, $OC(O)(C_{1-6}$ alquil), C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilS(O), C_{1-6} alquilS(O)₂, C_{1-6} alquilsulfonilamino, fenilsulfonilamino, $-C(O)NHR^{30}$, $-SO_2NHR^{33}$, C_{0-6} alquil- R^{34} , o un fenil o anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros (cada uno de los cuales es opcionalmente

30

sustituido por halógeno, trifluorometil, hidroxil, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcoxi o – NR³⁵R³⁶);

R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R⁵⁸ y R⁵⁹ son, independientemente, hidrógeno o C₁₋₆ alquil;

R³⁰ es hidrógeno, C₁₋₆ alquil, fenil-C₀₋₆ alquil o C₂₋₆ alquileo-NR³¹R³²;

R³¹ y R³² son, independientemente, hidrógeno o C₁₋₆ alquil, o R³¹ y R³² junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros opcionalmente comprendiendo un heteroátomo del anillo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno;

R³³ es hidrógeno, C₁₋₆ alquil, fenil-C₀₋₆ alquil o C₂₋₆ alquileo-NR³⁷R³⁸;

R³⁴ es un anillo que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros, saturado;

R³⁵ y R³⁶ son, independientemente, hidrógeno o C₁₋₆ alquil;

R³⁷ y R³⁸ son, independientemente, hidrógeno o C₁₋₆ alquil, o R³⁷ y R³⁸ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros opcionalmente comprendiendo un heteroátomo del anillo adicional seleccionado de nitrógeno y oxígeno;

R⁶⁰ es un heterociclil de 4 a 7 miembros que comprende un nitrógeno

(opcionalmente sustituido por C(O)(C₁₋₆ alquil)), oxígeno o azufre; el anillo R⁶⁰

siendo opcionalmente sustituido por C₁₋₆ alquil, y átomos de carbono del anillo que no son adyacentes a un heteroátomo del anillo son opcionalmente sustituidos por

halógeno, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquiltio, C₁₋₆ alquilS(O), C₁₋₆ alquilS(O)₂, C₁₋₆

haloalcoxi, hidroxil, NR⁶¹R⁶², OC(O)(C₁₋₆ alquil o C₃₋₁₂ cicloalquil);

R⁴¹, R⁴², R⁴³ y R⁴⁴ son, independientemente, hidrógeno, halógeno, trifluorometil, ciano, carboxil, hidroxil, –S(O)_vR⁴⁵, –NR⁴⁶S(O)_wR⁴⁷, –C(O)NR⁴⁸R⁴⁹, –

NR⁵⁵C(O)R⁵⁰, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilcarbonil o C₁₋₆ alcoxicarbonil;

R⁴² también puede ser CH₂OH, NHC(O)H, NHS(O)₂R⁵⁴ o NHS(O)₂NR⁵⁶R⁵⁷;

R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵², R⁵³,

R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁷, R⁶¹ y R⁶² son, independientemente C₁₋₆ alquil; y R¹⁶, R¹⁸, R¹⁹,

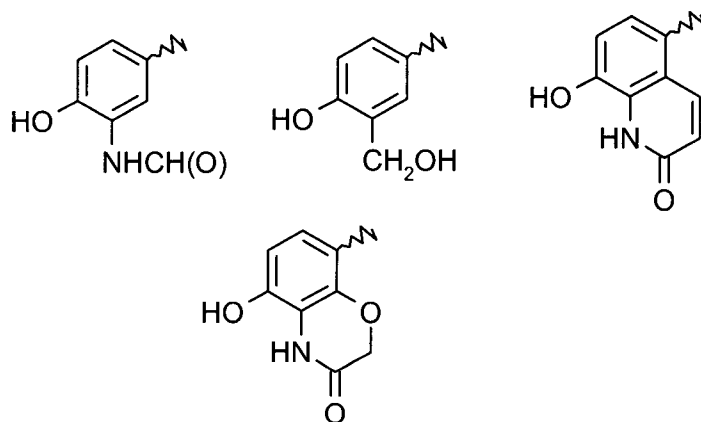
R²⁰, R²¹, R²³, R⁴⁶, R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁷, R⁶¹ y R⁶² también puede ser hidrógeno; y,

r y v pueden ser, independientemente, 0, 1 ó 2;

