

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 552 538**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/12** (2006.01) **A61K 9/00** (2006.01)

**C07D 451/06** (2006.01)

**C07D 453/02** (2006.01)

**A61K 31/439** (2006.01)

**A61K 31/4709** (2006.01)

**A61P 11/06** (2006.01)

**A61P 11/08** (2006.01)

**C07C 213/10** (2006.01)

**C07D 215/20** (2006.01)

**C07D 221/22** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2012 E 12730176 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2015 EP 2718280**

54 Título: **Compuestos que tienen una actividad antagonista de un receptor muscarínico y agonista de un receptor beta-2 adrenérgico**

30 Prioridad:

**10.06.2011 EP 11169537**

**24.04.2012 EP 12165283**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**30.11.2015**

73 Titular/es:

**CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)**

**Via Palermo, 26/A**

**43100 Parma, IT**

72 Inventor/es:

**RANCATI, FABIO;**

**RIZZI, ANDREA;**

**AMARI, GABRIELE;**

**BIAGETTI, MATTEO y**

**LINNEY, IAN**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

ES 2 552 538 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Compuestos que tienen una actividad antagonista de un receptor muscarínico y agonista de un receptor beta-2 adrenérgico

Campo de la invención

- 5 La presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general I, que actúan tanto como antagonistas del receptor muscarínico como agonistas del receptor beta-2 adrenérgico, con procesos para su preparación, con composiciones que los comprenden, con usos terapéuticos y combinaciones con otros ingredientes farmacéuticos activos.

Antecedentes de la invención

- 10 Los trastornos pulmonares, tales como el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), son tratadas comúnmente con broncodilatadores. Una clase bien conocida de broncodilatadores consiste de agonistas de receptor beta-2 adrenérgico, tales como salbutamol, fenoterol, formoterol y salmeterol. Estos compuestos son administrados generalmente por inhalación.

- 15 Otra clase bien conocida de broncodilatadores consiste de antagonistas del receptor muscarínico (compuestos anticolinérgicos) tales como ipratropio y tiotropio. Estos compuestos también son administrados típicamente por inhalación.

- 20 Las formulaciones inhaladas tanto de los agonistas de beta-2 como los antagonistas del receptor muscarínico son agentes valiosos en el tratamiento de asma y EPOC, proveyendo ambas clase de agentes alivio sintomático debido a su capacidad de relajar las vías respiratorias constreñidas. Observaciones de que los efectos broncodilatadores de las dos clases de agentes eran aditivos, impulsó los estudios con combinaciones de los dos agentes. En 1975 se demostró que podrían alcanzarse efectos beneficiosos combinando dos ingredientes tales como fenoterol y bromuro de ipratropio en un aerosol individual. Esto impulsó el desarrollo de combinaciones de dosis fijas de bromuro de ipratropio primeramente con fenoterol (Berodual, introducido en 1980), y luego con salbutamol (Combivent, introducido en 1994).

- 25 Más recientemente la disponibilidad tanto de los antagonistas muscarínicos de acción prolongada como de los agonistas de beta-2 de acción prolongada impulsó el desarrollo de combinaciones de estos agentes. Por ejemplo, la WO 00/69468 divulga composiciones de medicamentos que contienen un antagonista del receptor muscarínico, tal como bromuro de tiotropio, y agonistas del receptor beta-2 adrenérgico, tales como fumarato de formoterol o salmeterol, y la WO 2005/115467 divulga una combinación que comprende un agonista de beta-2 y un antagonista de receptores muscarínicos M3 el cual es una sal de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ylacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano.

- 30 Una metodología alternativa para el desarrollo de combinaciones de dosis fijas es la identificación de moléculas que combinen ambas actividades de antagonismo muscarínico y agonismo de beta-2. En efecto compuestos que posean tanto actividad agonista de receptor beta-2 adrenérgico como antagonista de receptor muscarínico son altamente deseables puesto que tales compuestos bifuncionales proveerían broncodilatación a través de dos mecanismos independientes de acción mientras que se tiene una farmacocinética de molécula individual.

- 35 Tales clases de compuestos fueron descritos en algunas solicitudes de patente, tales como WO 2004/074246, WO 2004/074812, WO 2005/051946, WO 2006/023457, WO 2006/023460, WO 2010/123766 y WO 2011/048409.

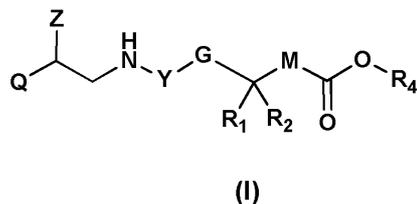
- 40 Se ha demostrado ahora que algunos derivados de carbamato en particular, que poseen además ambas actividades de agonista del receptor beta-2 adrenérgico y antagonista del receptor muscarínico, poseen afinidad elevada por los receptores muscarínicos M3 y actividad broncodilatadora de larga duración.

Resumen de la invención

- 45 La presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general I, que actúan tanto como antagonistas del receptor muscarínico como agonistas de receptor beta-2 adrenérgico, con procesos para su preparación, con composiciones que los comprenden, con usos terapéuticos y combinaciones con otros ingredientes farmacéuticos activos entre los cuales, por ejemplo, están aquellos utilizados normalmente en el tratamiento de trastornos respiratorios, por ejemplo, corticosteroides, inhibidores de la P38 MAP quinasa, IKK2, inhibidores de HNE, inhibidores de PDE4, moduladores de leucotrieno, NSAIDs y reguladores del moco.

Descripción detallada de la invención

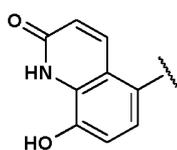
En particular, la invención está dirigida a compuestos de fórmula general I



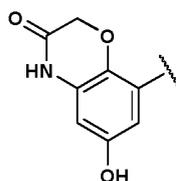
en donde

Q es un grupo de fórmula Q1, Q2, Q3, Q4, Q5 o Q6

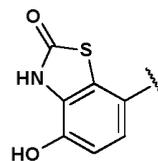
5



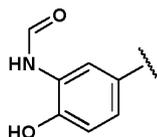
**Q1**



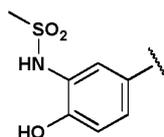
**Q2**



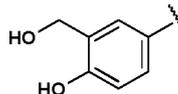
**Q3**



**Q4**



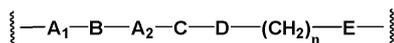
**Q5**



**Q6**

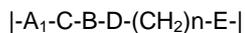
Z es H u OH;

Y es seleccionado de entre Y' y Y1 los cuales son grupos divalentes de



**Y'**

10



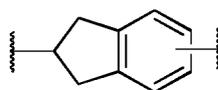
**Y1**

en donde

A1 y A2 independientemente están ausentes o son seleccionados del grupo consistente de (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alquileno, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquileno y (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)heterocicloalquileno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, aril(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo y heteroaril(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo;

15

B está ausente o es seleccionado de entre el grupo consistente de (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquileno, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)heterocicloalquileno, arileno, heteroarileno o es un grupo de fórmula B1



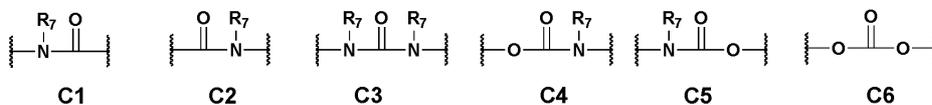
**B1**

sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionado de halógenos, nitrilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi y aril(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo;

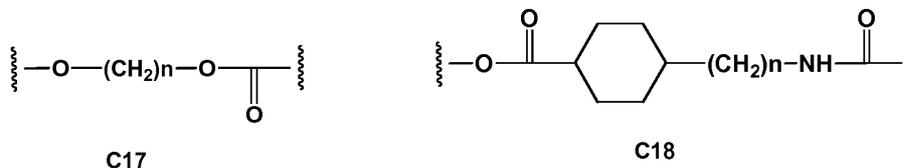
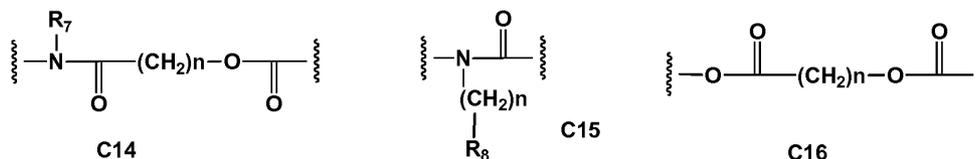
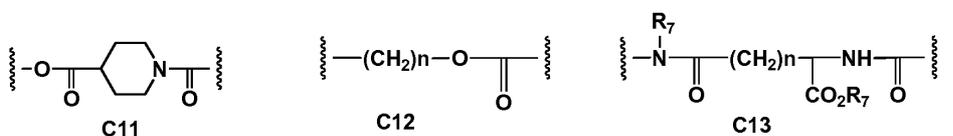
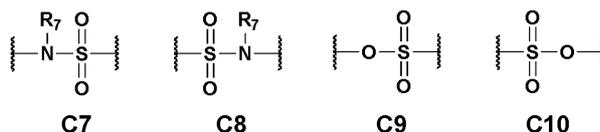
20

C está ausente o es seleccionado de entre el grupo consistente de -O-, -CO-, -OC(O)-, -C(OO)-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-

y -N(R<sub>7</sub>)-, o es uno de los siguientes grupos C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>



5



10 en donde R<sub>7</sub> es H o es seleccionado de entre el grupo consistente de lineal o ramificado (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)heterocicloalquilo, arilo, aril(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo y heteroarilo y R<sub>8</sub> es (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alcoxicarbonilo;

D está ausente o es seleccionado de entre el grupo consistente de (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alquileo, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, arileno, (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)alquenileno, heteroarileno, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)heterocicloalquileo y (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquinileno;

n es 0 o un entero de 1 a 3;

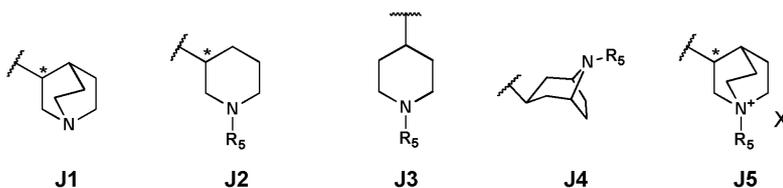
15 E está ausente o es seleccionado de entre -O-, -NR<sub>7</sub>-, -OC(O)- y -S-;

G es arileno o heteroarileno, opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de átomos de halógeno, -OH, oxo (=O), -SH, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CON(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCOR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilsulfanilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilsulfinilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilsulfonilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo, arilo, haloarilo, heteroarilo y (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxi;

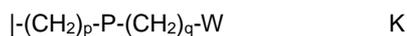
20 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente H o seleccionados del grupo consistente de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aril(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, heteroaril(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo y (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno o (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo grupos o, tomados en conjunto con el átomo de carbono al cual están enlazados, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> pueden formar un (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquilo, en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no son simultáneamente H; M es -O o -N(R<sub>3</sub>)-;

25 R<sub>3</sub> es H o es seleccionado de entre el grupo consistente de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquilo, arilo y heteroarilo;

R<sub>4</sub> es un grupo de fórmula J<sub>1</sub>, J<sub>2</sub>, J<sub>3</sub>, J<sub>4</sub> o J<sub>5</sub>



R<sub>5</sub> es un grupo de fórmula K



en donde p es 0 o un entero de 1 a 4; q es 0 o un entero de 1 a 4;

- 5 P está ausente o es seleccionado de entre el grupo divalente consistente de O, S, SO, SO<sub>2</sub>, CO, NR<sub>6</sub> CH=CH, N(R<sub>6</sub>)SO<sub>2</sub> N(R<sub>6</sub>)COO, N(R<sub>6</sub>)C(O), SO<sub>2</sub>N(R<sub>6</sub>) CO(O)N(R<sub>6</sub>) y C(O)N(R<sub>6</sub>);

- 10 W es seleccionado de entre el grupo consistente de H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquilo, arilo y heteroarilo, opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de átomos de halógeno, -OH, oxo (=O), -SH, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CON(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCOR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilsulfanilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilsulfinilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilsulfonilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo y (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxi; X<sup>-</sup> es un anión fisiológicamente aceptable;

- 15 R<sub>6</sub> es H o es seleccionado de entre el grupo consistente de (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)haloalquilo, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquinilo, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquenilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, heteroarilo y arilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de átomos de halógeno, -OH, oxo (=O), -SH, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CONH<sub>2</sub>, -COOH, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxicarbonilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilsulfanilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilsulfinilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilsulfonilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo y (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxi;

y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La expresión "(C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>)alquilo" se refiere a grupos alquilo de cadena recta o ramificada en donde el número de átomos de carbono es de 1 a x. Ejemplos de grupos son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, t-butilo, pentilo, hexilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo y similares.

- 20 En una forma análoga, la expresión "(C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>)alquilenilo" se refiere a grupos divalentes, tales como metileno, etileno, n-propileno, isopropileno, t-butileno, pentileno, hexileno, octileno, nonileno, decileno, undecileno, dodecileno y similares.

- 25 La expresión "(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)haloalquilo" se refiere al anterior grupo "(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo" en donde uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por uno o más átomos de halógeno, los cuales pueden ser el mismo o diferentes el uno con respecto al otro.

Ejemplos de dichos grupos (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)haloalquilo incluyen grupos alquilo halogenados, polihalogenados y completamente halogenados en donde uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno, e.g. grupo trifluorometilo.

- 30 Las expresiones "(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilsulfanilo", "(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilsulfinilo" o "(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilsulfonilo" se refieren, respectivamente, a grupos alquil-S-, alquil-SO- o alquil-SO<sub>2</sub>-.

La expresión "hidroxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo" se refiere a grupos -alquil-OH.

La expresión "(C<sub>2</sub>-C<sub>x</sub>)alquenilo" se refiere a cadenas de carbono rectas o ramificadas con uno o más dobles enlaces, en donde el número de átomos de carbono es de 1 a x. Ejemplos de dichos grupos comprenden etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, undecenilo, dodecenilo y similares.

- 35 En una forma análoga, la expresión "(C<sub>2</sub>-C<sub>x</sub>)alquilenilo" se refiere a grupos divalentes, tales como etenileno, propenileno, butenileno, pentenileno, hexenileno, heptenileno, octenileno, nonenileno, decenileno, undecenileno, dodecenileno y similares.

- 40 La expresión "(C<sub>2</sub>-C<sub>x</sub>)alquinilo" se refiere a cadenas de carbono rectas o ramificadas con uno o más triples enlaces, en donde el número de átomos de carbono es de 1 a x. Ejemplos de dichos grupos comprenden etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares.

En una forma análoga, la expresión "(C<sub>2</sub>-C<sub>x</sub>)alquinileno" se refiere a grupos divalentes, tales como etinileno,

propinileno, butinileno, pentinileno, hexinileno y similares.

La expresión "(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxi" se refiere a grupos alquil-oxi (e.g. alcoxi), siendo la porción alquilo como se definió más arriba. Ejemplos de dichos grupos comprenden metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, tert-butoxi, pentoxi, hexoxi y similares.

- 5 La expresión "(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarburo mono y bicicloalifáticos con 3 a 8 átomos de carbono. Ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo[2.2.1]hept-2-ilo y similares.

- 10 La expresión "(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)heterocicloalquilo" se refiere a grupos (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquilo, en los cuales al menos un átomo de carbono de anillo es reemplazado por un heteroátomo o un grupo heteroaromático (e.g. N, NH, S o O). Ejemplos incluyen quinuclidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilo y azoniabicyclo[2.2.2]octanilo y similares.

En una forma análoga, las expresiones "(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquileno" y "(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)heterocicloalquileno" se refieren a grupos divalentes, tales como, respectivamente, ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno, ciclohexileno, cicloheptileno, bicyclo[2.2.1]hept-2-ileno y quinuclidinileno, pirrolidinileno, piperidinileno, azabicyclo[3.2.1]octan-3-ileno, azoniabicyclo[2.2.2]octanileno y similares.

- 15 La expresión "arilo" se refiere a sistemas de anillo mono, bi- o tricíclicos que tiene de 5 a 20, preferiblemente de 5 a 15, átomos de anillo, y en donde al menos un anillo es aromático.

La expresión "heteroarilo" se refiere a sistemas, mono, bi- o tricíclicos con 5 a 20 átomos de anillo, preferiblemente de 5 a 15, en el cual al menos un anillo es aromático y en el cual al menos un átomo de anillo de carbono es un heteroátomo o un grupo heteroaromático (por ejemplo N, NH, S o O).

- 20 Ejemplos de sistemas monocíclicos de arilo o heteroarilo adecuados incluyen, por ejemplo, radicales tiofeno, benceno, pirrol, pirazol, imidazol, isoxasol, oxasol, isotiazol, tiazol, piridina, imidazolidina, furano y similares.

Ejemplos de sistemas bicíclicos arilo o heteroarilo adecuados incluyen radicales naftaleno, bifenileno, purina, pteridina, benzotriazol, quinolina, isoquinolina, indol, isoindol, benzotiofeno, dihidrobenzodioxina, dihidroindeno, dihidrobenzodioxepina, benzooxacina y similares.

- 25 Ejemplos de sistemas tricíclicos arilo o heteroarilo adecuados incluyen radicales fluoreno así como derivados benzocondensados de los sistemas bicíclicos heteroarilo antes mencionados.

De manera análoga, las expresiones "arileno" y "heteroarileno" se refiere a grupos divalentes, tales como fenileno, bifenileno y tienileno.

- 30 Las expresiones "aril(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo", "heteroaril(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo" y "(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo" se refieren a un "(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo" respectivamente sustituidos por uno o más grupos arilo, heteroarilo o (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquilo, como se definió más arriba.

Ejemplos de aril(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo incluyen trifenilmetilo.

- 35 Cuando quiera que estén presentes grupos amino o de amonio cuaternario básicos en los compuestos de la fórmula I, pueden estar presentes aniones fisiológicamente aceptables, seleccionados entre cloruro, bromuro, yoduro, trifluoroacetato, formiato, sulfato, fosfato, metanosulfato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato, p-toluenosulfonato, pamoato y naftaleno disulfonato. De la misma manera, la presencia de grupos ácidos tales como grupos COOH, pueden estar presentes sales catiónicas fisiológicas correspondientes de la misma manera, incluyendo iones de metales alcalinos o alcalinotérreos.

- 40 Será evidente que los compuestos de fórmula general I pueden contener centros asimétricos. Por lo tanto, la invención también incluye cualquiera de los estereoisómeros ópticos, diastereoisómeros y mezclas de los mismos, en cualquier proporción.

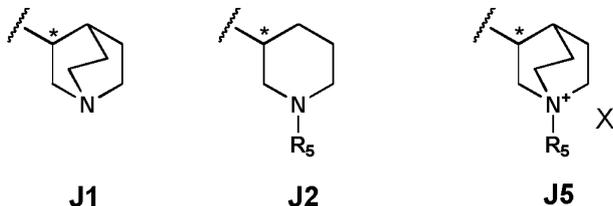
En particular, el átomo de carbono enlazado a los grupos R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, G y M, dependiendo de los significados provistos para R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> entre aquellos reportados anteriormente, puede representar un centro quiral.

En una realización, la configuración es (S).

- 45 En otra realización, la configuración absoluta de este centro quiral es preferiblemente (R).

En otra realización preferida, los compuestos de fórmula general I descritos en la presente invención están presentes como mezclas de diastereoisómeros.

En otra realización, cuando los compuestos de fórmula general I, R<sub>4</sub> es un grupos de fórmula J1, J2 o J5

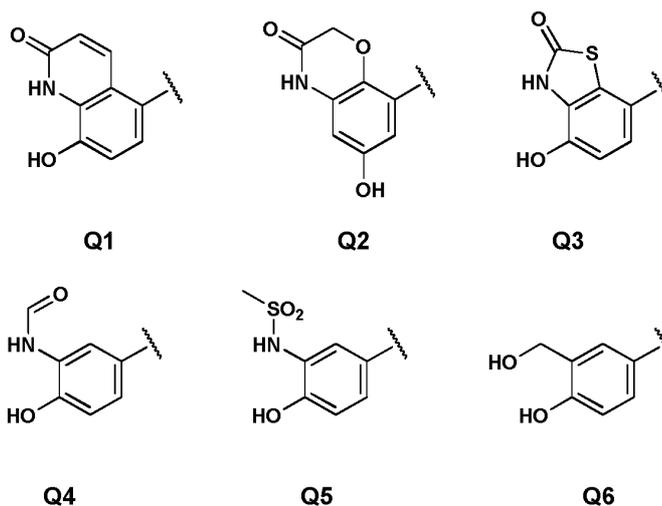


5 el átomo de carbono marcado con un asterisco representa un centro quiral.

En una realización preferida, este centro quiral tiene configuración (R).

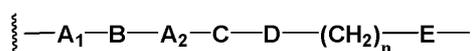
Debe entenderse que todos los grupos o realizaciones preferidos descritos de aquí en adelante para compuestos de fórmula I pueden ser combinados uno con otro y aplicarse también *mutatis mutandis*.

10 Un primer grupo preferido de compuestos es aquel de fórmula general I en donde Q es un grupo de fórmula Q1, Q2, Q3, Q4, Q5 o Q6.



Z es H u OH;

Y es un grupo de fórmula



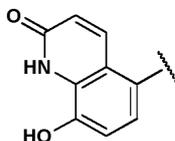
15 **Y'**

en donde

A1 y A2 están, cada uno independientemente, ausentes o son seleccionados del grupo consistente de (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alquileo, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquileo y (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)heterocicloalquileo; B está ausente o es seleccionado de entre el grupo consistente de (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquileo, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)heterocicloalquileo, arileno y heteroarileno; C está ausente o es seleccionado de entre el grupo consistente de -O-, -CO-, -OC(O)-, -C(OO)-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>- y -N(R<sub>7</sub>)- en donde R<sub>7</sub> es H o es seleccionado de entre el grupo consistente de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)heterocicloalquilo, arilo, aril(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo y heteroarilo; D está ausente o es seleccionado de entre el grupo consistente de (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alquileo, arileno, (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)alquilenilo, heteroarileno, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)heterocicloalquileo y (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquilenilo; n es 0; E está ausente o es seleccionado de entre -O-, -NR<sub>7</sub>- y -S-; G es arileno o heteroarileno, opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de átomos de halógeno, -OH, oxo (=O), -SH, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CON(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCOR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilsulfanilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilsulfonilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilsulfonilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo, arilo, haloarilo, heteroarilo y (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxi; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, M, R<sub>4</sub>

y R<sub>6</sub> are como se definió más arriba.

Todavía más preferidos dentro de este primer grupo, son los compuestos de fórmula general I, en donde Q es Q1

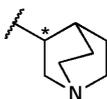


**Q1**

5 Z es -OH, A1 está ausente o es seleccionado del grupo consistente de (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) heterocicloalquileo y (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alquileo, A2 está ausente o es seleccionado del grupo consistente de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquileo, B está ausente o es arileno, C está ausente, D esta ausente o es seleccionado del grupo consistente de (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alquileo, heteroarileno y arileno, n es 0, E está ausente o es -O-, G es arileno sustituido opcionalmente con uno o más átomos de halógeno.

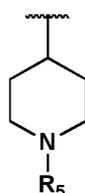
10 Todavía más preferidos dentro de esta clase, son los compuestos de fórmula general I, en donde A1 está ausente o es seleccionado del grupo consistente de metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, heptileno, octileno y nonileno, A2 está ausente o es seleccionado del grupo consistente de metileno y oxadiazolino, B es seleccionado del grupo consistente de fenileno y ciclohexileno o está ausente, C está ausente, D está ausente o es seleccionado de metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, heptileno, octileno, nonileno, fenileno y oxadiazolino; n es 0, G es seleccionado del grupo consistente de fluoro-bifenileno y fenileno.

15 Aún todavía más preferidos dentro de esta clase son los compuestos de fórmula general I, en donde A1 es seleccionado del grupo consistente de etileno, pentileno, hexileno, heptileno, octileno y nonileno, D está ausente, n es 0, R<sub>1</sub> es H, R<sub>2</sub> es seleccionado del grupo consistente de fenilo, bifenilo, naftilo, piridinilo, difluorofenilo, metilfenilo, fluorofenilo y tiofenilo, M es -N(H)-, R<sub>4</sub> es un grupo de fórmula J1



**J1**

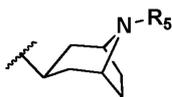
o J3



**J3**

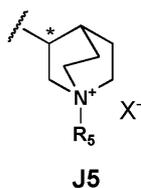
20

o J4



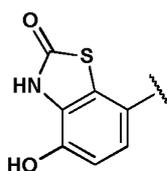
**J4**

o J5



en donde R<sub>5</sub> es un grupo de fórmula K, en donde p es 0 o 1, P está ausente o es CO, q está ausente o es 1 y W es H o es seleccionado de entre el grupo consistente de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo y arilo.

Otra clase de compuestos preferidos de la fórmula general I es aquella donde Q es Q3



5

**Q3**

Z es H, A1 está ausente o es (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alquileno, A2 está ausente, B está ausente, C está ausente, D está ausente o (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alquileno, E es -O-, G es arileno.

10

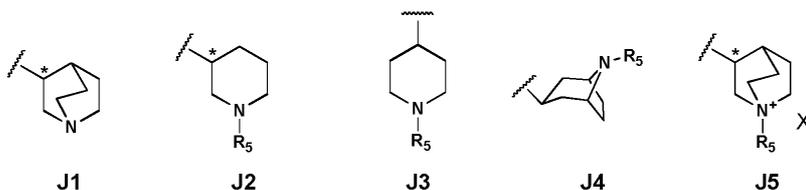
Todavía más preferidos dentro de esta clase son los compuestos de fórmula general I, en donde A1 está ausente o es seleccionado del grupo consistente de metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, heptileno, octileno y nonileno, A2 está ausente, B está ausente, C está ausente, D está ausente o es seleccionado de entre metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, heptileno, octileno y nonileno; n es 0, G es fenileno.

Aún todavía más preferidos dentro de esta clase, son los compuestos de fórmula general I, en donde A1 es nonileno, A2, B y C están ausentes, D está ausente, n es 0, R<sub>1</sub> es H, R<sub>2</sub> es fenilo, M es -N(H)- y R<sub>4</sub> es J1.

15

Otro grupo preferido de compuestos es aquel de fórmula general I R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente H o seleccionados del grupo consistente de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aril(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, heteroaril(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo y (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno o grupos (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo o, tomados juntos con el átomo de carbono al cual están enlazados, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> pueden formar un grupo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquilo, en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no son simultáneamente H; M es -O- o -N(R<sub>3</sub>)-; R<sub>3</sub> es H o es seleccionado de entre el grupo consistente de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquilo, arilo y heteroarilo; R<sub>4</sub> es un grupo de fórmula J1, J2, J3, J4 o J5

20



R<sub>5</sub> es un grupo de fórmula K



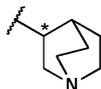
25

en donde p es 0 o un entero de 1 a 4; q es 0 o un entero de 1 a 4; P está ausente o es seleccionado de entre el grupo consistente de -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)-, -N(R<sub>6</sub>)-, -CH=CH-, -N(R<sub>6</sub>)S(O)<sub>2</sub>-, -N(R<sub>6</sub>)CO(O)-, -N(R<sub>6</sub>)C(O)-, -SO<sub>2</sub>N(R<sub>6</sub>)- -CO(O)N(R<sub>6</sub>)- y -C(O)N(R<sub>6</sub>)-; W es seleccionado de entre el grupo consistente de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquilo, arilo y heteroarilo, opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de átomos de halógeno, -OH, oxo (=O), -SH, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CON(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCOR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilsulfanilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilsulfinilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilsulfonilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo y (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxi; R<sub>6</sub> es seleccionado de entre el grupo consistente de H, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)haloalquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquilo, heteroarilo y arilo; G, Y, Z y Q are como se definió más arriba.

30

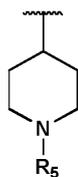
Todavía más preferidos dentro de esta clase, son los compuestos de fórmula general I en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente H o seleccionados del grupo consistente de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquilo, arilo y

heteroarilo, opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno o grupos (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo o, tomados en conjunto con el átomo de carbono al cual están enlazados, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> pueden formar un grupo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquilo, en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no son simultáneamente H; M es -N(R<sub>3</sub>)-; R<sub>3</sub> es H; R<sub>4</sub> es un grupo de fórmula J1



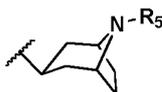
J1

5 o J3



J3

o J4

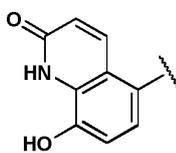


J4

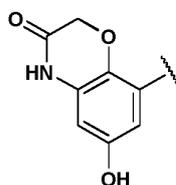
10 en donde R<sub>5</sub> es un grupo de fórmula K, en donde p es 0, P está ausente, q es 1 y W es H o es seleccionado de entre el grupo consistente de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo y arilo.

Todavía más preferidos dentro de esta clase son los compuestos de fórmula general I en donde W es H o fenilo; R<sub>1</sub> es H, R<sub>2</sub> es seleccionado de entre el grupo consistente de fenilo, bifenilo, naftilo, tiofenilo, piridinilo, difluorofenilo, metilfenilo y fluorofenilo; M es -N(H)-; R<sub>4</sub> es seleccionado de entre el grupo consistente de quinuclidinilo, bencilpiperidinilo, metilpiperidinilo, bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilo y azoniabicyclo[2.2.2]octanilo.

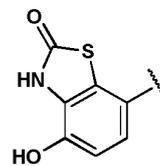
15 Un segundo grupo de compuestos preferidos es aquel de fórmula general I donde Q es un grupo de fórmula Q1, Q2, Q3, Q4, Q5 o Q6.



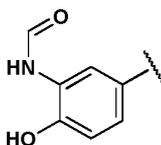
Q1



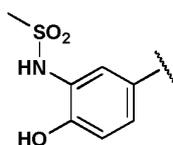
Q2



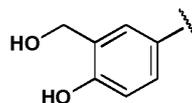
Q3



Q4



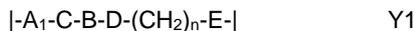
Q5



Q6

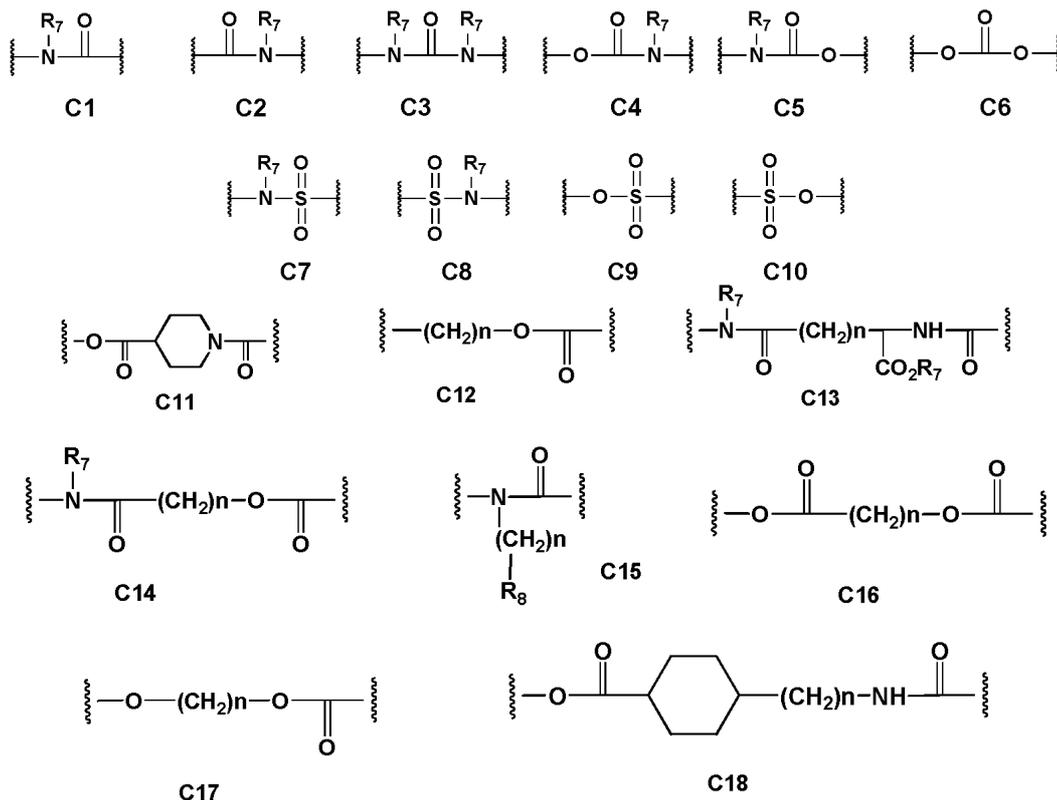
20 Z es H u OH;

Y1 es un grupo de fórmula



en donde

5 A1 es (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alquileo; C está ausente o es seleccionado de entre el grupo consistente de -O-, -CO-, -OC(O)- o es un grupo de fórmula C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>



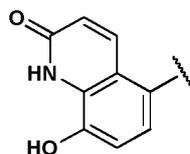
10

15

20

en donde R<sub>7</sub> es H o es seleccionado de entre el grupo consistente de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo lineal o ramificado, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)heterocicloalquilo, arilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilalquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo y heteroarilo y R<sub>8</sub> es (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alcoxicarbonilo; B está ausente o es seleccionado de entre el grupo consistente de (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquileo, arileno y heteroarileno, sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionado de halógenos, nitrilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi y aril(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo; D está ausente o es seleccionado de entre el grupo consistente de (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alquileo, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, heteroarileno y arileno; n es 0 o un entero de 1 a 2; E es -O-; G es arileno o heteroarileno, opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de átomos de halógeno, -OH, oxo (=O), -SH, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CON(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCOR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilsulfanilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilsulfino, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilsulfonilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo, arilo, haloarilo, heteroarilo y (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxi; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, M y R<sub>4</sub> are como se definió más arriba.

Todavía más preferidos dentro de este segundo grupo, son los compuestos de fórmula general I, donde Q es Q1



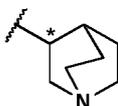
Q1

Z es -OH, A1 es seleccionado de entre (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alquileo y (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)heterocicloalquileo; C está ausente o es

5 seleccionado de entre el grupo consistente de -O-, -CO-, -OC(O)-, C11, C13, C14, C16, C17, C18 en donde R<sub>7</sub> es H o (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo lineal o ramificado, C7 en donde R<sub>7</sub> es H y C15 en donde R<sub>8</sub> es (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alcoxycarbonilo; B está ausente o es seleccionado de entre el grupo consistente de (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquileo, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)heterocicloalquileo, arileno y heteroarileno, opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos; D está ausente o es seleccionado de entre el grupo consistente de (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alquileo, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, arileno y heteroarileno; n es 0 o un entero de 1 a 2; E es -O-; G es arileno, opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de átomos de halógeno, arilo y heteroarilo.

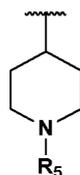
10 Todavía más preferidos dentro de esta clase, son los compuestos de fórmula general I, en donde A1 es seleccionado de entre el grupo consistente de metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno; C está ausente o es seleccionado de entre el grupo consistente de -O-, -CO-, -OC(O)-, C11, C13, C14, C16, C 17, C18 en donde R<sub>7</sub> es H o es seleccionado de entre el grupo consistente de metilo, etilo, isopropilo y C15 en donde n es 0 o 1 y R<sub>8</sub> es etoxycarbonilo; B está ausente o es seleccionado de entre fenileno, piperidinileno, ciclopropileno, ciclohexileno, piridinediilo, furanediilo y oxazoldiilo, opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos; D está ausente o es seleccionado de entre metileno, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, fenileno y oxadiazolileno; n es 0 o un entero de 1 a 2; E es -O-; G es seleccionado de entre fenileno y bifenileno, opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de flúor, fenilo y 2-tiofenilo.

20 Aún todavía más preferidos dentro de esta clase son los compuestos de fórmula general I, en donde A1 es seleccionado de entre el grupo consistente de metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno; C está ausente o es seleccionado de entre el grupo consistente de -O-, -CO-, -OC(O)-, C11, C13, C14, C16, C17, C18 en donde R<sub>7</sub> es H o es seleccionado de entre el grupo consistente de metilo, etilo e isopropilo y C15 en donde n es 0 o 1 y R<sub>8</sub> es etoxycarbonilo; B está ausente o es seleccionado de entre fenileno, piperidinileno, ciclopropileno, ciclohexileno, piridinediilo, furanediilo y oxazoldiilo, opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos; D está ausente o es seleccionado de entre metileno, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, fenileno y oxadiazolileno; n es 0 o un entero de 1 a 2; E es -O-; G es seleccionado de entre fenileno y bifenileno, opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de flúor, fenilo y 2-tiofenilo; R<sub>1</sub> es H, R<sub>2</sub> es seleccionado de entre el grupo consistente de fenilo, ciclohexilo, fluorofenilo y clorofenilo, M es -N(H)-, R<sub>4</sub> es un grupo de fórmula J1



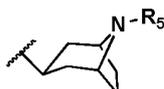
J1

o J3



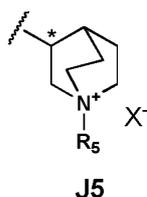
J3

30 o J4

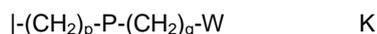


J4

o J5



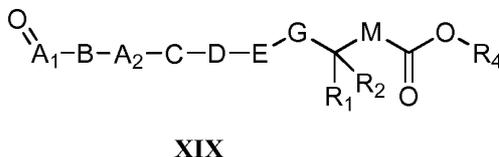
en donde R<sub>5</sub> es un grupo de fórmula K



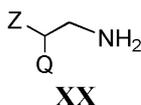
5 en donde p es 0 o 1, P está ausente o es CO, q está ausente o es 1 y W es H o es seleccionado de entre el grupo consistente de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo y arilo.

Aún todavía más preferidos dentro de esta clase, son los compuestos de la fórmula general I, en donde A1 es seleccionado de entre el grupo consistente de metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno; C está ausente o es seleccionado de entre el grupo consistente de -O-, -CO-, -OC(O)-, C11, C13, C 14, C16, C17 y C18 en donde R<sub>7</sub> es H o es seleccionado de entre el grupo consistente de metilo, etilo e isopropilo y C15 en donde n es 0 o 10 1 y R<sub>8</sub> es etoxicarbonilo; B está ausente o es seleccionado de entre fenileno, piperidinileno, ciclopropileno, ciclohexileno, piridinediilo, furanediilo y oxazoldiilo, opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos; D está ausente o es seleccionado de entre metileno, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, fenileno y oxadiazolileno; n es 1; E es -O-; G es fenileno opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de fenilo y 2-tiofenilo; R1 es H, R2 es seleccionado de entre el grupo consistente de fenilo, ciclohexilo, fluorofenilo y clorofenilo, M es -N(H)-, R4 es un grupo de fórmula J1 o J5, en donde R5 es un grupo de fórmula K, en donde p es 0 o un entero de 1 a 4; q es 0 o un entero de 1 a 4; P está ausente o es seleccionado de entre el grupo consistente de -O- y -C(O)-; W es arilo; G, Y, Z y Q are como se definió más arriba.

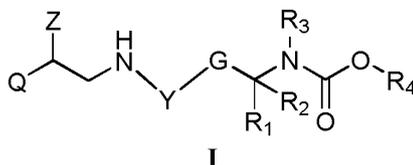
La presente invención también está dirigida a un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula general I, proceso que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula general XIX



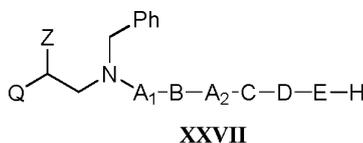
20 con un compuesto de la fórmula general XX



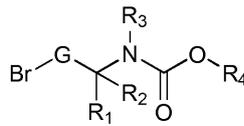
La presente invención también está dirigida a un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula general I



25 proceso que comprende la reacción de un compuesto de fórmula general XXVII



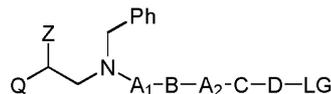
con un compuesto de fórmula XXIX



XXIX

bajo condiciones de reacción de acoplamiento cruzado catalizado por un metal de transición.

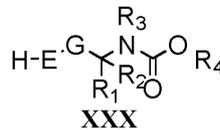
La presente invención también está dirigida a un proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula general I, proceso que comprende la reacción de un compuesto de fórmula general XXIV



XXIV

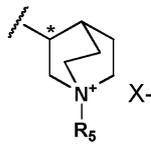
5

con un compuesto de fórmula XXX



XXX

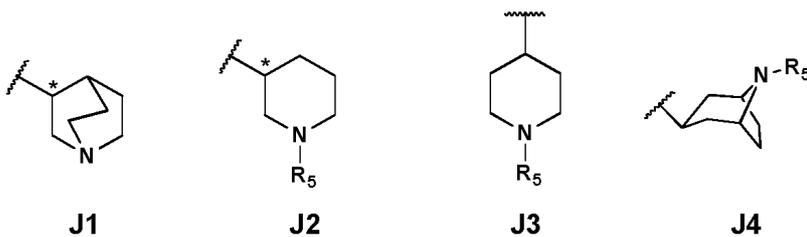
La presente invención también está dirigida a un proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula general I en donde R4 es J5



J5

10

comprendiendo este proceso la reacción del precursor amina terciaria correspondiente de fórmula I en donde R5 es un grupo J1-J4



J1

J2

J3

J4

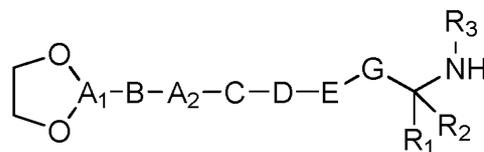
con un compuesto de fórmula XXXI

15

R<sub>5</sub>-LG

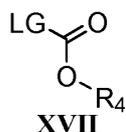
XXXI

La presente invención también está dirigida a un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula general I en donde M es -NR<sub>3</sub>-, comprendiendo este proceso el tratamiento de un compuesto de fórmula general XV



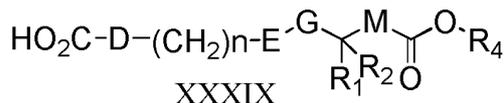
XV

con un compuesto de fórmula general XVII

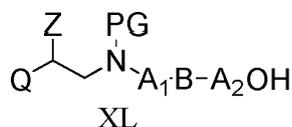


La presente invención también está dirigida a un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula general I en donde M es -NR<sub>3</sub>-, comprendiendo este proceso el tratamiento de un compuesto de la fórmula general XXXIX

5

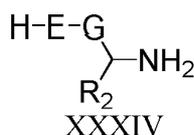


con un compuesto de fórmula general XL seguido por la eliminación del grupo protector (PG)



La presente invención también está dirigida a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula general XXXIV

10



en sus dos formas enantioméricas, por medio de cristalización de la correspondiente sal diastereomérica, obtenida por salificación de la mezcla racémica con un ácido carboxílico enantioméricamente puro.

La presente invención también provee composiciones farmacéuticas de compuestos de la fórmula I solos o en combinación con o en mezcla con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 La presente invención también provee el uso de compuestos de la fórmula I para preparar un medicamento.

En un aspecto adicional, la invención provee los compuestos de la fórmula I para uso en la prevención y/o tratamiento de cualquier enfermedad broncoobstructiva o inflamatoria, preferiblemente asma o bronquitis crónica o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

20 En un aspecto adicional, la invención provee el uso de compuestos de fórmula I para la manufactura de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de cualquier enfermedad broncoobstructiva o inflamatoria, preferiblemente asma o bronquitis crónica o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

25 Se divulga adicionalmente un método para la prevención y/o tratamiento de cualquier enfermedad broncoobstructiva o inflamatoria, preferiblemente asma o bronquitis crónica o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la cual comprende administrar a un sujeto que así lo requiere una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula general I.

La presente invención también provee composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración por inhalación.

Las preparaciones inhalables incluyen polvos inhalables, aerosoles calibrados que contienen propelentes, o formulaciones inhalables libres de propelentes.

30 La invención también está dirigida a un dispositivo que puede ser un inhalador de polvo seco para dosis individuales o múltiples, un inhalador para dosis calibradas y un nebulizador de niebla suave que comprende los compuestos de la fórmula I.

La invención también está dirigida a un kit que comprende las composiciones farmacéuticas de los compuestos de la

fórmula I solos o en combinación con o en mezcla con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables y un dispositivo que puede ser un inhalador para polvo seco de dosis individuales o múltiples, un inhalador para dosis calibradas y un nebulizador de niebla suave que comprende los compuestos de la fórmula I.