s, t y w son todos 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

2. Un compuesto de la fórmula (I) como el reivindicado en la reivindicación 1 donde Ar es:



3. Un compuesto de la fórmula (I) como el reivindicado en la reivindicación 1 ó 2 donde A es C(O).
4. Un compuesto de la fórmula (I) como el reivindicado en la reivindicación 1, 2 ó 3 donde k es 0.
5. Un compuesto de la fórmula (I) como el reivindicado en la reivindicación 1, 2, 3 ó 4 donde m es 1.
6. Un compuesto de la fórmula (I) como el reivindicado en la reivindicación 1, 2, 3, 4 ó 5 donde D es oxígeno, NH o N(C₁₋₄ alquil).
7. Un compuesto de la fórmula (I) como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde E es CH₂CH₂.
8. Un compuesto de la fórmula (I) como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde R², R³, R⁴ y R⁵, y si están presentes, R^{4'} y R^{5'}, son todos hidrógeno.
9. Un compuesto de la fórmula (I) como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde R⁶ es a C₃₋₁₂ cicloalquil es insustituido u opcionalmente sustituido por uno o más (p. ej. uno, dos o tres) sustituyentes

seleccionados de halógeno, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquiltio, C₁₋₆ alquilS(O), C₁₋₆ alquilS(O)₂, C₁₋₆ haloalcoxi, hidroxil, OC(O)(C₁₋₆ alquil)).

10. Un compuesto de la fórmula (I) como el reivindicado en cualquiera de las
5 reivindicaciones precedentes donde R⁶ es un grupo -(X)_p-Y-(Z)_q-R¹⁰ donde: p y q son ambos 0; Y es un enlace y R¹⁰ es un sistema de anillos de 3 a 12 miembros saturado o insaturado opcionalmente comprendiendo un heteroátomo del anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, el sistema de anillos siendo
10 opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometil, ciano, carboxil, hidroxil, -S(O)_rR¹⁵, -NR¹⁶S(O)_sR¹⁷, -C(O)NR¹⁸R¹⁹, -NHC(O)R²⁰, C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilcarbonil, C₁₋₆ alcocarbonil o un sistema de anillos monocíclico de 4 a 7 miembros saturado o insaturado opcionalmente comprendiendo al menos un heteroátomo del anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, el sistema de anillos monocíclico en sí mismo siendo opcionalmente sustituido por halógeno,
15 trifluorometil, hidroxil, -NR²¹S(O)_tR²², -NHC(O)R²³ o C₁₋₆ alcoxi; R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²² y R²³ cada uno independientemente representan hidrógeno o C₁₋₆ alquil; y r, s y t son todos 2.
11. Un compuesto de la fórmula (I) como el reivindicado en cualquiera de las
20 reivindicaciones precedentes donde R⁷ es un sistema de anillos aromático o heteroaromático de 6 a 10 miembros insustituido u opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, trifluorometil, hidroxil, carboxil, C₁₋₄ alquil (opcionalmente sustituido por -NR²⁴R²⁵), C₁₋₄ alcoxi (opcionalmente sustituido por -NR²⁶R²⁷), C₁₋₄
25 alcocarbonil, -NR²⁸R²⁹, C₁₋₄ alquilcarbonilamino, C₁₋₄ alquilsulfonilamino, -C(O)NHR³⁰ o -SO₂NHR³³; y R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰ y R³³ son, independientemente, hidrógeno o C₁₋₆ alquil.

12. Un compuesto de la fórmula (I) el cual es:
30 N-Butil-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)-3-fenetoxipropanamida;
N-Ciclohexil-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)-3-fenetoxipropanamida;

- 3-(3-Clorofenetilamino)-N-cicloheptil-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- 3-(4-Clorofenetilamino)-N-cicloheptil-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- 5 N-Cicloheptil-3-(3-fluorofenetilamino)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- N-Cicloheptil-3-(4-fluorofenetilamino)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- N-Cicloheptil-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)-3-(fenetilamino)propanamida;
- 10 N-Cicloheptil-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)-3-(3-metilfenetilamino)propanamida;
- (S)-N-Cicloheptil-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)-3-(2-fenilpropilamino)propanamida;
- 15 N-Cicloheptil-3-(3,5-difluorofenetilamino)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- N-Cicloheptil-3-(3-etoxifenetilamino)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- 3-(2-(Bifenil-3-il)etilamino)-N-cicloheptil-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- 20 3-(3-Clorofenetilamino)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- 3-(4-Clorofenetilamino)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- 25 N-Ciclohexil-3-(3,5-difluorofenetilamino)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- N-Ciclohexil-3-(3,4-difluorofenetilamino)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- N-Ciclohexil-3-(2,5-difluorofenetilamino)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- 30 N-Ciclohexil-3-(2,3-difluorofenetilamino)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- N-Ciclohexil-3-(3-fluorofenetilamino)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;