5 De acuerdo con realizaciones específicas, la presente invención provee los compuestos que se presentan a continuación:

Compuesto	Nombre químico
1	(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5il)etilamino)noniloxi)fenil)-(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
2	(3-(8-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5il)etilamino)octiloxi)fenil)-(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
3	(3-(7-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5il)etilamino)heptiloxi)fenil)-(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
4	(3-(6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5il)etilamino)hexiloxi)fenil)-(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
5	(3-(5-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5il)etilamino)pentiloxi)fenil)-(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
6	(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5il)etilamino)noniloxi)fenil)-(fenil)metilcarbamato de 1-bencilpiperidin-4-ilo
7	(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5il)etilamino)noniloxi)fenil)-(fenil)metilcarbamato de 1-metilpiperidin-4-ilo
8	(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5il)etilamino)noniloxi)fenil)-(fenil)metilcarbamato de 8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilo
9	(4-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5il)etilamino)noniloxi)fenil)-(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
10	(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5il)etilamino)noniloxi)fenil)-(tiofen-2-il)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
11	bifenil-4-il(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5il)etilamino)noniloxi)fenil)-metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
12	(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5il)etilamino)noniloxi)fenil)-(naftalen-1-il)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
13	(bifenil-3-il(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5il)etilamino)noniloxi)fenil)-metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
14	(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5il)etilamino)noniloxi)fenil)-(piridin-2-il)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
15	(3,5-difluorofenil)(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5il)etilamino)noniloxi)fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
16	(3,4,5-difluorofenil)(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5il)etilamino)noniloxi)fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
17	(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5il)etilamino)noniloxi)fenil)-(o-tolil)-metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo

ES 2 552 538 T3

18	(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5il)etilamino)noniloxi)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo	fenil)(m-tolil)-
19	(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5il)etilamino)noniloxi)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo	fenil)(p-tolil)-
20	(4-difluorofenil)(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5il)etilamino)noniloxi)fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo	
1B	(3-fluorofenil)(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5il)etilamino)noniloxi)fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo	
2B	(3-clorofenil)(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5il)etilamino)noniloxi)fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo	
1C	(ciclohexil(3-(9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo	
2C	((3-((6-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)(tiofen-2-il)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo	
3C	((3-((6-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)(tiofen-3-il)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo	
21	(3-(9-(2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7il)etilamino)noniloxi)-fenil)(fenil metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo	
22	(3-(4-(2-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5il)etilamino)etil)enciloxi)-fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo	
23	(3-(2-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5il)etilamino)etil)fenil) (fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo	
24	(3R)-3-(((3-(6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5il)etilamino)hexiloxi)fenil)(fenil)-metilcarbamoiloxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)-1azoniabiciclo[2.2.2]octano	
3B	(3-(3-(2-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5il)etilamino)etil)enciloxi)fenil)-(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo formiato de (R)-quinuclidin-3-ilo	
4B	(3R)-3-(((3-(4-(2-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5il)etil)amino)etil)encil)oxi)-fenil)-(fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io	
5B	(3R)-3-(((3-clorofenil)(3-(9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io	
6B	(3R)-3-(((3-bromo-5-(9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)(fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io	
7B	(2-cloro-3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5il)etilamino)noniloxi)fenil)-(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo	
8B	((2,6-difluoro-3-(9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo	
9B	((2-bromo-5-(9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)-(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo	
10B	(3R)-3-(((2-cloro-3-(9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)(fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io	

ES 2 552 538 T3

11B	(3R)-3-(((2,6-difluoro-3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)(fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io
12B	(3R)-3-(((2-bromo-5-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)(fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io
13B	(3R)-3-(((3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-4metilfenil)(fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io
14B	((3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5il)etil)amino)nonil)oxi)-4-metoxifenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
15B	((3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5il)etil)amino)nonil)oxi)-5-metoxifenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
16B	(3R)-3-(((3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-4metoxifenil)(fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io
17B	(3R)-3-(((3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-5metoxifenil)(fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io
18B	(3R)-3-(((5-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-[1,1'bifenil]-3-il)(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io
19B	(R)-quinuclidin-3-il(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)nonil)oxi)5-(tiofen-2-il)fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
20B	(3R)-3-(((3-((3-((4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5il)etil)amino)butoxi)bencil)oxi)-fenil)(fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io
21B	(3R)-3-(((3-((3-((4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5il)etil)amino)butoxi)bencil)oxi)-fenil)(fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(2-fenoxietil)quinuclidin-1-io
22B	(3R)-3-(((3-((3-((5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-5il)etil)amino)pentil)oxi)bencil)oxi)fenil)-(fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io
23B	(3R)-3-(((3-((3-((5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-5il)etil)amino)pentil)oxi)bencil)oxi)-fenil)(fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(2-fenoxietil)quinuclidin-1-io
24B	(3-fluorofenil)(3-(6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5il)etilamino)hexil)oxi)fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
25B	(3R)-3-(((3-((5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5il)etil)amino)pentil)oxi)fenil)(fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(4-fenilbutil)quinuclidin-1-io
26B	(3-fluorofenil)(3-(3-(2-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5il)etilamino)etil)bencil)oxi)fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
27B	(3R)-3-(((3-fluorofenil)(3-((3-((2-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5il)etil)amino)etil)bencil)oxi)fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io
28B	(3R)-3-(((3-((4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-5il)etil)amino)metil)bencil)oxi)-fenil)(fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io
29B	(3-((4'-(2-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5il)etilamino)etil)bifenil-3-il)metoxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
30B	((3-((4-((4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5il)etil)amino)butil)carbamoil)-bencil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo

31B	(3-(4-(3-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino) propilcarbamoil)benciloxi)-fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
32B	(3R)-3-(((3-((4-((3-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)propil)carbamoil)bencil)oxi)-fenil)(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io
33B	4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-ilo)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo
34B	5-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)pentilo 4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-ilo)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato
35B	4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-ilo)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexil
4C	4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-ilo)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 7-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)heptilo
5C	4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-ilo)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)bencilo
6C	4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-ilo)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(2-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)fenilo
7C	4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-ilo)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)fenilo
8C	4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-ilo)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(2-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)bencilo
36B	(3R)-3-(((3-((4-(1-((4-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butoxi)carbonil)ciclopropil)-bencil)oxi)-fenil)(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io
37B	(3-(2-(3'-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)bifenil-4-il)etoxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
38B	(3-(2-(3'-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)bifenil-4-il)etoxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
39B	2-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-ilo)carbonil)amino)metil)fenoxi)acetato de 6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexilo
40B	((3-(6-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)fenil) - (fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
41B	((3-(6-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)fenil) - (fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
42B	(3R)-3-(((3-((6-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io
43B	(3R)-3-(((3-((6-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io
44B	4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-ilo)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo
45B	4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-ilo)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo
9C	2-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-ilo)carbonil)amino)metil)fenoxi)acetato de 5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentilo
10C	2-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-ilo)carbonil)amino)metil)fenoxi)acetato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo
11C	2-metil-2-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-ilo)carbonil)amino)metil)fenoxi)propanoato de 5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentilo
12C	2-metil-2-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-ilo)carbonil)amino)metil)fenoxi)propanoato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo
13C	2,2-dimetil-3-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-ilo)carbonil)amino)metil)fenoxi)propanoato de 5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentilo

14C	1-(2-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)-carbonil)amino)metil)fenoxi)acetil)piperidin-4-carboxilato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-etil)amino)butilo
15C	2-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)acetato de 4-(2-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)bencilo
16C	((3-(9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-4-metilfenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
17C	((3-bromo-5-(9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)-oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
18C	((5-(9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
19C	((2-bromo-3-(9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
20C	((3'-fluoro-5-(9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
21C	((3-(3-(4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butoxi)bencil)-oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
22C	((3-(3-(5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentil)oxi)bencil)-oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
23C	(3R)-3-(((ciclohexil(3-(9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io
24C	(3R)-3-(((3-(6-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)(tiofen-2-il)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io
25C	(3R)-3-(((3-(3-fluorofenil)(3-(6-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)-metil)-carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io
26C	(3R)-3-(((3-(6-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)(tiofen-3-il)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io
27C	(3R)-3-(((3-(4-(4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil)carbamoil)bencil)oxi)-fenil)(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io
28C	(3R)-3-(((3-(7-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)heptil)oxi)fenil)(fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io
29C	(3R)-3-(((3-(7-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)heptil)oxi)fenil)(fenil)-metil)-carbamoil)oxi)-1-(3-fenilpropil)quinuclidin-1-io
30C	(3R)-3-(((3-(5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentil)oxi)fenil)(fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io
31C	1-(4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)-carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)fenil)ciclopentanocarboxilato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-etil)amino)butilo
32C	1-(4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)-carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)fenil)ciclohexano-carboxilato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-etil)amino)butilo
33C	2-metil-2-(4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)-fenil)propanoato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo
34C	3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)benzoato de 8-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)octilo
35C	3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)benzoato de 9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonilo
36C	3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)benzoato de 7-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)heptilo
37C	3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)benzoato de 6-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexilo
38C	3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)benzoato de 5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentilo
39C	3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)benzoato de 4-(4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil)carbamoil)bencilo
40C	3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)benzoato de 4-(N-(4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil)sulfamoil)bencilo
41C	3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)benzoato de 4-(2-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)bencilo
42C	4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)benzamido)metil)benzoato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo

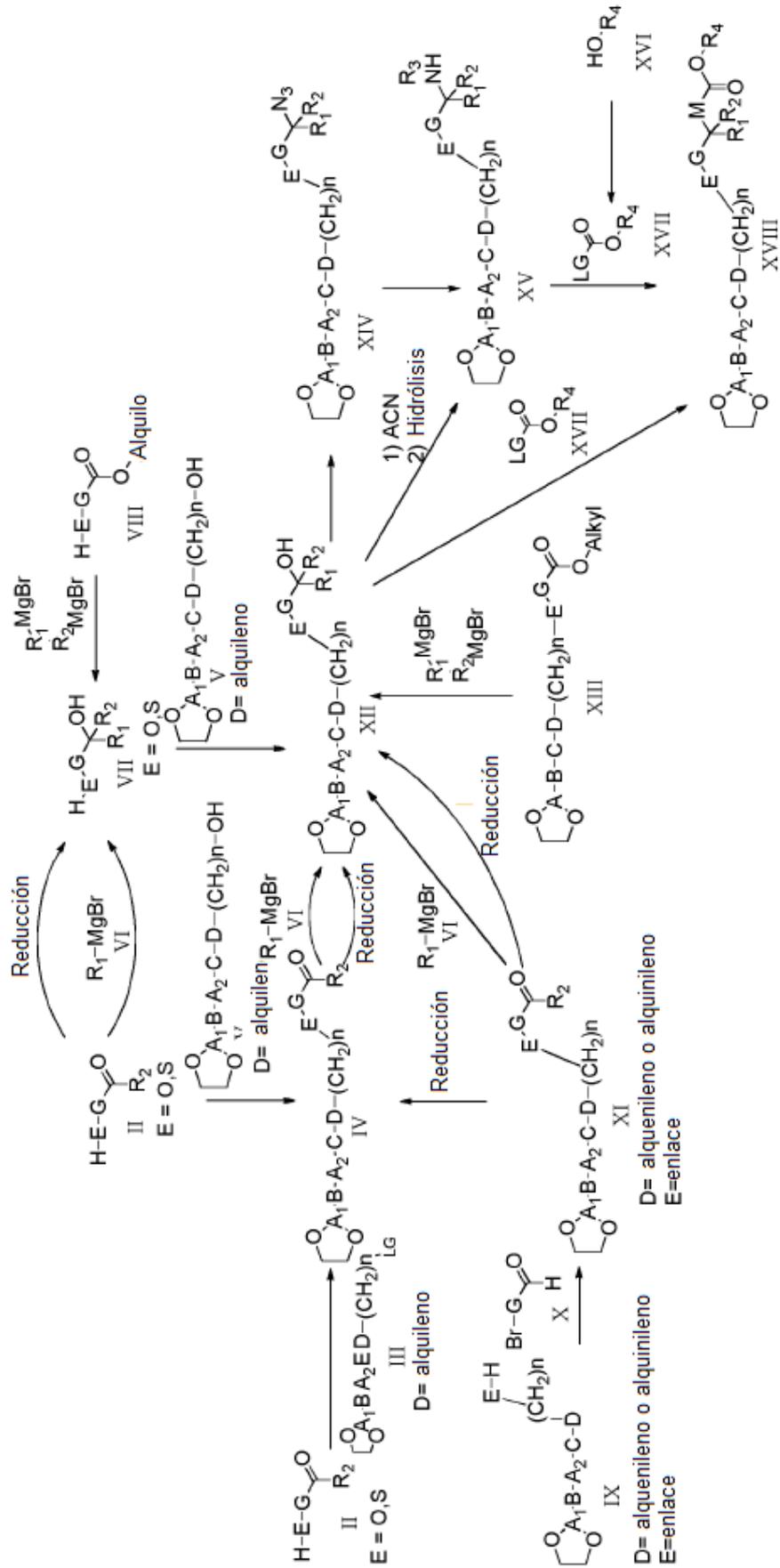
43C	3-fenil-2-(4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)-benzamido)propanoato de (2S)-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo
44C	((3-((3-(4-(2-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
45C	((5-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)piridin-3-il)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
46C	((3-fluorofenil)(5-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)piridin-3-il)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
47C	2-cloro-4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo
48C	2-fluoro-4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo
49C	6-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)nicotinato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo
50C	5-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)furan-2-carboxilato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo
51C	2-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)oxazol-4-carboxilato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo
52C	3-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo
53C	2-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)acetato de 5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentilo
54C	2-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)acetato de 5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentilo
55C	2-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)acetato de 5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexilo
56C	2-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)acetato de 5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexilo
57C	((3-((4-((3-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)propil)carbamoil)-bencil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
58C	((3-((4-((3-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)carbamoil)-bencil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
59C	((3-((4-(etil(3-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)propil)-carbamoil)bencil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
60C	((3-((4-((3-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)propil)(metil)-carbamoil)bencil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
61C	((3-((4-((3-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)propil)(isopropil)-carbamoil)bencil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
62C	4-((4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)-benzamido)metil)-ciclohexanocarboxilato de (1R,4R)-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo
63C	4-((2-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)(metil)amino)-4-oxo-2-(4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)-fenoxi)metil)benzamido)butanoato de (2S)-metilo
64C	4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)-metil)benzoato de ((1R,4R)-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)ciclohexil)metilo
65C	4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)-metil)benzoato de 2-((4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil)amino)-2-oxoetil
66C	4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)-metil)benzoato de 2-((3-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)propil)amino)-2-oxoetil
67C	4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)-metil)benzoato de 2-(4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butoxi)-2-oxoetil
68C	4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)-metil)benzoato de 2-((5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentil)oxi)-2-oxoetil
69C	4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 2-(2-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etoxi)etil
70C	4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 2-(4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butoxi)etil
71C	4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)-fenoxi)metil)benzoato de 2-((5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentil)oxi)-2-oxoetil

72C	4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 2-(2-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etoxi)etilo
73C	4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 2-(4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butoxi)etilo
74C	4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 3-(2-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)encilo
75C	4-(2-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)benzoato de 3-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)-fenoxi)propilo
76C	4-(2-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)etil)benzoato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo
77C	4-(5-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)-carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-etil)amino)butilo
78C	4-((4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)metil)benzoato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo
79C	4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 2-(4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butoxi)etilo
80C	4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(2-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)encilo
81C	2-(2-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etoxi)etil 4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato
82C	2-cloro-4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo
83C	2-fluoro-4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo

- 5 Los compuestos de la invención pueden ser preparados a partir de materiales de partida fácilmente disponibles utilizando los siguientes métodos y procedimientos generales o utilizando otra información fácilmente disponible para las personas de experiencia normal en el arte. Aunque se puede mostrar o describir aquí una realización particular de la presente invención, los experimentados en el arte reconocerán que todas las realizaciones o aspectos de la presente invención pueden ser preparados utilizando los métodos descritos aquí o utilizando otros métodos, reactivos y materiales de partida conocidos para los experimentados en el arte. También será evidente que cuando se dan condiciones de procesos típicas o preferidas (esto es, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, solventes, presiones, etc.), pueden utilizarse también otras condiciones de proceso a menos que se establezca otra cosa. Mientras que las condiciones de reacción óptimas pueden variar dependiendo de los reactivos o solventes en particular utilizados, tales condiciones pueden ser determinadas fácilmente por una persona experimentada en el arte mediante procedimientos rutinarios de optimización.
- 10

Los compuestos de la fórmula general I pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente esquema sintético.

**Esquema**





Procedimiento general para la preparación de los compuestos de fórmula I

Los compuestos de la fórmula general IX representan un compuesto en donde A1 es alquileo, cicloalquileo o heterocicloalquileo sustituidos con oxo, lo que lleva a un aldehído o cetona protegido como acetal cíclico. El grupo protector acetal cíclico (PG) puede ser eliminado llevando un compuesto de fórmula general XXVI.

- 5 En el caso de que A1 está ausente y B es un cicloalquileo, heterocicloalquileo o un grupo de fórmula B1, la unidad estructural carbonilo, como tal o protegida, debe ser considerada en el grupo B.

10 La síntesis de los compuestos de la fórmula general I puede requerir la protección de una funcionalidad potencialmente reactiva además de aquellos métodos ya descritos. En tal caso, ejemplos de grupos protectores (PG) compatibles y sus métodos particulares de protección y desprotección están descritos en "Protecting groups in organic Synthesis" by T.W. Green y P. Wutz (Wiley-Interscience publication, 1999). Los compuestos de fórmula general I pueden ser preparados por ejemplo por reacción de un compuesto de fórmula general XIX con un compuesto de fórmula general XX. Esta reacción de aminación reductiva puede ser llevada a cabo siguiendo varios diferentes protocolos descritos en la literatura y bien conocidos por los experimentados en el arte. Por ejemplo, pueden llevarse a cabo en un solvente tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano (THF) o diclorometano (DCM) utilizando un agente reductor tal como NaBH<sub>4</sub>, NaCNBH<sub>3</sub> o NaBAC<sub>3</sub>H. Podría ser útil obtener la imina antes de agregar el agente reductor. La reacción avanza suavemente a temperatura ambiente (RT) durante 1 a 12 horas.

20 El intermediario de fórmula general XIX puede ser preparado fácilmente por reacción de un compuesto de fórmula general XIV con un compuesto de fórmula general XVII. La reacción ocurre suavemente a temperatura ambiente o a temperatura inferior en un solvente tal como DCM o piridina durante 1-16 horas llevando a compuestos de la fórmula XVIII, los cuales pueden ser desprotegidos fácilmente en solución ácida acuosa, llevando un compuesto de la fórmula general XIX.

25 Los compuestos de la fórmula general XVII son bien sea comercialmente disponibles o pueden ser preparados haciendo reaccionar un alcohol de la fórmula general XVI con, por ejemplo, difosgeno en un solvente tal como DCM, THF o acetonitrilo (ACN) a temperatura ambiente o temperatura inferior, durante un período de tiempo que varía desde 0.5 a 12 horas, llevando un compuesto de fórmula general XVII en donde el grupo saliente LG es cloro. Alternativamente puede hacerse reaccionar el alcohol de fórmula general XVI con por ejemplo carbonildiimidazol (CDI) llevando al mismo intermediario en donde LG es imidazol. Otros posibles intermediarios con otros LG conocidos pueden ser preparados tal como se describe en la literatura.

30 El compuesto de fórmula general XV, en donde R<sub>3</sub> es hidrógeno, puede ser preparado a partir de un compuesto de fórmula general XII a través de la reacción de Ritter (acetonitrilo y ácido sulfúrico a temperatura ambiente) seguida por hidrólisis de la acetamida intermediaria llevada a cabo bajo condición básica.

35 Pueden prepararse compuestos alternativos de la fórmula general XV por reducción de la azida de fórmula XIV a través de hidrogenación bajo atmósfera de hidrógeno o condiciones de transferencia de hidrógeno. La reacción ocurre en alcoholes a temperatura ambiente o temperaturas más altas y se detiene al cabo de 1 a 12 horas. Un método de reducción alternativo podría ser la reacción de Staudinger, la cual involucra el tratamiento de la azida, primero por ejemplo con trifetilfosfina, seguida por hidrólisis del intermediario iminofosforano con agua. Esta reacción ocurre a temperatura ambiente en un solvente miscible con agua, tal como por ejemplo THF. El uso de un agente reductor fuerte tal como por ejemplo LiAlH<sub>4</sub> en THF o éter a -40°C o temperatura inferior podría permitir fácilmente llevar a cabo la conversión requerida del compuesto XIV en XV.

40 La azida XIV es obtenida del compuesto de la fórmula XII por reacción con difenil fosforil azida. La reacción se lleva a cabo en un solvente de punto de ebullición alto tal como tolueno o xileno en la presencia de una base fuerte tal como, pero no limitándose a, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) a una temperatura que varía desde 80 hasta 120°C y se completa al cabo de 12 a 24 horas. Alternativamente la unidad estructural hidroxilo del intermediario de la fórmula XII puede ser convertida en un grupo saliente (LG) adecuado, tal como por ejemplo mesilo, tosilo o halógeno y luego se hace reaccionar con una azida alcalina en un solvente polar tal como acetonitrilo, DMF o N-metil-2-pirrolidona (NMP) a temperatura ambiente o temperatura superior.

50 Los compuestos de la fórmula general XV en donde R<sub>3</sub> es alquilo, pueden ser preparados a partir de compuestos de fórmula XV en donde R<sub>3</sub> es hidrógeno, por aminación reductiva con un aldehído o cetona adecuados. La reacción puede ser llevada a cabo bajo las mismas condiciones de reacción descritas para la preparación de los compuestos de la fórmula I a partir de los compuestos de la fórmula XIX y XX. Alternativamente puede considerarse que la alquilación de la amina con haluros de alquilo, tosيلات o mesيلات de alquilo bajo condiciones de reacción estándar, bien conocidas para los experimentados en el arte, alcanza la conversión descrita.

Los compuestos de la fórmula general I en donde M es -O-, pueden ser preparados tratando un compuesto de fórmula general XII con un compuesto de la fórmula general XVII. La reacción ocurre en un solvente aprótico tal

- 5 como THF, DCM o DMF y requiere el uso de una base fuerte tal como alquil litio o hidruro de sodio. Procede rápidamente a 0°C o temperatura inferior a lo largo de un período de tiempo que varía desde 1 a 12 horas. La reacción puede llevarse a cabo utilizando el compuesto de fórmula general XVII o alternativamente el compuesto análogo en el cual el átomo de cloro está sustituido con otro grupo saliente usual, tal como imidazol o p-nitrofenol, reactivo típico para la preparación de carbonatos o carbamatos orgánicos asimétricos.
- 10 Los intermediarios de la fórmula general XII pueden ser preparados en varias diferentes maneras. Por ejemplo pueden ser preparados a partir de la reacción de un compuesto de fórmula general VII, en donde E es -O- o -S-, y un aldehído de fórmula general V en donde D está funcionalizando con un grupo hidroxilo que puede reaccionar convenientemente bajo condiciones estándar según Mitsunobu. La reacción se hace en solventes tales como THF o N-metil-morfolina (NMM) a una temperatura que va de -10°C hasta temperatura ambiente y se completa en 1 a 24 horas. Sucede en la presencia de azodicarboxilato de dietilo (DEAD) o azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) y una fosfina orgánica tal como trifenilfosfina.
- 15 El alcohol de fórmula general VII es bien sea disponible comercialmente o puede ser preparado a partir del compuesto de fórmula II por adición de un reactivo de Grignard de fórmula VI. La reacción se lleva a cabo normalmente en un solvente aprótico tal como éter o THF a temperatura ambiente o temperatura inferior y se completa al cabo de 0.5 a 12 horas. Alternativamente puede ser preparado por reducción de un compuesto de la fórmula general II, en donde R<sub>2</sub> no es hidrógeno, con un agente reductor tal como, pero no limitándose a, NaBH<sub>4</sub>, llevando en este caso a un compuesto de fórmula VII en donde R<sub>1</sub> es hidrógeno. La reacción se lleva a cabo en un solvente tal como metanol, etanol o THF y se completa a lo largo de un período de tiempo que varía de 1 a 12 horas.
- 20 Puede utilizarse un protocolo sintético similar para la preparación del intermediario XII a partir de compuestos de fórmulas generales IV u XI.
- 25 Es claro para una persona experimentada en el arte que la preparación del compuesto de las fórmulas generales VII o XII puede llevarse a cabo vía reacción de Grignard inversa en la cual el reactivo de Grignard de fórmula G-MgBr reacciona con un compuesto de fórmula R<sub>1</sub>C(O)R<sub>2</sub> bajo las mismas condiciones de reacción descritas más arriba.
- 30 Si la reacción se lleva a cabo sobre un compuesto de la fórmula general XIII con un reactivo de Grignard bifuncional tal como por ejemplo BrMg-R<sub>1</sub>-R<sub>2</sub>-MgBr, puede obtenerse un compuesto de la fórmula general XII, en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> están conectados para formar un ciclo. Puede utilizarse un protocolo sintético similar para la preparación de intermediarios de la fórmula VII, en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> están conectados para formar un ciclo, a partir de compuestos de la fórmula general VIII.
- 35 Los compuestos de la fórmula general IV en donde E es -O- o -S-, pueden ser preparados a partir de un compuesto de la fórmula general II, siguiendo una metodología similar a la descrita para la preparación de los compuestos de la fórmula general XII a partir de VII. Alternativamente los compuestos de la fórmula general IV pueden ser obtenidos por alquilación de un compuesto de la fórmula general II, con un compuesto de la fórmula general III en donde LG es un grupo saliente adecuado tal como tosilo, mesilo o halógeno. La reacción se lleva a cabo normalmente en solventes polares tales como acetonitrilo o DMF, sucede en la presencia de una base tal como por ejemplo carbonato, bicarbonatos o bases orgánicas alcalinos y se completa durante un período de tiempo que varía de 1 a 24 horas.
- 40 Los compuestos de la fórmula general XII, en donde D es alquenileno o alquinileno, n es 0 y E está ausente, pueden ser preparados haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula XI bajo las mismas condiciones de reacción descritas para la adición de un reactivo de Grignard de la fórmula VI a un compuesto de la fórmula II.
- 45 La preparación de los compuestos de la fórmula XI puede lograrse por reacción de un compuesto de la fórmula general X, o el análogo en donde el bromo es sustituido por yodo o triflato, con un compuesto de la fórmula general IX, bajo condiciones de reacción de acoplamiento cruzado catalizado por un metal de transición. Puede utilizarse convenientemente un gran número de protocolos, reactivos y catalizadores para alcanzar la conversión deseada, tal como es sabido por una persona experimentada en el arte. Es claro que un compuesto de la fórmula XI, en donde n es 0, E está ausente y D es alquenileno o alquinileno, puede hidrogenarse fácilmente llevando un compuesto de la fórmula IV en donde D es el grupo alquilo derivado de la reducción del enlace insaturado.
- 50 Alternativamente, los compuestos de la fórmula general I en donde M es -O-, pueden prepararse tratando un compuesto de la fórmula general XXXIX con un compuesto de la fórmula general XL.
- 55 En otra realización de la presente invención, los compuestos de la fórmula general I pueden ser preparados siguiendo una metodología sintética diferente en la cual un compuesto de la fórmula general XXVII se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula XXIX bajo condiciones de reacción de acoplamiento cruzado catalizado por un metal de transición. Alternativamente puede ser preparado por reacción de un compuesto de la fórmula XXIV con un compuesto de la fórmula XXX bajo la condición descrita anteriormente para la reacción de un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III.

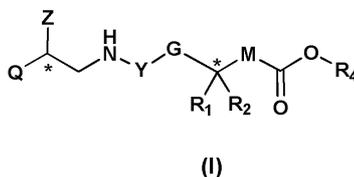
5 Los intermediarios de las fórmulas XXVII y XXIV pueden ser preparados por reacción de un compuesto de la fórmula XXII bajo condiciones de aminación reductiva, descritas más arriba para la reacción del compuesto de fórmula XIX con XX, con el compuesto de fórmula XXVI y XXIII respectivamente. Alternativamente los compuestos de las fórmulas XXVII y XXIV pueden ser preparados por la alquilación del compuesto XXII con un compuesto de la fórmula XXVIII y XXV respectivamente bajo condiciones de alquilación descritas más arriba para la preparación del compuesto IV por reacción del compuesto II con el compuesto III.

10 Los compuestos de la fórmula general XXII pueden ser obtenidos abriendo los intermediarios epóxido XXI con una bencil amina sustituida opcionalmente en el anillo fenilo. La reacción puede ser llevada a cabo pura o en un solvente de alto punto de ebullición tal como tolueno, xileno, isopropanol o butanol y sucede a una temperatura que varía desde 80 a 120°C. El calentamiento térmico clásico o calentamiento por microondas son eficaces para impulsar la reacción a su terminación al cabo de 1 a 24 horas.

15 En una realización adicional de la presente invención, los compuestos de la fórmula I, en donde R<sub>4</sub> es J5 u otro grupo que presenta una sal de amonio cuaternaria, pueden ser preparados haciendo reaccionar el precursor de amina terciaria correspondiente de la fórmula I donde R<sub>5</sub> es J1-J4 con un compuesto de la fórmula XXXI. La reacción sucede suavemente a temperatura ambiente o a temperatura más alta en un solvente tal como DCM, acetonitrilo, metanol o AcOEt a lo largo de un período de tiempo que varía de 1 a 24 horas.

20 En otra realización de la presente invención, los compuestos de la fórmula general XXIV pueden ser preparados haciendo reaccionar un intermediario de la fórmula general XXXII con una amina de la fórmula general XXXIII. Esta reacción es una alquilación común de amina en la cual el grupo saliente LG (normalmente cloro, bromo o sulfato) es desplazado por un nucleófilo como la amina XXXIII en donde R3 es H o un grupo alquilo que puede incrementar la selectividad y puede ser eliminado después de la reacción. En la literatura se describen métodos para llevar cabo esta reacción, la cual normalmente ocurre en un solvente polar a una temperatura superior a la temperatura ambiente.

25 Es evidente para los experimentados en el arte que los compuestos de la fórmula general I en donde R4 es J1 o J2 contienen tres centros estereogénicos, tal como se indica más abajo con el símbolo \*. Esto significa que la estructura de la fórmula I está caracterizada por ocho estereoisómeros diferentes.



30 Cada diastereoisómero puede ser obtenido teóricamente por separación cromatográfica de la mezcla obtenida al hacer reaccionar mezclas racémicas de los intermediarios requeridos. Es claro que esta metodología no es conveniente y que puede ser utilizada solamente para la separación de mezclas que contienen pocos diastereoisómeros.

En una metodología más conveniente, la síntesis de cada estereoisómero individual puede ser lograda utilizando, en las reacciones descritas más arriba, solo intermediarios enantioméricamente puros.

35 El alcohol enantioméricamente puro requerido para la preparación de los compuestos de la fórmula I en donde R4 es J1, J2 o J5 es disponible comercialmente.

40 La preparación de compuestos enantioméricamente puros individuales de la fórmula general XXXII en donde LG es bromo está descritos en WO2005/080324, US2005-2222128, WO2004/032921, US2005/215590 y WO2005/092861 (citada por WO2007/107228). Este compuesto puede ser convertido fácilmente en el epóxido XXI calentando el precursor (en donde Z es oxígeno) en un solvente adecuado en la presencia de una base que cataliza la formación del epóxido.

45 Los compuestos enantioméricamente puros de la fórmula general XXXV pueden ser obtenidos por separación cromatográfica quiral de la mezcla racémica o partiendo de compuestos amina enantioméricamente puros de la fórmula general XXXIV. Puesto que los compuestos intermediarios de la fórmula XXXIV contienen un grupo básico, es posible obtener los dos enantiómeros por medio de la cristalización de la sal diastereomérica, obtenida por salificación de la mezcla racémica con un ácido carboxílico enantioméricamente puro. Ácidos carboxílicos ampliamente utilizados para este propósito son por ejemplo ácido mandélico, ácido tartárico y sus derivados. La base XXXIV es disuelta en un solvente polar adecuado y luego tratada con el ácido carboxílico produciendo la precipitación de una de las dos sales diastereoisoméricas. Podría requerirse repetir el procedimiento varias veces para obtener el nivel deseado de pureza óptica.

5 Alternativamente las aminas de la fórmula XXXIV pueden ser obtenidas a través de la síntesis enantioselectiva siguiendo por ejemplo la metodología descrita en la literatura (Tetrahedron: Asymmetry 13 (2002) 303-310) en la cual el aldehído de fórmula II, en donde R2 es H, es tratado primero con una sulfiniimida de tert-butilo enantioméricamente pura y luego con R<sub>2</sub>MgBr o R<sub>2</sub>Li (donde R2 no es H), seguido por la hidrólisis del intermediario llevando a la formación de los compuestos enantioméricamente enriquecidos de la fórmula XXXIV que pueden ser utilizados como tales o purificados posteriormente para incrementar la pureza óptica.

10 De la amina disponible de la fórmula XXXIV pueden formarse fácilmente derivados bajo las condiciones de reacción descritas más arriba. Por ejemplo puede tratarse con un aldehído protegido de la fórmula III, bajo las condiciones descritas para la alquilación de compuestos de la fórmula II con compuestos de la fórmula III, llevando un compuesto de la fórmula general XXXVI. La desprotección del grupo amino y la reacción de los compuestos de la fórmula XVII, llevan a la preparación de un compuesto de la fórmula general XVIII.

15 Alternativamente, el compuesto de la fórmula general I puede ser preparado acoplado un compuesto de la fórmula general XXXIX con un compuesto de la fórmula general XL llevando un compuesto de la fórmula general I en donde C es -OCO-. Este éster puede ser obtenido bajo diferentes condiciones de reacción bien conocidas para los experimentados en el arte. La reacción requiere la activación del ácido XXXIX con un reactivo tal como DCC, EDC, HBTU HATU o puede ser convertido en el correspondiente cloruro de acilo. El éster activado puede reaccionar suavemente, en DCM, piridina u otros solventes polares, con el alcohol de la fórmula XL.

20 El compuesto de la fórmula XXXIX puede ser preparado partiendo de XXXV a través de alquilación con el compuesto de la fórmula XXXVII, desprotección y reacción con el compuesto de la fórmula XVII. Las condiciones de reacción para esta conversión están descritas más arriba y bien descritas en la literatura. El ácido XXXIX puede hacerse reaccionar fácilmente con un compuesto de la fórmula XLI, tal como se describió más arriba para la reacción con un compuesto de la fórmula XL, llevando al compuesto de la fórmula XVIII.

25 Un compuesto de la fórmula general XL puede ser preparado por reacción de un compuesto de la fórmula general XXXII con una amina de la fórmula PG-NH-A<sub>1</sub>-B-A<sub>2</sub>-OH, bajo las condiciones de reacción descritas para la reacción de los compuestos de la fórmula general XXXII con los compuestos de la fórmula general XXXIII.

30 Para todo lo anterior, la síntesis de los compuestos de la fórmula I puede llevarse a cabo siguiendo varias diferentes metodologías. En particular, debe anotarse que la secuencia de reacción requerida, depende fuertemente de la naturaleza de los enlazantes Y y Y1 y de los grupos funcionales presentes en el enlazante. El ejemplo dado más arriba para la preparación de los compuestos de la fórmula I en donde C es -OCO- permite apreciar este aspecto de la invención.

En lo que sigue se describen los métodos de LCMS A, B y C, usados para la caracterización de los compuestos de la presente invención:

Método A (IS 10cm\_ESCI\_Formic\_MeCN)

Condiciones de HPLC

35 Solventes: Acetonitrilo (grado UV lejano) con 0.1% (V/V) de ácido fórmico

Agua (alta pureza a través de la unidad PureLab Option) con 0.1% de ácido fórmico

Columna: Fenomenex Luna 5 μ C18 (2), 100 x 4.6 mm. (Más cartucho protector)

Rata de flujo: 2 ml/min

Gradiente	A: Agua/fórmico	B: MeCN/fórmico
40 Tiempo	A%	B%
0.00	95	5
3.50	5	95
5.50	5	95
5.60	95	5

## ES 2 552 538 T3

- 6.50                                 95                                 5
- Inyecciones típicas 2-7 ul
- Detección UV a través de DAD HP o Waters
- 5     Rango de inicio (nm) 210 Rango final (nm) 400 Intervalo de rango (nm) 4.0 Detección ELS opcional utilizando Polymer Labs ELS-1000.
- Detección MS: Micromass ZQ, instrumento de LC-MS de cuadrupolo sencillo
- Rango de barrido para datos de MS (m/z)
- Inicio (m/z) 100
- Final (m/z) 650 o 1000 cuando se requiera
- 10     Con conmutación +ve/-ve
- La ionización es bien por electroaspersión (ESI) o por ionización química a presión atmosférica (APCI) dependiendo de los tipos de compuesto.
- Método B (IS 15 cm\_Formic\_ASCENTIS\_HPLC\_CH<sub>3</sub>CN)
- Condiciones de HPLC
- 15     Solventes:     Acetonitrilo (grado UV lejano) con 0.1% (V/V) de ácido fórmico
- Agua (alta pureza a través de la unidad PureLab Option) con 0.1% de ácido fórmico
- Columna:     Supelco, Ascentis® Express C18 o Hichrom Halo C18, 2.7 µm C18, 150 x 4.6 mm.
- Rata de flujo: 1 ml/min
- | Gradiente     | A: Agua/fórmico | B: MeCN/fórmico |
|---------------|-----------------|-----------------|
| 20     Tiempo | A%              | B%              |
| 0.00          | 96              | 4               |
| 3.00          | 96              | 4               |
| 9.00          | 0               | 100             |
| 13.6          | 0               | 100             |
| 25     13.7   | 96              | 4               |
| 15            | 96              | 4               |
- Inyecciones típicas 0.2-10 ul
- Condiciones de presión máxima 400 bar.
- Instrumento: Agilent 1100, bomba binaria, muestreador Agilent y detector Agilent DAD
- 30     Detección por arreglo de diodos: (300 nm, ancho de banda 200 nm; Ref. 450 nm, ancho de banda 100 nm)
- Método C (IS 10 cm\_ESCI\_Formic\_MeCN)
- Condiciones de HPLC

## ES 2 552 538 T3

Solventes: Acetonitrilo (grado UV lejano) con 0.1% (V/V) de ácido fórmico

Agua (alta pureza a través de la unidad PureLab Option) con 0.1% de ácido fórmico

Columna: Hichrom ACE 3 C18-AR columna en modo mixto 100 x 4.6 mm

Rata de flujo: ml/min

5	Gradiente	A: Agua/fórmico	B: MeCN/fórmico
	Tiempo	A%	B%
	0.00	98	2
	3.00	98	2
	12.00	0	100
10	15.4	0	100
	15.5	98	2
	17	98	2

Inyecciones típicas 0.2-10 ul

Condiciones de presión máxima 400 bar.

15 Instrumento: Agilent 1100, bomba binaria, muestreador Agilent y detector Agilent DAD

Detección por arreglo de diodos: (300 nm, ancho de banda 200 nm; Ref. 450 nm, ancho de banda

La invención también provee composiciones farmacéuticas de compuestos de la fórmula I en mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo los descritos en Remington Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII Ed., Mack Pub., N.Y., Estados Unidos.

20 La administración de los compuestos de la presente invención puede adelantarse de acuerdo con las necesidades del paciente, por ejemplo, oralmente, vía nasal, parenteral (subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal y por infusión), por inhalación, por vía rectal, vaginal, tópica, local, transdérmica y por administración ocular.

25 Pueden utilizarse diversas formas de dosificación oral sólidas para administrar los compuestos de la invención incluyendo formas sólidas tales como tabletas, cápsulas de gelatina, cápsulas, capsuletas, gránulos, tabletas para disolución bucal y polvos a granel. Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados solos o combinados con diversos vehículos, diluyentes (tales como sacarosa, manitol, lactosa, almidones) y excipientes conocidos farmacéuticamente aceptables, incluyendo agentes de suspensión, solubilizantes, agentes reguladores, aglomerantes, desintegrantes, conservantes, colorantes, saborizantes, lubricantes y similares. Las cápsulas, tabletas y geles con liberación en el tiempo también son ventajosos en la administración de los compuestos de la presente invención.

30 Pueden utilizarse diversas formas de dosificación oral líquida para administrar los compuestos de la invención, incluyendo soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires acuosos y no acuosos. Tales formas de dosificación también pueden contener diluyentes inertes adecuados conocidos tales como agua y excipientes adecuados conocidos tales como conservantes, agentes de humectación, endulzantes, saborizantes, así como

35 agentes para emulsificar y/o suspender los compuestos de la invención. Los compuestos de la invención pueden ser inyectados, por ejemplo, por vía intravenosa, en la forma de una solución estéril isotónica. También son posibles otras preparaciones.

Pueden prepararse supositorios para administración rectal de los compuestos de la invención mezclando los compuestos con un excipiente adecuado tal como manteca de cacao, salicilatos y polietilenglicoles.

40 Las formulaciones para administración vaginal pueden estar en la forma de crema, gel, pasta, espuma o fórmula para aspersión que contiene, además del ingrediente activo, vehículos adecuados, también conocidos.

Para administración tópica la composición farmacéutica puede estar en la forma de cremas, ungüentos, linimentos, lociones, emulsiones, suspensiones, geles, soluciones, pastas, polvos, aspersiones y gotas adecuados para la administración a piel, ojos, oídos o nariz. La administración tópica también puede involucrar administración transdérmica a través de medios tales como parches transdérmicos.

- 5 Para el tratamiento de enfermedades del tracto respiratorio, los compuestos de acuerdo con la invención son administrados preferiblemente por inhalación.

Las preparaciones inhalables incluyen polvos inhalables, aerosoles calibrados que contienen propelente o formulaciones inhalables libres de propelente.

- 10 Para la administración como un polvo seco, pueden utilizarse los inhaladores para dosis individuales o múltiples conocidos de la técnica anterior. En ese caso el polvo puede ser rellenado en cápsulas de gelatina, plástico u otros, cartuchos o empaques blíster, o en un recipiente.

Puede agregarse a los compuestos pulverizados de la invención un diluyente o portador, generalmente no tóxico y químicamente inerte a los compuestos de la invención, por ejemplo, lactosa o cualquier otro aditivo adecuado para mejorar la fracción respirable.

- 15 Los aerosoles para inhalación que contienen gas propelente tales como hidrofluoroalcanos pueden contener los compuestos de la invención bien sea en solución o en forma dispersada. Las formulaciones impulsadas por propelentes también pueden contener otros ingredientes tales como cosolventes, estabilizadores y opcionalmente otros excipientes.

- 20 Las formulaciones inhalables libres de propelente que comprenden los compuestos de la invención pueden estar en forma de soluciones o suspensiones en un medio acuoso, alcohólico o hidroalcohólico y pueden ser suministradas por nebulizadores de chorro o ultrasónicos conocidos del arte anterior o por nebulizadores de niebla suave tales como RespiMat®.

- 25 Los compuestos de la invención pueden ser administrados como único agente activo en combinación con otros ingredientes farmacéuticos activos incluyendo los utilizados normalmente en el tratamiento de trastornos respiratorios, por ejemplo, corticosteroides, inhibidores de la P38 MAP quinasa, IKK2, inhibidores de HNE, inhibidores de PDE4, moduladores de leucotrieno, NSAIDs y reguladores del moco.

- 30 Las dosificaciones de los compuestos de la invención dependen de una variedad de factores incluyendo la enfermedad particular que va a ser tratada, la severidad de los síntomas, la ruta de administración, la frecuencia del intervalo de dosificación, el compuesto particular utilizado, la eficacia, perfil de toxicología y perfil farmacocinético del compuesto.

Ventajosamente, los compuestos de la fórmula I pueden ser administrados por ejemplo, a una dosificación comprendida entre 0.001 y 1000 mg/día, preferiblemente entre 0.1 y 500 mg/día.

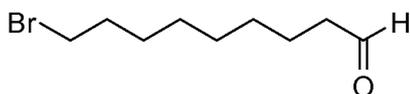
Cuando los compuestos de la fórmula I son administrados por ruta de inhalación, se dan preferiblemente a una dosificación comprendida entre 0.001 y 500 mg/día, preferiblemente entre 0.1 y 200 mg/día.

- 35 Los compuestos de la fórmula I pueden ser administrados para la prevención y/o tratamiento de enfermedades broncoobstructivas o inflamatorias tales como asma, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hiperactividad bronquial, tos, enfisema o rinitis; trastornos urológicos tales como incontinencia urinaria, polaquiuria, cicoespasmos, cistitis crónica y vejiga sobreactiva (OAB); trastornos gastrointestinales tales como síndrome de intestino, colitis espástica, diverticulitis, ulceración péptica, motilidad gastrointestinal o secreción gástrica ácida, boca seca; midriasis, taquicardia; intervenciones oftálmicas, trastornos cardiovasculares tales como bradicardia de seno inducida por vagalia.

- 40 La presente invención será descrita ahora por medio de los siguientes ejemplos.

Los compuestos intermediarios para la síntesis de los compuestos finales de la fórmula (I) fueron obtenidos a través de las preparaciones descritas aquí a continuación.

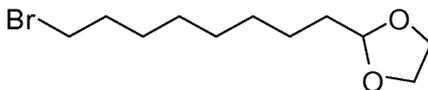
- 45 Preparación de 9-Bromononanal



5 Clorocromato de piridinio (38.7 g, 180 mmol) y sílica 60A (39 g, tamaño de partícula de 35-70 micrones) suspendidos en DCM (250 mL) fueron agitados a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se agregó 9-Bromononanol (26.7 g, 120 mmol) en una porción, y la suspensión fue agitada a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción fue filtrada a través de un tapón de celita y el filtrado resultante fue concentrado bajo vacío produciendo el compuesto del título (28.0 g, >100%). El material fue utilizado sin purificación posterior en la siguiente etapa.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.77 (s, 1 H), 3.41 (t, 2 H), 2.43 (t, 2 H), 1.90-1.80 (m, 2 H), 1.63 (s, 2 H), 1.43 (s, 2 H), 1.32 (s, 6 H).

Preparación de 2-(8-Bromoocetil)-1,3-dioxolano



10 Se calentaron 9-Bromononanal (28.0 g, asumido 120 mmol), etilen glicol (33.6 mL, 600 mmol) y ácido para-toluenosulfónico (2.7 g, 13 mmol) en tolueno (210 mL) a reflujo durante 20 horas. La reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente y detenida con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (300 mL). La mezcla resultante fue extraída con dietil éter (2 x 500 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (300 mL), agua (300 mL), salmuera (100 mL), secada (sulfato de magnesio), filtrada y evaporada bajo presión reducida para generar el compuesto del título (25.2 g, 79%).

15

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.84 (t, J = 4.8 Hz, 1 H), 3.95-3.78 (m, 4 H), 3.43-3.37 (m, 2 H), 1.90-1.79 (m, 2 H), 1.69-1.54 (m, 2 H), 1.42 (s, 3 H), 1.32 (s, 7 H).

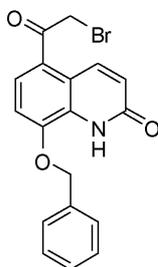
Alternativamente pudo prepararse 9-Bromononanal como sigue:

20 A una solución enfriada (-78°C) de cloruro de oxalilo (11.66 g, 92 mmol) en DCM (250 mL), se agregó una solución de dimetilsulfóxido (DMSO) (13.0 mL, 183 mmol) en DCM (50 mL) durante 15 minutos. Después de 5 minutos adicionales se agregó una solución de 9-bromononanal (10.25 g, 45.9 mmol) en DCM (50 mL) gota a gota durante 15 minutos. La mezcla de reacción resultante fue agitada a esta temperatura durante 45 minutos. Se agregó trietilamina (32 mL, 230 mmol) y la mezcla de reacción se agitó hasta temperatura ambiente durante 10 minutos. El refrigerante fue retirado y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 40 minutos y luego se diluyó con agua. La fase orgánica fue retirada y se lavó con hidrógeno sulfato de potasio acuoso al 10% y se secó (sulfato de magnesio). La suspensión fue filtrada y el filtrado evaporado bajo presión reducida para generar el compuesto del título.

25

30 Todos los otros 1,3-dioxalanos (esto es, 2-(7-bromoheptil)-1,3-dioxolano; 2-(6-bromohexil)-1,3-dioxolano; 2-(5-bromopentil)-1,3-dioxolano y 2-(4-bromobutil)-1,3-dioxolano) fueron preparados por el mismo método.