N-Ciclohexil-3-(3-fluorofenetilamino)-N-(2-(2-(7-hidroxi-2-oxoindolin-4-il)etilamino)etil)propanamida;

N-Ciclohexil-N-(2-(3-formamido-4-hidroxifenetilamino)etil)-3-(fenetilamino)propanamida;

5 N-Ciclohexil-N-(2-(3,4-dihidroxifenetilamino)etil)-3-(fenetilamino)propanamida;

N-Ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(fenetilamino)propanamida;

10 N-Cicloheptil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(fenetilamino)propanamida;

(R)-N-(Hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(fenetilamino)propanamida;

N-Cicloheptil-3-(3,4-diclorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

15 3-(3-Clorofenetilamino)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

3-(2-Clorofenetilamino)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

20 N-Ciclohexil-3-(2,3-diclorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

N-Ciclohexil-3-(3,4-diclorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

N-Ciclohexil-3-(2,4-diclorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

25 3-(4-Clorofenetilamino)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

N-Ciclohexil-3-(2-fluoro-5-metilfenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

30 3-(5-Cloro-2-fluorofenetilamino)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

N-Ciclohexil-3-(3,5-difluorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

N-Ciclohexil-3-(2,3-difluorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

3-(3-Cloro-4-fluorofenetilamino)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

N-Ciclohexil-3-(2,5-difluorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

5 3-(3-Cloro-2-fluorofenetilamino)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

N-Ciclohexil-3-(4-fluoro-3-metilfenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

10 3-(3-Cloro-5-fluorofenetilamino)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

N-Ciclohexil-3-(3,4-difluorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

Ácido 4-(2-(3-(ciclohexil(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)amino)-3-oxopropilamino)etil)

15 benzoico;

(R)-3-(3-Clorofenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

(R)-3-(4-Clorofenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

20 (R)-3-(2-Clorofenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

(R)-3-(4-Fluoro-3-metilfenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

25 (R)-3-(3-Cloro-4-fluorofenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

(R)-3-(2-(5-Clorotiofen-2-il)etilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

(R)-3-(3-Cloro-5-fluorofenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

30 (R)-3-(3,5-Difluorofenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

(R)-3-(3,4-Difluorofenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

- (R)-3-(2,3-Difluorofenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- (R)-3-(2,5-Difluorofenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- 5 (R)-3-(3,4-Diclorofenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- (R)-3-(2-Fluoro-5-metilfenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- (R)-3-(5-Fluoro-2-metilfenetilamino)-N-(hexan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- 10 (R)-N-sec-Butil-3-(3,4-diclorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- (R)-3-(3,4-Diclorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-N-(3-metilbutan-2-il)propanamida;
- 15 (R)-N-(Heptan-2-il)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(fenetilamino)propanamida;
- (R)-N-(1-Ciclohexiletil)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(fenetilamino)propanamida;
- N-Cicloheptil-3-(4-fluoro-3-metilfenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- 20 3-(4-Clorofenetilamino)-N-cicloheptil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- N-Cicloheptil-3-(2,5-difluorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- 25 N-Cicloheptil-3-(3,5-difluorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- 3-(3-Cloro-5-fluorofenetilamino)-N-cicloheptil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- N-Cicloheptil-3-(3,4-difluorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- 30 3-(3-Clorofenetilamino)-N-cicloheptil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- N-Cicloheptil-3-(3-fluorofenetilamino)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

- N-Ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-fenetoxipropanamida;
- N-Ciclohexil-3-(4-fluorofenetoxi)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- 5 N-Ciclohexil-3-(3-fluorofenetoxi)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- N-Ciclohexil-3-(2-fluorofenetoxi)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- N-Ciclohexil-3-(3-fluorofenetoxi)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- 10 N-Ciclohexil-3-(4-fluorofenetoxi)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- N-Ciclohexil-3-(2-fluorofenetoxi)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- 15 3-(3-Clorofenetoxi)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;
- N-Ciclohexil-3-(3,5-difluorofenetoxi)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- (R)-N-sec-Butil-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)-3-fenetoxipropanamida;
- 20 (R)-N-(2-(2-(8-Hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)-N-(3-metilbutan-2-il)-3-fenetoxipropanamida;
- N-Cicloheptil-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)-3-fenetoxipropanamida;
- 25 N-(2-(2-(8-Hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)-N-isopropil-3-fenetoxipropanamida;
- (R)-N-(Hexan-2-il)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)-3-fenetoxipropanamida;
- N-(2-(2-(8-Hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)-N-neopentil-3-fenetoxipropanamida;
- 30 N-Ciclohexil-3-(2,4-difluorofenetoxi)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;
- N-Ciclohexil-3-(2,3-difluorofenetoxi)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;