Preparación de 8-(Benciloxi)-5-(2-bromoacetil)quinolin-2(1H)-ona



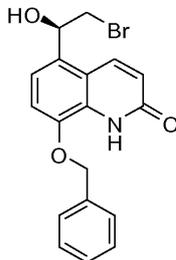
35 A una suspensión de 5-acetil-8-(benciloxi)quinolin-2(1H)-ona (19.4 g, 66.4 mmol) en THF anhidro (240 mL) y metanol anhidro (165 mL) se agregó una solución de tribromuro de tetra-n-butilamonio (54.5 g, 113.0 mmol) en THF anhidro (130 mL) gota a gota durante 1.5 horas. La solución resultante fue agitada a temperatura ambiente durante la noche antes de concentrar bajo presión reducida sin calentamiento. El residuo fue redissuelto en metanol (200 mL). Se agregó solución acuosa saturada de cloruro de amonio (390 mL) con enfriamiento con hielo. La suspensión resultante fue filtrada y el sólido fue lavado con agua y secado al aire bajo vacío. El sólido fue suspendido en DCM y metanol (1:1 v/v, 100 mL) durante 90 minutos. El sólido fue recolectado por filtración, lavado con DCM y secado al

40

aire para generar el compuesto del título (18.0 g, 73%).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.07 (s, 1 H), 8.51 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 1 H), 7.94-7.83 (m, 1 H), 7.60 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2 H), 7.44-7.27 (m, 4 H), 6.79-6.65 (m, 1 H), 5.53-5.39 (s, 2 H); 4.93 (s, 2 H)

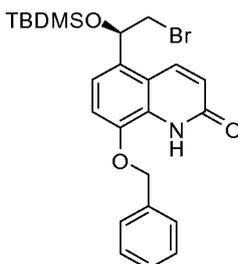
Preparación de (R)-8-(Benciloxi)-5-(2-bromo-1-hidroxi)etil-quinolin-2(1H)-ona



5 Se sometieron a la formación de azeótropos 8-(benciloxi)-5-(2-bromoacetil)quinolin-2(1H)-ona (26.0 g, 69.9 mmol) y (R)-3,3-difenil-1-metiltetrahydro-3H-pirrolol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (21.3 g, 76.8 mmol) con tolueno (x 3) y luego se suspendieron en THF anhidro (400 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La suspensión fue enfriada a  $-20^\circ\text{C}$  (temperatura externa) y se agregó solución de complejo de borano dimetil sulfuro (45.4 mL, 90.8 mmol, 2.0 M solución en THF) mediante una bomba de jeringa durante 3 horas. Después de la adición completa la mezcla de reacción fue agitada durante una hora antes de detenerla con metanol (25 mL). La reacción fue calentada a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla fue concentrada bajo presión reducida y el residuo fue suspendido en ácido clorhídrico acuoso (500 mL, solución 1 M) y agitada a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de este tiempo el sólido fue recolectado por filtración y lavado con agua (3 x 100 mL). El sólido fue disuelto parcialmente en acetato de etilo y calentado a reflujo durante 2 horas. El sólido remanente fue retirado por filtración en caliente y el filtrado fue evaporado para generar el compuesto del título. El sólido recolectado del acetato de etilo caliente fue disuelto de nuevo parcialmente en acetato de etilo y calentado a reflujo durante 2 horas y luego filtrado para dar el filtrado que contiene el producto puro. Este proceso fue repetido cuatro veces más. El sólido combinado fue recristalizado desde acetato de etilo y éter de petróleo para generar el compuesto del título (20.0 g, 76%).

15  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.68 (s, 1 H); 8.19 (d,  $J$  = 9.9 Hz, 1 H); 7.58 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2 H); 7.41-7.36 (m, 2 H); 7.34-7.29 (m, 1 H); 7.23-7.19 (m, 2 H); 6.57 (d,  $J$  = 9.8 Hz, 1 H); 5.94 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 1 H); 5.31 (s, 2 H); 5.25-5.19 (m, 1 H); 3.71-3.58 (m, 2 H).

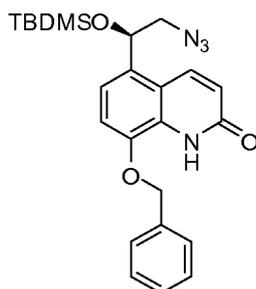
20 Preparación de (R)-8-(Benciloxi)-5-(2-bromo-1-(tert-butildimetilsililo)etil)quinolin-2(1H)-ona



25 Se agregó 2,6-lutidina (6.9 mL, 59.5 mmol) a una solución de (R)-8-(benciloxi)-5-(2-bromo-1-hidroxi)etil-quinolin-2(1H)-ona (10.1 g, 27.0 mmol) en DCM (100 mL) a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción fue agitada durante 5 minutos y luego se agregó trifluorometanosulfonato de tert-butildimetilsililo (13.0 mL, 56.8 mmol) gota a gota durante 15 minutos. La mezcla fue agitada a  $0^\circ\text{C}$  durante 30 minutos, seguida por temperatura ambiente durante la noche. Después de este tiempo la reacción fue detenida con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio extraída con DCM (x 3). Los extractos orgánicos combinados fueron secados (sulfato de magnesio), filtrados y concentrados bajo presión reducida. Se agregó iso-hexano (500 mL) y el material crudo y el sólido resultante fueron recolectados por filtración. El sólido fue recristalizado desde acetato de etilo y éter de petróleo (40:60) para generar el compuesto del título (11.3 g, 85%).

30  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.19 (s, 1 H), 8.23 (dd,  $J$  = 9.9, 4.4 Hz, 1 H), 7.43 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 5 H), 7.17 (dd,  $J$  = 8.3, 4.5 Hz, 1 H), 7.03 (dd,  $J$  = 8.2, 4.4 Hz, 1 H), 6.71 (dd,  $J$  = 9.9, 3.7 Hz, 1 H), 5.18 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 3 H), 3.63-3.56 (m, 1 H), 3.49 (dd,  $J$  = 10.4, 4.8 Hz, 1 H), 0.88 (t,  $J$  = 4.4 Hz, 9 H), 0.14 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 3 H), -0.11 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 3 H).

35 Preparación de (R)-5-(2-Azido-1-(tert-butildimetilsililo)etil)-8-(benciloxi)quinolin-2(1H)-ona



5 Se disolvió (R)-8-(Benciloxi)-5-(2-bromo-1-(tert-butildimetilsililoxy)etil)-quinolin-2(1H)-ona (5.0 g, 10.2 mmol) en dimetil formamida (90 mL) y agua (10 mL). Se agregaron yoduro de sodio (1.7 g, 11.3 mmol) y azida de sodio (0.7 g, 11.3 mmol) secuencialmente. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente hasta que todo el sólido estuvo en solución. La solución fue calentada a 80°C durante 40 horas y luego enfriada a temperatura ambiente y diluida con agua (300 mL). La capa acuosa fue extraída con DCM y los extractos orgánicos combinados fueron secados (sulfato de magnesio), filtrados y concentrados bajo presión reducida. El residuo crudo fue recristalizado desde acetato de etilo e iso-hexano para generar el compuesto deseado (3.6 g, 78%). Se utilizó sin purificación posterior en la siguiente etapa.

10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.19 (s, 1 H), 8.18 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 7.45-7.36 (m, 4 H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.04 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.70 (dd, J = 9.9, 2.2 Hz, 1 H), 5.19-5.13 (m, 3 H), 3.48 (dd, J = 12.7, 8.1 Hz, 1 H), 3.26 (dd, J = 12.7, 3.8 Hz, 1 H), 0.89 (s, 9 H), 0.14 (s, 3 H), -0.11 (s, 3 H).

Preparación de formiato de (R)-5-(2-Amino-1-(tert-butildimetilsililoxy)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona



15 Se agregó paladio sobre carbono activado (0.4 g, 10% p/p) a una suspensión de (R)-5-(2-azido-1-(tert-butildimetilsililoxy)etil)-8-(benciloxi)quinolin-2(1H)-ona (2.05 g, 4.60 mmol) y formiato de amonio (2.87 g, 63 mmol) en metanol (50 mL). La mezcla de reacción fue calentada a 80°C durante 1 hora. Si después de este tiempo la reacción no había alcanzado su terminación, la mezcla de reacción fue filtrada a través de celita, lavando con metanol. La mezcla de reacción fue concentrada a aproximadamente 50 mL y luego se agregaron formiato de amonio (2.87 g, 63.0 mmol) y paladio sobre carbono activado (0.40 g, 10% p/p). La mezcla de reacción fue calentada a 80°C durante 20 minutos, y luego filtrada a través de celita, lavando con agua. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida. El sólido resultante fue lavado con agua, triturado con acetato de etilo y recolectado por filtración para generar el compuesto del título (1.32 g, 86%).

25  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8.34 (s, 1 H), 8.31-8.22 (m, 1 H), 7.03 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.98-6.90 (m, 1 H), 6.53 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 5.13 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 3.18 (s, 1 H), 2.84-2.73 (m, 2 H), 0.83 (s, 9 H), 0.06 (s, 3 H), -0.17 (s, 3 H).

Preparación de (R)-5-(2-Amino-1-(tert-butildimetilsililoxy)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona



30 A una suspensión enfriada con hielo de (R)-5-(2-azido-1-(tert-butildimetilsililoxy)etil)-8-(benciloxi)quinolin-2(1H)-ona (5.77 g, 12.8 mmol) y paladio sobre carbón activado (5.8 g, 10% p/p húmedo) en etanol (50 mL), se agregó 1,4-ciclohexadieno (12.0 mL, 126 mmol) gota a gota. Después de agitar a esta temperatura durante 30 minutos el refrigerante fue retirado y reemplazado con un baño de agua a 30°C. La reacción fue agitada a esta temperatura durante 1 hora. La suspensión fue filtrada y la torta de filtración fue lavada con etanol adicional. El filtrado fue evaporado bajo presión reducida hasta sequedad. El sólido resultante fue suspendido en acetonitrilo y agitado

durante 1 hora. La suspensión fue filtrada y el sólido resultante fue secado al aire bajo vacío para generar el compuesto del título. (2.90 g, 87%).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.43 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.68 (d, J = 10 Hz, 1 H), 5.14 (m, 1 H), 2.84-2.82 (m, 2 H), 0.96 (s, 9 H), 0.19 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H).

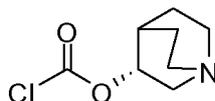
5 Preparación de (R)-5-(2-Amino-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona clorhidrato



10 Se disolvió formiato de (R)-5-(2-Amino-1-(tert-butildimetilsiloxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (0.23 g, 0.61 mmol) en ácido clorhídrico (5 mL, solución 4 M en dioxano) y metanol (5 mL). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas antes de concentrar al vacío. El residuo resultante fue lavado con acetato de etilo y secado en un horno al vacío durante 18 horas para generar el compuesto del título (0.15 g, 99%).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, MeOD):  $\delta$  7.71 (d, J = 9.8 Hz, 1 H), 6.57 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.31 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.02 (dd, J = 9.8, 6.5 Hz, 1 H), 4.58 (dd, J = 9.6, 3.5 Hz, 1 H), 2.47-2.31 (m, 2 H).

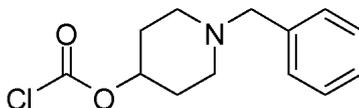
Preparación de (R)-quinuclidin-3-ilo carbonocloridato clorhidrato



15 A una solución en agitación de (R)-3-quinuclidinol (2.5 g, 19.66 mmol) en acetonitrilo (200 mL), se agregó cloroformiato de triclorometilo (3.06 mL, 25.57 mmol) gota a gota a 0°C y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas antes de concentrar al vacío para generar el compuesto del título. (4.39 g, 98%).

20  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.29 (s, 1 H), 4.05-3.95 (m, 1 H), 3.43 (t, J = 10.78 Hz, 1 H), 3.12 (m, 3 H), 3.10-2.95 (m, 1 H), 2.79 (d, J = 13.27 Hz, 1 H), 2.12-2.02 (m, 1 H), 1.98 (m, J = 3.36 Hz, 1 H), 1.89-1.78 (m, 1 H), 1.75-1.59 (m, 2 H).

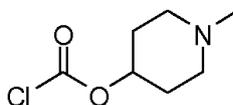
Preparación de 1-Bencilpiperidin-4-ilo carbonocloridato clorhidrato



25 El compuesto del título fue preparado como se describió más arriba para carbonocloridato de (R)-quinuclidin-3-ilo para generar el compuesto del título (0.6 g, 99%) el cual fue usado sin purificación adicional.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.33 (s, 1 H), 7.60 (d, J = 13.85 Hz, 2 H), 7.47-7.44 (m, 3 H), 4.27 (dd, J = 16.57, 5.30 Hz, 2 H), 3.66-3.56 (m, 1 H), 3.28 (d, J = 12.34 Hz, 1 H), 3.12 (s, 2 H), 2.91 (q, J = 11.35 Hz, 1 H), 1.94 (d, J = 13.65 Hz, 2 H), 1.77-1.62 (m, 2 H).

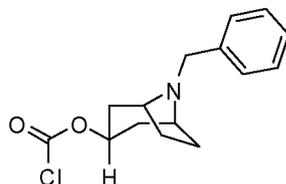
Preparación de carbonocloridato de 1-Metilpiperidin-4-ilo clorhidrato



30 El compuesto del título fue preparado como se describió más arriba para carbonocloridato de (R)-quinuclidin-3-ilo para generar el compuesto del título (0.42 g, 90%) el cual fue usado sin purificación adicional.

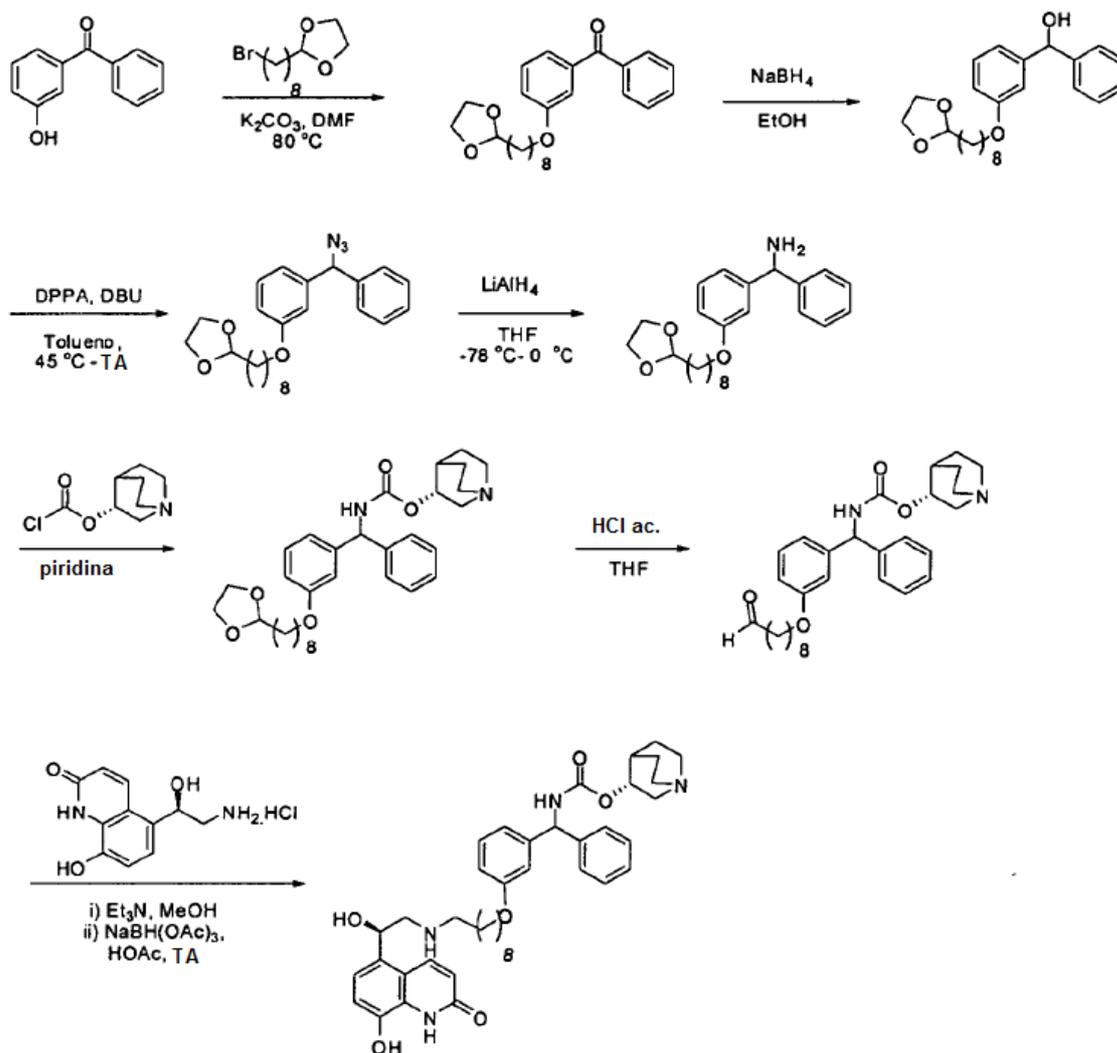
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.63 (s, 1 H); 3.93-3.89 (m, 1 H), 3.36-3.27 (m, 1 H), 3.19-3.04 (m, 2 H), 2.97-2.86 (m, 1 H), 2.70-2.63 (m, 3 H), 2.00-1.85 (m, 2 H), 1.76-1.61 (m, 2 H).

Preparación de carbonocloridato de 8-Bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilo clorhidrato



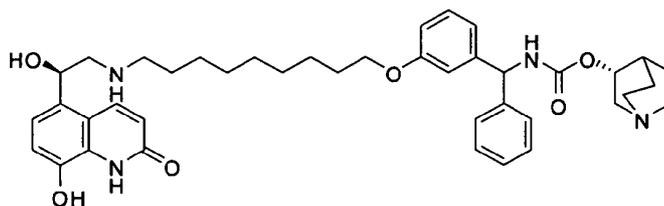
5 El compuesto del título fue preparado como se describió más arriba para carbonocloridato de (R)-quinuclidin-3-ilo para generar el compuesto del título (0.31 g, 84%) el cual fue usado sin purificación adicional.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.68 (s, 2 H), 7.47 (s, 3 H), 4.13 (d,  $J = 6.31$  Hz, 1 H), 3.99-3.90 (m, 2 H), 3.72 (s, 2 H), 2.27 (s, 2 H), 1.88 (t,  $J = 11.52$  Hz, 6 H).

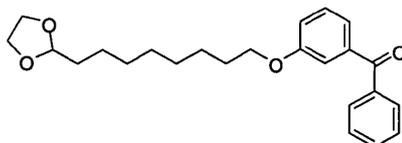


10 Ejemplo 1

(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)(fenil)-metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 1)



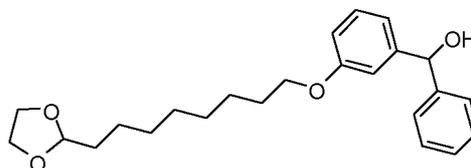
Etapa 1; (3-(8-(1,3-Dioxolan-2-il)octiloxi)fenil)(fenil)metanona



5 Se agregó 2-(8-Bromooctil)-1,3-dioxolano (3.89 g, 14.69 mmol) a una mezcla de 3-hidroxiacetofenona (3 g, 15.13 mmol) y carbonato de potasio (4.17 g, 30.21 mmol) en dimetil formamida (50 mL). La mezcla de reacción fue agitada a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, solución acuosa saturada de cloruro de amonio y secados (sulfato de sodio), filtrados y concentrados bajo presión reducida. El materia crudo fue purificado por cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con acetato de etilo 0-100% en iso-hexano para generar el compuesto del título (4.73 g, 84%).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.74 (d, J = 7.53 Hz, 2 H), 7.69-7.66 (m, 1 H), 7.60-7.53 (m, 2 H), 7.46-7.43 (m, 1 H), 7.28-7.20 (m, 3 H), 4.77-4.71 (m, 1 H), 4.04-3.97 (m, 2 H), 3.90-3.80 (m, 2 H), 3.79-3.69 (m, 2 H), 1.77-1.66 (m, 2 H), 1.57-1.50 (m, 2 H), 1.54-1.15 (m, 10 H).

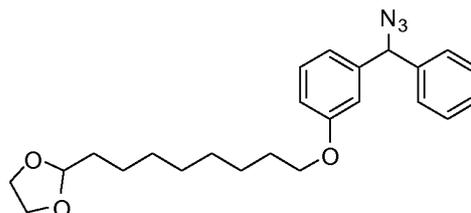
Etapa 2; (3-(8-(1,3-Dioxolan-2-il)octiloxi)fenil)(fenil)metanol



15 A una solución de (3-(8-(1,3-dioxolan-2-il)octiloxi)fenil)(fenil)-metanona (4.73 g, 12.35 mmol) en etanol (100 mL) se agregó borohidruro de sodio a 0°C (1.88 g, 49.42 mmol) porción a porción. El refrigerante fue retirado y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción fue detenida con agua (30 mL) a 0°C y luego concentrada bajo presión reducida. El material crudo fue disuelto en DCM y lavado con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, secado (sulfato de sodio), filtrado y concentrado bajo presión reducida para generar el compuesto del título (4.33 g, 91%).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.37 (d, J = 1.27 Hz, 2 H), 7.32-7.28 (m, 2 H), 7.23-7.16 (m, 2 H), 6.96-6.90 (m, 2 H), 6.75 (dd, J = 8.11, 2.58 Hz, 1 H), 5.85 (d, J = 4.08 Hz, 1 H), 5.65 (d, J = 4.05 Hz, 1 H), 4.79-4.73 (m, 1 H), 3.93-3.80 (m, 4 H), 3.79-3.70 (m, 2 H), 1.73-1.62 (m, 2 H), 1.59-1.51 (m, 2 H), 1.73-0.95 (m, 10 H).

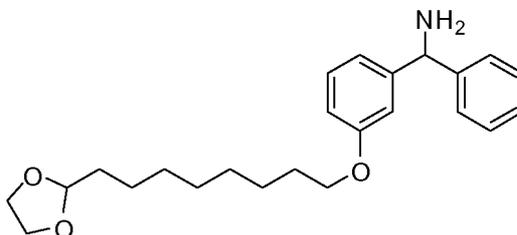
25 Etapa 3; 2-(8-(3-(Azido(fenil)metil)fenoxi)octil)-1,3-dioxolano



30 A una solución en agitación de (3-(8-(1,3-dioxolan-2-il)octiloxi)fenil)-(fenil)metanol (1.63 g, 4.24 mmol) en tolueno (10 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregaron difenilfosforil azida (1.10 mL, 5.10 mmol) y DBU (0.77 mL, 5.11 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a 45°C durante 3 horas y luego a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida. El material crudo fue purificado por cromatografía en sílica gel eluyendo con acetato de etilo 0-100% en iso-hexano para generar el compuesto del título impuro (1.11 g,

64%). Este material fue utilizado directamente en la siguiente etapa.

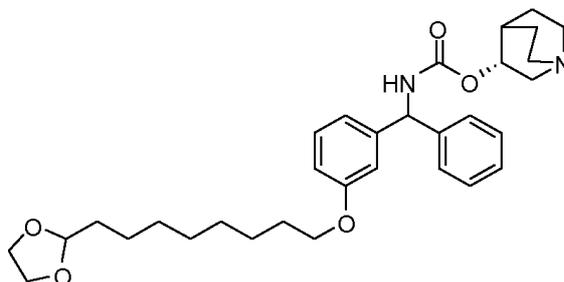
Etapa 4; (3-(8-(1,3-Dioxolan-2-il)octiloxi)fenil)(fenil)metanamina



5 A una solución en agitación de 2-(8-(3-(azido(fenil)metil)fenoxi)octil)-1,3-dioxolano (1.11 g, 2.71 mmol) en THF (15 mL) a  $-78^{\circ}\text{C}$  bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó gota a gota una solución de hidruro de aluminio y litio (2.0 M en THF, 2.8 mL, 5.60 mmol). Después de agitar la reacción a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora la mezcla de reacción fue calentada hasta  $0^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora. La mezcla de reacción fue detenida con agua (304 mL), hidróxido de sodio 2M (304 mL) y agua (304 mL x 3). Se agregaron sulfato de magnesio anhidro y acetato de etilo y la mezcla de reacción se filtró y concentró bajo presión reducida. El material crudo fue purificado por cromatografía de columna eluyendo con iso-hexano al 100% hasta 100% de DCM a 25:1 DCM:metanol (0.63 g, 39% basado en (3-(8-(1,3-dioxolan-2-il)octiloxi)fenil)(fenil)metanol).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.39-7.18 (m, 6 H), 7.00-6.91 (m, 2 H), 6.76-6.73 (m, 1H), 5.17 (s, 1 H), 4.84 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.00-3.83 (m, 6 H), 1.79-1.53 (m, 8 H), 1.43-1.33 (m, 8 H).

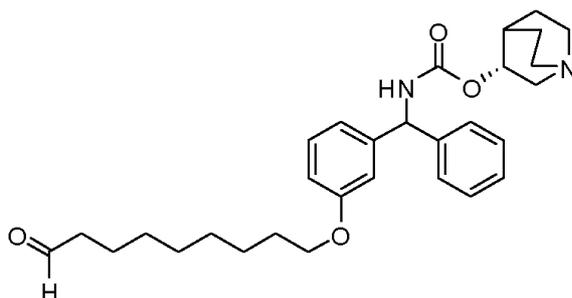
Etapa 5; (3-(8-(1,3-dioxolan-2-il)octiloxi)-fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo



15 A una solución en agitación de (3-(8-(1,3-dioxolan-2-il)octiloxi)fenil)-(fenil)-metanamina (0.62 g, 1.62 mmol) en piridina (10 mL) a  $0^{\circ}\text{C}$ , se agregó (R)-quinuclidin-3-ilo carbonocloridato (0.48 g, 2.1 mmol). La reacción fue agitada a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora y luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos combinados fueron lavados con salmuera, secados (sulfato de sodio), filtrados y concentrados bajo presión reducida. El material crudo fue purificado por cromatografía sobre un cartucho KP-NH Biotage eluyendo con metanol de 0-20% en acetato de etilo, para generar el compuesto del título (0.67 g, 78%).

20  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.41-7.18 (m, 6 H), 6.87-6.74 (m, 3 H), 5.96-5.82 (br m, 1 H), 5.32 (br s, 1 H), 4.86-4.82 (m, 1 H), 4.76-4.69 (m, 1 H), 4.01-3.81 (m, 6 H), 3.20 (br s, 1 H), 2.96-2.60 (m, 5 H), 2.00 (br s, 1 H), 1.79-1.19 (m, 17 H).

Etapa 6; (3-(9-oxononiloxi)fenil)(fenil)-metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo

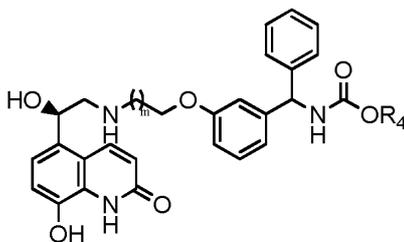


5 A una solución en agitación de (3-(8-(1,3-dioxolan-2-il)octiloxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (0.66 g, 1.23 mmol) en THF (10 mL) se agregó ácido clorhídrico 2M (20 mL). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se agregó carbonato de potasio acuoso al 10% y la mezcla se extrajo con DCM (x 3). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados y vertidos a través de un cartucho hidrófobo y concentrados bajo presión reducida para generar el compuesto del título (0.64 g, rendimiento cuantitativo). El material fue usado directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 7; (3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)-(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo

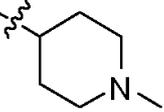
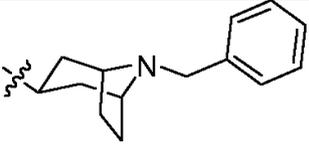
10 A una suspensión de (R)-5-(2-amino-1-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)-(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (0.17 g, 0.66 mmol) en metanol (2.5 mL), se agregó trietilamina (0.18 mL, 1.32 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue agregada entonces con una solución de (3-(9-oxononiloxi)fenil)(fenil)-metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (0.33 g, 0.66 mmol) en metanol (2.5 mL) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción fue agregada con triacetoxiborohidruro de sodio (0.26 g, 1.23 mmol) seguida por ácido acético (0.15 mL, 2.64 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó agua y la mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida. El material crudo fue purificado por HPLC preparativa en fase reversa para generar el compuesto del título (0.041 g, 9%).

Los siguientes compuestos fueron preparados utilizando el procedimiento descrito para la preparación del compuesto 1:



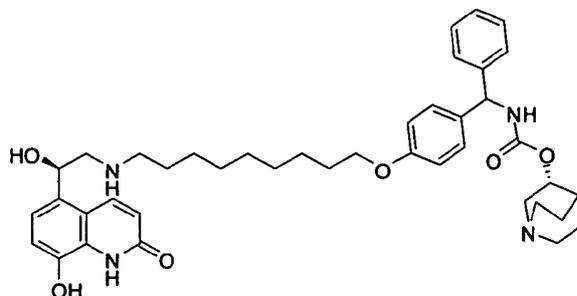
20

Compuesto	R <sub>4</sub>	m
2		7
3		6
4		5
5		4
6		8

Compuesto	R <sub>4</sub>	m
7		8
8		8

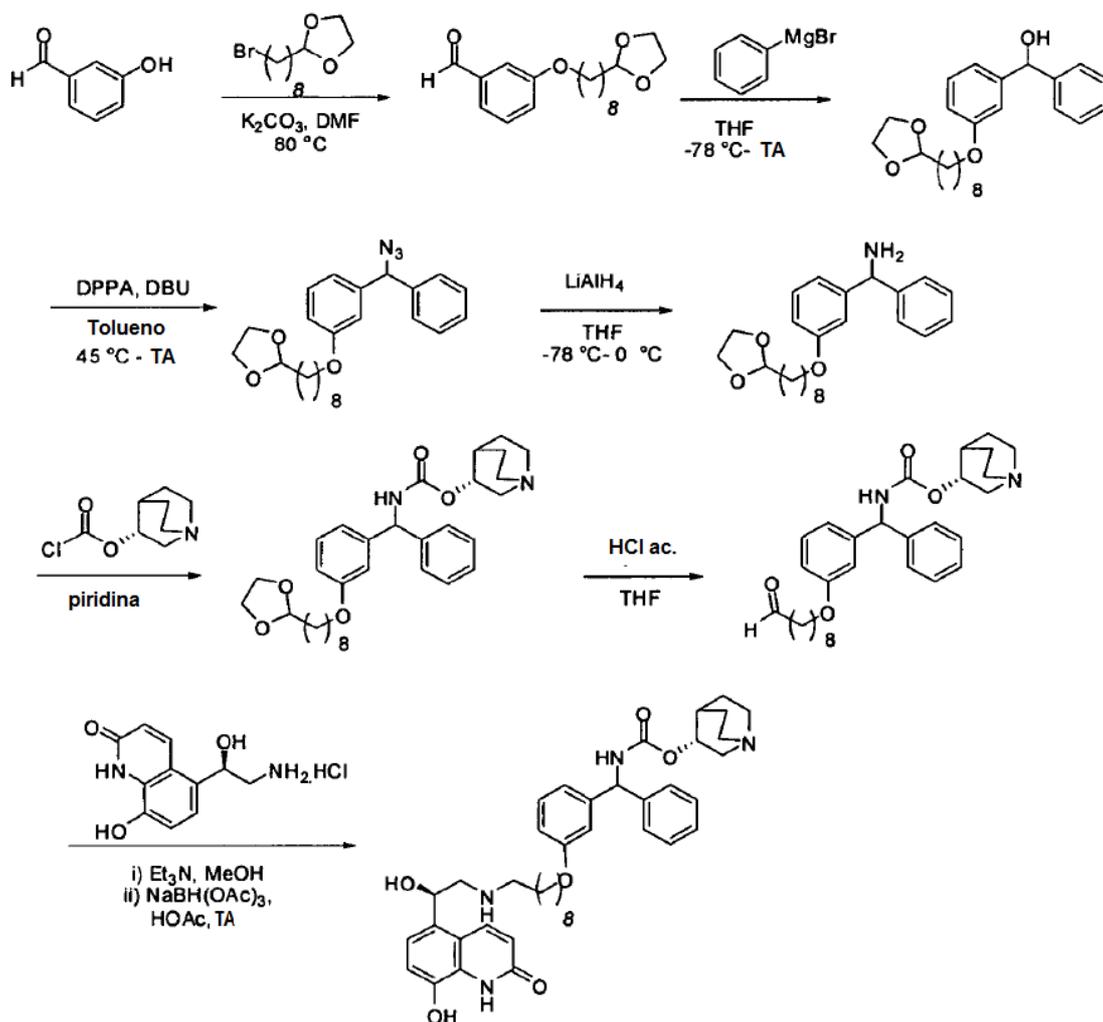
## Ejemplo 9

(4-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)(fenil)-metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 9)



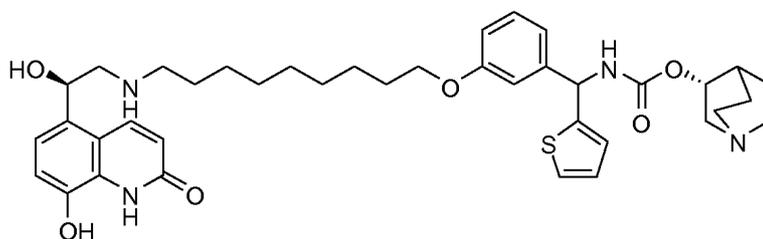
5

El compuesto del título fue preparado con el Ejemplo 1 con 4-hidroxibenzofenona reemplazando 3-hidroxibenzofenona en la Etapa 1. Las etapas adicionales requeridas para hacer el compuesto objetivo se describen en la preparación del Ejemplo 1.



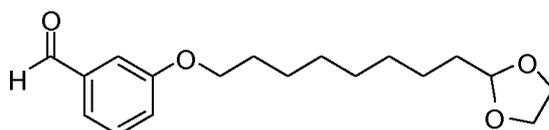
Ejemplo 10

(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)(tiofen-2-il)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 10)



5

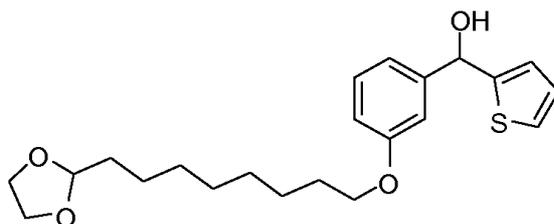
Etapas 1; 3-(8-(1,3-Dioxolan-2-il)octiloxi)benzaldehído



A una solución en agitación de 2-(8-bromooctil)-1,3-dioxolano (5 g, 18.85 mmol) en dimetil formamida (100 mL) se agregó 3-hidroxibenzaldehído (2.37 g, 19.42 mmol) y carbonato de potasio (5.37 g, 38.83 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y salmuera, secados (sulfato de sodio), filtrado y concentrado bajo presión reducida. El material crudo fue purificado por cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con acetato de etilo 0-100% en iso-hexano para generar el compuesto del título (4.66 g, 78%).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.97 (s, 1 H); 7.46-7.40 (m, 2 H); 7.38 (d, J = 2.59 Hz, 1 H); 7.20-7.14 (m, 1 H); 4.84 (t, J = 4.82 Hz, 1 H); 4.05-3.93 (m, 4 H); 3.89-3.81 (m, 2 H); 1.85-1.74 (m, 2 H); 1.55-1.27 (m, 12 H).

10 Etapa 2; (3-(8-(1,3-Dioxolan-2-il)octiloxi)fenil)(tiofen-2-il)metanol

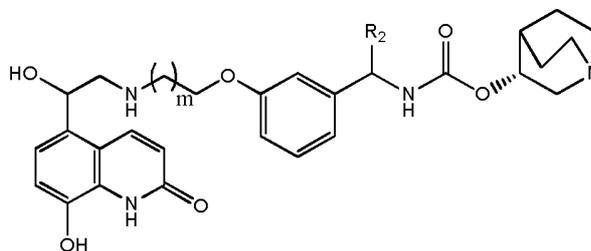


A una solución en agitación de 3-(8-(1,3-dioxolan-2-il)octiloxi)benzaldehído (1.0 g, 3.25 mmol) en THF (30 mL) a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó una solución de bromuro de 2-tienilmagnesio (1M en THF, 4.23 mL, 4.23 mmol) a lo largo de 10 minutos. Después de agitar a -78°C durante 1 hora la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La reacción fue detenida con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y extraída con acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, secados (sulfato de magnesio), filtrados y concentrados bajo presión reducida. El material crudo fue purificado por cromatografía en sílica gel eluyendo con acetato de etilo 0-50% en iso-hexano para generar el compuesto del título (1.12 g, 87%).

20  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.29-7.22 (m, 2 H), 7.05-6.95 (m, 2 H), 6.96-6.92 (m, 1 H), 6.89 (dt, J = 3.58, 1.09 Hz, 1 H), 6.85-6.81 (m, 1 H), 6.02 (s, 1 H), 4.83 (t, J = 4.83 Hz, 1 H), 4.06-3.89 (m, 4 H), 3.89-3.81 (m, 2 H), 2.47 (s, 1 H), 1.81-1.69 (m, 2 H), 1.70-1.58 (m, 2 H), 1.49-1.21 (m, 10 H).

25 El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 1 con (3-(8-(1,3-dioxolan-2-il)octiloxi)fenil)(tiofen-2-il)metanol en reemplazo de (3-(8-(1,3-dioxolan-2-il)octiloxi)fenil)(fenil)metanol en la Etapa 3. La etapas adicionales requeridas para preparar el compuesto objetivo están descritas en la preparación del Ejemplo 1.

Los siguientes compuestos fueron preparados utilizando la metodología descrita para la preparación del compuesto 10 utilizando el reactivo de Grignard apropiado para introducir bromoacetales adecuados para generar longitudes de cadena alternas (m)



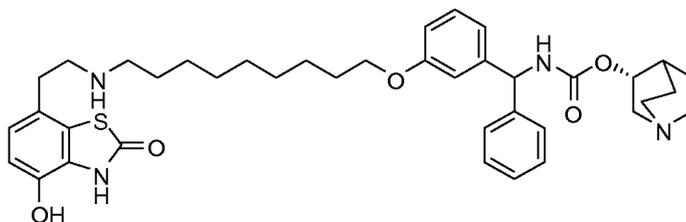
30

Compuesto	R <sub>2</sub>	m
11	4-bifenilo	8
12	naftilo	8
13	3-bifenilo	8

Compuesto	R <sub>2</sub>	m
14	2-piridinilo	8
15	3,5-difluorofenilo	8
16	3,4,5-trifluorofenilo	8
17	2-metilfenilo	8
18	3-metilfenilo	8
19	4-metilfenilo	8
20	4-fluorofenilo	8
1B	3-fluorofenilo	8
2B	3-clorofenilo	8
1C	ciclohexilo	8
2C	2-tienilo	5
3C	3-tienilo	5

## Ejemplo 21

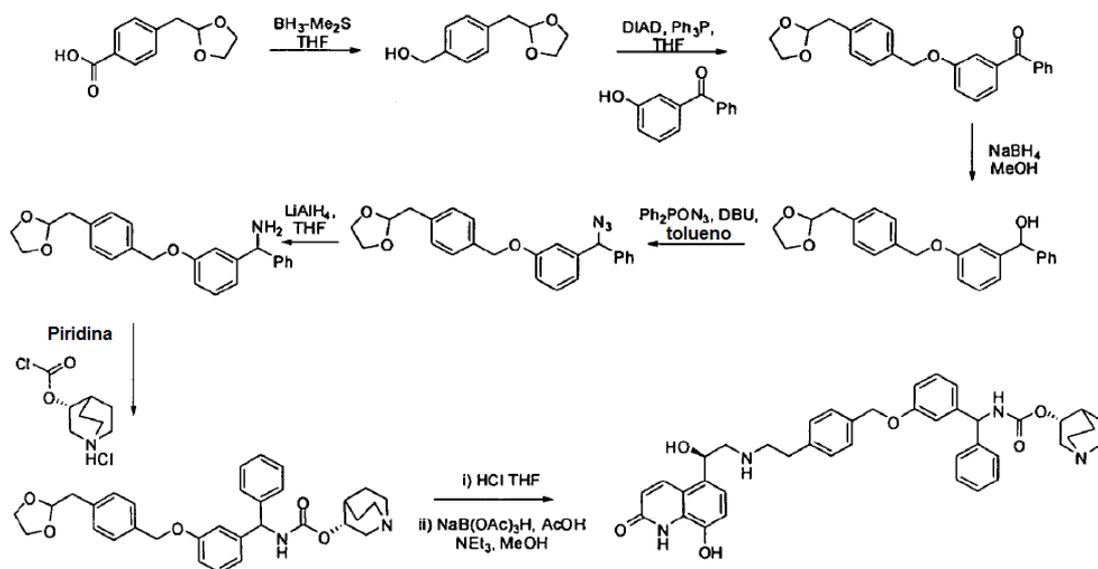
(3-(9-(2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etilamino)noniloxi)fenil)-(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 21)



5

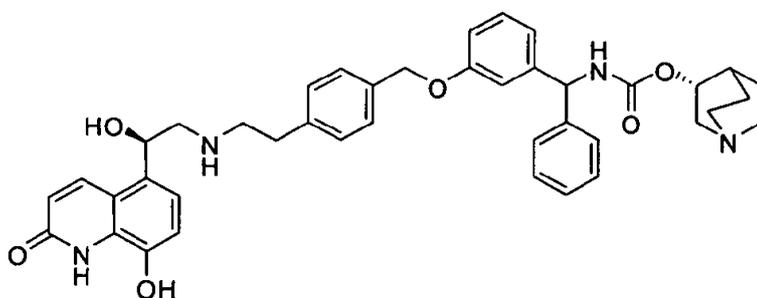
La preparación del compuesto 21 requiere 7-(2-aminoetil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona bromhidrato (preparada como se describe en Organic Process Research & Development 2004, 8, 628-642) reemplazando (R)-5-(2-amino-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona clorhidrato en el Ejemplo 1 Etapa 7. Las etapas adicionales requeridas para hacer el compuesto del título están descritas en el Ejemplo 1.

## Esquema para el Ejemplo 22

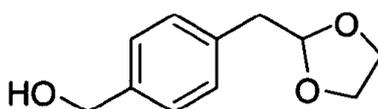


## Ejemplo 22

5 (3-(4-(2-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)enciloxi)fenil)(fenil)-metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 22)



## Etapa 1; 4-((1,3-Dioxolan-2-il)metil)fenil)metanol

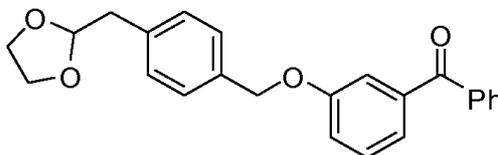


10 A una solución enfriada ( $0^\circ\text{C}$ ) de ácido 4-((1,3-dioxolan-2-il)metil)benzoico (1.02 g, 4.92 mmol) en THF anhidro (63.5 mL), se agregó gota a gota una solución de complejo borano dimetilsulfuro (2.0 M en THF, 12.29 mL, 24.59 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a esta temperatura durante 5 minutos y luego se retiró el refrigerante. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas, la mezcla de reacción fue enfriada a  $0^\circ\text{C}$  y se agregó metanol (1 mL). La mezcla de reacción fue diluida con agua e hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado y luego extraída con acetato de etilo (x 2). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, secados (sulfato de magnesio), filtrados y concentrados bajo presión reducida. El material crudo fue purificado por cromatografía en sílica gel eluyendo con acetato de etilo 0-50% en iso-hexano para generar el compuesto del título (0.936 g, 98%).

15

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.29 (m, 4 H), 5.08-5.02 (m, 1 H), 4.67 (d,  $J = 5.97$  Hz, 2 H), 4.00-3.78 (m, 4 H), 2.97 (d,  $J = 4.82$  Hz, 2 H), 1.61-1.58 (m, 1H).

Etapas 2; (3-(4-((1,3-Dioxolan-2-il)metil)benciloxi)fenil)-(fenil)metanona



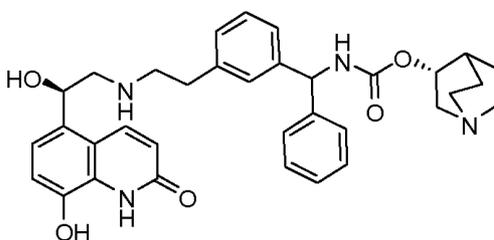
- 5 A una solución enfriada ( $0^\circ\text{C}$ ) de 4-((1,3-dioxolan-2-il)metil)fenil)metanol (0.45 g, 2.317 mmol), 3-hidroxibenzofenona (0.551 g, 2.78 mmol) y trifetilfosfina (0.729 g, 2.78 mmol) en THF anhidro, se agregó gota a gota di-iso-propilazodicarboxilato (1.027 mL, 2.78 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó hasta temperatura durante 16 horas. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo y lavada con carbonato de potasio acuoso al 10%, salmuera y secada (sulfato de magnesio). La suspensión fue filtrada y concentrada bajo presión reducida. El material crudo fue purificado por cromatografía de sílica gel eluyendo con 100% de iso-hexano hasta 25% de acetato de etilo en iso-hexano para generar el compuesto del título (1.022 g, >100%).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.82-7.76 (m, 2 H), 7.63-7.55 (m, 1 H), 7.51-7.16 (m, 10 H), 5.11-5.05 (m, 3 H), 3.98-3.92 (m, 2 H), 3.87-3.82 (m, 2 H), 2.98 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2 H).

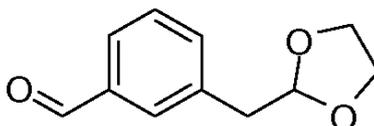
- 15 El compuesto del título fue preparado como se describe en el Ejemplo 1 con (3-(4-((1,3-Dioxolan-2-il)metil)benciloxi)fenil)-(fenil)metanona reemplazando (3-(8-(1,3-Dioxolan-2-il)octiloxi)fenil)-(fenil)metanona en la Etapa 2. Las etapas adicionales requeridas para hacer el compuesto objetivo están descritas en el Ejemplo 1.

Ejemplo 23

- 20 (3-(2-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)fenil)-(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 23)



Etapas 1; 3-((1,3-Dioxolan-2-il)metil)benzaldehído



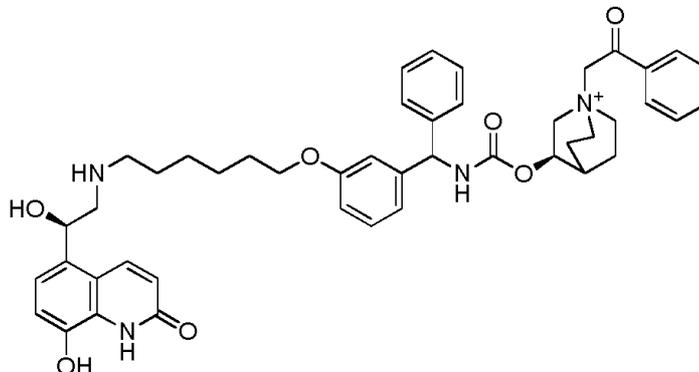
- 25 A una solución de 3-((1,3-dioxolan-2-il)metil)fenil)metanol (preparada como en el Ejemplo 22, Etapa 1 con ácido 3-((1,3-dioxolan-2-il)metil)benzoico reemplazando el ácido 4-((1,3-dioxolan-2-il)metil)benzoico; 0.47 g, 2.42 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL), se agregó óxido de manganeso (IV) (2.35 g). La suspensión resultante fue calentada a  $100^\circ\text{C}$  durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y la suspensión se filtró a través de un lecho de celita. El lecho de celita fue lavado con acetato de etilo y el filtrado fue evaporado a presión reducida para generar el compuesto del título (0.352 g, 76%).

- 30  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.01 (s, 1 H), 7.79-7.74 (m, 2 H), 7.56 (dt,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1 H), 7.51-7.43 (m, 1 H), 5.13-5.08 (m, 1 H), 3.96-3.81 (m, 4 H), 3.06 (d,  $J = 4.6$  Hz, 2 H).

El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 2 con 3-((1,3-dioxolan-2-il)metil)benzaldehído en reemplazo de 3-(8-(1,3-dioxolan-2-il)octiloxi)benzaldehído en la Etapa 2. Las etapas requeridas para preparar el compuesto objetivo están descritas en el Ejemplo 1.

## Ejemplo 24

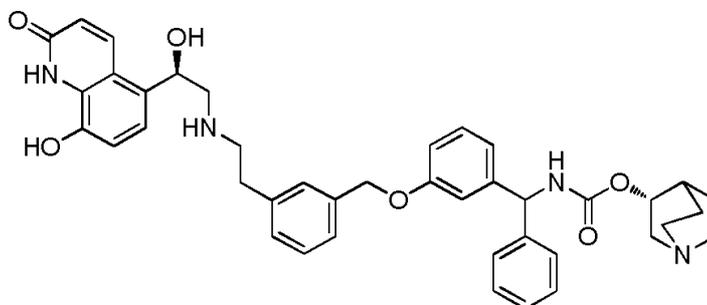
(3R)-3-(((3-(((6-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)(fenil)metil)-carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io



- 5 A una solución de (3-(6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexil)oxi)-fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (Ejemplo 4, 0.02 g, 0.03 mmol) en metanol (0.5 mL) se agregó una solución de 2-bromoacetofenona (0.007 g, 0.04 mmol) en metanol (0.5 mL). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó 2-bromoacetofenona (0.007 g, 0.04 mmol) adicional y la reacción continuo durante 15 minutos. El solvente fue evaporado a presión reducida. El residuo fue purificado por HPLC preparativa en fase reversa para generar el compuesto del título (0.010 g, 43%).
- 10

## Ejemplo 25

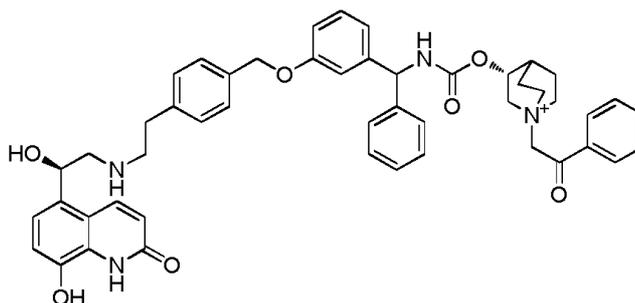
(3-(3-(2-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)bencil)oxi)fenil)(fenil)-metilcarbamato formiato de (R)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 3B)



- 15 El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 22 con ácido 3-((1,3-dioxolan-2-il)metil)benzoico en reemplazo de ácido 4-((1,3-dioxolan-2-il)metil)benzoico en la Etapa 1. La etapas adicionales requeridas para preparar el compuesto objetivo están descritas en la preparación del Ejemplo 1.

## Ejemplo 26

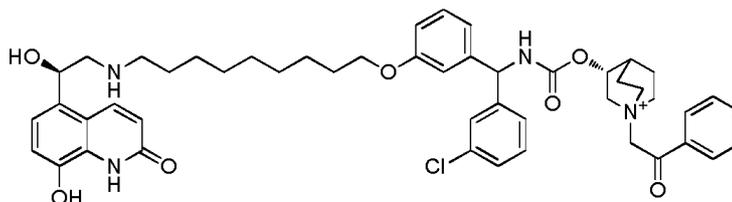
- 20 (3R)-3-(((3-(((4-(2-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)bencil)oxi)fenil)(fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io (compuesto 4B)



El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 24 con (3-(4-(2-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)benciloxi)fenil)(fenil)-metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (Ejemplo 22) en reemplazo de (3-(6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)-fenil)(fenil)-metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo.

## 5 Ejemplo 27

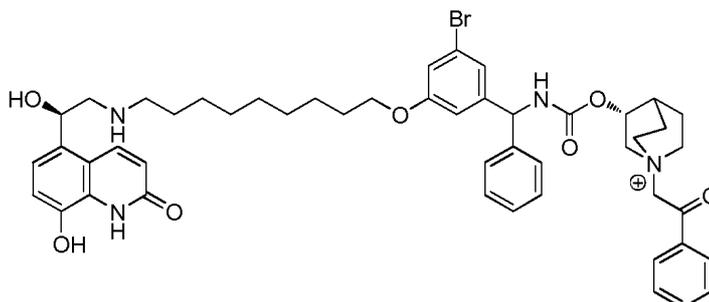
(3R)-3-(((3-clorofenil)(3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)metil)-carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-ilo (compuesto 5B)



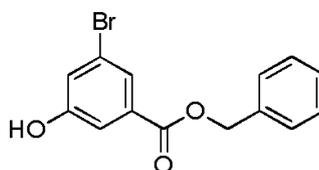
10 El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 24 con (3-clorofenil)(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)nonil)oxi)fenil)-metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (Ejemplo 26) en reemplazo de (3-(6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)-fenil)(fenil)-metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo.

## Ejemplo 28

15 (3R)-3-(((3-bromo-5-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)(fenil)metil)-carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-ilo (compuesto 6B)



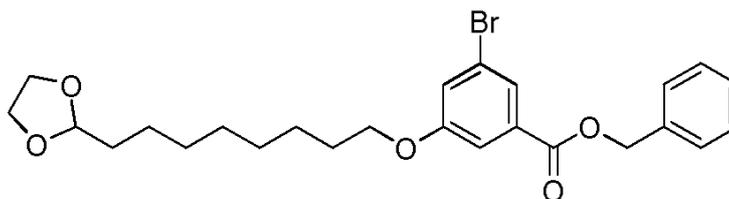
Etapas 1; 3-bromo-5-hidroxibenzoato de bencilo



20 A una solución en agitación de ácido 3-bromo-5-hidroxibenzoico (2 g, 9.22 mmol) en dimetil formamida (50 mL) se agregó carbonato de potasio (1.27 g, 9.21 mmol) y se agitó a 0°C durante 20 minutos. Se agregó bromuro de bencilo (1.1 mL, 9.25 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, secados (sulfato de magnesio), filtrados y concentrados bajo presión reducida para generar el compuesto del título (2.85 g, rendimiento cuantitativo).

25  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.75-7.72 (m, 1 H); 7.51-7.48 (m, 1 H); 7.45-7.34 (m, 5 H); 7.24-7.21 (m, 1 H); 5.34 (s, 2 H)

Etapas 2; 3-((8-(1,3-dioxolan-2-il)octil)oxi)-5-bromobenzoato de bencilo



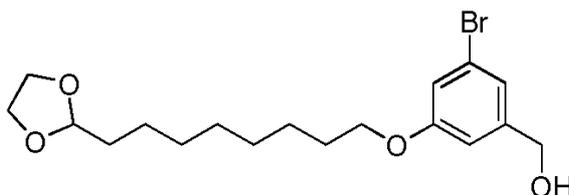
5

A una solución en agitación de 3-bromo-5-hidroxibenzoato de bencilo (2.85 g, 9.22 mmol) en dimetil formamida (50 mL) se agregó 2-(8-bromooctil)-1,3-dioxolano (2.44 g, 9.21 mmol) y carbonato de potasio (1.91 g, 13.8 mmol) y se agitó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, diluida con agua y extraída con acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, secados (sulfato de magnesio), filtrados y concentrados bajo presión reducida. El material crudo fue purificado por cromatografía en sílica gel eluyendo con acetato de etilo 0-7% en iso-hexano para generar el compuesto del título (2.94 g, 65%).

10

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.76-7.75 (m, 1 H); 7.51-7.50 (m, 1 H); 7.45-7.34 (m, 5 H); 7.23-7.22 (m, 1 H); 5.35 (s, 2 H); 4.84 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1 H); 4.00-3.94 (m, 4 H); 3.86-3.83 (m, 2 H); 1.80-1.73 (m, 2 H); 1.68-1.63 (m, 2 H); 1.44-1.22 (m, 10 H).

Etapa 3; 3-((8-(1,3-Dioxolan-2-il)octil)oxi)-5-bromofenil)metanol



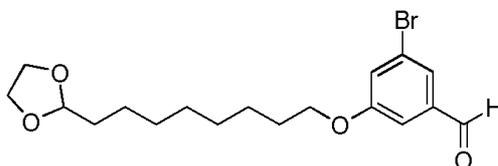
15

A una solución de 3-((8-(1,3-dioxolan-2-il)octil)oxi)-5-bromobenzoato de bencilo en tetrahidrofurano (30 mL) a -78°C se agregó una solución de hidruro de aluminio y litio en THF (2.0 M, 3.3 mL, 6.60 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante 4 horas, luego detenida con agua (0.25 mL), hidróxido de sodio 2 M (0.25 mL) y agua (0.75 mL). El refrigerante fue retirado y se agregó acetato de etilo y sulfato de magnesio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La suspensión fue filtrada, lavada con acetato de etilo y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El material crudo fue purificado por cromatografía en sílica gel eluyendo con acetato de etilo 0-17% en iso-hexano para generar el compuesto del título en una relación 10:7 de producto a material de partida (1.69 g, 73%).

20

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.08 (s, 1 H); 6.97-6.96 (m, 1 H); 6.84 (m, 1 H); 4.84 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1 H); 4.66-4.63 (m, 2 H); 3.99-3.89 (m, 4 H); 3.84-3.81 (m, 2 H); 1.79-1.74 (m, 2 H); 1.66-1.63 (m, 2 H); 1.45-1.42 (m, 10 H).

Etapa 4; 3-((8-(1,3-Dioxolan-2-il)octil)oxi)-5-bromobenzaldehído



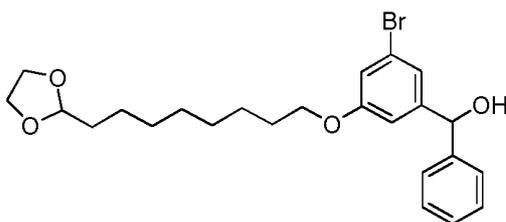
25

A una solución en agitación de 3-((8-(1,3-dioxolan-2-il)octil)oxi)-5-bromofenil)metanol (1.69 g, 4.36 mmol) en 1,4 dioxano (25 mL) se agregó óxido de magnesio (IV) (1.90 g, 21.9 mmol). La mezcla de reacción fue calentada a 100°C durante 16 horas. La suspensión fue filtrada, lavada con acetato de etilo y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para generar el compuesto del título (1.25 g, 74%).

30

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.89 (s, 1 H); 7.56 (m, 1 H); 7.31 (m, 2 H); 4.85 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1 H); 4.10-3.95 (m, 4 H); 3.86-3.83 (m, 2 H); 1.82-1.75 (m, 2 H); 1.69-1.63 (m, 2 H); 1.45-1.34 (m, 10 H).

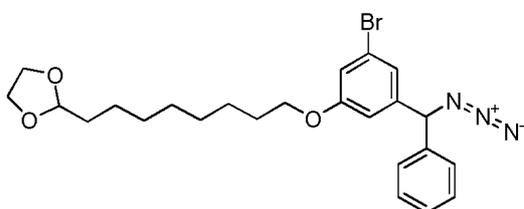
Etapa 5; 3-((8-(1,3-Dioxolan-2-il)octil)oxi)-5-bromofenil)(fenil)metanol



El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 10 Etapa 2 con 3-((8-(1,3-dioxolan-2-yl)octil)oxi)-5-bromobenzaldehído y bromuro de fenilmagnesio en reemplazo de 3-(8-(1,3-dioxolan-2-yl)octil)oxi)benzaldehído y bromuro de 2-tienilmagnesio respectivamente.

- 5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.38-7.27 (m, 5 H); 7.10 (d,  $J = 1.52$  Hz, 1 H); 6.95-6.91 (m, 1 H); 6.87 (s, 1 H); 5.74 (d,  $J = 3.46$  Hz, 1 H); 4.84 (t,  $J = 4.83$  Hz, 1 H); 3.99-3.93 (m, 2 H); 3.90 (t,  $J = 6.48$  Hz, 2 H); 3.87-3.81 (m, 2 H); 2.28 (d,  $J = 4.43$  Hz, 1 H); 1.78-1.60 (m, 4 H); 1.37 (d,  $J = 34.79$  Hz, 10 H).

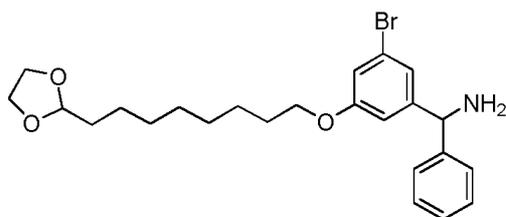
Etapa 6; 2-(8-(3-(Azido(fenil)metil)-5-bromofenoxi)octil)-1,3-dioxolano



- 10 El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 1 Etapa 3 con (3-((8-(1,3-dioxolan-2-yl)octil)oxi)-5-bromofenil)(fenil)metanol en reemplazo de (3-(8-(1,3-dioxolan-2-yl)octil)oxi)fenil)(fenil)metanol.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.40-7.19 (m, 5 H); 7.11-6.91 (m, 1 H); 6.97-6.95 (m, 1 H); 6.78 (s, 1 H); 5.61 (s, 1 H); 4.84 (t,  $J = 4.83$  Hz, 1 H); 3.98-3.93 (m, 2 H); 3.92-3.86 (m, 2 H); 3.88-3.82 (m, 2 H); 1.79-1.61 (m, 4 H); 1.53-1.25 (m, 10 H).

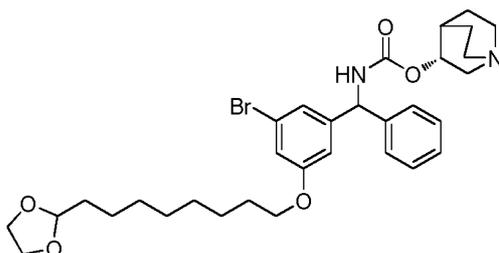
- 15 Etapa 7; (3-((8-(1,3-Dioxolan-2-yl)octil)oxi)-5-bromofenil)(fenil)metanamina



- 20 A una reacción en agitación de 2-(8-(3-(Azido(fenil)metil)-5-bromofenoxi)octil)-1,3-dioxolano (1.19 g, 2.45 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) y agua (0.3 mL) se agregó trifenilfosfina (0.71 g, 2.69 mmol). La mezcla de reacción fue calentada a  $60^\circ\text{C}$  durante 16 horas. La mezcla de reacción fue enfriada, concentrada y purificada por cromatografía en sílica gel eluyendo con acetato de etilo 0-100% en iso-hexano para generar el compuesto del título impuro en forma de un aceite incoloro (0.77 g, 68%).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.38-7.29 (m, 5 H); 7.11 (t,  $J = 1.55$  Hz, 1 H); 6.94-6.84 (m, 2 H); 5.12 (s, 1 H); 4.84 (t,  $J = 4.83$  Hz, 1 H); 3.99-3.94 (m, 2 H); 3.93-3.81 (m, 4 H); 1.77-1.60 (m, 4 H); 1.48-1.28 (m, 10 H).

Etapa 8; ((3-((8-(1,3-dioxolan-2-yl)octil)oxi)-5-bromofenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo

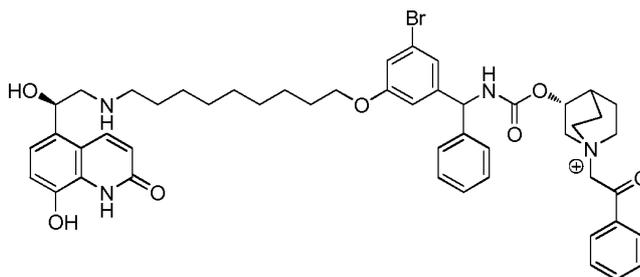


El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 1, Etapa 5 con (3-((8-(1,3-dioxolan-2-il)octil)oxi)5-bromofenil)(fenil)-metanamina en reemplazo de (3-(8-(1,3-dioxolan-2-il)octil)oxi)fenil)(fenil)-metanamina.

5 Etapa 9; ((3-bromo-5-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)-(fenil)metil) carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo

El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 1 Etapa 6 y 7 con ((3-((8-(1,3-dioxolan-2-il)octil)oxi)5-bromofenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo en reemplazo de (3-(8-(1,3-dioxolan-2-il)octil)oxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo en la Etapa 6 y ((3-bromo5-((9-oxononil)oxi)fenil)(fenil)-metil)carbamato en reemplazo de (3-(9-oxononil)oxi)-fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo en la Etapa 7.

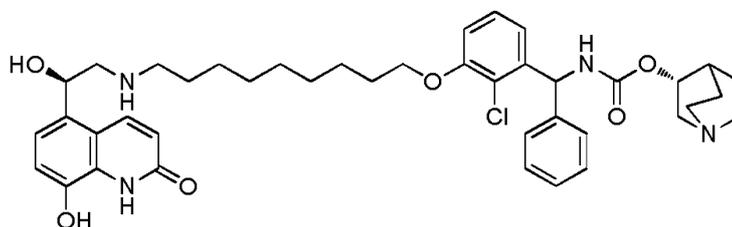
10 Etapa 10; (3R)-3-(((3-bromo-5-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)-(fenil)-metil)carbamatoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-ilo (compuesto 6B)



15 El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 24 con ((3-bromo-5-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)(fenil)metil)-carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo en reemplazo de (3-(6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)-(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo.

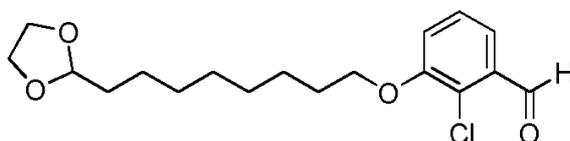
Ejemplo 29

(2-cloro-3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)(fenil)-metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 7B)



20

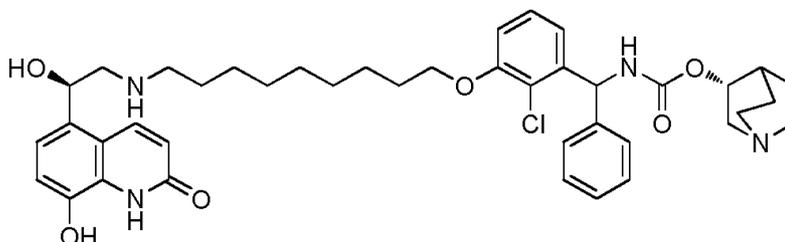
Etapa 1; 3-((8-(1,3-Dioxolan-2-il)octil)oxi)-2-clorobenzaldehído



El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 10 Etapa 1 con 2-cloro-3-hidroxibenzaldehído en reemplazo de 3-hidroxibenzaldehído.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -d):  $\delta$  10.53 (d,  $J = 0.92$  Hz, 1 H); 7.51 (d,  $J = 7.79$  Hz, 1 H); 7.35-7.26 (m, 1 H); 7.15 (d,  $J = 8.16$  Hz, 1 H); 4.86-4.81 (m, 1 H); 4.09-4.02 (m, 2 H); 4.00-3.93 (m, 2 H); 3.91-3.81 (m, 2 H); 1.91-1.76 (m, 3 H); 1.70-1.19 (m, 11 H).

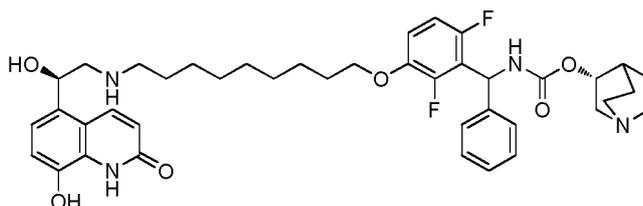
5 Etapa 2; (2-cloro-3-(9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)-(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 7B)



El compuesto del título fue preparado como en el Ejemplo 10 con 3-((8-(1,3-dioxolan-2-il)octil)oxi)-2-clorobenzaldehído en reemplazo de 3-((8-(1,3-dioxolan-2-il)octil)oxi)-benzaldehído en la Etapa 2 y usando la subsiguiente etapa como se describe en el Ejemplo 1.

10 Ejemplo 30

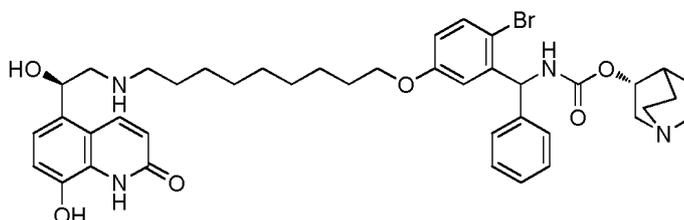
((2,6-difluoro-3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)-(fenil)metil) carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 8B)



15 El compuesto del título fue preparado como se describió para el Ejemplo 29 a partir del compuesto comercialmente disponible 2,6-difluoro-3-hidroxibenzaldehído.

Ejemplo 31

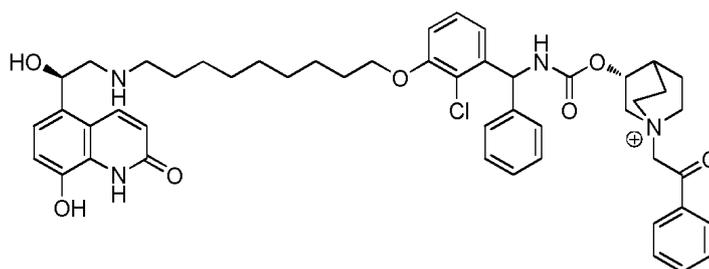
((2-bromo-5-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)-(fenil)metil) carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 9B)



20 El compuesto del título fue preparado como se describió para el Ejemplo 19 a partir del compuesto comercialmente disponible 2-bromo-5-hidroxibenzaldehído.

Ejemplo 32

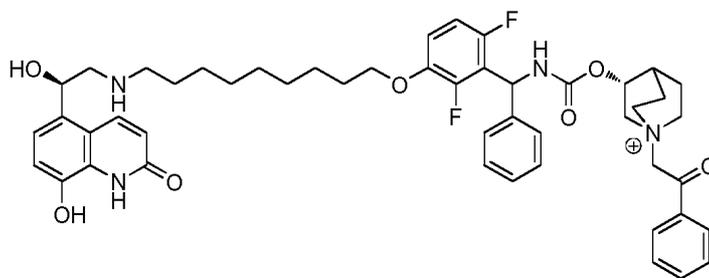
(3R)-3-(((2-cloro-3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)-(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-ilo (compuesto 10B)



- 5 El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 24 con (2-cloro-3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)(fenil)-metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (Ejemplo 31) en reemplazo de (3-(6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo.

## Ejemplo 33

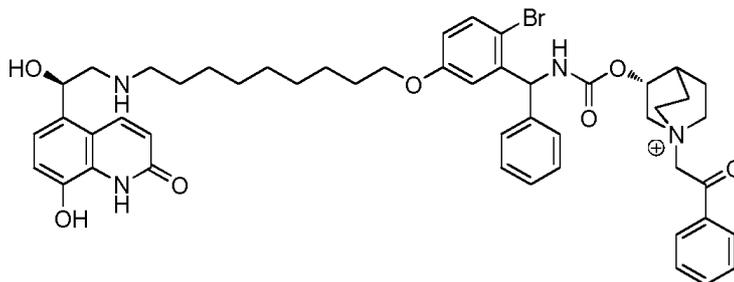
(3R)-3-(((2,6-difluoro-3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)(fenil)metil)-carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io (compuesto 11B)



- 10 El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 24 con ((2,6-difluoro-3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)(fenil)metil)-carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (Ejemplo 30) en reemplazo de (3-(6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo.

## Ejemplo 34

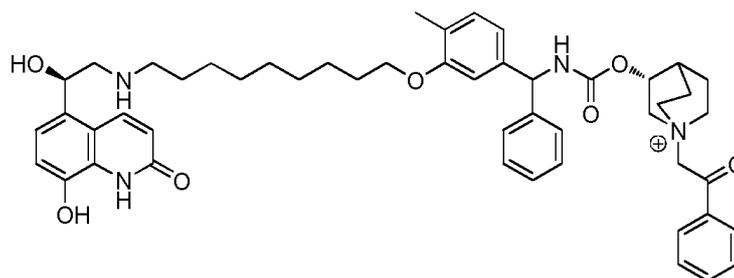
- 15 (3R)-3-(((2-bromo-5-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)(fenil)metil)-carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io (compuesto 12B)



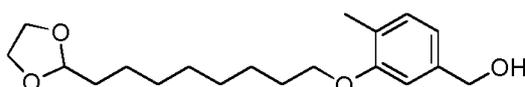
- 20 El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 24 con ((2-bromo-5-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)(fenil)metil)-carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo en reemplazo de (3-(6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo.

## Ejemplo 35

(3R)-3-(((3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-4-metilfenil)(fenil)metil)-carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io (compuesto 13B)



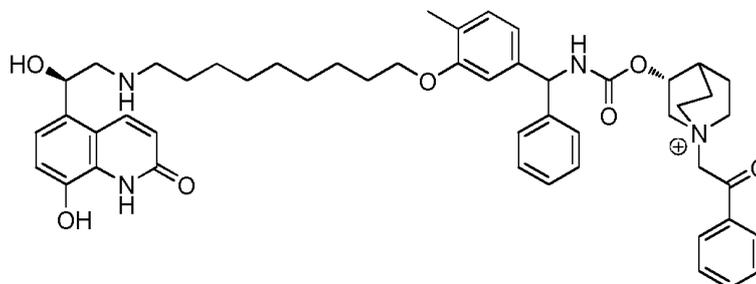
Etapa 1; (3-((8-(1,3-dioxolan-2-yl)octyl)oxy)-4-metilfenil)-metanol



5 A una solución en agitación de 5-(hidroximetil)-2-metilfenol (0.57 g, 4.15 mmol) en dimetil formamida (15 mL) se agregó 2-(8-bromooctil)-1,3-dioxolano (1.00 g, 3.77 mmol) y carbonato de potasio (0.63 g, 4.57 mmol) y se agitó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, secados (sulfato de magnesio), filtrados y concentrados bajo presión reducida. El material crudo fue purificado por  
10 cromatografía en sílica gel eluyendo con acetato de etilo 0-7% en iso-hexano para generar el compuesto del título (0.5 g, 41%).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.06 (d, J = 8 Hz, 1 H); 6.86 (s, 1 H); 6.77 (d, J = 8 Hz, 1 H); 5.10 (d, J = 5.6 Hz, 1 H); 4.75 (t, J = 4.8 Hz, 1 H); 4.44 (d, J = 5.6 Hz, 2 H); 3.94 (t, J = 6.4 Hz, 2 H); 3.86-3.84 (m, 2 H); 3.76-3.74 (m, 2 H); 2.11 (s, 3 H); 1.73 (m, 2 H); 1.53 (m, 2 H); 1.35-1.30 (m, 10 H).

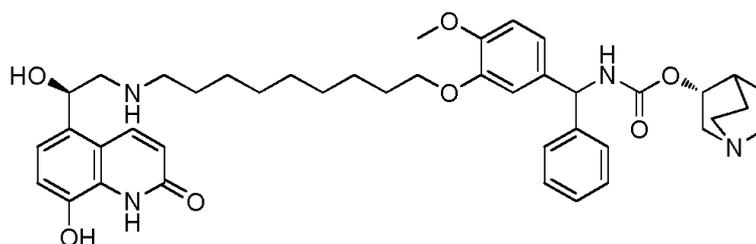
15 Etapa 2; (3R)-3-(((3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-4-metilfenil)(fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-ilo (compuesto 13B)



El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 18 Etapa 3s 4 a 9 con (3-((8-(1,3-dioxolan-2-yl)octil)oxi)-4-metilfenil)metanol en reemplazo de (3-((8-(1,3-dioxolan-2-yl)octil)oxi)-5-bromofenil)metanol en la Etapa 4 y los productos fueron usados en la subsiguiente etapa.

20 Ejemplo 36

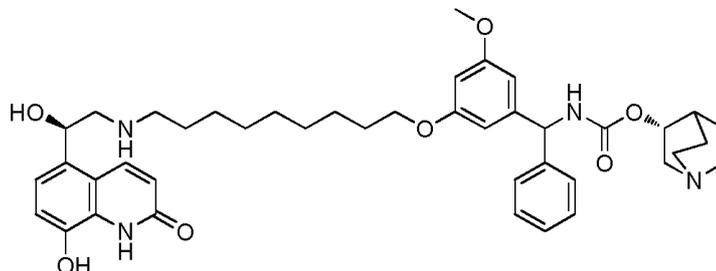
((3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-4-metoxifenil)(fenil)metil)carbamoilato de (R)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 14B)



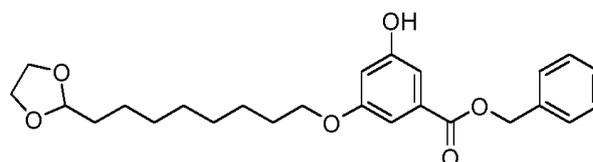
25 El compuesto del título fue preparado como se describió para el Ejemplo 29 a partir del compuesto comercialmente disponible 3-hidroxi-4-metoxibenzaldehído.

## Ejemplo 37

((3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-5-metoxifenil)(fenil)-metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 15B)

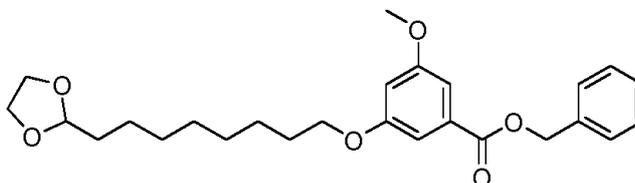


## 5 Etapa 1; 3-((8-(1,3-dioxolan-2-il)octil)oxi)-5-hidroxi-benzoato de bencilo



El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 28 Etapa 1 y 2 con ácido 3,5-dihidroxi-benzoico en reemplazo de ácido 5-bromo-3-hidroxi-benzoico en la Etapa 1 y el producto fue usado en la subsiguiente etapa 3.

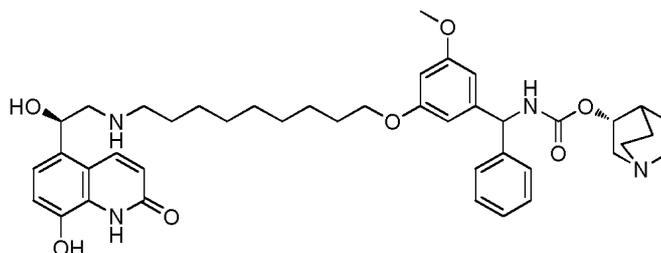
## 10 Etapa 2; 3-((8-(1,3-dioxolan-2-il)octil)oxi)-5-metoxi-benzoato de bencilo



15 A una solución enfriada con hielo de 3-((8-(1,3-dioxolan-2-il)octil)oxi)-5-hidroxi-benzoato de bencilo (1.94 g, 4.53 mmol) en dimetil formamida (25 mL) se agregó carbonato de potasio (0.93 g, 6.75 mmol) seguido por yodometano (0.42 mL, 6.75 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 16 horas y se mantuvo a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. Los extractos orgánicos fueron lavados con salmuera, secados ( $MgSO_4$ ), filtrados y concentrados bajo presión reducida para generar el compuesto del título (1.76 g, 88%).

$^1$ RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ -d): 7.45-7.32 (m, 5 H); 7.20-7.18 (m, 2 H); 6.64-6.63 (m, 1 H); 5.35 (s, 2 H); 4.84 (t, J = 4.8 Hz, 1 H); 4.10-3.92 (m, 4 H); 3.86-3.82 (m, 5 H); 1.80-1.73 (m, 2 H); 1.68-1.63 (m, 2 H); 1.46-1.34 (m, 10 H).

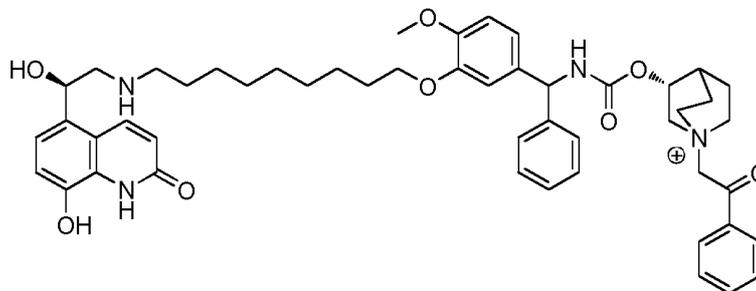
## 20 Etapa 3; ((3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-5-metoxifenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 15B)



25 El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 28 Etapa 3 a 9 con bencilo 3-((8-(1,3-dioxolan-2-il)octil)oxi)-5-metoxi-benzoato en reemplazo de 3-((8-(1,3-dioxolan-2-il)octil)oxi)-5-bromobenzoato de bencilo en la Etapa 3 y el producto fue usado en la subsiguiente etapa.

## Ejemplo 38

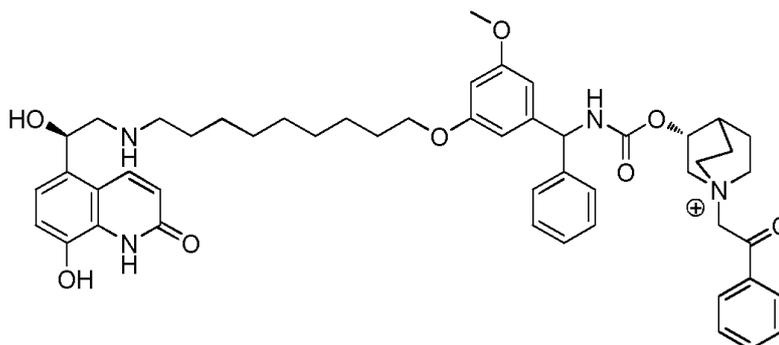
(3R)-3-(((3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-4-metoxifenil)(fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io (compuesto 16B)



- 5 El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 24 con ((3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-4-metoxifenil)(fenil)-metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (Ejemplo 36) en reemplazo de (3-(6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo.

## Ejemplo 39

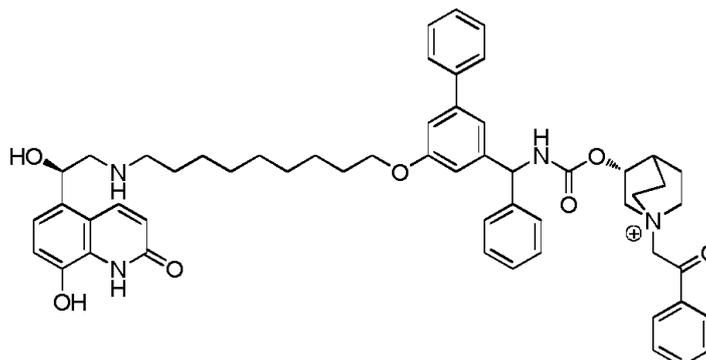
- 10 (3R)-3-(((3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-5-metoxifenil)(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io (compuesto 17B)



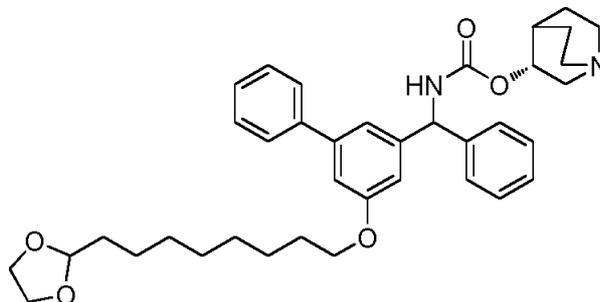
- 15 El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 24 con ((3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-5-metoxifenil)(fenil)-metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (Ejemplo 36) en reemplazo de (3-(6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo.

## Ejemplo 40

(3R)-3-(((5-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io (compuesto 18B)



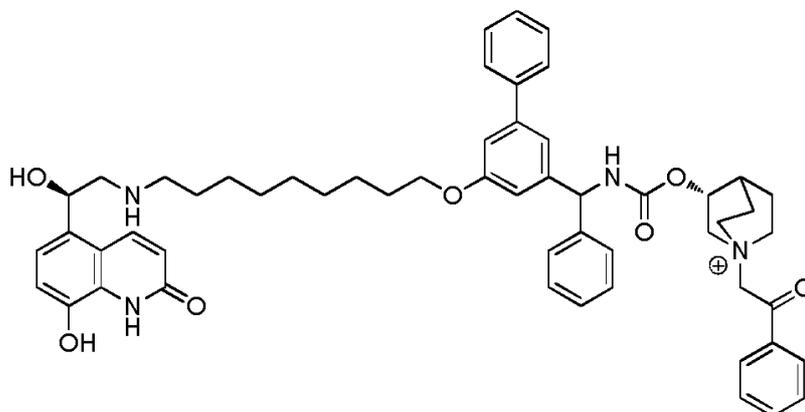
Etapa 1; ((5-((8-(1,3-dioxolan-2-il)octil)oxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo



5 A una solución en agitación de ((3-((8-(1,3-dioxolan-2-il)octil)oxi)-5-bromofenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (0.2 g, 0.33 mmol) (preparada en el Ejemplo 28 Etapa 8) en tolueno (4 mL) y agua (1 mL) se agregó  
 10 ácido fenil borónico (0.04 g, 0.33 mmol), carbonato de sodio (0.07 g, 0.66 mmol) y tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (0.04 g, 0.03 mmol). La mezcla de reacción fue calentada en el microondas a 120°C durante 30 minutos. El solvente fue eliminado bajo presión reducida, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos combinados fueron secados (sulfato de sodio), filtrados y el solvente fue retirado bajo presión reducida. El material crudo fue purificado por cromatografía en sílica gel eluyendo con 0-10% de metanol en acetato de etilo para generar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0.14 g, 71%).

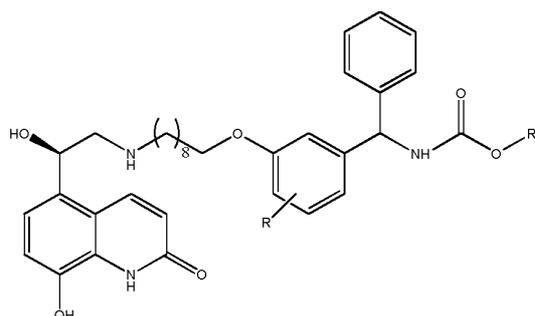
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.53 (d,  $J = 7.56$  Hz, 2 H); 7.44-7.38 (m, 2 H); 7.38-7.27 (m, 6 H); 7.06 (s, 1 H); 7.01 (s, 1 H); 6.78 (s, 1 H); 5.95 (br s, 1 H); 5.4 (br s, 1 H); 4.86-4.81 (t,  $J = 4.81$  Hz, 1 H); 4.77-4.71 (m, 1 H); 3.99-3.92 (m, 4 H); 3.86-3.81 (m, 2 H); 3.2-2.6 (m, 6 H); 2.03 (s, 1 H); 1.80-1.71 (m, 2 H); 1.7-1.3 (m, 15 H).

15 Etapa 2; 3R)-3-(((5-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)(fenil)metil)carbamatoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-ilo (compuesto 18B)



20 El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 28 Etapa 9 y 10 con ((5-((8-(1,3-dioxolan-2-il)octil)oxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo en reemplazo de ((3-bromo-5-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo en la Etapa 9 y el producto fue usado en las etapas subsecuentes.

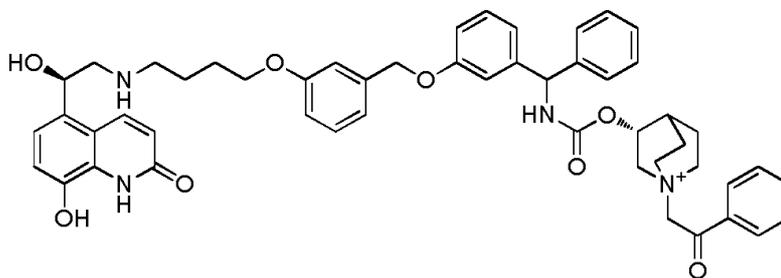
También se preparó por el método del Ejemplo 40



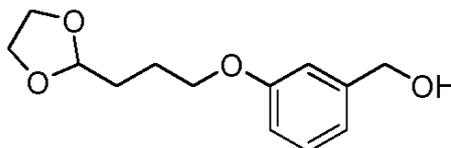
Compuesto	R	R <sub>4</sub>
19B	2-tienilo	

## Ejemplo 41

5 (3R)-3-(((3-((3-((4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butoxi)encil)oxi)fenil)-(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-ilo (compuesto 20B)



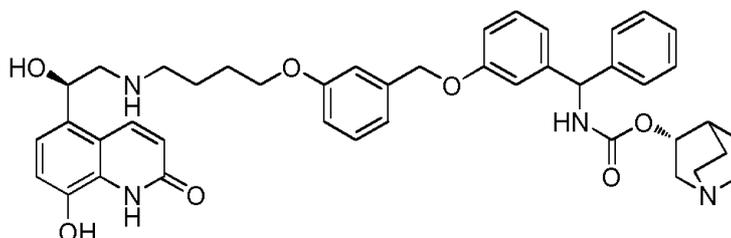
Etapa 1; (3-(3-(1,3-Dioxolan-2-il)propoxi)fenil)metanol



10 A una solución enfriada con hielo de 3-(3-(1,3-dioxolan-2-il)propoxi)benzaldehído (preparada como el Ejemplo 10; Etapa 1) (3.08 g, 13.1 mmol) en etanol (66 mL) se agregó borohidruro de sodio (1.98 g, 52.4 mmol). La mezcla de reacción fue dejada calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue detenida cuidadosamente con cloruro de sodio acuoso saturado y extraída dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas fueron vertidas a través de una columna hidrófoba y el solvente fue evaporado a presión reducida para generar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2.96 g, 95%).

15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.25 (m, 1 H), 6.93-6.88 (m, 2 H), 6.82 (m, 1 H), 4.93 (m, 1 H), 4.66 (m, 2 H), 4.02-3.92 (m, 4 H), 3.87 (m, 2 H), 1.96-1.77 (m, 5 H).

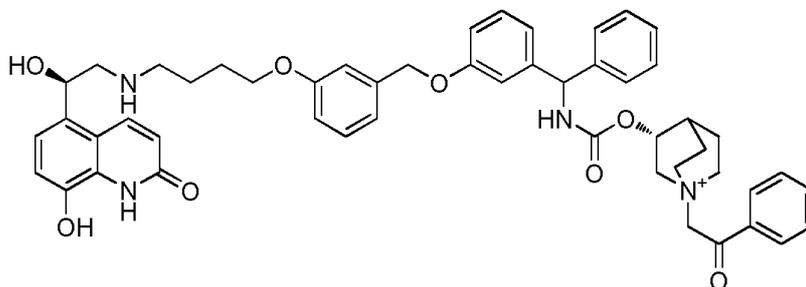
Etapa 2; ((3-((3-((4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butoxi)encil)-oxi)fenil)-(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(R)-quinuclidin-3-ilo



20 El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 22 con (3-(3-(1,3-dioxolan-2-il)propoxi)fenil)metanol en reemplazo de (4-((1,3-dioxolan-2-il)metil)fenil)metanol en la Etapa 2. La etapas adicionales requeridas para preparar el compuesto objetivo están descritas en la preparación del Ejemplo 1.

25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.56 (s, 1 H); 8.38 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 7.33-7.20 (m, 8 H); 7.07-6.85 (m, 7 H); 6.70-6.65 (m, 1 H); 5.87 (s, 1 H); 5.43-5.36 (m, 1 H); 5.03 (s, 2 H); 4.92 (m, 1H); 4.08-4.02 (m, 2 H); 3.51-3.50 (m, 1 H); 3.27-3.06 (m, 9 H); 2.30-1.60 (m, 9 H).

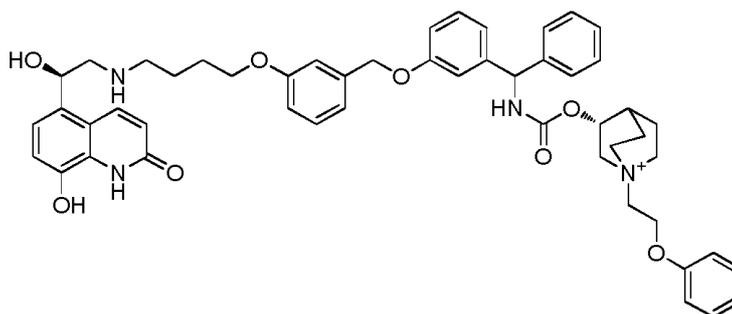
Etapa 3; (3R)-3-(((3-((3-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butoxi)encil)oxi)fenil)(fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io



5 El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 24 con ((3-((3-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butoxi)encil)oxi)fenil)-(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo en reemplazo de (3-(6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo.

Ejemplo 42

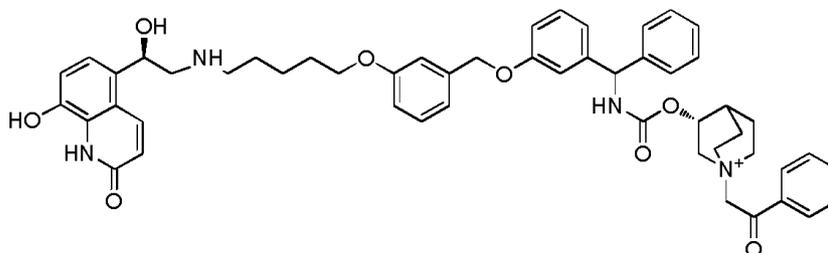
10 (3R)-3-(((3-((3-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butoxi)encil)oxi)fenil)-(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-fenoxietil)quinuclidin-1-io (compuesto 21B)



15 El compuesto del título fue preparado como en el Ejemplo 24 con ((3-((3-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butoxi)encil)oxi)fenil)-(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo en reemplazo de (3-(6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo y β-bromofenetol en reemplazo de 2-bromoacetofenona.

Ejemplo 43

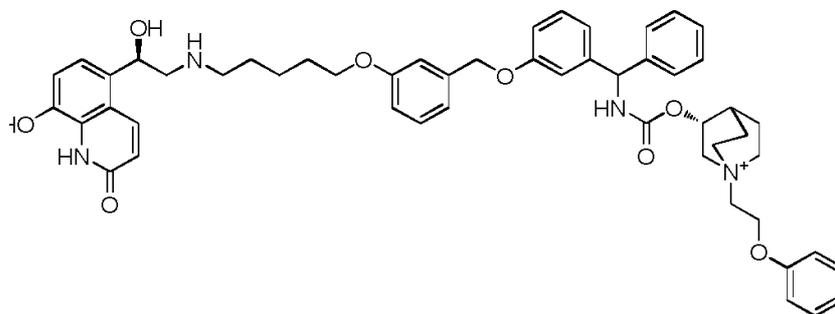
(3R)-3-(((3-((3-((5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentil)oxi)encil)oxi)fenil)(fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io (compuesto 22B)



20 El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 22 con (3-(4-(1,3-dioxolan-2-il)butiloxi)fenil)metanol en reemplazo de (3-(3-(1,3-dioxolan-2-il)propoxi)fenil)metanol en la Etapa 2. La etapas adicionales requeridas para preparar el compuesto objetivo están descritas en la preparación del Ejemplo 1 y Ejemplo 44.