N-Ciclohexil-3-(3,4-difluorofenetoxi)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;

N-Ciclohexil-3-(2,6-difluorofenetoxi)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;

5 N-Ciclohexil-3-(2,5-difluorofenetoxi)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;

N-ciclohexil-3-(2,4-difluorofenetoxi)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

10 N-Ciclohexil-3-(3,4-difluorofenetoxi)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

N-Ciclohexil-3-(2,3-difluorofenetoxi)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

3-(2-Clorofenetoxi)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

15 3-(4-Clorofenetoxi)-N-ciclohexil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida;

N-Cicloheptil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-fenetoxipropanamida;

20 N-Cicloheptil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-(2-(piridin-2-il)etoxi)propanamida;

N-(2-(2-(5-Hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-N-isopropil-3-fenetoxipropanamida;

(R)-N-(2-(2-(5-Hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-N-(3-metilbutan-2-il)-3-fenetoxipropanamida;

25 N-Ciclopentil-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-3-fenetoxipropanamida;

N-(2-(2-(5-Hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)-N-neopentil-3-fenetoxipropanamida;

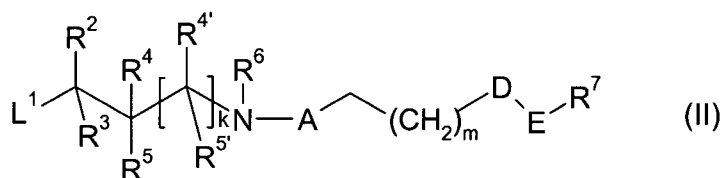
30 3-(3-Clorofenetoxi)-N-(2-(dietilamino)etil)-N-(2-(2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)etilamino)etil)propanamida; o,

3-(3-clorofenetoxi)-N-(2-(dietilamino)etil)-N-(2-(2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)propanamida;

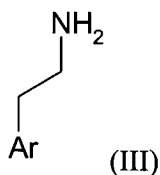
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

13. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) como el reivindicado en la reivindicación 1, el proceso comprendiendo:

a) reaccionar un compuesto de la fórmula (II)



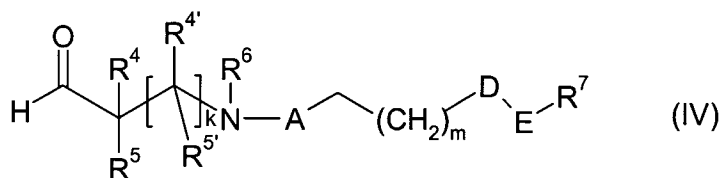
5 donde L^1 representa un grupo de salida, y k , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , A , D , E y m son como se definió en la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula (III) o una sal adecuada de este:



donde Ar es como se definió en la fórmula (I), en presencia de una base; o

10

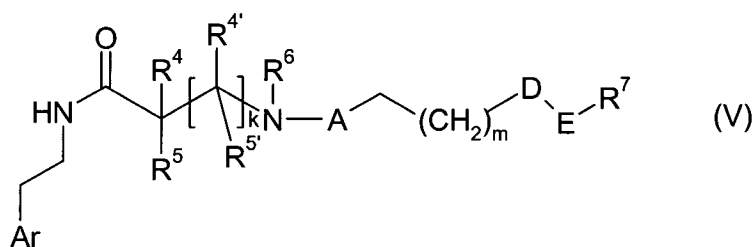
b) cuando R^2 y R^3 son ambos hidrógeno, reaccionar un compuesto de la fórmula (IV)



donde k , R^4 , R^5 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , A , D , m y E son como se definió en la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula (III) o una sal adecuada del mismo como se definió en (a) anteriormente en presencia de un agente reductor adecuado; o,

15

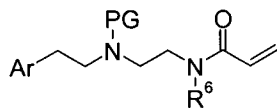
c) cuando R^2 y R^3 son ambos hidrógeno, contactar un compuesto de la fórmula (V)



donde k , Ar , R^4 , R^5 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , A , D , m y E son como se definió en la fórmula (I) con un agente reductor adecuado; o,

20

- d) cuando R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son todos hidrógeno, k es 0, m es 1, A es C(O), E es CH_2CH_2 y D es NH, reaccionar un compuesto:

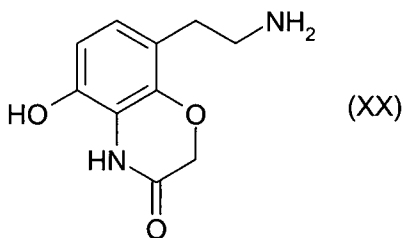


donde PG es un Grupo de Protección y R^6 es como se definió en la reivindicación 1; con un compuesto: $R^7\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, donde R^7 es como se definió anteriormente, bajo condiciones de adición de Michael;