Ejemplo 44

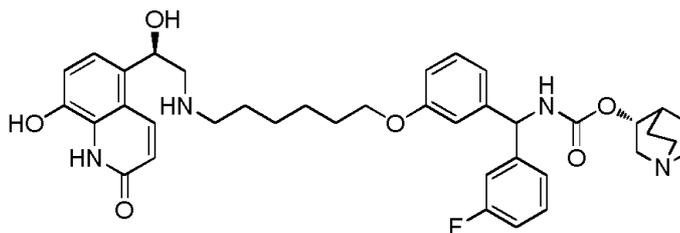
(3R)-3-(((3-((3-((5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentil)oxi)encil)oxi)fenil)-(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-fenoxietil)quinuclidin-1-io (compuesto 23B)



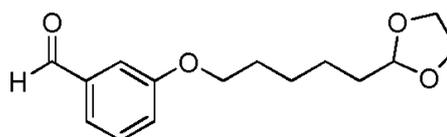
5 El compuesto del título fue preparado como en el Ejemplo 24 con ((3-((3-((5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentil)oxi)encil)oxi)fenil)-(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-fenoxietil)quinuclidin-1-io en reemplazo de (3-6-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)-hexiloxi)fenil)-(fenil)metilcarbamoil)oxi)-1-(2-fenoxietil)quinuclidin-1-io y β-bromofenol en reemplazo de 2-bromoacetofenona.

Ejemplo 45

10 (3-fluorofenil)(3-6-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)-hexiloxi)fenil)-(fenil)metilcarbamoil)oxi)-1-(2-fenoxietil)quinuclidin-1-io (compuesto 24B)



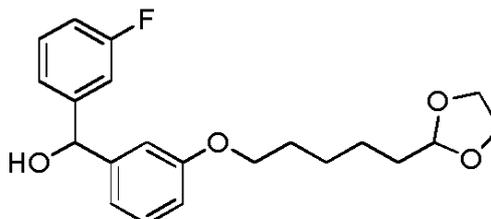
Etapas 1; 3-((5-(1,3-dioxolan-2-il)pentil)oxi)benzaldehído



15 El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 10 Etapa 1 con 2-(5-bromopentil)-1,3-dioxolano en reemplazo de 2-(8-bromooctil)-1,3-dioxolano.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.99-9.92 (m, 1 H); 7.47-7.36 (m, 3 H); 7.19-7.13 (m, 1 H); 4.89-4.83 (m, 1 H); 4.04-3.82 (m, 6 H); 1.90-1.78 (m, 2 H); 1.74-1.65 (m, 2 H); 1.58-1.48 (m, 4 H).

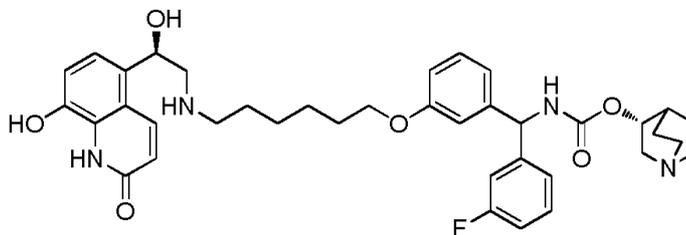
Etapas 2; 3-((5-(1,3-dioxolan-2-il)pentil)oxi)fenil)(3-fluorofenil)metanol



20 El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 10 Etapa 2 con 3-fluorobromuro de fenilmagnesio y 3-((5-(1,3-dioxolan-2-il)pentil)oxi)benzaldehído en reemplazo de bromuro de 2-tienilmagnesio y 3-(8-(1,3-dioxolan-2-il)octiloxi)benzaldehído respectivamente.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.32- 7.08 (m, 4 H); 6.98-6.89 (m, 3 H); 6.87-6.77 (m, 1 H); 5.79-5.75 (m, 1 H); 4.88-4.82 (m, 1 H); 4.01-3.78 (m, 6 H); 2.35-2.25 (m, 1 H); 1.82-1.65 (m, 4 H); 1.54-1.44 (m, 4 H).

Etapas 3; (3-fluorofenil)(3-(6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)-fenil) metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo

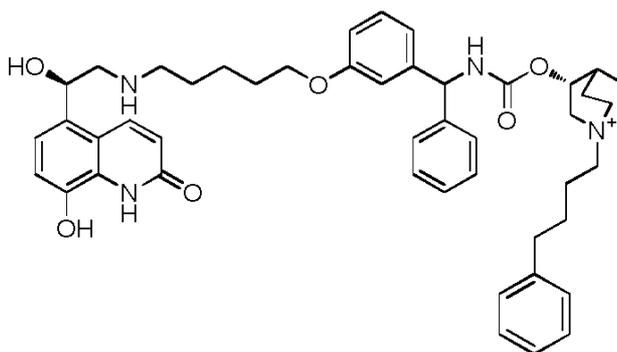


5

La etapa adicional requerida para preparar el compuesto del título es como se describe en el Ejemplo 1 Etapa 3 a 7.

Ejemplo 46

(3R)-3-(((3-((5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentil)oxi)fenil)(fenil)-metil carbamoyl)oxi)-1-(4-fenilbutil)quinuclidin-1-ilo (compuesto 25B)

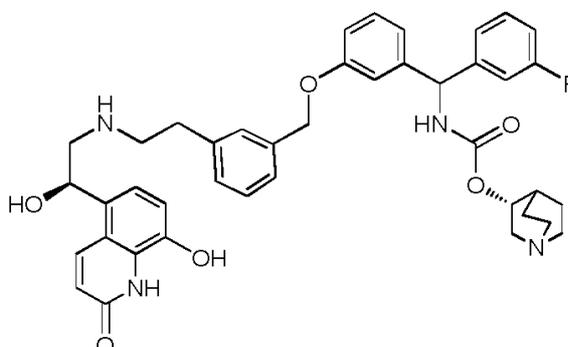


10

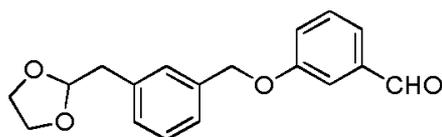
El compuesto del título fue preparado como en el Ejemplo 24 con (3-(5-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)pentiloxi)fenil)(fenil)-metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (Ejemplo 5) en reemplazo de (3-(6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)-hexiloxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo y (4-bromobutil)benzoceno en reemplazo de 2-bromoacetofenona.

15 Ejemplo 47

(3-fluorofenil)(3-(3-(2-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)enciloxi)-fenil) metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 26B)

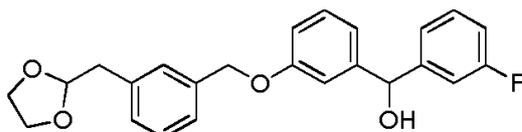


Etapas 1; 3-((3-((1,3-Dioxolan-2-il)metil)encil)oxi)benzaldehído



El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 22 con (3-((1,3-dioxolan-2-yl)methyl)fenil)metanol y 3-hidroxibenzaldehído en reemplazo de (4-((1,3-dioxolan-2-yl)methyl)fenil)metanol y 3-hidroxibenzofenona respectivamente en la Etapa 2

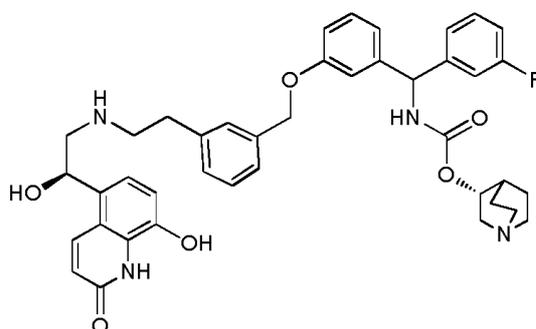
5 Etapa 2; (3-((3-((1,3-Dioxolan-2-il)metil)encil)oxi)fenil)(3-fluorofenil)metanol



El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 10 Etapa 2 con 3-fluorobromuro de fenilmagnesio y 3-((3-((1,3-dioxolan-2-yl)methyl)encil)oxi)benzaldehído en reemplazo de bromuro de 2-tienilmagnesio y 3-(8-(1,3dioxolan-2-il)octiloxi)benzaldehído respectivamente.

10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.34-7.21 (m, 6 H); 7.13-7.06 (m, 2 H); 7.00 (t, J = 2.0 Hz, 1 H); 6.97-6.87 (m, 3 H); 5.77 (d, J = 3.5 Hz, 1 H); 5.10-4.99 (m, 3 H); 3.94-3.87 (m, 2 H); 3.88-3.78 (m, 2 H); 2.97 (d, J = 4.8 Hz, 2 H); 2.35 (d, J = 3.5 Hz, 1 H).

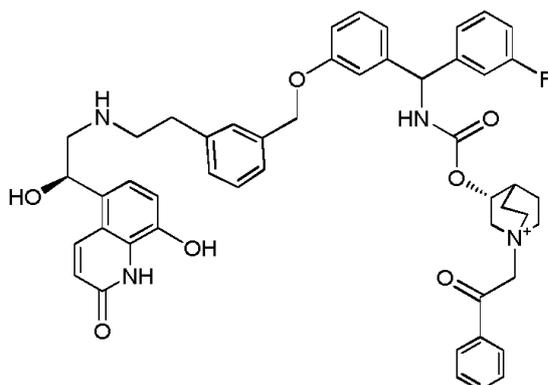
Etapa 3; (3-fluorofenil)(3-(3-(2-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)encil)oxi)fenil) metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 27B)



15 El compuesto del título fue preparado usando la etapa adicional como se describe en el Ejemplo 1 Etapa 3 a 7.

Ejemplo 48

(3R)-3-(((3-fluorofenil)(3-((3-(2-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)encil)oxi)fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-ilo (compuesto 27B)

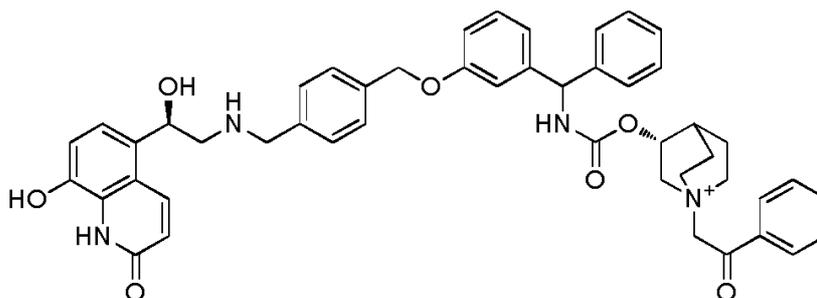


20

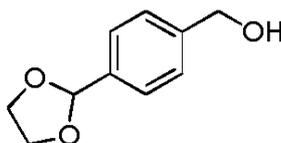
El compuesto del título fue preparado como en el Ejemplo 24 con (3-fluorofenil)(3-(3-(2-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)benciloxi)-fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo en reemplazo de (3-(6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)-fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo.

### 5 Ejemplo 49

(3R)-3-(((3-(((4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)bencil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-ilo (compuesto 28B)



Etapa 1; (4-(1,3-Dioxolan-2-il)fenil)metanol



10

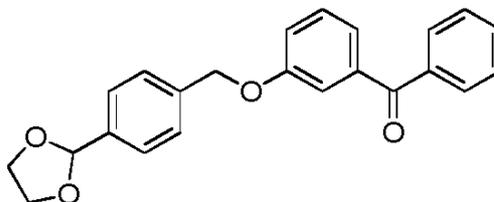
Una mezcla de tereftaldehído (5.4 g, 40 mmol), ácido para-toluenosulfónico monohidrato (0.4 g, 2 mmol) y etilen glicol en tolueno (80 mL) fue calentada a 110°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y fue lavada con hidrógeno carbonato de sodio saturado y secada con sulfato de magnesio anhidro. El filtrado fue evaporado a presión reducida para generar un aceite. El aceite fue disuelto en etanol (200 mL) y luego la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C. Se agregó borohidruro de sodio (5.9 g, 160 mmol) porción a porción y la mezcla de reacción resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue detenida con hidrógeno carbonato de sodio saturado y extraída subsecuentemente dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados fueron secados con sulfato de magnesio anhidro y el solvente fue evaporado a presión reducida. El material crudo fue purificado por cromatografía en sílica gel eluyendo con iso-hexano al 100% hasta 50% de acetato de etilo en iso-hexano para generar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (3.4 g, 48%).

15

20

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.47 (d, J = 8 Hz, 2 H); 7.37 (d, J = 8 Hz, 2 H); 5.81 (s, 1 H); 4.69 (d, J = 5.6 Hz, 2 H); 4.14 (m, 2 H); 4.05 (m, 2 H), 1.83 (d, J = 6 Hz, 1 H).

Etapa 2; (3-((4-(1,3-Dioxolan-2-il)bencil)oxi)fenil)-(fenil)metanona

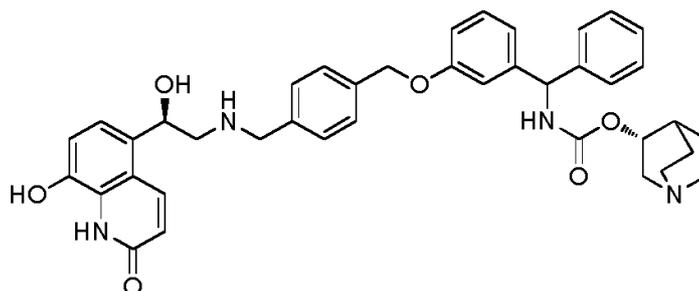


25

El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 22 con (4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)metanol en reemplazo de (4-((1,3-dioxolan-2-il)metil)fenil)metanol en la Etapa 2.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.79-7.76 (m, 2 H); 7.58 (m, 1 H); 7.52-7.35 (m, 9 H); 7.20 (m, 1 H); 5.83 (s, 1 H); 5.13 (s, 2 H); 4.15 (m, 2 H); 4.06 (m, 2 H).

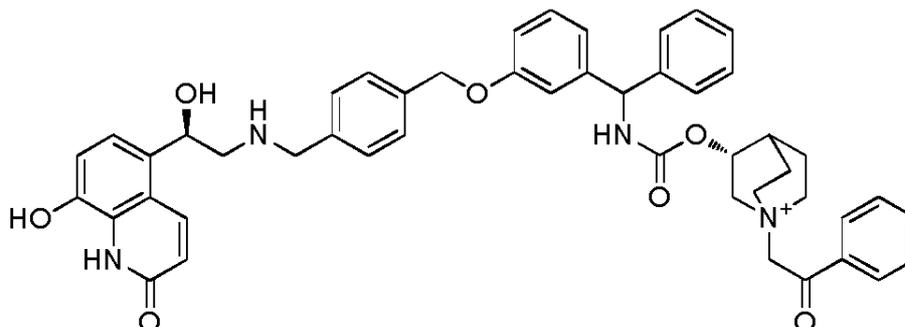
30 Etapa 3; ((3-(((4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)bencil)oxi)fenil)-(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo



El compuesto del título fue preparado usando la etapa adicional como se describe en el Ejemplo 1 Etapa 3 a 7.

5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.37 (m, 1 H); 8.31 (s, 2 H); 8.16 (m, 1 H); 7.44-7.42 (m, 4 H); 7.38-7.34 (m, 5 H); 7.30-7.26 (m, 2 H); 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1 H); 7.08 (s, 1 H); 6.99-6.92 (m, 3 H); 6.55 (d, J = 10 Hz, 1 H); 5.87 (d, J = 9.6 Hz, 1 H); 5.21 (m, 1 H); 5.09 (s, 2 H); 4.72 (m, 1 H); 3.93 (s, 2 H); 3.32 (m, 1 H); 2.95-2.73 (m, 6 H); 2.06 (s, 1 H); 1.92 (s, 1 H); 1.74-1.51 (m, 3 H)

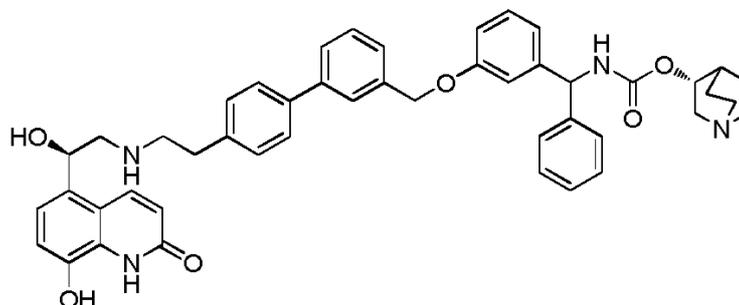
Etapa 4; (3R)-3-((3-(4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)enciloxi)fenil)(fenil)-metilcarbamoiloxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)-1-azoniabicyclo [2.2.2] octano



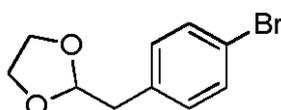
10 El compuesto del título fue preparado como en el Ejemplo 24 con ((3-((4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)encil)oxi)fenil)(fenil)-metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo en reemplazo de (3-(6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)fenil)-(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo.

Ejemplo 50

15 (3-((4'-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)bifenil-3-il)metoxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 29B)



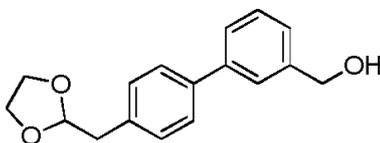
Etapa 1; 2-(4-Bromobencil)-1,3-dioxolano



5 A una solución enfriada (0°C) de 4-bromofenetilalcohol (3.9 g, 19.4 mmol) en DCM (50 mL) se agregó el reactivo de Dess-Martin (8.22 g, 19.4 mmol). Después de 10 minutos el refrigerante fue retirado y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción fue detenida con carbonato de potasio acuoso al 10% y la mezcla fue separada. La fase acuosa fue extraída con DCM adicional (x 2) y las fases orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato de magnesio anhidro y el solvente fue evaporado a presión reducida. El material crudo fue purificado por cromatografía en sílica gel eluyendo con iso-hexano al 100% hasta acetato de etilo al 50% en iso-hexano para generar un aceite (2.3 g, 49%).

10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.52-7.36 (m, 2 H); 7.19-7.06 (m, 2 H); 5.03 (t, J = 4.6 Hz, 1 H); 3.95-3.85 (m, 2 H); 3.86-3.76 (m, 2 H); 2.93-2.86 (m, 2 H).

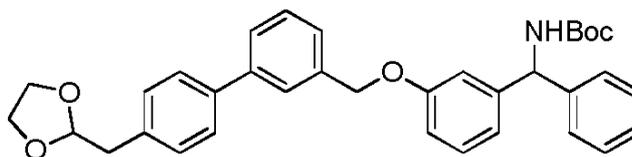
Etapa 2; (4'-((1,3-Dioxolan-2-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metanol



20 Una mezcla de 2-(4-bromobencil)-1,3-dioxolano (2.0 g, 8.2 mmol), ácido 3-formilborónico (2.45 g, 16.4 mmol), tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio (0) (0.763 g, 0.66 mmol) y carbonato de sodio (1.74 g, 16.4 mmol) en dioxano/agua (15 mL/3 mL) en un recipiente de microondas fue desgasificada en una corriente de nitrógeno durante 10 minutos. El recipiente fue sellado y calentado en el microondas a 125°C durante 30 minutos. El solvente fue separado por decantación y los residuos sólidos fueron lavados con acetato de etilo. Las fases orgánicas fueron combinadas y el solvente fue evaporado a presión reducida. El material crudo fue purificado por cromatografía en sílica gel eluyendo con iso-hexano al 100% hasta acetato de etilo al 50% en iso-hexano para generar un aceite. El aceite fue disuelto en metanol (25 mL) y enfriado a 0°C. Se agregó porción a porción borohidruro de sodio (0.393 g, 10.4 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante 30 minutos seguida por 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue detenida con agua y extraída dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados fueron secados con sulfato de magnesio anhidro y el solvente fue evaporado a presión reducida. El material crudo fue purificado por cromatografía en sílica gel eluyendo con iso-hexano al 100% hasta acetato de etilo al 100% en iso-hexano para generar el compuesto del título (1.16 g, 52%).

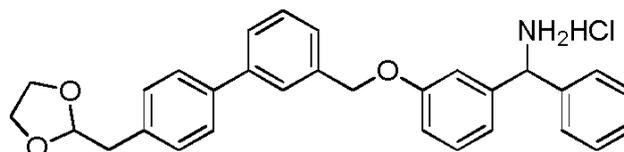
25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.58-7.45 (m, 4 H); 7.44-7.30 (m, 4 H); 5.09 (t, J = 4.8 Hz, 1 H); 4.73 (d, J = 5.0 Hz, 2 H); 3.99-3.83 (m, 4 H); 3.00 (d, J = 4.8 Hz, 2 H); 2.05-1.98 (m, 1 H).

30 Etapa 3; ((3'-((4'-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de tert-butilo



35 El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 22 Etapa 2 con (4'-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metanol y (3-hidroxifenil)(fenil)metilcarbamato de tert-butilo en reemplazo de (4'-((1,3-dioxolan-2-il)metil)fenil)metanol y 3-hidroxibenzofenona respectivamente.

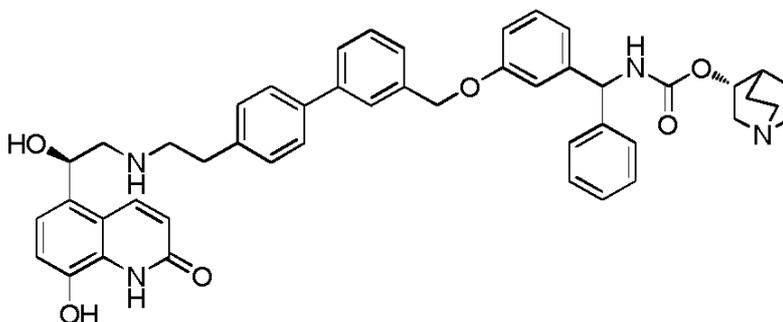
Etapa 4; (3'-((4'-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)fenil)(fenil)metanamina clorhidrato



40 A una solución de ((3'-((4'-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de tert-butilo

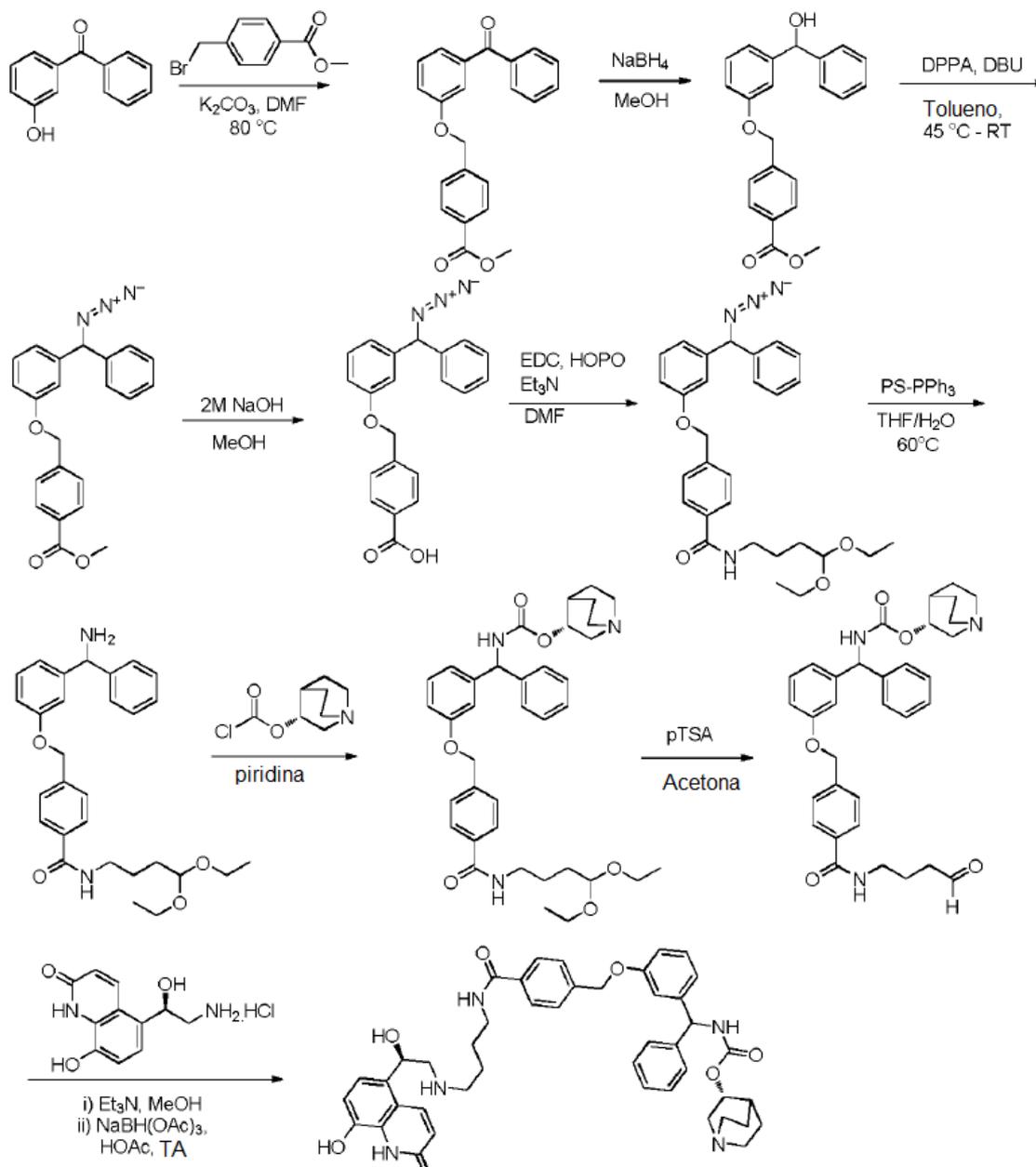
(1.44 g, 2.6 mmol) en metanol (6.5 mL) se agregó cloruro de hidrógeno en dioxano (6.5 mL). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente fue evaporado para generar una mezcla del compuesto del título y el correspondiente dimetil acetal. El material fue utilizado en la etapa siguiente sin purificación adicional.

- 5 Etapa 5; (3-((4'-(2-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)bifenil-3-il)metoxi)fenil)(fenil) metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 29B)



El compuesto del título fue preparado usando las etapas adicionales descritas en el Ejemplo 1 Etapas 3 a 7.

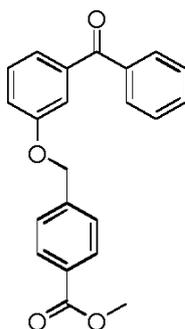
Esquema sintético para la preparación de análogos éster y amida



## Ejemplo 51

(R)-quinuclidin-3-ilo ((3-((4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil)carbamoi) bencil)oxi)-fenil(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 30B)

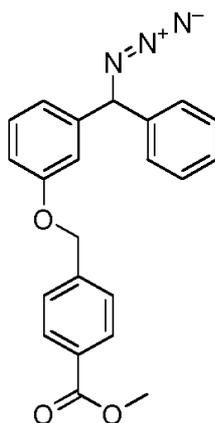
## 5 Etapa 1; 4-((3-benzoilfenoxi)metil)benzoato de metilo



5 A una solución en agitación de 3-hidroxibenzofenona (1.00 g, 5.04 mmol) en dimetil formamida (10 mL) se agregó carbonato de potasio (1.05 g, 7.61 mmol) y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se agregó 4-bromobenzoato de metilo (1.30 g, 6.05 mmol) en dimetil formamida (5 mL) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. El extracto orgánico fue lavado con salmuera, secado ( $\text{MgSO}_4$ ) y concentrado bajo presión reducida. El material crudo fue purificado por cromatografía en sílica gel eluyendo con acetato de etilo 0-17% en iso-hexano para generar el compuesto del título (1.64 g, 99%).

10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.07 (d, J = 8.4 Hz, 2 H); 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2 H); 7.61-7.57 (m, 1 H); 7.52-7.37 (m, 8 H); 5.18 (s, 2 H); 3.93 (s, 3 H).

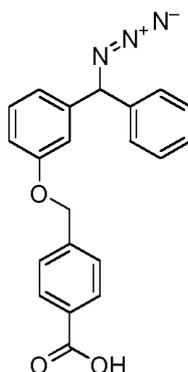
Etapas 2; 4-((3-(azido(fenil)metil)fenoxi)-metil)benzoato de metilo



15 A una suspensión enfriada con hielo de 4-((3-benzoyloxi)metil)benzoato de metilo (1.62 g, 4.88 mmol) en metanol (20 mL) se agregó borohidruro de sodio (0.27 g, 7.32 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente a lo largo de 2 horas. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. Los extractos orgánicos fueron lavados con salmuera, secados ( $\text{MgSO}_4$ ) y concentrados bajo presión reducida para generar un aceite. A una solución del aceite en tolueno (25 mL) se agregó difenilfosforil azida (1.26 mL, 5.85 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (881 mL, 5.85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera, se seco (sulfato de magnesio), se filtró y concentró. El materia crudo fue purificado por cromatografía en sílica gel eluyendo con acetato de etilo 0-10% en iso-hexano para generar el compuesto del título (1.62 g, 92% en 2 etapas).

20  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.05-8.03 (m, 2 H); 7.48-7.46 (m, 2 H); 7.39-7.25 (m, 6 H); 6.93-6.88 (m, 3 H); 5.67 (s, 1 H); 5.10 (s, 2 H); 3.92 (s, 3 H).

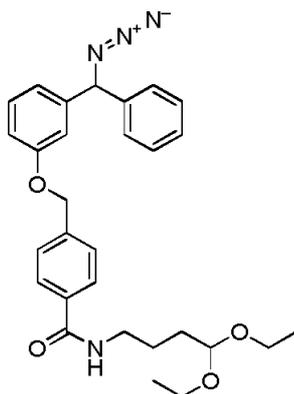
25 Etapas 3: Ácido 4-((3-(Azido(fenil)metil)fenoxi)metil)benzoico



5 A una suspensión en agitación de 4-((3-azido(fenil)metil)fenoxi)metil)benzoato de metilo (1 g, 2.79 mmol) en metanol (25 mL) se agregó hidróxido de sodio 2M (25 mL). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 días. Se agregó tetrahidrofurano (10 mL) a la mezcla de reacción y se agitó a 50°C durante 4 horas seguida por 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue acidificada con ácido clorhídrico al 10%, extraída con diclorometano, secada (sulfato de sodio), filtrada y concentrada bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1 g, cuantitativo).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.10 (d, J = 8.09 Hz, 2 H); 7.51 (d, J = 8.03 Hz, 2 H); 7.38-7.27 (m, 6 H); 6.95-6.88 (m, 3 H); 5.67 (s, 1 H); 5.12 (s, 2 H).

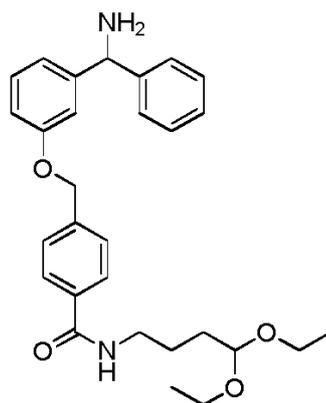
10 Etapa 4; 4-((3-(Azido(fenil)metil)fenoxi)metil)-N-(4,4-dietoxibutil)benzamida



15 A una solución en agitación de ácido 4-((3-azido(fenil)metil)fenoxi)-metil)benzoico (0.5 g, 1.39 mmol) en dimetil formamida (14 mL) se agregó 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida clorhidrato (0.29 g, 1.53 mmol), 2-hidroxipiridin-N-óxido (0.16 g, 1.53 mmol) y trietilamina (0.49 mL 3.48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó 4-amino-butiraldehído dietil éter (0.27 g, 1.67 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. Los extractos orgánicos fueron lavados con salmuera, secados (sulfato de sodio), filtrados y concentrados bajo presión reducida. El materia crudo fue purificado por cromatografía en sílica gel eluyendo con acetato de etilo al 100% en iso-hexano para generar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0.51 g, 73%).

20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.78 (d, J = 8.08 Hz, 2 H); 7.46 (d, J = 7.94 Hz, 2 H); 7.40-7.24 (m, 6 H); 6.94-6.83 (m, 3 H); 6.52 (s, 1 H); 5.67 (s, 1 H); 5.08 (s, 2 H); 4.58-4.48 (m, 1 H); 3.72-3.62 (m, 2 H); 3.56-3.46 (m, 4 H); 1.83-1.69 (m, 4 H); 1.21 (t, J = 7.04 Hz, 6 H).

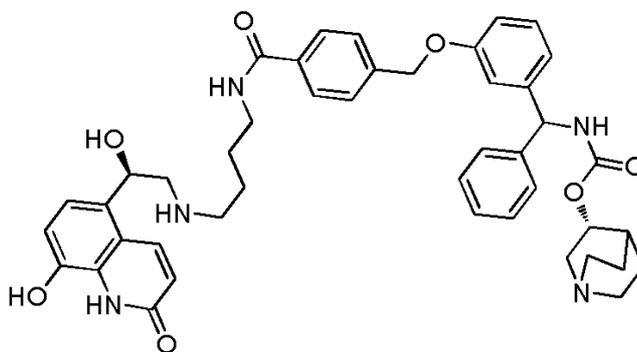
Etapa 5; 4-((3-(Amino(fenil)metil)fenoxi)metil)-N-(4,4-dietoxibutil)benzamida



5 A una solución de 4-((3-(azido(fenil)metil)fenoxi)metil)-N-(4,4-dietoxibutil)benzamida (0.51 g, 1.03 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se agregó trifenilfosfina soportada en polímero (3 mmol/g, 0.38 g, 1.13 mmol) y agua (0.2 mL). La mezcla de reacción fue agitada a 60°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró, la torta del filtro fue lavada con diclorometano y concentrada bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0.41 g, 83%).

10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.76 (d, J = 8.04 Hz, 2 H); 7.48 (d, J = 10.02 Hz, 2 H); 7.37-7.19 (m, 5 H); 7.03 (d, J = 2.34 Hz, 1 H); 6.98 (d, J = 7.60 Hz, 1 H); 6.83 (d, J = 2.79 Hz, 1 H); 6.41 (s, 1 H); 5.18 (s, 1 H); 5.02 (s, 2 H); 4.56-4.50 (m, 1 H); 3.67 (dq, J = 9.43, 7.05 Hz, 2 H); 3.56-3.45 (m, 4 H); 1.89-1.80 (m, 2 H); 1.73 (s, 2 H); 1.21 (t, J = 7.05 Hz, 6 H).

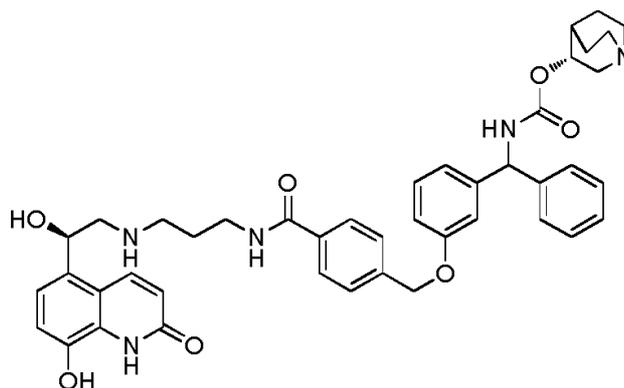
Etapa 6; ((3-((4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil)carbamoil)-bencil)oxi)fenil)(fenil) metil)carbamoato de (R)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 30B)



15 El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 1 Etapa 5 a 7 con 4-((3-(Amino(fenil)metil)fenoxi)metil)-N-(4,4-dietoxibutil)benzamida (3-(8-(1,3-dioxolan-2-il)octiloxi)fenil)-(fenil)metanamina en la Etapa 5 y el producto fue usado en la subsiguiente etapa 3s.

#### Ejemplo 52

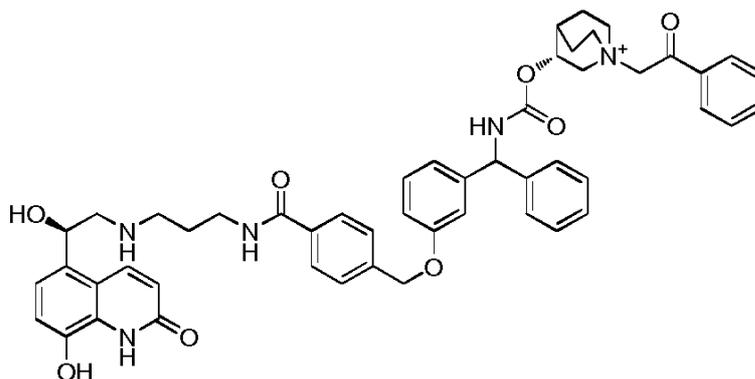
(3-(4-(3-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)propilcarbamoil)benciloxi)-fenil)(fenil) metil)carbamoato de (R)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 31B)



El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 51 con 3-amino-propilaldehído dietil éter en reemplazo de 4-amino-butiraldehído dietil éter en la Etapa 4 y el producto fue usado en la subsiguiente etapa.

Ejemplo 53

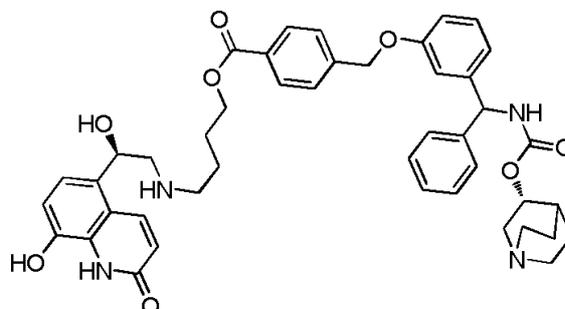
- 5 (3R)-3-(((3-(((4-((3-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)propil)carbamoil)encil)oxi)fenil)-(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io (compuesto 32B)



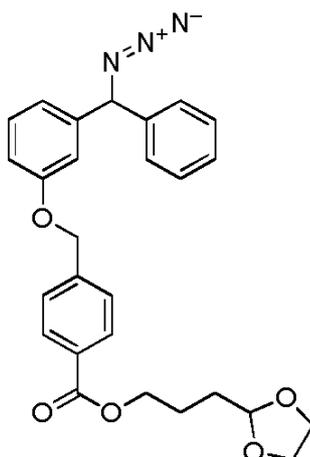
- 10 El compuesto del título fue preparado como en el Ejemplo 24 con (3-(4-(3-((R)-2-hidroxi-2-(8hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)propil)carbamoil)encil)oxi)fenil)-(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io (Ejemplo 52) en reemplazo de (3-(6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin5-il)etilamino)hexil)oxi)fenil)-(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io.

Ejemplo 54

4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-ilo)carbonil)-amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo (compuesto 33B)



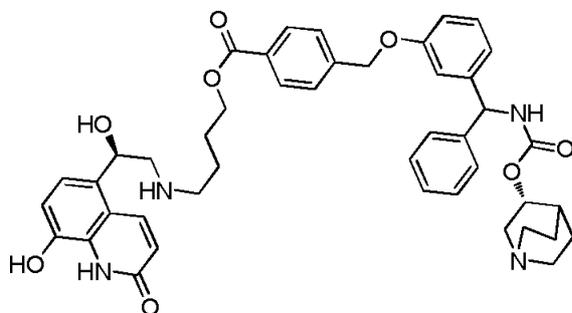
- 15 Etapa 1; 4-((3-(azido(fenil)metil)fenoxi)metil)benzoato de 3-(1,3-Dioxolan-2-il)propilo



5 A una solución en agitación de 3-cloropropil-1,3-dioxolano (0.2 g, 1.35 mmol) en dimetil formamida (14 mL) se agregó ácido 4-((3-(azido(fenil)metil)fenoxi)metil)benzoico (Ejemplo 51 Etapa 3) (0.5 g, 1.39 mmol) y carbonato de potasio (0.38 g, 2.78 mmol). La reacción se dejó en agitación a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente, diluida con agua y extraída con acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos fueron lavados con salmuera, secados (sulfato de sodio), filtrados y concentrados bajo presión reducida. El material crudo fue purificado por cromatografía en sílica gel eluyendo con acetato de etilo 0-100% en iso-hexano para generar el compuesto del título (0.63 g, 96%).

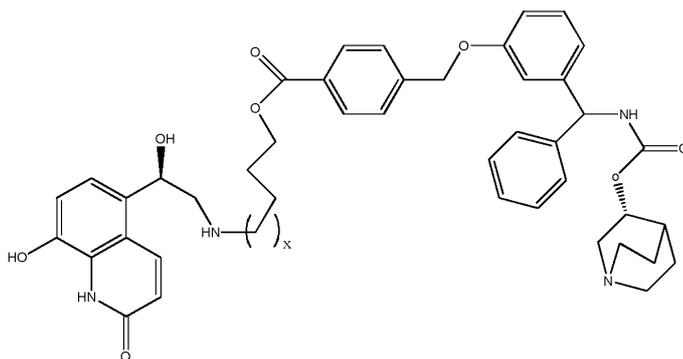
10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.53-7.43 (m, 2 H); 7.39-7.25 (m, 8 H); 6.92 (d, J = 5.57 Hz, 3 H); 5.67 (s, 1 H); 5.10 (s, 2 H); 4.94 (t, J = 4.40 Hz, 1 H); 4.40-4.33 (t, J = 6.39 Hz, 2 H); 4.03-3.93 (m, 2 H); 3.93-3.81 (m, 2 H); 1.96-1.79 (m, 4 H).

Etapa 2; 4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo (compuesto 33B)



15 El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 54 Etapa 5 a 6 con 3-(1,3-dioxolan-2-il)propilo 4-((3-(azido(fenil)metil)fenoxi)-metil)benzoato en reemplazo de 4-((3-(azido(fenil)metil)fenoxi)metil)-N-(4,4-dietoxibutil)benzamida en la Etapa 5 y el producto fue usado en la subsecuente etapa.

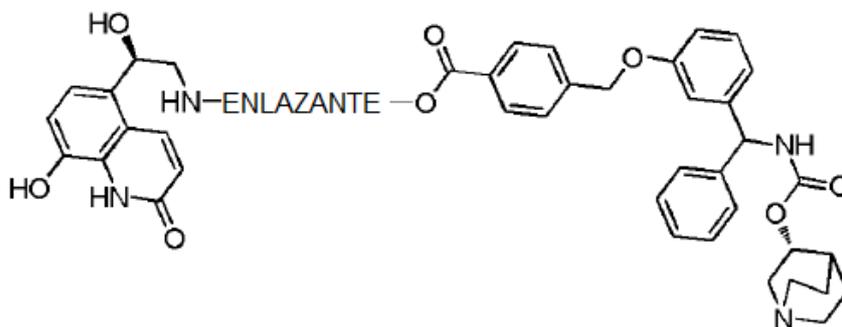
Los siguientes compuestos fueron preparados utilizando los bromuros apropiados en el Ejemplo 55, Etapa 1



Compuesto	Bromuro	X
34B	2-(4-bromobutil)-1,3-dioxolano	2
35B	2-(5-bromopentil)-1,3-dioxolano	3
4C	2-(6-bromohexil)-1,3-dioxolano	4

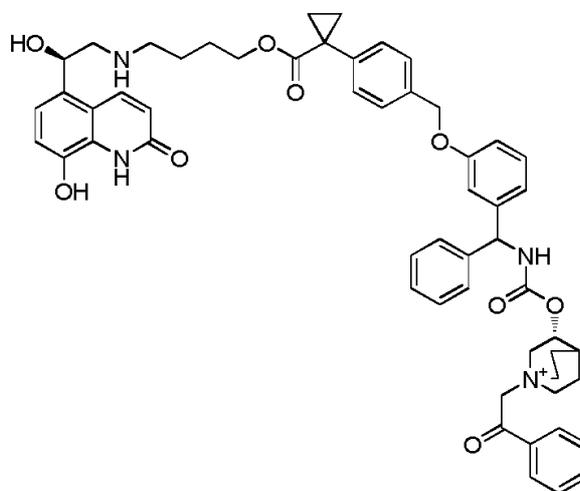
5 Los siguientes compuestos fueron preparados acoplando ácido 4-((3-(azido(fenil)metil)fenoxi)metil)benzoico (Ejemplo 51 Etapa 3) con el alcohol apropiado utilizando el protocolo a continuación y el producto así formado fue utilizado en las etapas subsecuentes para la preparación del Ejemplo 51.

10 A una solución en agitación del ácido 4-((3-(azido(fenil)metil)fenoxi)metil)benzoico y el alcohol apropiado (2.0 equivalentes) en DMF (0.2 M) se agregó diisopropiltilamina (1.5 equivalentes) y HATU (1.2 equivalentes). La mezcla de reacción fue calentada a 60°C durante 24 horas. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo y fue lavada secuencialmente con hidróxido de sodio 1 M acuoso, agua y salmuera. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrada y concentrada bajo presión reducida. El residuo crudo fue purificado por cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con acetato de etilo al 0-50% en iso-hexano para generar el compuesto requerido.



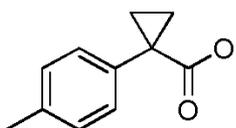
Compuesto	Enlazante	Alcohol apropiado
5C		
6C		
7C		
8C		

(3R)-3-(((3-((4-(1-((4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butoxi)carbonil)ciclopropil)bencil)-oxi)fenil)(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io (compuesto 36B)



Etapa 1; 1-(p-tolil)ciclopropanocarboxilato de metilo

5



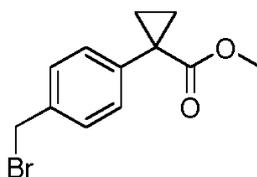
10

A una solución en agitación de ácido 1-(p-tolil)ciclopropanocarboxílico (6 g, 34.05 mmol) en metanol (48 mL) se agregó ácido para-toluenosulfónico monohidrato (0.648 g, 3.405 mmol). La reacción fue agitada a 75°C durante 16 horas. La mezcla fue concentrada bajo presión reducida y el residuo fue sometido a partición entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica fue lavada con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (x 2), salmuera y secada (sulfato de magnesio), filtrada y concentrada bajo presión reducida para generar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (6.279 g, 97%). El material fue utilizado directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.25-7.21 (m, 2 H); 7.14-7.10 (m, 2 H); 3.62 (s, 3 H); 2.34 (s, 3 H); 1.60-1.56 (m, 2 H); 1.18-1.14 (m, 2 H).

15

Etapa 2; 1-(4-(bromometil)fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo



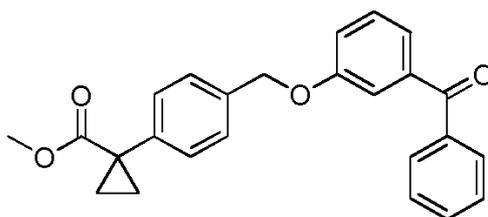
20

A una solución en agitación de 1-(p-tolil)ciclopropanocarboxilato de metilo (3 g, 15.77 mmol) en acetonitrilo (42 mL) se agregó N-bromosuccinimida (2.807 g, 15.77 mmol) seguida por peróxido de benzoilo (0.164 g, 0.473 mmol). La reacción fue agitada a 80°C durante 2 horas 40 minutos y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con diclorometano (x 3). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera y secados (sulfato de magnesio), filtrados y concentrados bajo presión reducida para generar un aceite de color rojo. El material crudo fue purificado por cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con acetato de etilo al 0-9% en iso-hexano para generar el compuesto del título (2.478 g, 58%).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.36-7.30 (m, 4 H); 4.49 (s, 2 H); 3.62 (s, 3 H); 1.63-1.59 (m, 2 H); 1.20-1.16 (m, 2 H).

25

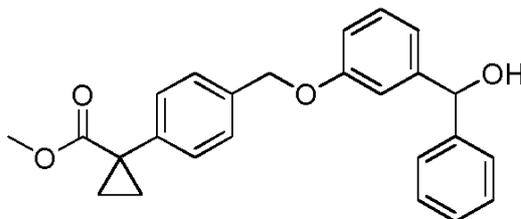
Etapa 3; 1-(4-((3-benzoilfenoxi)metil)-fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo



Se agregó 1-(4-(bromometil)fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (2.478 g, 9.207 mmol) a una mezcla de 3-hidroxibenzofenona (2.19 g, 11.05 mmol) y carbonato de potasio (3.054 g, 22.10 mmol) en dimetil formamida (46 mL). La mezcla de reacción fue agitada a 60°C durante 16 horas. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con carbonato de potasio acuoso al 10% (x 5), NaOH 2 M (x 5), salmuera y secados (sulfato de magnesio), filtrados y concentrados bajo presión reducida para generar el compuesto del título (3.721 g, rendimiento cuantitativo). El material fue usado directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.81-7.77 (m, 2 H); 7.61-7.56 (m, 1 H); 7.50-7.35 (m, 9 H); 7.23-7.19 (m, 1 H); 5.10 (s, 2 H); 3.62 (s, 3 H); 1.64-1.59 (m, 2 H); 1.22-1.17 (m, 2 H).

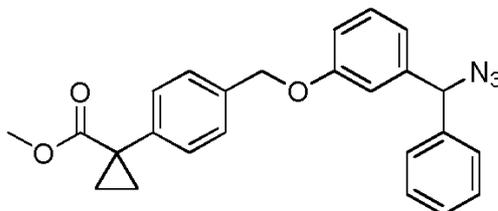
Etapa 4; 1-(4-((3-(hidroxi(fenil)metil)fenoxi)-metil)fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo



A una solución en agitación de 1-(4-((3-benzoilfenoxi)metil)fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (1.85 g, 4.787 mmol) en metanol (22.6 mL) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó borohidruro de sodio (0.181 g, 4.787 mmol) en una porción. La mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante 1 hora y luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante 40 minutos la reacción fue enfriada a 0°C y se agregó borohidruro de sodio adicional (0.091 g, 2.380 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La reacción fue detenida con agua (3.5 mL), filtrada para eliminar material insoluble y luego concentrada bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo y se extrajo con acetato de etilo (x 2). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con carbonato de potasio acuoso al 10% (x 2), salmuera, secados (sulfato de magnesio), filtrados y concentrados bajo presión reducida para generar el compuesto del título en forma de un aceite rojo (1.824 g, 98%). El material fue usado directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.40-7.22 (m, 10 H); 7.05-7.03 (m, 1 H); 6.98 (d, J = 7.7 Hz, 1 H); 6.87 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1 H); 5.82 (d, J = 3.4 Hz, 1 H); 5.02 (s, 2 H); 3.62 (s, 3 H); 2.20 (d, J = 3.6 Hz, 1 H); 1.63-1.59 (m, 2 H); 1.20-1.16 (m, 2 H).

Etapa 5; 1-(4-((3-(azido(fenil)metil)fenoxi)metil)-fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

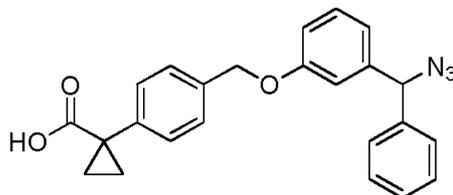


A una solución en agitación de 1-(4-((3-(hidroxi(fenil)metil)-fenoxi)metil)fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (1.824 g, 4.695 mmol) en tolueno (21.8 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó difenilfosforil azida (1.21 mL, 5.635 mmol) seguida por 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0.84 mL, 5.635 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a 100°C durante 3 horas y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La reacción fue detenida por adición de solución acuosa saturada de cloruro de amonio y extraída con acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera y secados (sulfato de magnesio), filtrados y concentrados bajo presión reducida para generar un aceite color marrón. El material crudo fue purificado por cromatografía en sílica gel eluyendo con acetato de etilo al 0-14% en iso-hexano para generar el compuesto del título en forma de un aceite

incoloro (1.214 g, 62%).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.38-7.25 (m, 10 H); 6.95-6.89 (m, 3 H); 5.67 (s, 1 H); 5.01 (s, 2 H); 3.62 (s, 3 H); 1.63-1.59 (m, 2 H); 1.20-1.16 (m, 2 H).

Etapa 6; ácido 1-(4-((3-(Azido(fenil)metil)fenoxi)metil)fenil)-ciclopropanocarboxílico



5

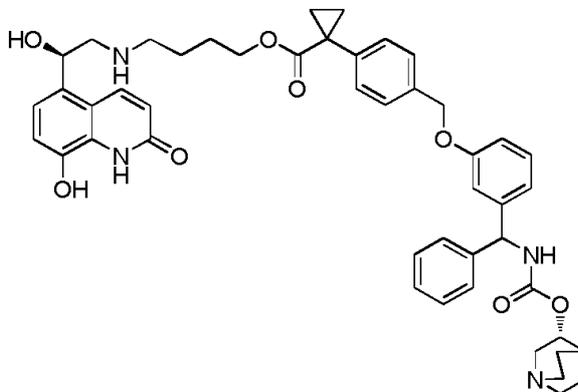
A una solución en agitación de 1-(4-((3-(azido(fenil)metil)-fenoxi)metil)fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (0.569 g, 1.375 mmol) en metanol (12.9 mL) y tetrahidrofurano (5.1 mL) se agregó hidróxido de sodio acuoso 2M (12.9 mL). La reacción fue agitada a 50°C durante 3 horas 30 minutos y luego a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida y el pH ajustado a pH 4 usando ácido clorhídrico acuoso 2M con agitación. La mezcla fue extraída con diclorometano (x 3) y los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, secados (sulfato de magnesio), filtrados y concentrados bajo presión reducida para generar el compuesto del título (0.552 g, rendimiento cuantitativo). El material fue usado directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

10

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.39-7.24 (m, 10 H); 6.94-6.88 (m, 3 H); 5.67 (s, 1 H); 5.00 (s, 2 H); 1.69-1.65 (m, 2 H); 1.28-1.24 (m, 2 H).

15

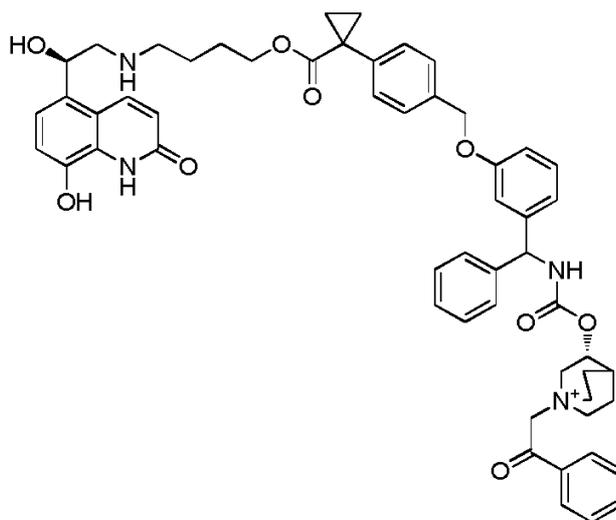
Etapa 7; 1-(4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)-carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)fenil)ciclopropanocarboxilato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo



20

El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 54 Etapa 1 a 2 con ácido 1-(4-((3-(Azido(fenil)metil)fenoxi)metil)fenil)-ciclopropanocarboxílico en reemplazo de ácido 4-((3-(azido(fenil)metil)-fenoxi)metil)benzoico en la Etapa 1 y el producto fue usado en la subsiguiente etapa.

Etapa 8; (3R)-3-(((3-(((4-(1-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butoxi)carbonil)ciclopropil)-bencil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io (compuesto 36B)

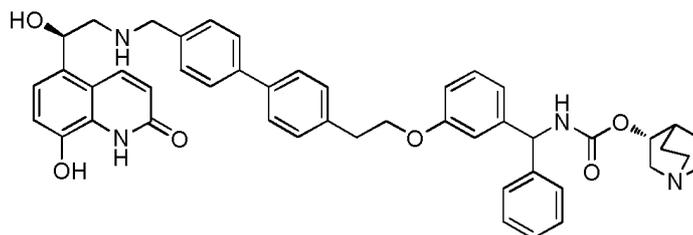


5

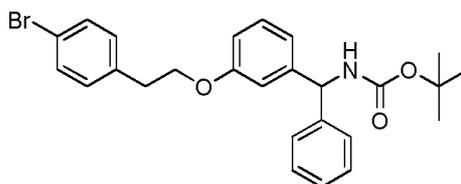
El compuesto del título fue preparado como en el Ejemplo 24 con 1-(4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-ilo)carbonil)amino)metil)-fenoxi)metil)fenil)ciclopropanocarboxilato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo en reemplazo de (3-(6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)fenil)(fenil)-metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo.

Ejemplo 57

((3-(2-(4'-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 37B)



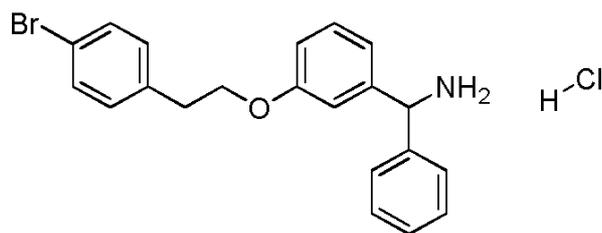
10 Etapa 1; ((3-(4-bromofeneto)xi)-fenil)(fenil)metil)carbamato de tert-butilo



El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 22 Etapa 2 con 4-bromofeneto alcohol y (3-hidroxifenil)(fenil)metilcarbamato de tert-butilo en reemplazo de (4-((1,3-dioxolan-2-il)metil)fenil)metanol y 3hidroxibenzofenona respectivamente.

15  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.44-7.39 (m, 2 H); 7.34-7.18 (m, 6 H); 7.16-7.11 (m, 2 H); 6.84-6.74 (m, 3 H); 5.86 (s, 1 H); 5.12 (s, 1 H); 4.15-4.08 (m, 2 H); 3.01 (t, J = 6.8 Hz, 2 H); 1.43 (s, 9 H).

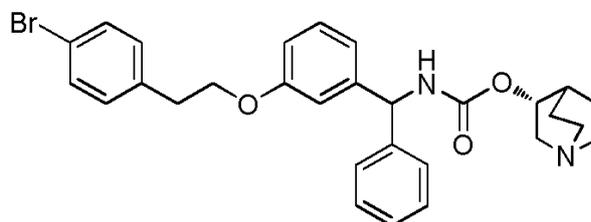
Etapa 2; (3-(4-bromofeneto)xi)fenil)(fenil)metanamina clorhidrato



El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 50 Etapa 4 con ((3-(4-bromofenetoxy)fenil)(fenil)metil)carbamato de tert-butilo en reemplazo de ((3-((4'-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de tert-butilo.

- 5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.95 (s, 3 H); 7.53-7.27 (m, 10 H); 7.14-7.10 (m, 1 H); 7.05-7.00 (m, 1 H); 6.96-6.90 (m, 1 H); 5.61-5.54 (m, 1 H); 4.18 (t, J = 6.7 Hz, 2 H); 3.02 (t, J = 6.7 Hz, 2 H).

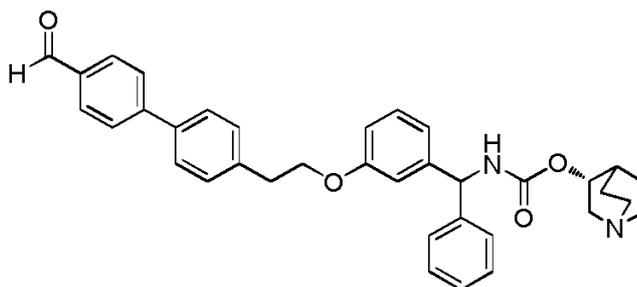
Etapa 3; ((3-(4-bromofenetoxy)fenil)-(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo



- 10 El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 1 Etapa 5 con (3-(4-bromofenetoxy)fenil)(fenil)metanamina clorhidrato en reemplazo de (3-(8-(1,3-dioxolan-2-il)octiloxi)fenil)(fenil)metanamina

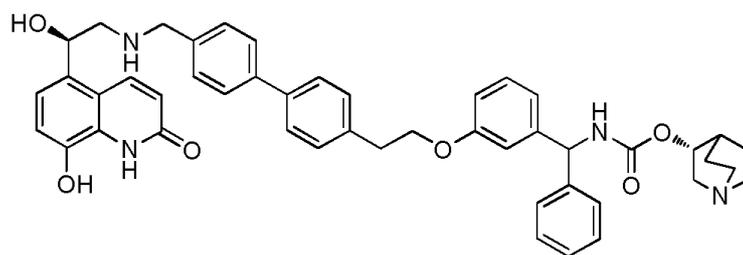
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.45-7.39 (m, 2 H); 7.37-7.19 (m, 6 H); 7.16-7.10 (m, 2 H); 6.87-6.75 (m, 3 H); 5.90 (s, 1 H); 5.29 (s, 1 H); 4.75-4.68 (m, 1 H); 4.16-4.07 (m, 2 H); 3.26-3.13 (m, 1 H); 3.01 (t, J = 6.8 Hz, 2 H); 2.93-2.62 (m, 5 H); 2.02-1.96 (m, 1 H); 1.86-1.75 (m, 1 H); 1.71-1.44 (m, 2 H); 1.42-1.29 (m, 1 H).

- 15 Etapa 4; ((3-(2-(4'-formil-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo



- 20 Se combinaron ((3-(4-bromofenetoxy)fenil)(fenil)metil)-carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (0.40 g, 0.747 mmol), ácido 4-formilfenilborónico (0.123 g, 0.822 mmol), carbonato de sodio (0.158 g, 1.494 mmol) en tolueno (9.94 mL) y agua (2.48 mL). La mezcla fue desgasificada con nitrógeno durante 10 minutos. Se agregó Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.087 g, 0.075 mmol) y la mezcla se calentó a 120°C durante 30 minutos en un microondas. La mezcla fue filtrada y el filtrado sometido a partición entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica fue secada (sulfato de sodio), filtrada y concentrada bajo presión reducida para generar un aceite de color marrón. El material crudo fue purificado parcialmente usando un cartucho C18 instantáneo eluyendo con acetonitrilo 30-60% en agua para generar un aceite de color marrón (0.174 g). El material fue usado directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

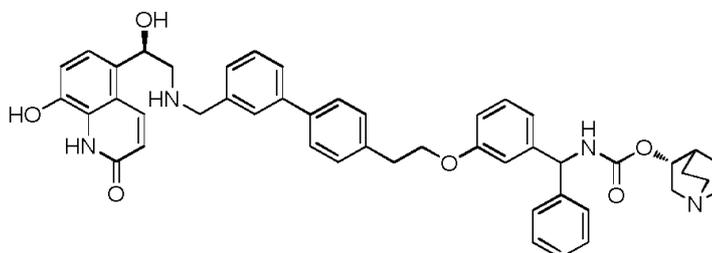
Etapa 5; ((3-(2-(4'-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo



El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 1 Etapa 7 con ((3-(2-(4'formil-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo en reemplazo de (3-(9-oxoniloxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo.

5 Ejemplo 58

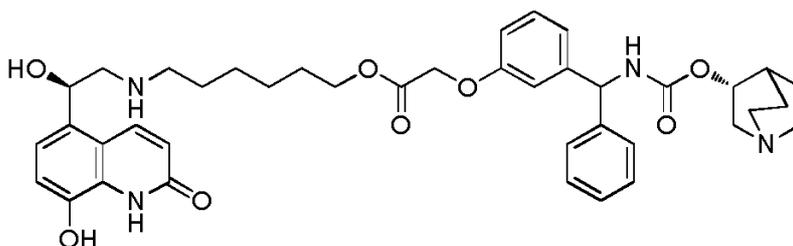
(3-(2-(3'-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)bifenil-4-il)etoxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 38B)



10 El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 57 con ácido 3-formilborónico en reemplazo de ácido 4-formilborónico en la Etapa 4 y el producto fue usado en la subsiguiente etapa.

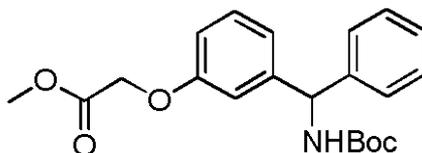
Ejemplo 59

2-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3iloxi)-carbonilamino)metil)fenoxi)acetato de 6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexilo (compuesto 39B)



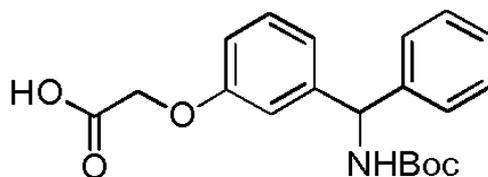
15

Etapa 1; 2-(3-(((tert-butoxicarbonil)amino)-(fenil)metil)fenoxi)acetato de metilo



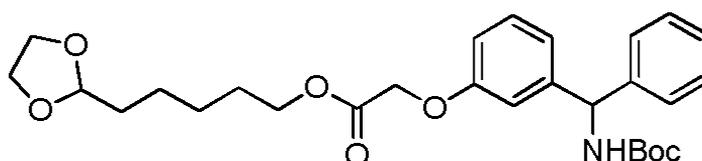
20 El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 1 Etapa 1 con (3-hidroxifenil)(fenil)metilcarbamato de tert-butilo y bromoacetato de metilo en reemplazo de 3-hidroxibenzofenona y 2-(8-bromooctil)-1,3-dioxolano respectivamente

Etapa 2; ácido 2-(3-(((tert-Butoxicarbonil)amino)(fenil)-metil)fenoxi)acético



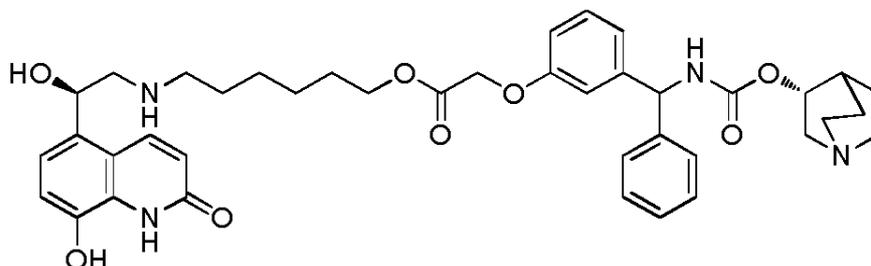
El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 56 Etapa 6 con 2-(3-(((tert-butoxycarbonyl)amino)(fenil)metil)-fenoxi)acetato de metilo en reemplazo de 1-(4-((3-(azido(fenil)metil)fenoxi)-metil)fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

- 5 Etapa 3; 2-(3-(((tert-butoxycarbonyl)amino)(fenil)metil)fenoxi)acetato de 5-(1,3-Dioxolan-2-il)pentilo



El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 54 Etapa 1 con ácido -3-(((tert-butoxycarbonyl)amino)(fenil)metil)fenoxi)acético y ácido 2-(5-bromopentil)-1,3-dioxolano 4-((3-(azido(fenil)metil)fenoxi)-metil)benzoico y 2-(3-cloropropil)-1,3-dioxolano respectivamente.

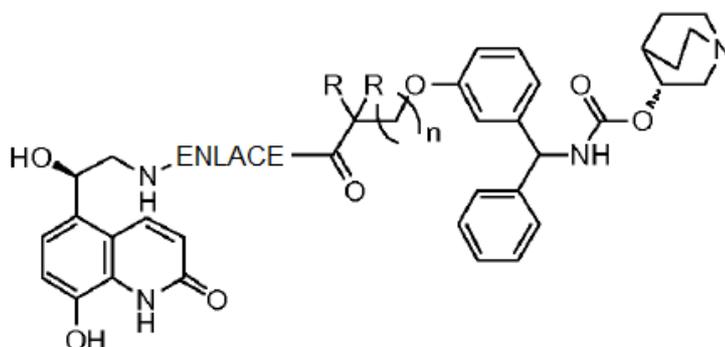
- 10 Etapa 4; 2-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)-carbonilamino)metil)fenoxi)acetato de 6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexilo (compuesto 40B)



El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 53 Etapa 3 y Etapa 4 con 2-(3-(((tert-butoxycarbonyl)-amino)(fenil)metil)fenoxi)acetato de 5-(1,3-dioxolan-2-il)pentilo en reemplazo de ((3-((4'-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)fenil)(fenil)-metil)carbamato de tert-butilo en la Etapa 3 y el producto fue usado en la subsiguiente etapa

- 15

Los siguientes compuestos fueron preparados utilizando el agente alquilado apropiado en el Ejemplo 59 Etapa 1 y el asociado de acoplamiento apropiado reemplazando el 2-(5-bromopentil)-1,3-dioxolano en el Ejemplo 59 Etapa 3;

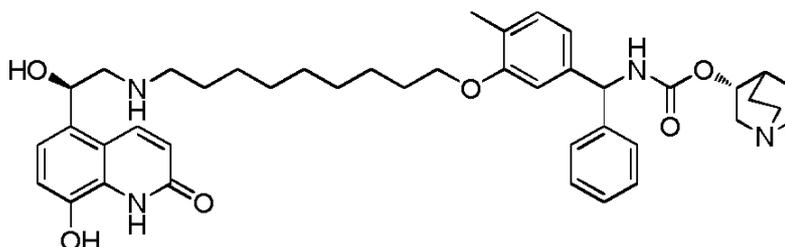


Compuesto	Enlace	Asociado de acoplamiento	Agente alquilante	n	R
9C	Pentilo			0	H
10C	Butilo			0	H
11C	Pentilo			0	Me
12C	Butilo			0	Me
13C	pentilo			1	Me
14C				0	H
15C				0	H

El asociado de acoplamiento para el Compuesto 14C fue preparado a partir de ácido 1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico y 2-(3-bromopropil)-1,3-dioxolano utilizando condiciones de alquilación estándar detalladas en el Ejemplo 1 Etapa 1.

## 5 Ejemplo 60

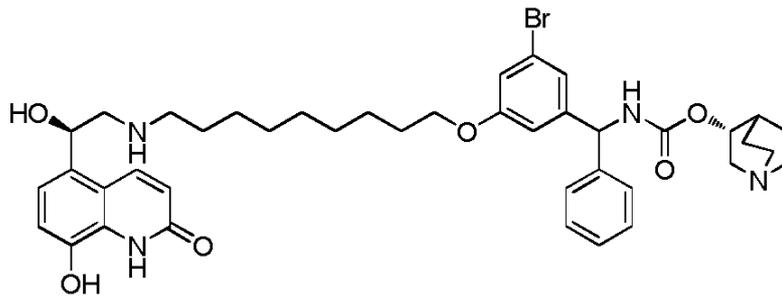
((3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-4-metilfenil)(fenil)metil) carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (Compuesto 16C)



## 10 El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 35.

### Ejemplo 61

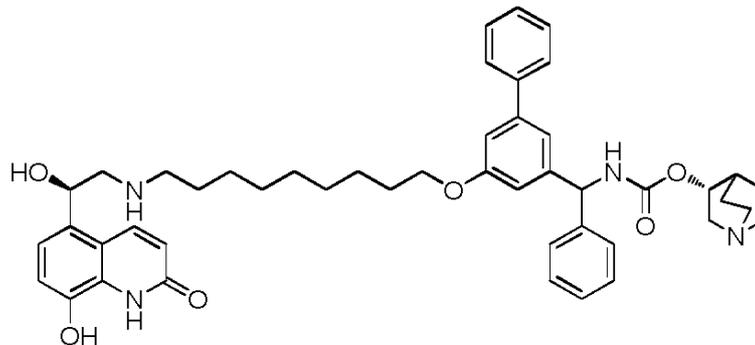
((3-bromo-5-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)-(fenil)metil) carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (Compuesto 17C)



El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 28.

Ejemplo 62

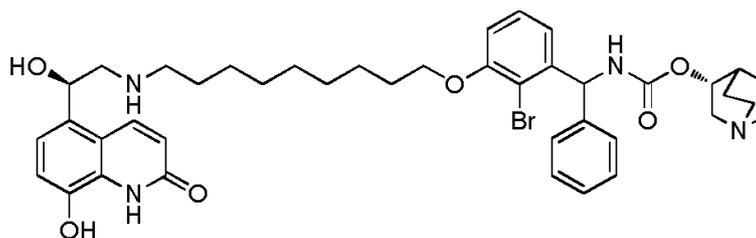
- 5 ((5-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (Compuesto 18C)



El compuesto del título fue preparado tal como se describe en el Ejemplo 40.

Ejemplo 63

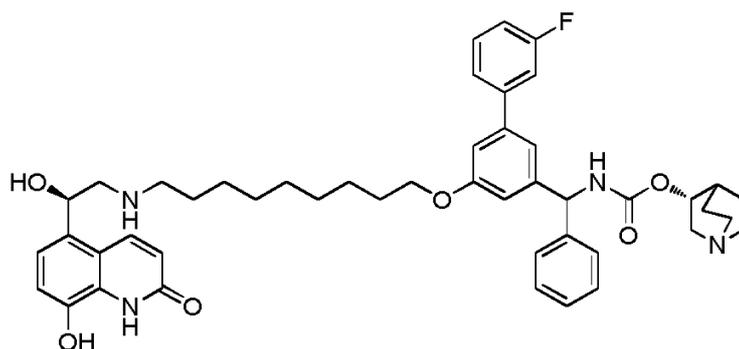
- 10 ((2-bromo-3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)-(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (Compuesto 19C)



El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 29 con 2-bromo-3-hidroxibenzaldehído usado en la Etapa 1.

Ejemplo 64

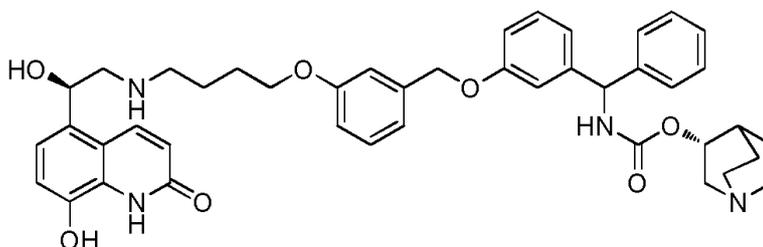
- 15 ((3'-fluoro-5-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (Compuesto 20C)



El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 40 con ácido 3-fluorofenilborónico en reemplazo de ácido fenil borónico en la Etapa 1.

Ejemplo 65

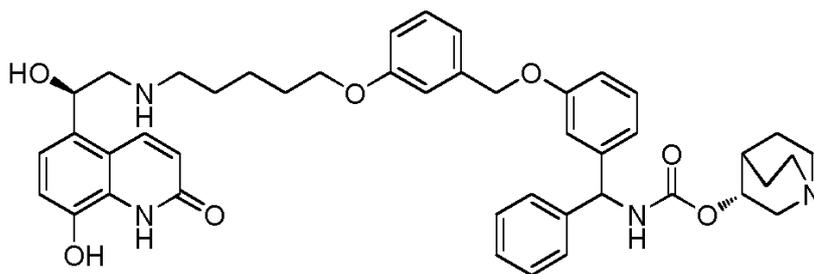
- 5 ((3-((3-(4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butoxi)bencil)oxi)fenil)-(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (Compuesto 21C)



El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 42 Etapa 2

Ejemplo 66

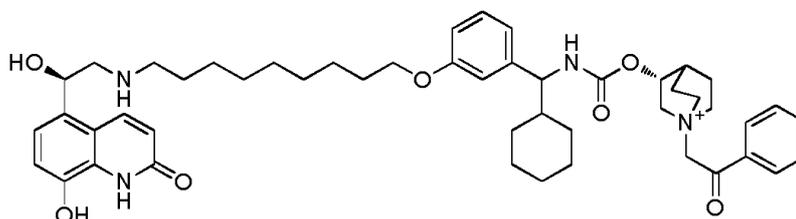
- 10 ((3-((3-((5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentil)oxi)bencil)oxi)fenil)-(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (Compuesto 22C)



El compuesto del título fue preparado tal como se describe en el Ejemplo 44.

Ejemplo 67

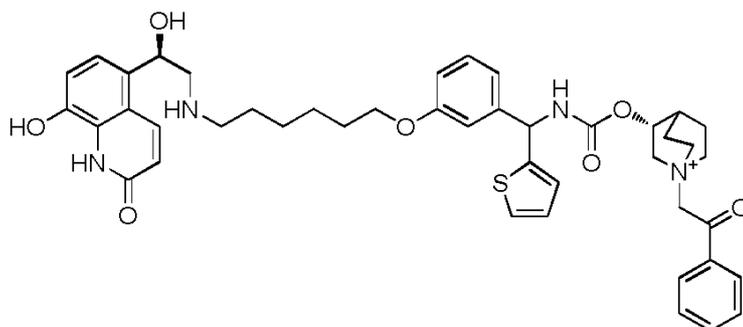
- 15 (3R)-3-(((Ciclohexil(3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)metil)carbamoyl)-oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-ilo (Compuesto 23C)



El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 24 con el Compuesto 1C en reemplazo de (3-(6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)fenil)(fenil) metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo

Ejemplo 68

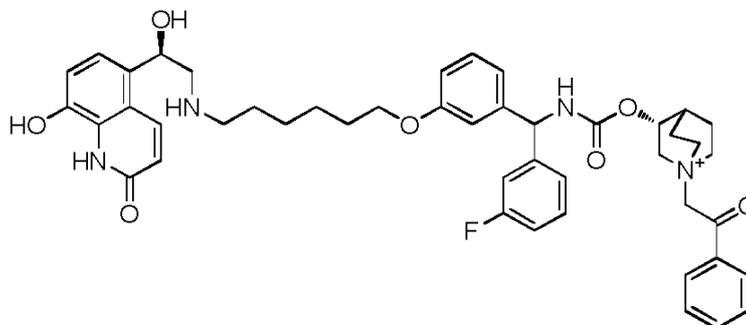
- 5 (3R)-3-(((3-(((6-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)(tiofen-2-il)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io (Compuesto 24C)



- 10 El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 24 con el Compuesto 2C en reemplazo de (3-(6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)fenil)-(fenil) metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo.

Ejemplo 69

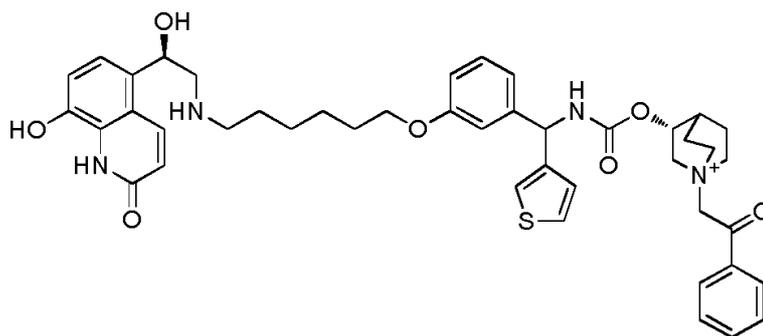
(3R)-3-(((3-Fluorofenil)(3-(((6-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io (Compuesto 25C)



- 15 El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 24 con el Compuesto 24B en reemplazo de (3-(6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)fenil)-(fenil) metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo.

Ejemplo 70

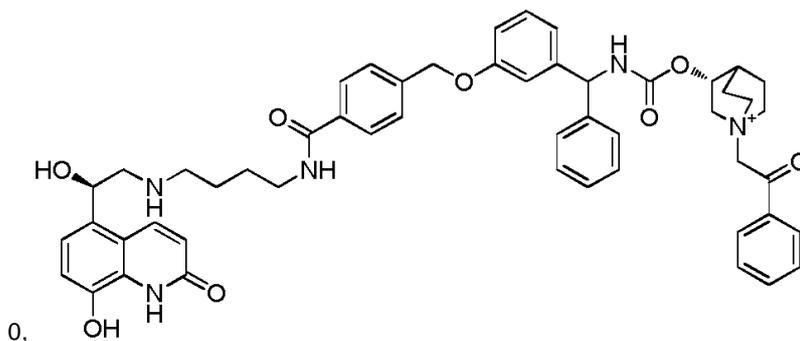
- 20 (3R)-3-(((3-(((6-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)(tiofen-3-il)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io (Compuesto 26C)



El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 24 con el Compuesto 3C en reemplazo de (3-(6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)-hexiloxi)fenil)(fenil)metilcarbamoato de (R)-quinuclidin-3-ilo.

### 5 Ejemplo 71

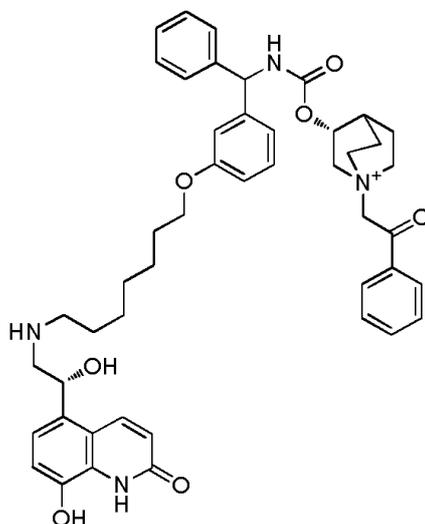
(3R)-3-(((3-(((4-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil)carbamoil)bencil)oxi)fenil)-(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-ilo (Compuesto 27C)



10 El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 24 con el Compuesto 31B en reemplazo de (3-(6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)fenil)(fenil) metilcarbamoato de (R)-quinuclidin-3-ilo.

### Ejemplo 72

(3R)-3-(((3-(((7-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)heptil)oxi)fenil)(fenil)metil)-carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-ilo (Compuesto 28C)

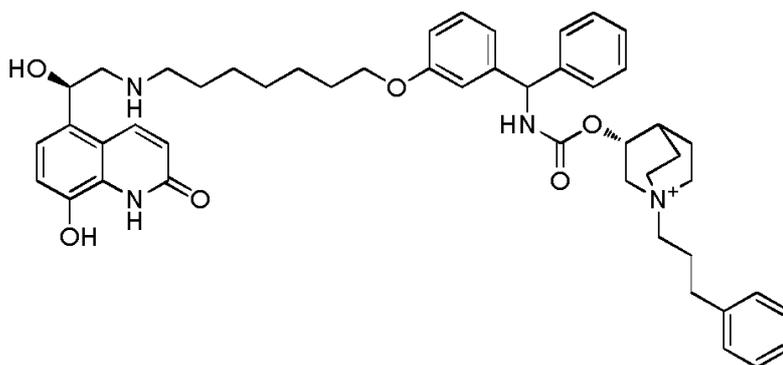


15

El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 24 con el Compuesto 3 en reemplazo de (3-(6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)fenil)-(fenil) metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo.

Ejemplo 73

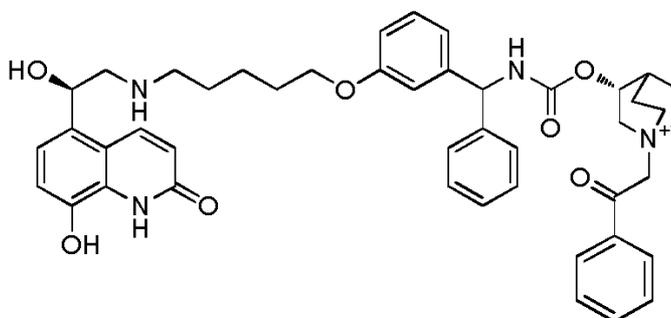
- 5 (3R)-3-(((3-((7-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)heptil)oxi)fenil)(fenil)metil)-carbamoil)oxi)-1-(3-fenilpropil)quinuclidin-1-io (Compuesto 29C)



- 10 El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 24 con el Compuesto 3 en reemplazo de (3-(6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)fenil)-(fenil) metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo y (3-bromopropil)bencono en reemplazo de bromoacetofenona.

Ejemplo 74

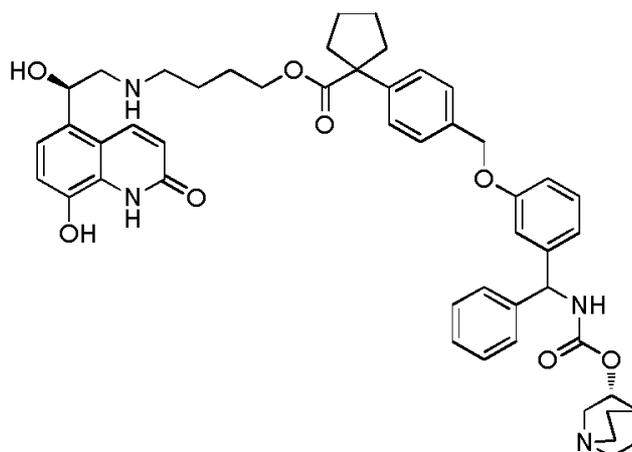
- (3R)-3-(((3-((5-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentil)oxi)fenil)(fenil)metil)-carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io (Compuesto 30C)



- 15 El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 24 con el Compuesto 5 en reemplazo de (3-(6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)fenil)-(fenil) metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo.

Ejemplo 75

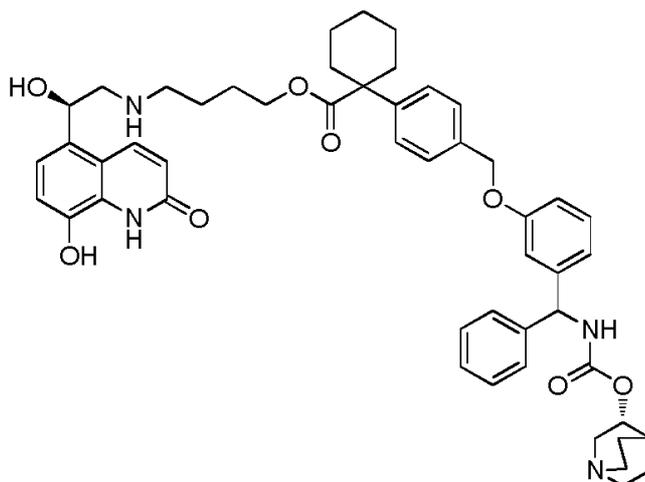
- 20 1-(4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)-amino)metil)fenoxi)metil)fenil)ciclopentanocarboxilato de 4-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo (Compuesto 31C)



El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 56 Etapa 1 a Etapa 7 con ácido 1-(p-tolil)ciclopentanocarboxílico en reemplazo de ácido 1-(p-tolil)ciclopropanocarboxílico en la Etapa 1.

#### Ejemplo 76

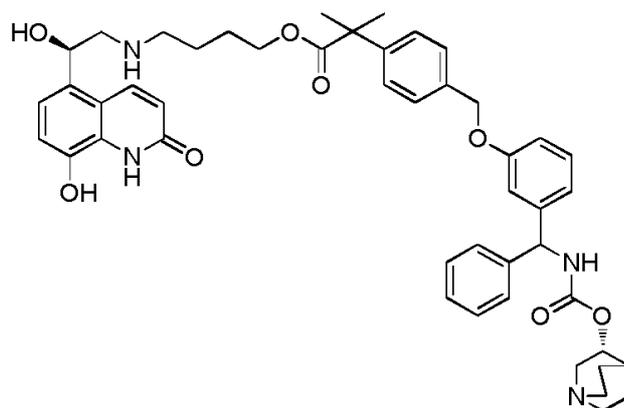
- 5 1-(4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)-amino)metil)fenoxi)metil)fenil)ciclohexanocarboxilato de 4-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo (Compuesto 32C)



El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 56 Etapa 1 a Etapa 7 con ácido 1-(p-tolil)ciclohexanocarboxílico en reemplazo de ácido 1-(p-tolil)ciclopropanocarboxílico en la Etapa 1.

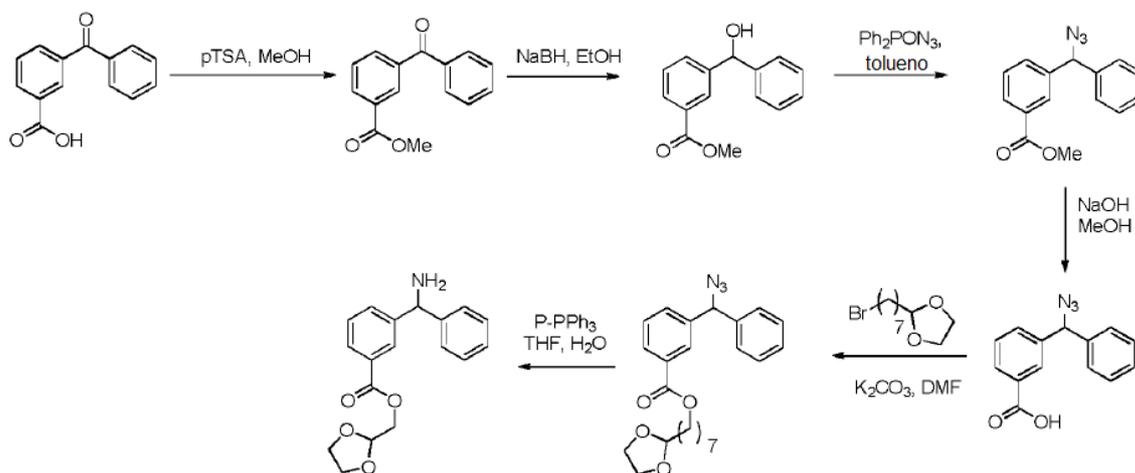
#### 10 Ejemplo 77

- 2-metil-2-(4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)fenil)propanoato de 4-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo (Compuesto 33C)



El compuesto del título fue preparado como se describe en el Ejemplo 56 Etapa 1 a través de la Etapa 7 con ácido 2-metil-2-(p-tolil)propanoico reemplazando el ácido 1-(p-tolil)ciclopropanocarboxílico en la Etapa 1.

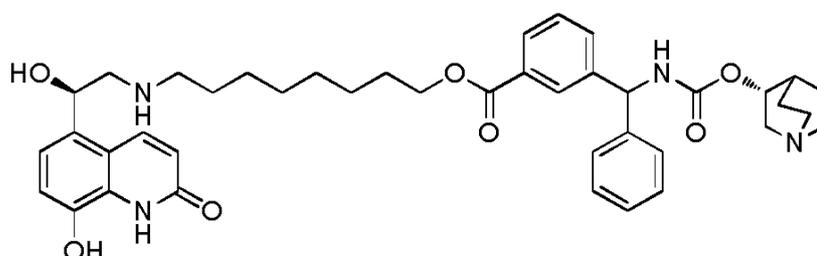
Síntesis de derivados del ácido benzoico:



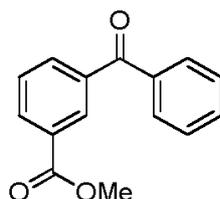
5

Ejemplo 78

3-(fenil(((R)-quinuclidin-3iloxi)carbonil)amino)metil)benzoato de 8-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)octilo (Compuesto 34C)



10 Etapa 1; 3-benzoilbenzoato de metilo



5 Una solución en agitación de ácido 3-benzoilbenzoico (10.0 g, 44.4 mmol) y p-TSA (0.85 g, 4.39 mmol) en metanol (200 mL) fue calentada a 75°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo fue sometido a partición entre acetato de etilo e hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica fue secada con sulfato de sodio anhidro, filtrada y el filtrado fue evaporado a presión reducida para generar el compuesto del título (9.55 g, 90%).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.44 (s, 1H); 8.27 (m, 1 H); 8.01 (m, 1 H); 7.86 (m 2 H); 7.61 (m, 2 H); 7.50 (m, 2 H); 3.94 (s, 3 H).

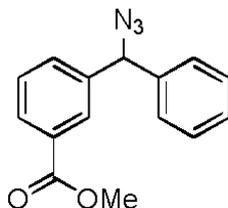
Etapa 2; 3-(hidroxi(fenil)metil)benzoato de metilo



10 El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 1 Etapa 2 con 3-benzoilbenzoato de metilo en reemplazo de (3-(8-(1,3-dioxolan-2-il)octiloxi)fenil)(fenil)metanona.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.07 (s, 1 H); 7.90 (m, 2 H); 7.58 (m, 1 H); 7.40-7.21 (m, 6 H); 5.87 (s, 1 H); 3.88 (s, 3 H); 2.46 (s, 1 H).

15 Etapa 3; 3-(azido(fenil)metil)benzoato de metilo



El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 1 Etapa 3 con

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.09 (s, 1 H); 7.99 (m, 1 H); 7.50-7.20 (m, 7 H); 5.75 (s, 1 H); 3.93 (s, 3 H).

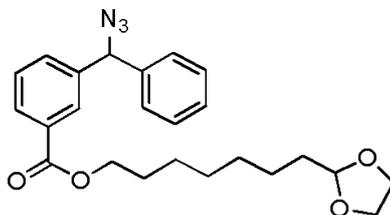
Etapa 4; ácido 3-(Azido(fenil)metil)benzoico



20 El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 56 Etapa 6 con 3-(azido(fenil)metil)benzoato de metilo en reemplazo de 1-(4-((3-(azido(fenil)metil) fenoxi)metil)fenil) ciclopropanocarboxilato de metilo.

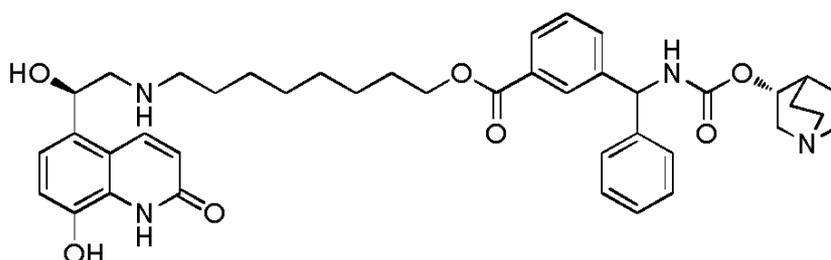
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.15 (s, 1 H); 8.00 (m, 1 H); 7.56 (m, 1 H); 7.47 (m, 1 H), 7.40-7.20 (m, 5 H); 5.72 (s, 1 H).

Etapa 5; 3-(azido(fenil)metil)benzoato de 7-(1,3-Dioxolan-2-il)heptilo



5 El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 54 Etapa 1 con 3-(7-bromoheptil)-1,3-dioxolano y ácido 3-(azido(fenil)metil)benzoico en reemplazo de 2-(3-cloropropil)-1,3-dioxolano y ácido 4-((3-(azido(fenil)metil)fenoxi)metil)benzoico respectivamente.

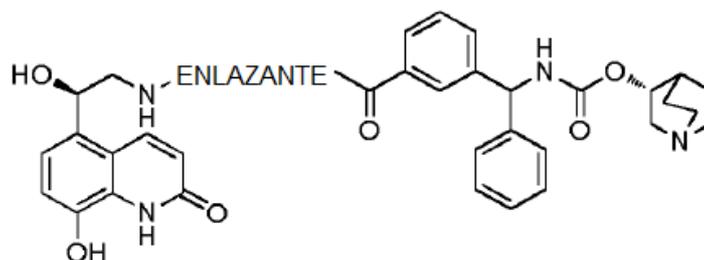
Etapa 6; 3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)-amino)metil)benzoato de 8-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)octilo (Compuesto 34C)



El compuesto del título fue preparado tal como se describe en el Ejemplo 54 Etapa 2.

10 Los siguientes compuestos fueron preparados usando el agente alquilante apropiado en el Ejemplo 80 Etapa 5 y usando los productos en las etapas subsecuentes. Los agentes alquilantes basados en alcohol fueron acoplados utilizando las condiciones descritas en el Ejemplo 22 Etapa 2 con el alcohol apropiado reemplazando el (4-((1,3-dioxolan-2-il)metil)fenil)metanol. Los agentes alquilantes basados en amina fueron acoplados utilizando las condiciones descritas en el Ejemplo 51 Etapa 4 con la amina apropiada reemplazando el 4-amino-butiraldehído dietil éter.

15

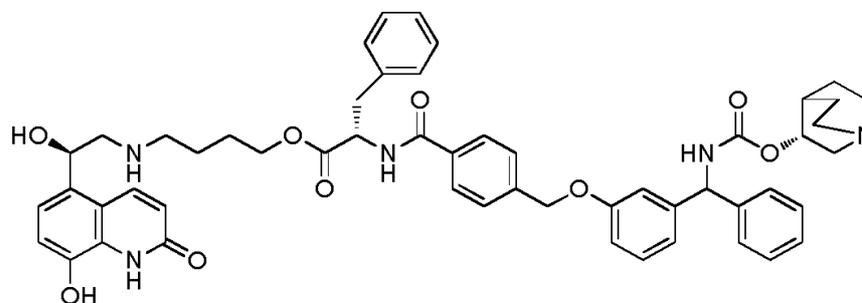


Compuesto	Enlazante	Agente alquilante
35C		
36C		
37C		

Compuesto	Enlazante	Agente alquilante
38C		
39C		
40C		
41C		
42C		

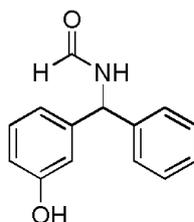
Ejemplo 79

3-fenil-2-(4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzamido)propanoato de (2S)-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo (Compuesto 43C)



5

Etapa 1; Etapa 1; N-((3-hidroxifenil)(fenil)metil)formamida



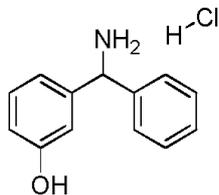
10

Se calentó 3-hidroxibenzofenona (25 g, 126.1 mmol) en formamida (130 mL, 3.3 mmol) a 180°C durante 18 horas. La reacción se dejó enfriar ligeramente y luego se vertió en agua enfriada con hielo y se agitó durante 30 minutos, se filtró y se lavó con agua. El sólido fue agitado en agua (60 mL) y etanol (60 mL) y se calentó hasta 50°C durante 1 hora, luego se dejó enfriar. El sólido fue filtrado y lavado con agua para dar el compuesto del título (33.94 g, 118%).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.39-7.28 (m, 5 H); 7.21-7.13 (m, 1 H); 6.79 (d, J = 7.78 Hz, 1 H); 6.73-6.68 (m, 2 H);

5.45 (s, 1 H).

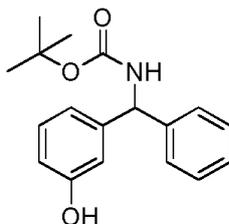
Etapa 2; 3-(Amino(fenil)metil)fenol clorhidrato



5 Se enfrió metanol (125 mL), a 0°C y se agregó cloruro de acetilo (17.8 mL) gota a gota para dar una solución 2M de cloruro de hidrógeno metanólico. Se agitó N-((3-hidroxifenil)(fenil)metil)formamida a 40°C durante 1.5 horas con el cloruro de hidrógeno metanólico 2M. El solvente fue eliminado bajo presión reducida y el residuo fue redissuelto en metanol y el solvente eliminado bajo presión reducida. Este proceso fue repetido tres veces para dar el compuesto del título (29.09 g, 97.9%).

10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.76 (s, 1 H); 9.07 (s, 3 H); 7.59-7.53 (m, 2 H); 7.51-7.37 (m, 3 H); 7.26 (t, J = 7.89 Hz, 1 H); 6.99 (d, J = 7.75 Hz, 1 H); 6.90 (t, J = 1.97 Hz, 1 H); 6.81 (dd, J = 8.10, 2.32 Hz, 1 H); 5.58 (d, J = 5.82 Hz, 1 H).

Etapa 3; (3-hidroxifenil)(fenil)metilcarbamato de tert-butilo



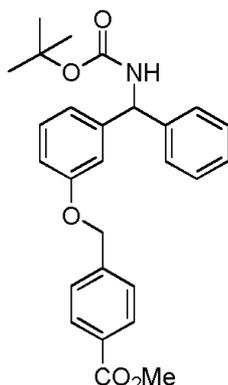
15 3-(Amino(fenil)metil)fenol clorhidrato (29.09 g, 123.4 mmol) en diclorometano (450 mL) fue enfriado a 0°C y se agregaron lentamente diisopropiletilamina (65.9 mL, 370.2 mmol) y dicarbonato de di-tert-butilo (59.2 g, 271.5 mmol). La reacción fue agitada a 0°C durante 2 horas luego calentada a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente fue eliminado y el compuesto fue purificado a través de un tapón de sílica, eluyendo con acetato de etilo 0-20% en iso-hexano para dar un aceite de color negro. A esta mezcla en etanol (300 mL) se agregó carbonato de potasio (51 g, 370.2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La suspensión fue filtrada y el filtrado fue evaporado a presión reducida y el residuo fue redissuelto en acetato de etilo (370 mL). Se agregó sílica (73 g) y la suspensión fue agitada durante 30 minutos, filtrada, y la torta del filtro fue lavada con acetato de etilo adicional. El filtrado fue evaporado hasta sequedad. El residuo sólido oscuro fue disuelto en acetato de etilo (200 mL), se agregó carbón y la suspensión fue calentada bajo reflujo durante 1 hora. La suspensión fue filtrada a través de celita y el solvente eliminado a presión reducida. El sólido oscuro fue disuelto en diclorometano y se agregó iso-hexano y luego se evaporó el solvente (repetido 3 veces) para dar el compuesto del título (34.81 g, 92%).

20

25

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.36-7.16 (m, 6 H); 6.80 (d, J = 7.79 Hz, 1 H); 6.74-6.69 (m, 2 H); 5.83 (s, 1 H); 5.15 (s, 1 H); 1.53-1.30 (s, 9 H).

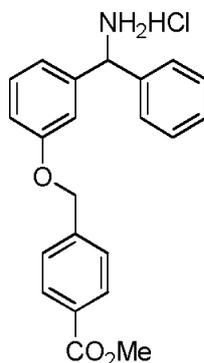
Etapa 4; 4-((3-(((tert-butoxicarbonil)amino)(fenil)metil)fenoxi)metil)benzoato de metilo



5 Una mezcla de (3-hidroxifenil)(fenil)metilcarbamato de tert-butilo (3.20 g, 10.7 mmol), 4-(bromometil)benzoato de metilo (2.70 g, 11.8 mmol) y carbonato de potasio (2.20 g, 16.1 mmol) en acetonitrilo (54 mL) fueron agitados a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue concentrada a presión reducida y el residuo sometido a partición entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa fue extraída con acetato de etilo adicional y los extractos orgánicos fueron combinados, secados con sulfato de magnesio anhidro, filtrados y el solvente fue evaporado a presión reducida. El residuo fue recristalizado desde acetato de etilo e iso-hexano para generar el compuesto del título (3.25 g, 68%).

10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.04 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H); 7.46 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H); 7.34-7.20 (m, 6 H); 6.90-6.81 (m, 3 H); 5.87 (s, 1 H); 5.13 (s, 1 H); 5.07 (s, 2 H); 3.92 (s, 3 H); 1.44 (s, 9 H).

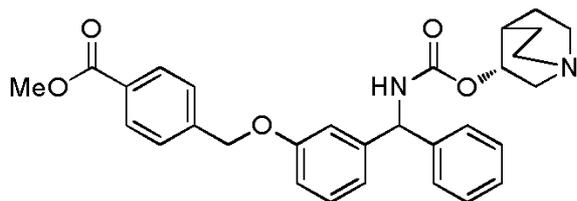
Etapa 5; 4-((3-(amino(fenil)metil)fenoxi)-metil)benzoato de metilo clorhidrato



15 A una solución de 4-((3-(((tert-butoxicarbonil)amino)-(fenil)metil)fenoxi)metil)benzoato de metilo (3.21 g, 7.20 mmol) en metanol (36 mL) se agregó cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 9.0 mL, 36 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente fue eliminado a presión reducida para generar el compuesto del título (2.65 g, >95%).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.21 (s, 2 H); 8.03 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H); 7.64 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 H); 7.59 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2 H); 7.49-7.34 (m, 5 H); 7.17 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1 H); 7.06 (dd,  $J = 8.3, 2.4$  Hz, 1 H); 5.64 (s, 1 H); 5.28 (s, 2 H); 3.91 (s, 3 H).

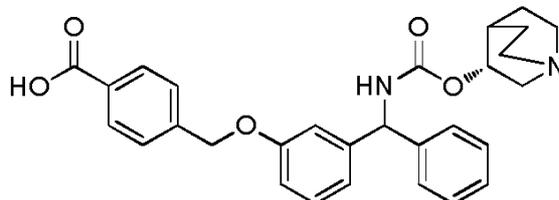
20 Etapa 6; 4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de metilo



El compuesto del título fue preparado como en el Ejemplo 1 Etapa 5 con 4-((3-

(amino(fenil)metil)fenoxi)metil)benzoato de metilo clorhidrato en reemplazo de (3-(8-(1,3-dioxolan-2-il)octiloxi)fenil)(fenil)metanamina.

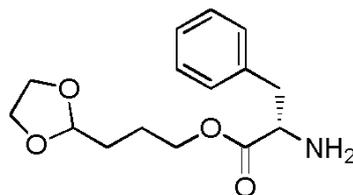
Etapa 7; ácido 4-((3-(Fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)-metil)fenoxi)metil)benzoico



- 5 A una solución en agitación de 4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil) fenoxi)metil)benzoato de metilo (2.27 g, 4.50 mmol) en THF (23 mL) se agregó una solución acuosa de hidróxido de litio (2.0 M, 9.0 ml, 18.0 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. El pH de la mezcla de reacción fue ajustado a 6 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 4M. La mezcla fue extraída entonces con acetato de etilo metanólico al 10% (x 2) y los extractos orgánicos fueron combinados y evaporados a presión reducida. El residuo fue disuelto entonces en etanol y reevaporado a presión reducida para generar el compuesto del título (1.85 g, 84%).

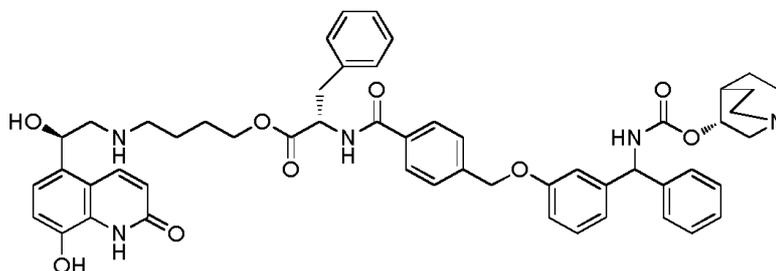
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.41 (d, J = 9.4 Hz, 1 H); 7.99 (d, J = 7.9 Hz, 2 H); 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2 H); 7.42-7.26 (m, 6 H); 7.09 (s, 1 H); 7.02-6.91 (m, 2 H); 5.87 (d, J = 9 Hz, 1 H); 5.21 (s, 2 H); 4.76 (s, 1 H); 3.98-2.72 (m, 6 H); 2.12-1.54 (m, 5 H).

Etapa 8; 2-amino-3-fenilpropanoato de (S)-3-(1,3-Dioxolan-2-il)propilo



- 15 El compuesto del título fue preparado en dos etapas. Boc-Phe-OH se hizo reaccionar con 2-(3-cloropropil)-1,3-dioxolano de acuerdo con el Ejemplo 10 Etapa 1 y y el producto subsecuente se hizo reaccionar con cloruro de hidrógeno en dioxano de acuerdo con el Ejemplo 79 Etapa 5.

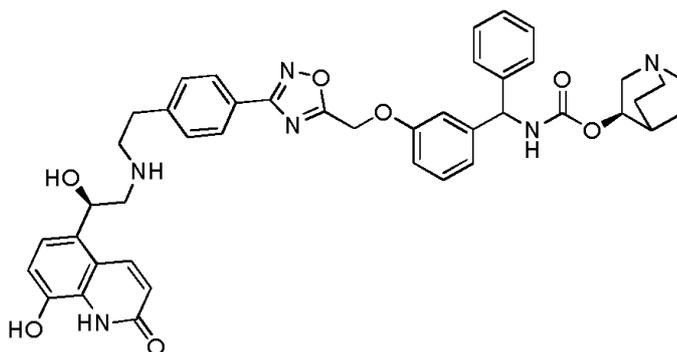
- 20 Etapa 9; 3-fenil2-(4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)-benzamido)propanoato de (2S)-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo (Compuesto 43C)



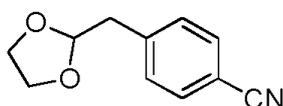
El compuesto del título fue preparado en tres etapas. El producto del Ejemplo 79 Etapa 7 fue acoplado con el producto del Ejemplo 79 Etapa 8 usando el método tal como se describe en el Ejemplo 51 Etapa 4. El producto subsecuente fue usado entonces en los métodos del Ejemplo 1 Etapa 6 seguido por el Ejemplo 1 Etapa 7.

- 25 Ejemplo 80

((3-((3-(4-(2-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-Quinuclidin-3-ilo (Compuesto 44C)



Etapa 1; 4-((1,3-Dioxolan-2-il)metil)benzonitrilo

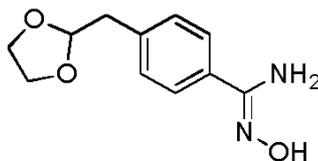


5 A una solución en agitación de 4-(2-hidroxiethyl)benzonitrilo (1.09 g, 7.41 mmol) en DCM (20 mL) se agregó peryodinano de Dess-Martin (3.77 g, 8.84 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó una mezcla 1:1 de hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado y tiosulfato de sodio saturado y la mezcla bifásica fue agitada durante 1 hora. La fase orgánica fue separada y la fase acuosa extraída con DCM

10 adicional (x 3). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con sulfato de magnesio anhidro y el solvente fue evaporado a presión reducida. El material crudo fue disuelto en tolueno (40 mL) y etilen glicol (2.29 g, 37.05 mmol) y se agregó ácido p-toluenosulfónico (0.14 g, 0.74 mmol). La mezcla fue calentada bajo condiciones de Dean y Stark durante 2 horas. El solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo fue sometido a partición entre hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo. La fase orgánica fue eliminada y la fase acuosa fue extraída con acetato de etilo adicional (x 3). Las fases orgánicas fueron secadas con sulfato de magnesio anhidro y el solvente evaporado a presión reducida para generar el compuesto del título (1.40 g, 99%).

15  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.69-7.53 (m, 2 H); 7.48-7.34 (m, 2 H); 5.08 (t,  $J = 4.5$  Hz, 1 H); 3.94-3.81 (m, 4 H); 3.03 (t,  $J = 4.5$  Hz, 2 H).

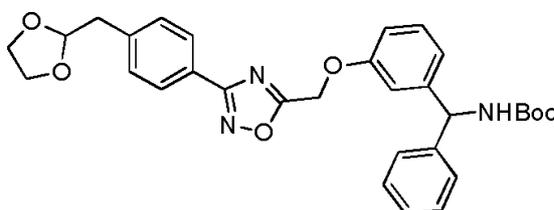
Etapa 2; 4-((1,3-Dioxolan-2-il)metil)-N'-hidroxibencimidamida



20 A una solución de 4-((1,3-dioxolan-2-il)metil)benzonitrilo (1.40 g, 7.41 mmol) en etanol (10 mL) se agregó hidroxilamina acuosa al 50% (5 mL) y la mezcla resultante fue calentada a 80°C durante 16 horas. El solvente fue evaporado a presión reducida y el residuo sometido a partición entre acetato de etilo y salmuera. La fase orgánica fue eliminada y la fase acuosa fue extraída con acetato de etilo adicional (x 2). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con sulfato de magnesio acuoso y evaporados a presión reducida para generar el compuesto del título (1.21 g, 73%).

25  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9.57 (s, 1 H); 7.62-7.49 (m, 2 H); 7.34-7.23 (m, 2 H); 5.76 (s, 2 H); 5.03-4.90 (m, 1 H); 3.95-3.66 (m, 4 H); 2.91 (dd,  $J = 16.6, 4.9$  Hz, 2 H).

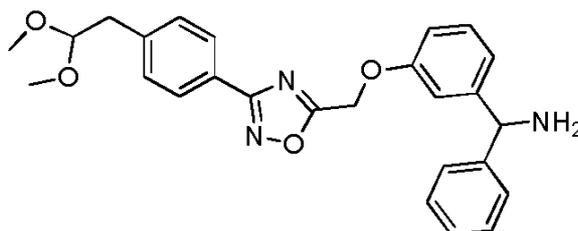
Etapa 3, ((3-((3-(4-((1,3-Dioxolan-2-il)metil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de tert-butilo



5 A una solución en agitación de 4-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-N'-hidroxibencimidamida (0.747 g, 3.35 mmol) y ácido 2-(3-(((tert-butoxicarbonil)amino)(fenil)metil)fenoxi)acético (Ejemplo 59 Etapa 2, 1.0 g, 2.79 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se agregó 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida clorhidrato (0.8 g, 4.18 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue diluida con piridina (1 mL) y calentada a 150°C durante 30 minutos en un microondas. La reacción fue diluida con salmuera saturada y extraída con acetato de etilo (x 3). Las fracciones orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato de magnesio y el solvente fue evaporado a presión reducida. El material fue usado directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional (1.01 g, 65%).

10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.04-7.96 (m, 2 H); 7.45-7.37 (m, 2 H); 6.96-6.88 (m, 3 H); 5.88 (s, 1 H); 5.29 (s, 2 H); 5.19-5.07 (m, 2 H); 3.98-3.80 (m, 4 H); 3.03 (d,  $J = 4.6$  Hz, 2 H); 1.44 (s, 9 H).

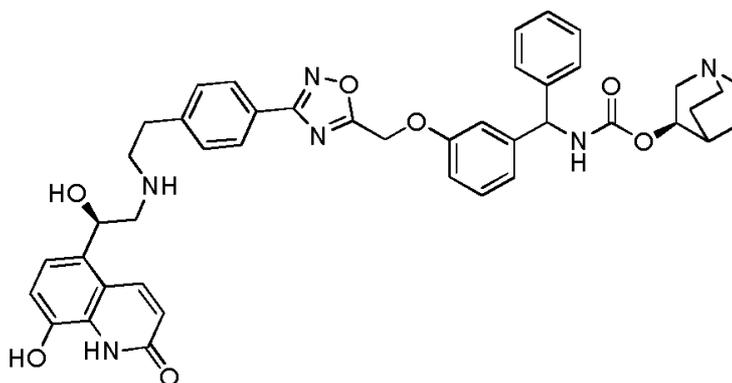
Etapa 4; (3-((3-(4-(2,2-dimetoxietil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)fenil)(fenil)metanamina



15 Se agregó cloruro de hidrógeno en dioxano (4.0 M, 5 mL, 24 mmol) a una solución de ((3-((3-(4-((1,3-dioxolan-2-il)metil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de tert-butilo (1.01 g, 1.85 mmol) en metanol (5 mL) y la solución resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente fue evaporado a presión reducida y el residuo cargado sobre un cartucho SCX-2. El cartucho fue eluido con metanol (ocho volúmenes de columna) seguido por amoníaco/metanol. Las fracciones que contenían el producto fueron combinadas y evaporadas a presión reducida para generar el compuesto del título (0.796 g, 96%).

20  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.02 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H); 7.42-7.15 (m, 8 H); 7.12-7.01 (m, 2 H); 6.88 (dd,  $J = 8.2, 2.7$  Hz, 1 H); 5.34-5.27 (m, 2 H); 5.19 (s, 1 H); 4.60-4.54 (m, 1 H); 3.38-3.31 (m, 6 H); 2.98 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2 H).

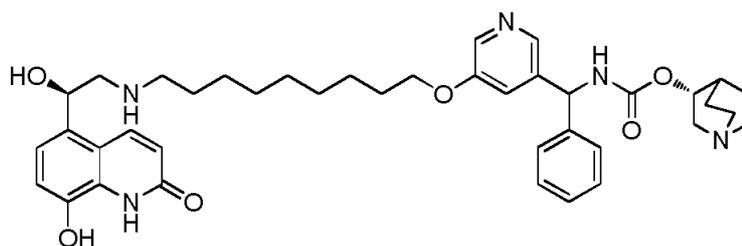
Etapa 5; ((3-((3-(4-(2-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidina-3-ilo (Compuesto 44C)



El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 1 Etapa 5, 6 y 7.

25 Ejemplo 81

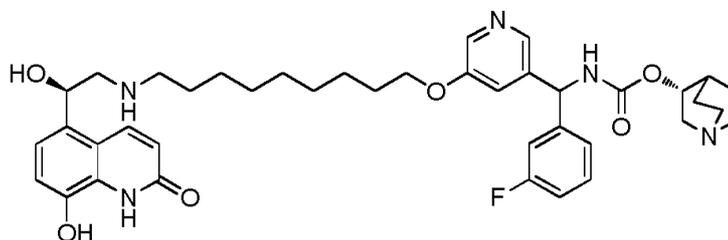
((5-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)piridin-3-il)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidina-3-ilo (Compuesto 45C)



El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 10 con 5-hidroxicotinaldehído en reemplazo de 3-hidroxibenzaldehído en la Etapa 1 y bromuro de fenilmagnesio en reemplazo de bromuro de 2-tienilmagnesio en la Etapa 2.

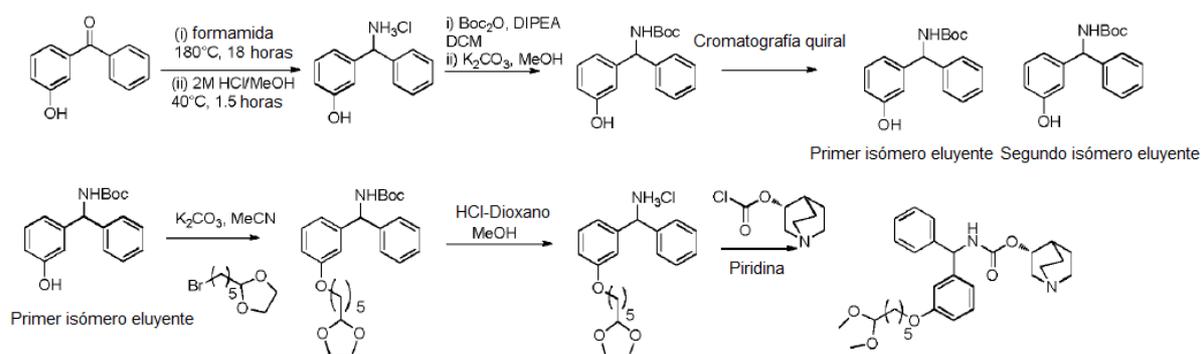
### 5 Ejemplo 82

((3-fluorofenil)(5-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5il)etil)amino)nonil)oxi)piridin-3-il)metil) carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (Compuesto 46C)



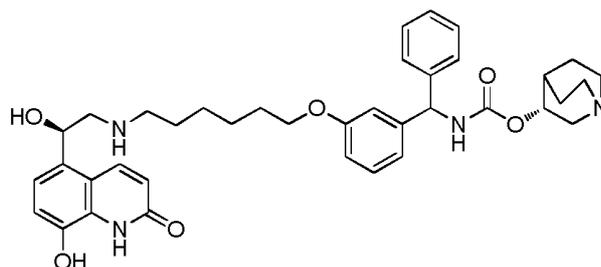
10 El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 10 con 5-hidroxicotinaldehído reemplazando 3-hidroxibenzaldehído en la Etapa 1 y el bromuro de 3-fluorofenil magnesio reemplazando el bromuro de 2-tienilmagnesio en la Etapa 2.

Síntesis de diastereoisómeros individuales

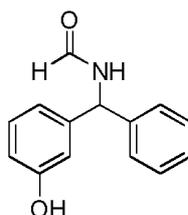


### Ejemplo quiral 1

15 ((3-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)(fenil)-metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 41B)



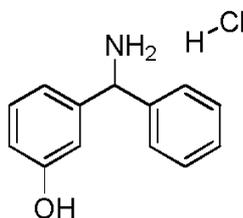
Etapa 1; N-((3-hidroxifenil)(fenil)metil)formamida



5 Se calentó 3-hidroxibenzofenona (25 g, 126.1 mmol) en formamida (130 mL, 3.3 mmol) a 180°C durante 18 horas. La reacción se dejó enfriar ligeramente y luego se vertió sobre agua enfriada con hielo y se agitó durante 30 minutos, se filtró y se lavó con agua. El sólido fue agitado en agua (60 mL) y etanol (60 mL) y se calentó a 50°C durante 1 hora, y luego se dejó enfriar. El sólido fue filtrado y lavado con agua para dar el compuesto del título (33.94 g, 118%).

10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CH<sub>3</sub>OH-d<sub>4</sub>): δ 7.39-7.28 (m, 5 H); 7.21-7.13 (m, 1 H); 6.79 (d, J = 7.78 Hz, 1 H); 6.73-6.68 (m, 2 H); 5.45 (s, 1 H).

Etapa 2; 3-(Amino(fenil)metil)fenol clorhidrato



15 Se enfrió metanol (125 mL), a 0°C y se agregó gota a gota cloruro de acetilo (17.8 mL) para dar una solución 2M de cloruro de hidrógeno metanólico. Se agitó N-((3-hidroxifenil)(fenil)metil)formamida a 40°C durante 1.5 horas con cloruro de hidrógeno metanólico 2M. El solvente fue eliminado bajo presión reducida y el residuo redissuelto en metanol y el solvente eliminado bajo presión reducida. Este proceso fue repetido tres veces para dar el compuesto del título (29.09 g, 97.9%)

20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.76 (s, 1 H); 9.07 (s, 3 H); 7.59-7.53 (m, 2 H); 7.51-7.37 (m, 3 H); 7.26 (t, J = 7.89 Hz, 1 H); 6.99 (d, J = 7.75 Hz, 1 H); 6.90 (t, J = 1.97 Hz, 1 H); 6.81 (dd, J = 8.10, 2.32 Hz, 1 H); 5.58 (d, J = 5.82 Hz, 1 H).

Etapa 2a; Síntesis de 3-(Amino(fenil)metil)fenol mandelato enantioméricamente puro (último enantiómero eluyente)

25 Se disolvió 3-(Amino(fenil)metil)fenol (878 g, 4.4 mol) en 17.5 l de iPrOH y se calentó a reflujo. A la mezcla se agregó gota a gota una solución de ácido R-mandélico (737 g, 4.8 mol) en 1760 ml de iPrOH. La mezcla fue sometida a reflujo durante 1 hora y luego se dejó enfriar hasta 10°C (durante la noche). El precipitado fue filtrado, lavado con iPrOH fría y secado en horno al vacío a 35°C. La sal recolectada fue sometida a reflujo en iPrOH al 95% durante 1 hora, luego lentamente se enfrió hasta 70°C (comienzo de la cristalización) y se agitó a temperatura constante durante 5 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta 10°C durante la noche. El sólido fue filtrado, lavado con iPrOH frío y se seco en horno al vacío a 35°C.

30 El análisis quiral fue hecho para la amina libre (la sal tratada con hidrógeno carbonato de sodio, extraída con AcOEt y la capa orgánica concentrada).

Chiralpak 1C, 4.6mmx250mm - (A) Etanol + 0.1% TEA (B) Hexano + 0.1% TEA flujo: 1ml/min (10%A; 90%B) ee >99% tiempo de retención 10.58 min

$^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $d_6$ -DMSO) 4.65 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 6.70 (m, 1H, Ar), 6.82 (m, 1H, Ar), 6.86 (m, 1H, Ar), 7.12 (m, 1H, Ar), 7.18 (m, 1H, Ar), 7.23-7.29 (m, 3H, Ar), 7.33-7.38 (m, 4H, Ar), 7.42 (m, 2H, Ar).

5 Una muestra de amina fue convertida en el clorhidrato correspondiente  $[\alpha]_D^{20} = -0.019^\circ$  (c=4.4, MeOH)

Una muestra de amina fue convertida en los derivados BOC correspondientes como se describe en la siguiente Etapa 3 y analizada por HPLC quiral la cual confirmó un tiempo de retención idéntico de el último enantiómero eluyente protegido con BOC.

10 Etapa 2b; Síntesis de 3-(Amino(fenil)metil)fenol Mandelato enantioméricamente puro (enantiómero eluyente más lento)

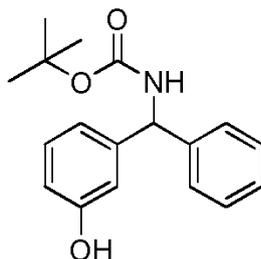
El producto fue preparado como se describe en la Etapa 2a utilizando ácido S-mandélico.

ee >99% tiempo de retención 16.37 min

Una muestra de amina fue convertida en el clorhidrato correspondiente.  $[\alpha]_D^{20} = +0.019^\circ$  (c=4.4, MeOH)

15 Una muestra de amina fue convertida en los derivados BOC correspondientes como se describe en la siguiente Etapa 3 y analizada por HPLC quiral la cual confirmó un tiempo de retención idéntico del enantiómero de elución lenta protegido por BOC.

Etapa 3; (3-hidroxifenil)(fenil)metilcarbamato de tert-butilo



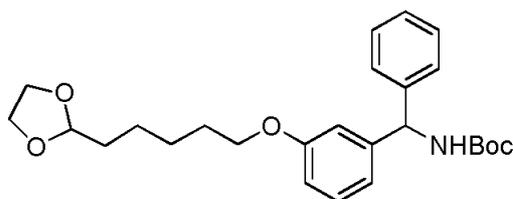
20 Se enfrió 3-(Amino(fenil)metil)fenol clorhidrato (29.09 g, 123.4 mmol) en diclorometano (450 mL) a  $0^\circ\text{C}$  y se agregaron lentamente diisopropilamina (65.9 mL, 370.2 mmol) y dicarbonato de di-tert-butilo (59.2 g, 271.5 mmol). La reacción fue agitada a  $0^\circ\text{C}$  durante 2 horas y luego calentada hasta temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente fue eliminado y el compuesto purificado a través de un tapón de sílica, eluyendo con acetato de etilo 0-20% en iso-hexano para dar un aceite negro. A esta mezcla en metanol (300 mL) se agregó carbonato de potasio (51 g, 370.2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La suspensión fue filtrada y el filtrado fue evaporado a presión reducida y el residuo redisolto en acetato de etilo (370 mL). Se agregó sílica (73 g) y la suspensión fue agitada durante 30 minutos, filtrada y la torta de filtro lavada con acetato de etilo adicional. El filtrado fue evaporado hasta sequedad. El residuo sólido oscuro fue disuelto en acetato de etilo (200 mL), se agregó carbón y la suspensión fue calentada bajo reflujo durante 1 hora. La suspensión fue filtrada a través de celita y se eliminó el solvente. El sólido oscuro fue disuelto en diclorometano y se agregó iso-hexano y luego se evaporó el solvente (repetido 3 veces) para dar el compuesto del título (34.81 g, 92%).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -d):  $\delta$  7.36-7.16 (m, 6 H); 6.80 (d, J = 7.79 Hz, 1 H); 6.74-6.69 (m, 2 H); 5.83 (s, 1 H); 5.15 (s, 1 H); 1.53-1.30 (s, 9 H).

Etapa 4; Resolución de la mezcla racémica en primero y segundo isómeros eluyentes

35 La mezcla racémica fue purificada por SFC usando una columna CHIRALPAK® AD 20  $\mu\text{M}$  250 x 110 mm usando n-heptano/2-propanol/dietilamina (60/40/ 0.1) como eluyente con una rata de flujo de 570 ml/min a  $25^\circ\text{C}$ . A partir de 54.1 g de material crudo se separaron el primer enantiómero eluyente ( $R_t = 4.5$  min, 26.7 g, >99.9% e.e.) y el segundo enantiómero eluyente ( $R_t = 8.5$ -8.6 min, 23.9 g, 99.2 e.e.).

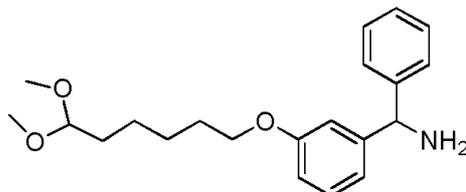
Etapa 5; ((3-((5-(1,3-dioxolan-2-il)pentil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de tert-butilo



5 Se agregó carbonato de potasio (0.566 g, 4.10 mmol) a una solución de (3-hidroxifenil)(fenil)metilcarbamato de tert-butilo (derivado del primer isómero eluyente, 0.614 g, 2.05 mmol) en acetonitrilo (6 mL). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 10 minutos y se agregó 2-(5-bromopentil)-1,3-dioxolano (0.549 g, 2.46). La mezcla de reacción fue calentada a 60°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se diluyó con agua y DCM. La mezcla fue vertida a través de una frita hidrófoba y la fase orgánica fue evaporada a presión reducida. El material crudo fue purificado por cromatografía en sílica gel eluyendo con iso-hexano al 100% hasta 10% de acetato de etilo en iso-hexano para generar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (0.503 g, 56%).

10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.34-7.13 (m, 6 H); 6.81-6.76 (m, 3 H); 5.85 (br s, 1 H); 5.10 (br s, 1 H); 4.86 (t, J = 4.8 Hz, 1 H); 3.97-3.83 (m, 6 H); 1.78-1.66 (m, 4 H); 1.50-1.44 (m, 4 H), 1.30 (s, 9 H).

Etapa 6; (3-((6,6-Dimetoxihexil)oxi)fenil)(fenil)metanamina



15 A una solución de ((3-((5-(1,3-dioxolan-2-yl)pentil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de tert-butilo (0.483 g, 1.10 mmol) en metanol (4 mL) se agregó cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 4 mL, 16 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 7 horas. El solvente fue evaporado a presión reducida y el residuo cargado sobre un cartucho SCX-2. El cartucho fue eluido con metanol (ocho volúmenes de columna) seguido por amoníaco/metanol. Las fracciones que contenían el producto fueron combinadas y evaporadas a presión reducida para generar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0.322 g, 85%).

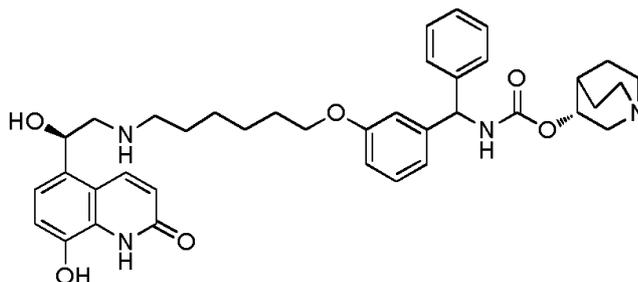
20  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.38-7.18 (m, 6 H); 6.94-6.92 (m, 2 H); 6.73-6.73 (m, 1 H); 5.17 (s, 1 H); 4.38 (t, J = 5.6 Hz, 1 H); 3.93 (t, J = 6.4 Hz, 2 H); 3.32 (s, 6 H); 1.80-1.73 (m, 4 H); 1.65-1.60 (m, 2 H); 1.49-1.40 (m, 4 H).

Etapa 7; ((3-((6-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)(fenil)-metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 41B)

El compuesto del título fue preparado usando la Etapa 5, 6 y 7 del Ejemplo 1.

25 Ejemplo quiral 2

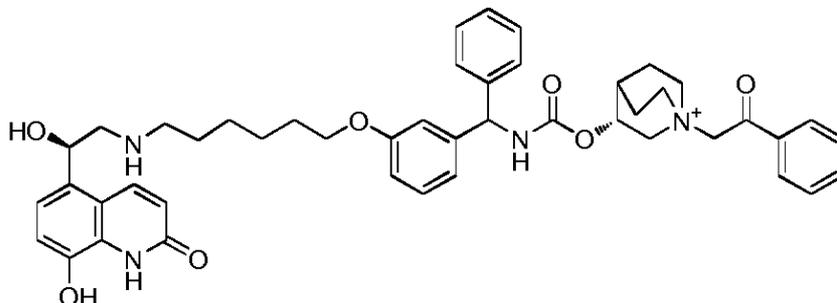
((3-((6-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)(fenil)-metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 42B)



30 El compuesto del título fue preparado como en el Ejemplo Quiral 1 con el segundo isómero eluyente de la Etapa 4 usado en la Etapa 5.

Ejemplo quiral 3

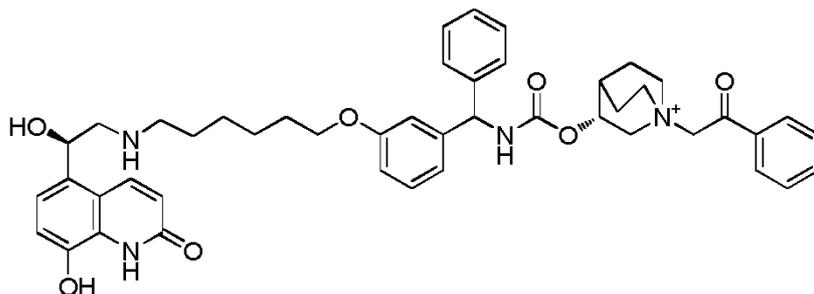
(3R)-3-((((3-((6-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)(fenil)metil)-carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io (compuesto 43B)



- 5 El compuesto del título fue preparado como en el Ejemplo 24 con Ejemplo Quiral 1 en reemplazo de (3-(6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)fenil)(fenil)metilcarbamoato de (R)-quinuclidin-3-ilo.

Ejemplo quiral 4

(3R)-3-((((3-((6-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)(fenil)metil)-carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io (compuesto 44B)

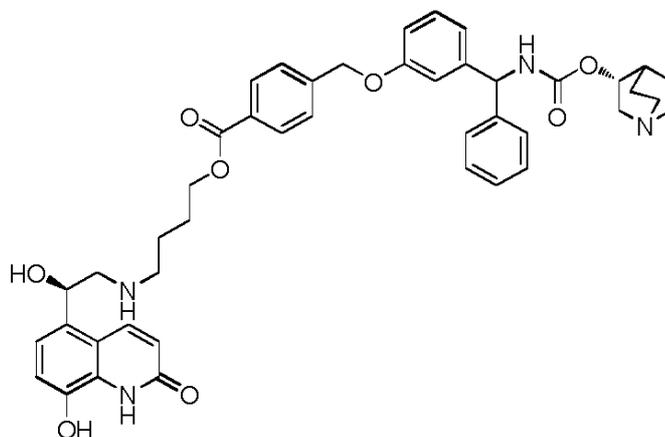


10

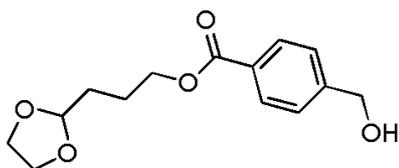
El compuesto del título fue preparado como en el Ejemplo 24 con Ejemplo Quiral 2 en reemplazo de (3-(6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)fenil)-(fenil)metilcarbamoato de (R)-quinuclidin-3-ilo.

Ejemplo quiral 5

- 15 4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-ilo)carbonil)-amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo (compuesto 45B)



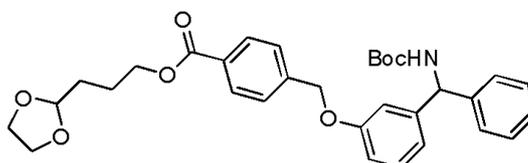
Etapa 1; 4-(hidroximetil)benzoato de 3-(1,3-Dioxolan-2-il)propilo



5 A una solución en agitación de ácido 4-hidroxi metilbenzoico (3.33 g, 21.9 mmol) en DMF (100 mL) se agregó carbonato de potasio (5.67 g, 41.04 mmol) seguido por 2-(3-bromopropil)-1,3-dioxolano (3.0 g, 19.9 mmol). La mezcla resultante fue calentada a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo y lavada secuencialmente con agua y dos veces con salmuera. La fase orgánica fue secada con sulfato de magnesio anhidro, filtrada y el filtrado fue evaporado a presión reducida. El material crudo fue purificado por cromatografía en sílica gel eluyendo con iso-hexano al 100% hasta acetato de etilo al 100% en iso-hexano para generar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2.55 g, 48%).

10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.06-7.98 (m, 2 H); 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2 H); 4.96-4.88 (m, 1 H); 4.77 (d, J = 4.0 Hz, 2 H); 4.36 (t, J = 6.4 Hz, 2 H); 4.02-3.94 (m, 2 H); 3.92-3.81 (m, 2 H); 1.96-1.80 (m, 4 H).

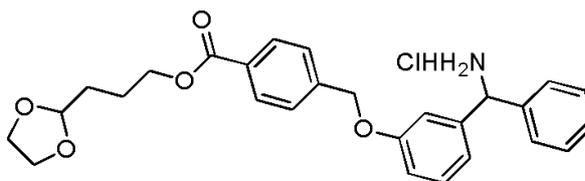
Etapa 2; 4-((3-(((tert-butoxicarbonil)amino)(fenil)metil)fenoxi)metil)benzoato de 3-(1,3-Dioxolan-2-il)propilo



15 El compuesto del título fue preparado como se describe en el Ejemplo 22 Etapa 2 con 4-(hidroximetil)benzoato de 3-(1,3-dioxolan-2-il)propilo y (3-hidroxifenil)(fenil)metilcarbamato de tert-butilo (primer isómero eluyente del Ejemplo Quiral 1 Etapa 4) en reemplazo de 4-((1,3-dioxolan-2-il)metil)fenil)metanol y 3-hidroxi benzofenona respectivamente.

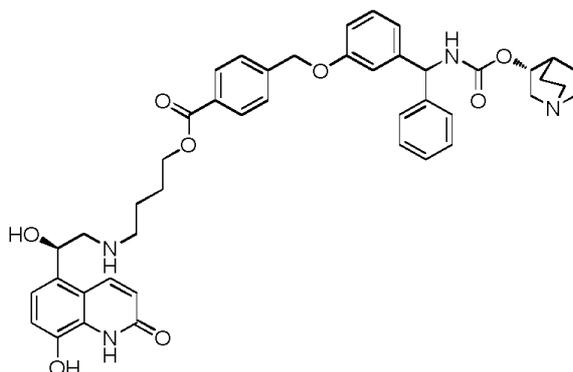
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.04-8.02 (m, 2 H); 7.47-7.45 (m, 2 H); 7.33-7.21 (m, 6 H); 6.88-6.84 (m, 3 H); 5.87 (br s, 1 H); 5.15 (br s, 1 H); 5.08 (s, 2 H); 4.95-4.93 (m, 1 H); 4.38-4.35 (m, 2 H); 4.10-3.97 (m, 2 H); 3.88-3.85 (m, 2 H); 1.94-1.90 (m, 2 H); 1.86-1.83 (m, 2 H), 1.30 (s, 9 H).

Etapa 3; 4-((3-(amino(fenil)metil)fenoxi)metil)benzoato de 3-(1,3-Dioxolan-2-il)propilo clorhidrato



20 Se agregó cloruro de hidrógeno en dioxano (4.0 M, 6 mL, 24 mmol) a 4-((3-(((tert-butoxicarbonil)amino)(fenil)metil)fenoxi)metil)benzoato de 3-(1,3-dioxolan-2-il)propilo (0.756 g, 1.38 mmol) y la solución resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente fue evaporado a presión reducida para generar el compuesto del título (0.750 g, 100%).

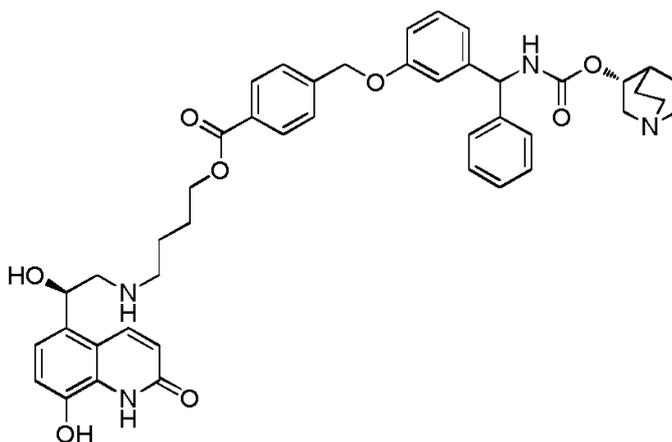
25 Etapa 4; 4-((3-(fenil(((R)-quinuelidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo (compuesto 45B)



El compuesto del título fue preparado utilizando las Etapas 5, 6 y 7 del Ejemplo 1.

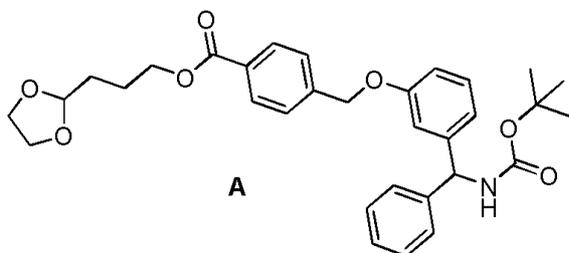
#### Ejemplo quiral 6

- 5 4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)-amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo (compuesto 46B)

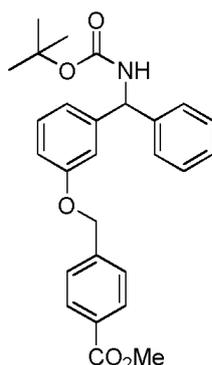


El material del título fue preparado como se describe en el Ejemplo quiral 5 con (3-hidroxifenil)(fenil)metilcarbamato de tert-butilo (segundo isómero eluyente del Ejemplo quiral 1 Etapa 4) reemplazando el (3-hidroxifenil)(fenil)metilcarbamato de tert-butilo (primer isómero eluyente del Ejemplo quiral 1 Etapa 4) en la Etapa 2.

- 10 Un método alternativo para preparar el intermediario clave A en el Ejemplo quiral 5 o el Ejemplo quiral 6 se detalla a continuación. El Ejemplo que sigue detalla el uso del segundo isómero eluyente derivado del Ejemplo quiral 1 Etapa 4.



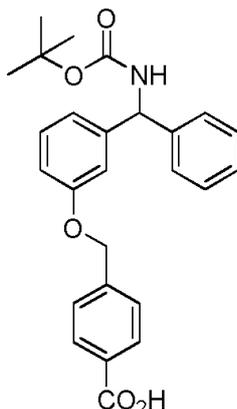
Etapa 1; 4-((3-(((tert-butoxicarbonil)amino)-(fenil)metil)fenoxi)metil)benzoato de metilo



El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 106 Etapa 4 con el segundo isómero eluyente del Ejemplo Quiral 1 Etapa 4 en reemplazo de (3-hidroxifenil)(fenil)metilcarbamato de tert-butilo.

5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.04 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H); 7.46 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H); 7.34-7.20 (m, 6 H); 6.90-6.81 (m, 3 H); 5.87 (s, 1 H); 5.13 (s, 1 H); 5.07 (s, 2 H); 3.92 (s, 3 H); 1.44 (s, 9 H).

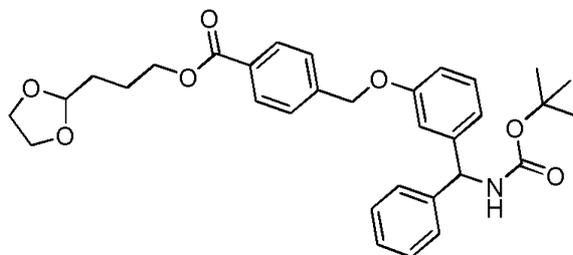
Etapa 2; ácido 4-((3-((tert-butoxycarbonyl)amino)(fenil)metil)-fenoxi)metil)benzoico



10 El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 81 Etapa 7 con 4-((3-((tert-butoxycarbonyl)amino)(fenil)metil)fenoxi)-metil)benzoato de metilo en reemplazo de 4-((3-((fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonyl)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de metilo.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.94 (3 H, m), 7.54 (2 H, d,  $J = 7.97$  Hz), 7.43 (1 H, d,  $J = 7.98$  Hz), 7.37-7.15 (5 H, m), 7.02 (1 H, s), 6.96-6.84 (2 H, m), 5.79 (1 H, d,  $J = 9.68$  Hz), 5.16 (2 H, s), 1.39 (9 H, s)

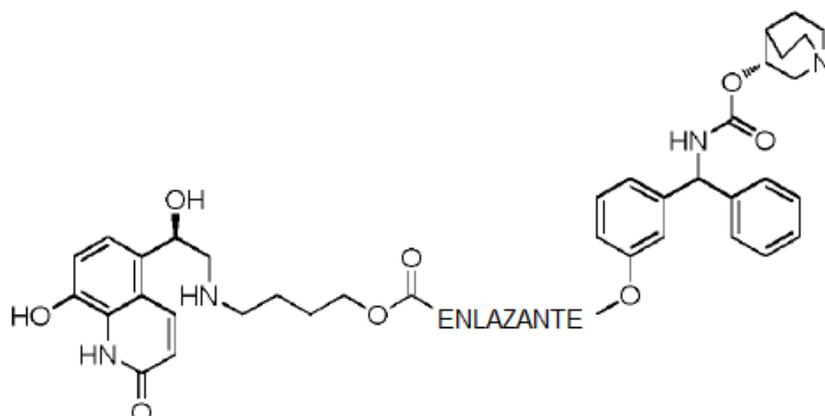
Etapa 3; 4-((3-((tert-butoxycarbonyl)amino)(fenil)metil)fenoxi)metil)benzoato de 3-(1,3-Dioxolan-2-il)propilo



15 El compuesto del título fue preparado a partir de ácido 4-((3-((tert-butoxycarbonyl) amino) (fenil) metil)fenoxi)metil)benzoico y 2-(3-cloropropil)-1,3-dioxolano de acuerdo con el método del Ejemplo Quiral 5 Etapa 3 1.

20  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.04-8.02 (m, 2 H); 7.47-7.45 (m, 2 H); 7.33-7.21 (m, 6 H); 6.88-6.84 (m, 3 H); 5.87 (br s, 1 H); 5.15 (br s, 1 H); 5.08 (s, 2 H); 4.95-4.93 (m, 1 H); 4.38-4.35 (m, 2 H); 4.10-3.97 (m, 2 H); 3.88-3.85 (m, 2 H); 1.94-1.90 (m, 2 H); 1.86-1.83 (m, 2 H), 1.30 (s, 9 H).

Los siguientes compuestos fueron hechos utilizando esta síntesis alternativa partiendo del segundo isómero eluyente de (3-hidroxifenil)(fenil)metilcarbamato de tert-butilo usando el agente alquilante apropiado en la Etapa 1.

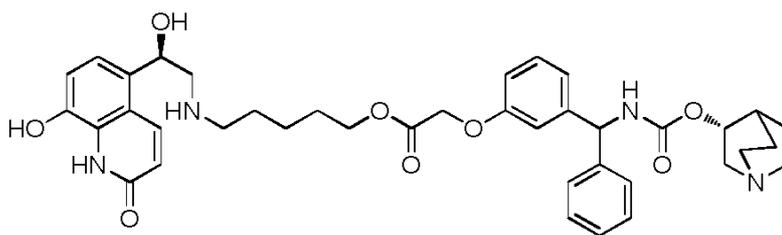


Compuesto	Enlazante	Agente alquilante apropiado
47C		
48C		
49C		
50C		
51C		
52C		

5

## Ejemplo quiral 7

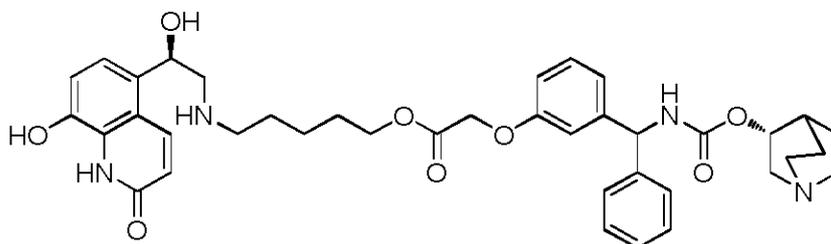
2-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)-carbonil)amino)metil)fenoxi)acetato de 5-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentilo (Compuesto 53C)



El compuesto del título fue preparado como se describe en el Compuesto 9C pero partiendo del segundo isómero eluyente del Ejemplo Quiral 1 Etapa 4.

Ejemplo quiral 8

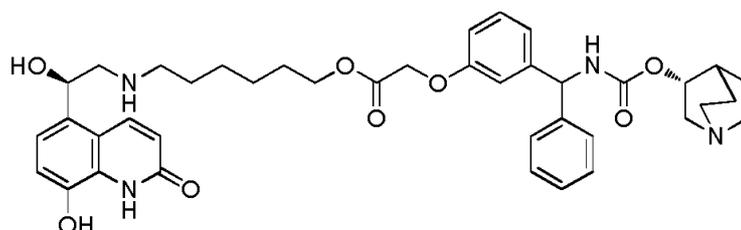
- 5 2-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)-carbonil)amino)metil)fenoxi)acetato de 5-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentilo (Compuesto 54C)



El compuesto del título fue preparado como se describe en el Compuesto 9C pero partiendo del primer isómero eluyente del Ejemplo Quiral 1 Etapa 4.

10 Ejemplo quiral 9

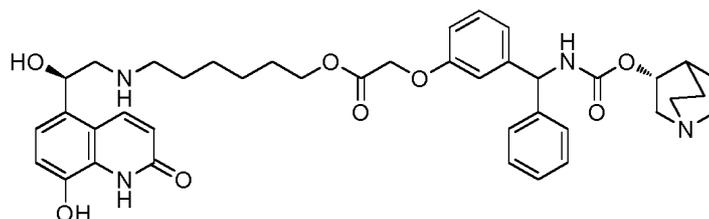
- 2-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)-amino)metil)fenoxi)acetato de 6-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexilo (Compuesto 55C)



- 15 El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 59 pero partiendo del segundo isómero eluyente del Ejemplo Quiral 1 Etapa 4.

Ejemplo quiral 10

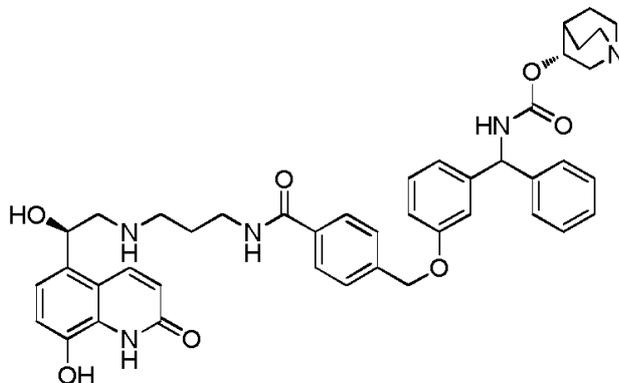
- 2-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)-amino)metil)fenoxi)acetato de 6-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexilo (Compuesto 56C)



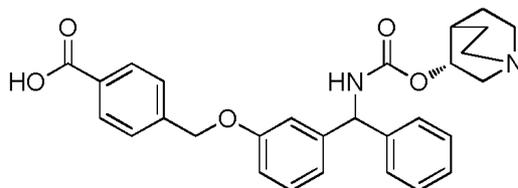
- 20 El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 59 pero partiendo del primer isómero eluyente del Ejemplo Quiral 1 Etapa 4.

## Ejemplo quiral 11

((3-((4-((3-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)propil)carbamoil)bencil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (Compuesto 57C)

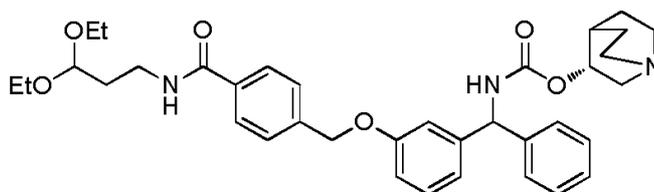


5 Etapa 1; ácido 4-((3-(Fenil(((R)-quinuclidin-3-ilo)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoico



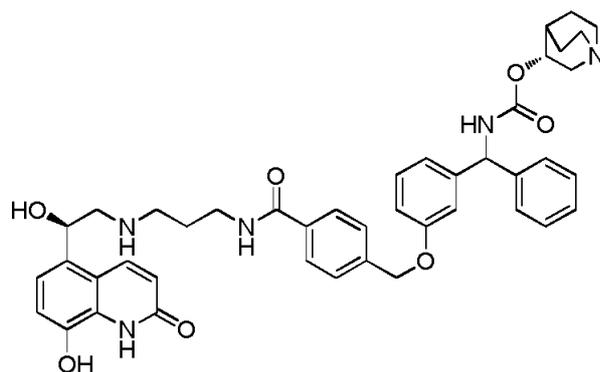
El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 79 Etapa 4-7 con el segundo isómero eluyente del Ejemplo Quiral 1 Etapa 4 en reemplazo del racémico (3-hidroxifenil)(fenil)metilcarbamato de tert-butilo en la Etapa 4.

10 Etapa 2; ((3-((4-((3,3-dietoxipropil)carbamoil)bencil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo



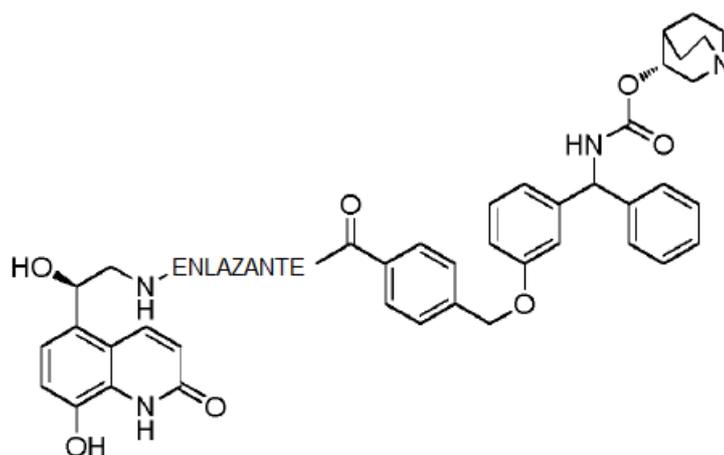
15 A una solución en agitación de ácido 4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-ilo)carbonil)amino)metil) fenoxi)metil)benzoico (0.300 g, 0.57 mmol) en DMF (2.5 mL) se agregó HATU (0.262 g, 0.69 mmol) y diisopropilamina (0.250 mL, 1.43 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó 1-Amino-3,3-dietoxipropano (0.139 mL, 0.86 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo y lavada secuencialmente con hidrógeno carbonato de sodio saturado y salmuera (x 2). La fase orgánica fue secada con sulfato de sodio anhidro, filtrada y el solvente fue evaporado a presión reducida. El material crudo fue purificado por cromatografía en sílica gel eluyendo con iso-hexano al 100% hasta acetato de etilo al 100% en iso-hexano para generar el compuesto del título (0.347 g, 99%), usado directamente en la siguiente etapa.

20 Etapa 3; ((3-((4-((3-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)propil)carbamoil)-bencil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo



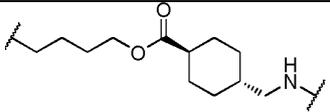
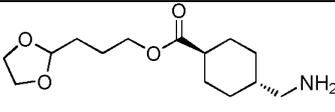
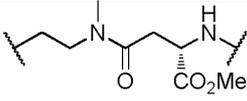
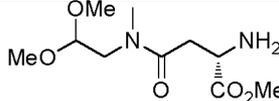
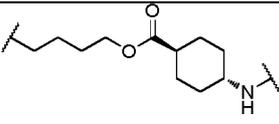
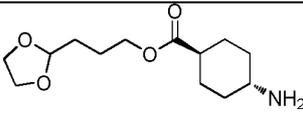
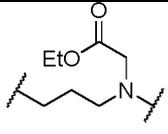
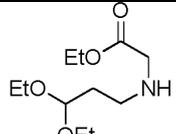
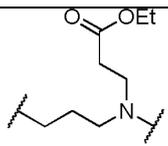
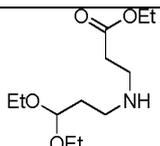
El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 1 Etapa 6 y Etapa 7.

Los siguientes compuestos fueron preparados de la misma manera que el Ejemplo quiral 11 utilizando la amina apropiada en la Etapa 2.



5

Compuesto	Enlazante	Amina apropiada
58C		
59C		
60C		
61C		

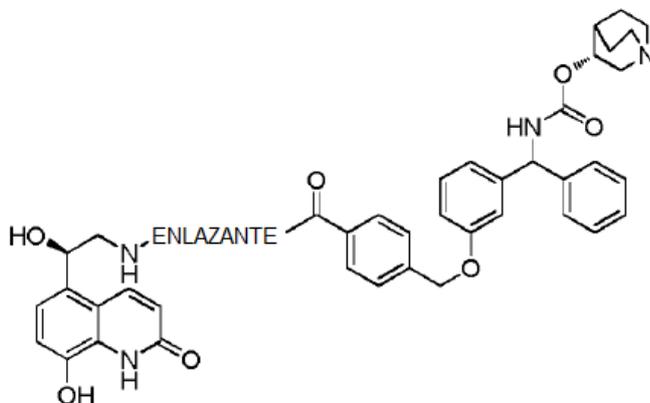
Compuesto	Enlazante	Amina apropiada
62C		
63C		
64C		
65C		
66C		

Las aminas de los compuestos 59C, 60C, 61C, 65C y 66C fueron preparadas como se detalla más adelante (ejemplificados con la amina para el Compuesto 60C);

- 5 Se calentaron N-bencilmetilamina (1 equivalente), 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxalane (1.5 equivalentes) y carbonato de potasio (1.5 equivalentes) en acetonitrilo (0.4 M) a 80°C durante 24 horas. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo y lavada secuencialmente con agua y salmuera acuosa saturada. La fase orgánica fue secada con sulfato de magnesio anhidro, filtrada y el solvente fue evaporado a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía sobre un cartucho SCX-2. El material fue sometido al procedimiento descrito en la síntesis de (R)-5-(2-Amino1-(tert-butildimetilsililo)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H-ona).
- 10 La amina para el Compuesto 62C fue preparada alquilando ácido trans-4-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)ciclohexanocarboxílico con 2-(3-cloropropil)-1,3-dioxolano de acuerdo con el protocolo en el Ejemplo 54 Etapa 1 seguido por la eliminación del grupo protector de acuerdo con el protocolo en el Ejemplo 81 Etapa 5.
- 15 La amina para el Compuesto 63C fue preparada acoplado ácido (S)-3-((tert-butoxicarbonil)amino)-4-metoxi-4oxobutanoico y 2,2-dimetoxi-N-metiletanamina de acuerdo con el protocolo en el Ejemplo quiral 11 Etapa 2 seguido por eliminación del grupo protector de acuerdo con el protocolo en el

Ejemplo 81 Etapa 5.

Los siguientes compuestos fueron preparados de manera similar al Ejemplo quiral 11 pero utilizando el alcohol apropiado (calentado a 60°C) en la Etapa 2.



Compuesto	Enlazante	Alcohol apropiado
67C		
68C		
69C		
70C		
71C		
72C		
73C		
74C		

El alcohol requerido para preparar el Compuesto 67C fue preparado como se describe en Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu, 101153000, 02 de abril de 2008.

5 El alcohol requerido para preparar el Compuesto 68C y 69C fue preparado a partir de la amina requerida y el ácido hidroxiaacético.

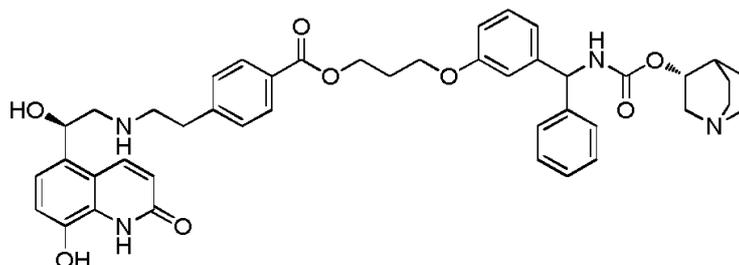
El alcohol requerido para preparar los Compuestos 70C y 71C fue preparado a partir del alcohol requerido y ácido

hidroxiacético.

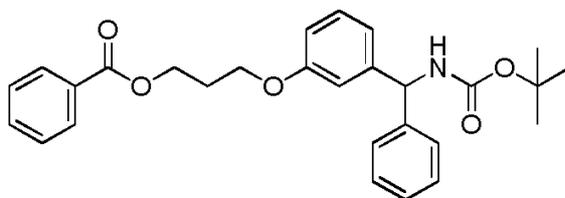
El alcohol requerido para preparar el Compuesto 72C y 73C fue preparado a partir de etilen glicol y el bromuro requerido.

Ejemplo quiral 12

- 5 4-(2-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)benzoato de 3-(3-(Fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)-fenoxi)propilo (Compuesto 75C)



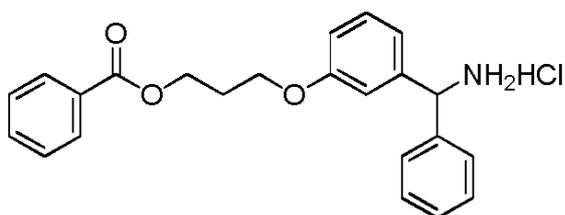
Etapa 1; benzoato de 3-(3-(((tert-Butoxicarbonil)amino)(fenil)metil)-fenoxi)propilo



- 10 El compuesto del título fue preparado como se describe en el Ejemplo 22 Etapa 3 con benzoato de 3-hidroxipropilo (preparado como se delinea en Organic & Biomolecular Chemistry, 8(24), 5505-5510; 2010) y ((3-hidroxifenil)(fenil)metil)carbamato de tert-butilo (derivado del segundo isómero eluyente del Ejemplo quiral 1 Etapa 4) reemplazando (4-((1,3-dioxolan-2-il)metil)fenil)metanol y 3-hidroxibenzofenona respectivamente.

- 15  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.03 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2 H); 7.60-7.52 (m, 1 H); 7.48-7.40 (m, 2 H); 7.35-7.19 (m, 6 H); 6.85-6.76 (m, 3 H); 5.86 (s, 1 H); 5.13 (s, 1 H); 4.54-4.47 (m, 2 H); 4.16-4.05 (m, 2 H); 2.29-2.19 (m, 2 H); 1.43 (s, 9 H).

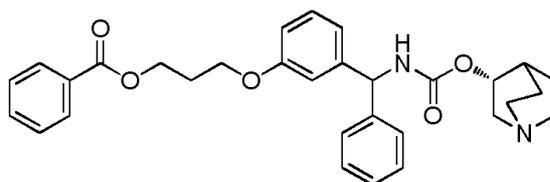
Etapa 2; benzoato de 3-(3-(Amino(fenil)metil)fenoxi)propilo clorhidrato



- 20 Se agregó cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 3.30 mL, 13.2 mmol) a benzoato de 3-(3-(((tert-butoxicarbonil)amino)(fenil)metil)fenoxi)propilo (0.359 g, 0.78 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente fue evaporado a presión reducida para generar el compuesto del título (0.271 g, 88%).

- 25  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8.95 (s, 3 H); 7.98 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2 H); 7.71-7.63 (m, 1 H); 7.52 (dd,  $J = 15.3, 7.6$  Hz, 4 H); 7.46-7.29 (m, 4 H); 7.17 (s, 1 H); 7.05 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1 H); 6.96 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H); 5.60 (s, 1 H); 4.47-4.40 (m, 2 H); 4.18-4.11 (m, 2 H); 2.24-2.16 (m, 2 H).

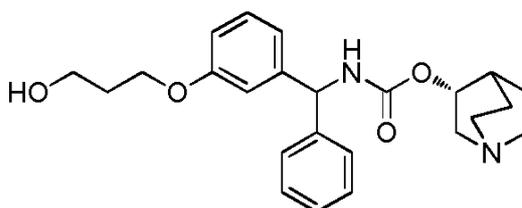
Etapa 3; benzoato de 3-(3-(Fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)propilo



El compuesto del título fue preparado como se describe en el Ejemplo 1 Etapa 5 con benzoato de 3-(3-(amino(fenil)metil)fenoxi)propilo clorhidrato reemplazando la (3-(8-(1,3-dioxolan-2-il)octiloxi)fenil)(fenil)metanamina.

5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.05-8.00 (m, 2 H); 7.60-7.53 (m, 1 H); 7.48-7.40 (m, 2 H); 7.37-7.29 (m, 2 H); 7.28-7.18 (m, 4 H); 6.88-6.78 (m, 3 H); 5.91 (s, 1 H); 5.31 (s, 1 H); 4.72 (s, 1 H); 4.54-4.47 (m, 2 H); 4.16-4.06 (m, 2 H); 3.20 (s, 1 H); 2.93-2.63 (s, 4 H); 2.28-2.19 (m, 2 H); 2.03-1.48 (br, 6 H).

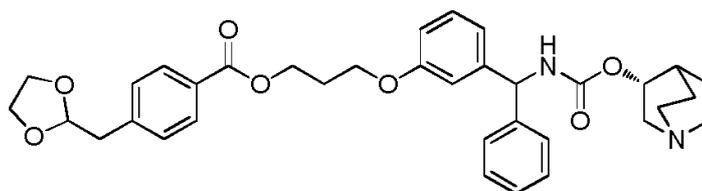
Etapa 4; ((3-(3-hidroxiopropoxi)fenil)-(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo



10 A una solución en agitación de benzoato de 3-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)propilo (0.370 g, 0.72 mmol) en metanol (3.6 mL) se agregó una solución de hidróxido de litio monohidrato (0.060 g, 1.44 mmol) en agua (1.2 mL). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó hidróxido de litio monohidrato adicional (0.060 g, 1.44 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 16 horas adicionales. La mezcla de reacción fue calentada a 40°C durante 3.5 horas y se dejó enfriar. El solvente fue evaporado a presión reducida y el residuo sometido a partición entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa fue extraída adicionalmente con acetato de etilo (x 2). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con carbonato de potasio acuoso al 10% (x 2), salmuera saturada y fue secado con sulfato de sodio anhidro. La mezcla fue filtrada y el solvente evaporado a presión reducida para generar el compuesto del título (0.275 g, 93%).

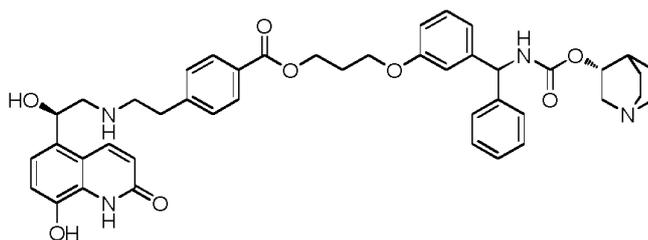
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.38-7.20 (m, 6 H); 6.83 (t, J = 8.5 Hz, 3 H); 5.91 (s, 1 H); 5.30 (s, 1 H); 4.72 (s, 1 H); 4.16-4.06 (m, 2 H); 3.83 (t, J = 5.8 Hz, 2 H); 3.19 (s, 1 H); 2.94-2.62 (m, 4 H); 2.04-1.96 (m, 2 H); 1.90-1.32 m, 7 H).

20 Etapa 5; 3-(3-(Fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)-metil)fenoxi)propilo 4-((1,3-dioxolan-2-il)metil)benzoato



25 El compuesto del título fue preparado como se describe en el Ejemplo Quiral 11 Etapa 2 con ((3-(3hidroxipropoxi)fenil)-(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo y ácido 4-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-benzoico en reemplazo de ácido 4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)-metil)fenoxi)metil)benzoico y 1-amino-3,3-dietoxipropano respectivamente.

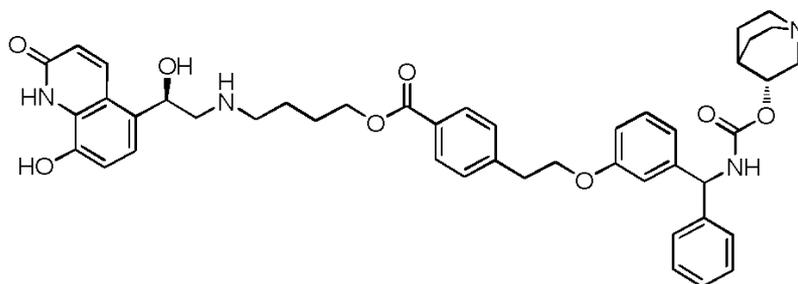
Etapa 6; 4-(2-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)benzoato de 3-(3-(Fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)-metil)fenoxi)propilo (Compuesto 75C)



El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 1 Etapa 6 y 7.

#### Ejemplo quiral 13

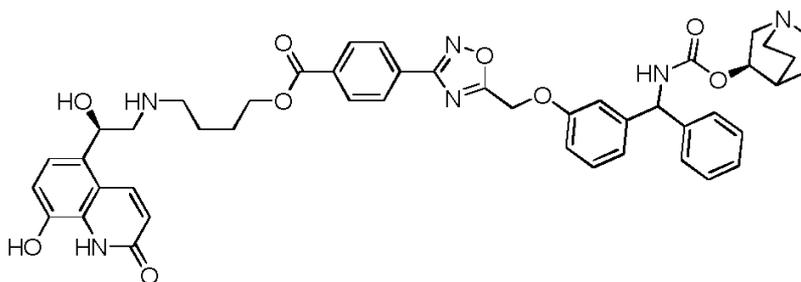
- 5 4-(2-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)-amino)metil)fenoxi)etil)benzoato de 4-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo (Compuesto 76C)



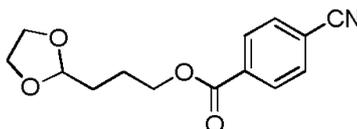
El compuesto del título fue preparado como en el Ejemplo Quiral 5 con ácido 4-(2-hidroxietil)benzoico en reemplazo de ácido 4-hidroximetilbenzoico y usando (3-hidroxifenil)(fenil)metilcarbamato de tert-butilo (segundo isómero eluyente del Ejemplo Quiral 1 Etapa 4) en la Etapa 1.

#### 10 Ejemplo quiral 14

- 4-(5-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)-amino)metil)fenoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo (Compuesto 77C)



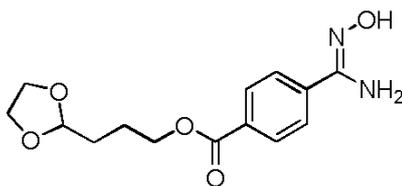
Etapa 1; 4-cianobenzoato de 3-(1,3-Dioxolan-2-il)propilo



- 15 El compuesto del título fue preparado como se describe en el Ejemplo Quiral 4 Etapa 1 con ácido 4-cianobenzoico en reemplazo de ácido 4-hidroximetilbenzoico.

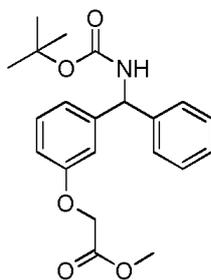
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.16-8.12 (m, 2 H); 7.77-7.73 (m, 2 H); 4.97-4.89 (m, 1 H); 4.44-4.36 (m, 2 H); 4.04-3.83 (m, 4 H); 1.97-1.88 (m, 2 H); 1.86-1.79 (m, 2 H).

- 20 Etapa 2; 3-(1,3-Dioxolan-2-il)propilo 4-(N'-hidroxycarbamimidol)benzoato



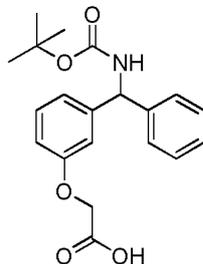
- 5 A una solución de 4-cianobenzoato de 3-(1,3-dioxolan-2-il)propilo (1.00 g, 4.38 mmol) en etanol (5 mL) se agregó hidroxilamina (solución acuosa al 50%, 5 mL) y la mezcla se calentó a 80°C durante 4 horas. La reacción fue diluida con salmuera saturada y extraída con acetato de etilo (x 3). Las fracciones orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato de magnesio y el solvente fue evaporado a presión reducida. El material fue utilizado directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3; 2-(3-(((tert-butoxicarbonil)amino)-(fenil)metil)fenoxi)acetato de metilo



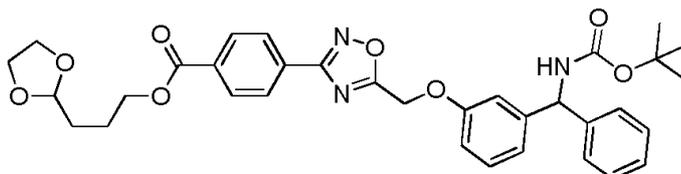
- 10 El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 79 Etapa 4 con el segundo isómero eluyente del Ejemplo Quiral 1 Etapa 4 en reemplazo de (3-hidroxifenil)(fenil)metilcarbamato de tert-butilo.

Etapa 4; ácido 2-(3-(((tert-Butoxicarbonil)amino)-(fenil)metil)fenoxi)acético



- 15 El compuesto del título fue preparado como se describió en el Ejemplo 79 Etapa 7 con 2-(3-(((tert-butoxicarbonil)amino)(fenil)metil)fenoxi)-acetato de metilo en reemplazo de 4-(((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de metilo.

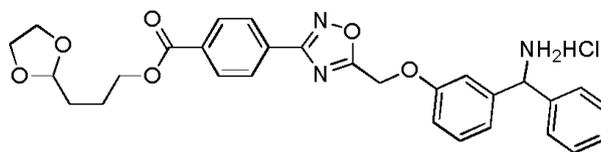
Etapa 5; 4-(5-(((3-(((tert-butoxicarbonil)-amino)(fenil)metil)fenoxi)metil)1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de 3-(1,3-Dioxolan-2-il)propilo



- 20 A una solución de ácido 2-(3-(((tert-butoxicarbonil)amino)(fenil)-metil)fenoxi)acético (0.087 g, 0.34 mmol) y 4-(N'-hidroxycarbamimidoyl)benzoato de 3-(1,3-dioxolan-2-il)propilo (0.10 g, 0.28 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se agregó 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida clorhidrato (0.087 g, 0.42 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue diluida con piridina y calentada a 150°C durante 30 minutos en un microondas. La reacción fue diluida con salmuera saturada y extraída con acetato de etilo (x 3).  
25 Las fracciones orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato de magnesio y el solvente fue evaporado a presión reducida. El material fue utilizado directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional (0.142 g, 87%).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.16 (s, 4H); 7.40-7.33 (m, 6 H); 7.00-6.88 (m, 3 H); 5.35-5.26 (m, 2 H); 4.97-4.92 (m, 1 H); 4.45-4.35 (m, 2 H); 4.04-3.93 (m, 2 H); 3.93-3.83 (m, 2 H); 2.01-1.81 (m, 4 H); 1.43 (s, 9 H).

Etapa 6; 4-(5-((3-(amino(fenil)metil)fenoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de 3-(1,3-dioxolan-2-il)propilo clorhidrato

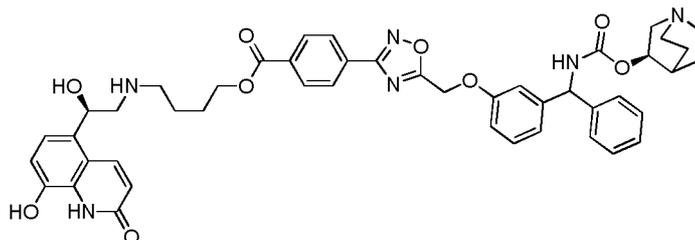


5

Se agregó cloruro de hidrógeno en dioxano (4.0 M, 5 mL, 24 mmol) a 4-(5-((3-(((tert-butoxicarbonil)amino)(fenil)metil)fenoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de 3-(1,3-dioxolan-2-il)propilo (0.237 g, 0.41 mmol) y la solución resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente fue evaporado a presión reducida para generar el compuesto del título (0.212 g, 100%).

10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9.05 (s, 3 H); 8.18-8.07 (m, 4 H); 7.50 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2 H); 7.42-7.30 (m, 5 H); 7.15 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H); 7.10 (dd,  $J = 8.3, 2.6$  Hz, 1 H); 5.71-5.53 (m, 3 H); 4.86-4.81 (m, 1 H); 4.35-4.27 (m, 2 H); 3.91-3.81 (m, 2 H); 3.79-3.73 (m, 2 H); 1.86-1.68 (m, 4 H).

Etapa 7; 4-(5-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo (Compuesto 77C)

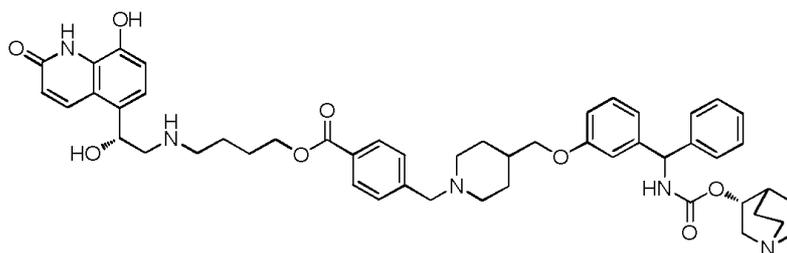


15

El compuesto del título fue preparado usando la Etapa 5, 6 y 7 del Ejemplo 1.

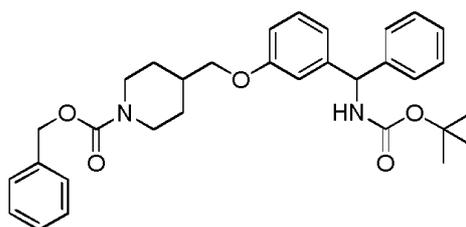
Ejemplo quiral 15

4-(4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)metil)benzoato de 4-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo (Compuesto 78C)



20

Etapa 1; 4-(3-(((tert-butoxicarbonil)amino)-(fenil)metil)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo

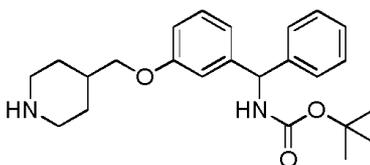


A una solución en agitación de (3-hidroxifenil)(fenil)metilcarbamato de tert-butilo (el segundo isómero eluyente del

5 Ejemplo quiral 1 Etapa 4, 1.00 g, 3.34 mmol) en DMF (15 mL) se agregó carbonato de potasio (0.554 g, 4.01 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante 10 minutos y se agregó 4-((tosiloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (preparada de acuerdo con Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 20(1), 380-382; 2010, 1.48 g, 3.67 mmol). La mezcla de reacción fue calentada a 60°C durante 2 días seguido por 80°C durante 5 días. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo y lavada con agua y salmuera saturada (x 2). La fase orgánica fue secada con sulfato de magnesio anhidro y el solvente fue evaporado a presión reducida. El material crudo fue purificado por cromatografía en sílica gel eluyendo con iso-hexano al 100% hasta acetato de etilo al 50% en iso-hexano para generar el compuesto del título (1.12 g, 63%).

10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.40-7.18 (m, 11 H); 6.82 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1 H); 6.79-6.73 (m, 2 H); 5.86 (s, 1 H); 5.13 (s, 3 H); 4.23 (s, 2 H); 3.76 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2 H); 2.81 (m, 2 H); 1.99-1.89 (m, 1 H); 1.82 (d,  $J = 13.1$  Hz, 2 H); 1.44 (s, 9 H); 1.33-1.22 (m, 2 H).

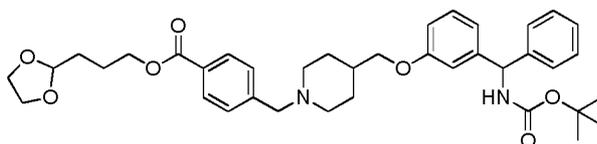
Etapa 2; (fenil(3-(piperidin-4-ilmetoxi)fenil)metil)carbamato de tert-butilo



15 A una solución en agitación de 4-((3-(((tert-butoxicarbonil)amino)(fenil)metil)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (1.12 g, 2.11 mmol) en etanol (10 mL) se agregó paladio al 10% sobre carbón (0.22 g) y 1-metil-1,4-ciclohexadieno (1.18 mL, 10.55 mmol). La mezcla de reacción fue calentada a 80°C durante 7 horas. La mezcla de reacción fue filtrada a través de un lecho de celita y el lecho del filtro fue lavado con etanol adicional. El filtrado fue evaporado a presión reducida para generar el compuesto del título (0.716 g, 85%).

20  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.38-7.17 (m, 6 H); 6.82-6.73 (m, 3 H); 5.86 (s, 1 H); 5.15 (s, 1 H); 3.78-3.68 (m, 2 H); 3.13 (d,  $J = 12.3$  Hz, 2 H); 2.65 (td,  $J = 12.1, 2.5$  Hz, 2 H); 1.96-1.78 (m, 5 H); 1.33-1.18 (m, 9 H) (no se observaron intercambiables)

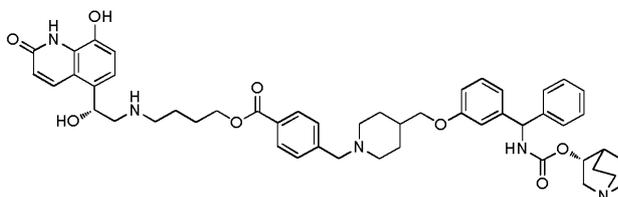
Etapa 3; 4-((4-((3-(((tert-butoxicarbonil)amino)(fenil)metil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)metil)benzoato de 3-(1,3-Dioxolan-2-il)propilo



25 A una solución en agitación de (fenil(3-(piperidin-4-ilmetoxi)fenil)metil)carbamato de tert-butilo (0.335 g, 0.84 mmol) y 4-formilbenzoato de 3-(1,3-dioxolan-2-il)propilo (0.706 g, 2.67 mmol) en DCM (5 mL) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0.213 g, 1.01 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción fue diluida con DCM y lavada con agua, hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica fue secada con sulfato de magnesio anhidro y el solvente fue evaporado a presión reducida. El residuo fue triturado con iso-hexano/dietil éter (3:1) para generar el compuesto del título (0.286 g, 0.44 mmol).

30  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.98 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H); 7.39 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H); 7.35-7.16 (m, 6 H); 6.83-6.73 (m, 3 H); 5.86 (s, 1 H); 5.13 (s, 1 H); 4.96-4.91 (m, 1 H); 4.40-4.32 (m, 2 H); 4.00-3.95 (m, 2 H); 3.90-3.84 (m, 2 H); 3.76 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2 H); 3.55 (s, 2 H); 2.89 (d,  $J = 11.1$  Hz, 2 H); 2.05-1.97 (m, 2 H); 1.97-1.77 (m, 7 H); 1.63-1.19 (m, 11 H).

35 Etapa 4; 4-((4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)metil)benzoato de 4-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo (Compuesto 78C)

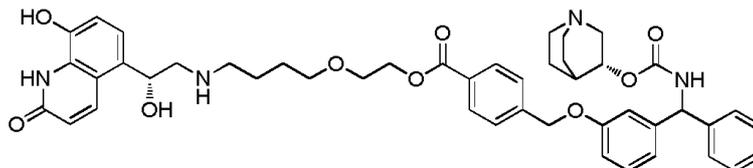


El compuesto del título fue preparado como se describe en el Ejemplo Quiral 5 Etapa 3 y 4.

Los siguientes compuestos fueron preparados como se describió más arriba usando el primer isómero eluyente de (3-hidroxifenil)(fenil)metilcarbamato de tert-butilo (Ejemplo Quiral 1 Etapa 4).

Ejemplo quiral 16

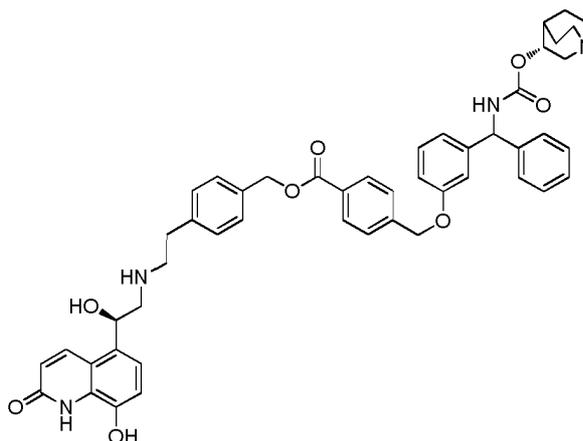
- 5 4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 2-(4-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butoxi)etilo (Compuesto 79C)



El compuesto del título fue preparado tal como se describió para el compuesto 73C usando el primer isómero eluyente de (3-hidroxifenil)(fenil)metilcarbamato de tert-butilo.

10 Ejemplo quiral 17

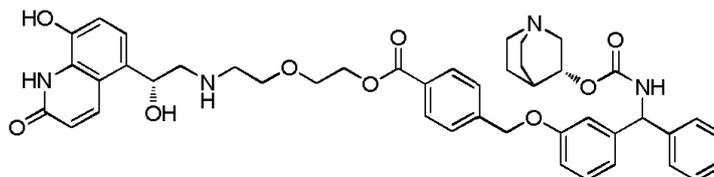
- 4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)-amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(2-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)bencilo (Compuesto 80C)



- 15 El compuesto del título fue preparado tal como se describió para el compuesto 8C usando el primer isómero eluyente de (3-hidroxifenil)-(fenil)metilcarbamato de tert-butilo.

Ejemplo quiral 18

- 4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 2-(2-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etoxi)etilo (Compuesto 81C)

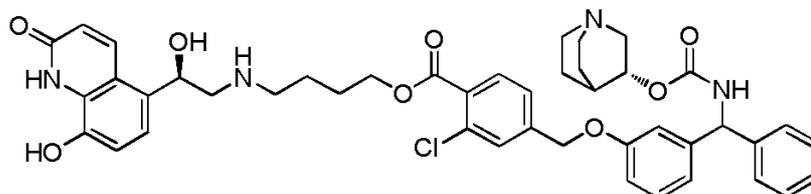


- 20 El compuesto del título fue preparado tal como se describió para el compuesto 72C usando el primer isómero eluyente de (3-hidroxifenil)(fenil)metilcarbamato de tert-butilo.

Ejemplo quiral 19

- 2-cloro-4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-

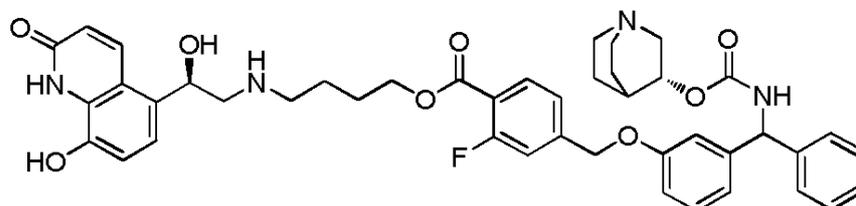
hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo (Compuesto 82C)



El compuesto del título fue preparado tal como se describió para el compuesto 47C usando el primer isómero eluyente de (3-hidroxifenil)(fenil)metilcarbamato de tert-butilo.

### 5 Ejemplo quiral 20

2-fluoro-4-(((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo (Compuesto 83C)



10 El compuesto del título fue preparado como se describe para el compuesto 48C utilizando el primer isómero eluyente del (3-hidroxifenil)(fenil)metilcarbamato de tert-butilo.

Comp.	Método LCMS/HPLC	Datos de RMN a 400 MHz	Sal
1	B	(CD <sub>3</sub> OD): δ 8.54 (s, 2 H); 8.37 (d, J = 9.88 Hz, 1 H); 7.36-7.18 (m, 7 H); 7.02 (d, J = 8.16 Hz, 1 H); 6.83-6.77 (m, 2 H); 6.68 (d, J = 9.88 Hz, 1 H); 5.86 (s, 1 H); 5.37 (dd, J = 7.81, 5.61 Hz, 1 H); 3.93 (t, J = 6.36 Hz, 2 H); 3.43 (d, J = 11.82 Hz, 1 H); 3.23-3.04 (m, 3 H); 3.06-2.93 (m, 7 H); 2.19 (s, 1 H); 2.09 (s, 1 H); 1.88 (s, 1 H); 1.78-1.66 (m, 8 H); 1.46 (s, 3 H); 1.38 (s, 9 H)	diformiato
2	B	(CD <sub>3</sub> OD): δ 8.56 (s, 2 H); 8.45-8.36 (m, 1 H); 7.38-7.20 (m, 7 H); 7.05 (d, J = 8.16 Hz, 1 H); 6.89-6.78 (m, 3 H); 6.70 (d, J = 9.84 Hz, 1 H); 5.88 (s, 1 H); 5.45-5.36 (m, 1 H); 4.90 (m, 1H, oscurecido por solvente); 3.95 (t, J = 6.34 Hz, 2 H); 3.59 (m, 1 H); 3.3-2.99 (m, 9 H); 2.30 (s, 1 H); 2.16 (s, 1 H); 2.03-1.69 (m, 7 H); 1.58-1.39 (m, 8 H)	diformiato
3	B	(CD <sub>3</sub> OD): δ 8.56 (s, 2 H); 8.40 (d, 1 H); 7.37-7.20 (m, 7 H); 7.04 (d, J = 8.16 Hz, 1 H); 6.89-6.78 (m, 3 H); 6.72 (d, 1 H); 5.88 (s, 1 H); 5.39 (t, J = 6.73 Hz, 1 H); 4.90 (m, 1H, oscurecido por solvente); 3.96 (t, J = 6.30 Hz, 2 H); 3.51 (m, 1 H); 3.22-2.98 (m, 9 H); 2.25 (s, 1 H); 2.13 (s, 1 H); 1.99-1.64 (m, 7 H); 1.59-1.41 (m, 6 H)	diformiato
4	B	(CD <sub>3</sub> OD): δ 8.54 (s, 2H), 8.40 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.36-7.23 (m, 7H), 7.05 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.88-6.82 (m, 3H), 6.76 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.88 (br s, 1