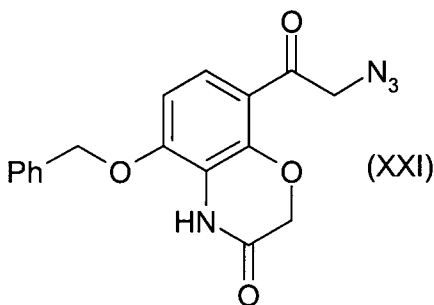
y opcionalmente después de (a), (b), (c) o (d) llevar a cabo uno o más de lo siguiente:

- convertir el compuesto obtenido en un compuesto adicional de la invención
- formar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

14. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (XX) (como una sal):

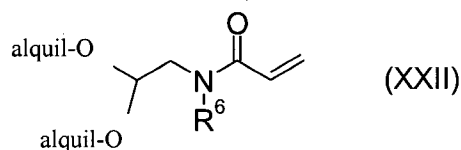


el proceso comprendiendo reducir el compuesto de la fórmula (XXI):



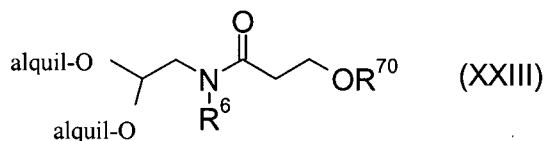
con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio adecuado (tal como paladio sobre carbono) en un medio acuoso y en presencia de un ácido fuerte adecuado.

15. Un producto intermedio de la fórmula (XXII):



donde R^6 es como se definió en la reivindicación 1, y el alquil es C_{1-10} alquil.

16. Un compuesto de la fórmula (XXIII):



donde R^6 es como se definió en la reivindicación 1; R^{70} es C_{1-6} alquil; y el alquil es C_{1-10} alquil.

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o

una sal farmacéuticamente aceptable de este como el reivindicado en la reivindicación 1 en asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

18. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica como el

reivindicado en la reivindicación 9 que comprende mezclar un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este como el reivindicado en la reivindicación 1 con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

19. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este como el reivindicado en la reivindicación 1 para su uso terapia.

20. Uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este como el reivindicado en la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o afecciones humanas en las cuales la modulación de la actividad del adrenoreceptor β_2 es beneficiosa.

21. Uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este como el reivindicado en la reivindicación 1 en la fabricación de un

medicamento para su uso en el tratamiento del síndrome disneico del adulto (ARDS), enfisema pulmonar, bronquitis, broncoestasia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), asma y rinitis.

- 5 22. Un método para tratar, o reducir el riesgo de, una enfermedad o afección en la cual la modulación de la actividad del adrenoreceptor β_2 es beneficiosa que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este como el reivindicado en la reivindicación 1.
- 10 23. Un método para tratar, o reducir el riesgo de, una enfermedad o afección inflamatoria que comprende administrar a un paciente en necesidad de este una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este como el reivindicado en la reivindicación 1.
- 15 24. Un método de acuerdo con la reivindicación 22 o la reivindicación 23, donde la enfermedad o afección es el síndrome disneico del adulto (ARDS), enfisema pulmonar, bronquitis, broncoestasis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), asma o rinitis.
- 20 25. Una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I) y uno o más agentes seleccionados de la lista que comprende:
- un agonista del receptor glucocorticoide no esteroide (receptorGR);
 - un esteroide;
 - 25 ○ un inhibidor PDE4;
 - un antagonista del receptor muscarínico;
 - un modulador de la función del receptor de la quimoquina; o,
 - un inhibidor de una función quinasa.
- 188

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒ [x]

MODELO DE UTILIDAD ☐ []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ [x] 1
- ◆ Descripción de la invención ☒ [x] 21
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐ []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ [x] 2

COMPLETA ☒ [x]

INCOMPLETA ☐ []

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐ []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐ []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐ []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐ []

COMPLETA ☐ []

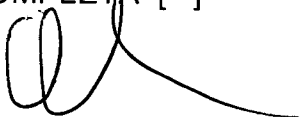
INCOMPLETA ☐ []

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐ []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐ []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐ []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐ []

COMPLETA ☐ []

INCOMPLETA ☐ []


Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Fec



No. 09-054436- -00000-0000

Fecha: 2009-05-27 16:54:24 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 185

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Conmutador: 3 82 08 40

Fax: 350 52 20

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia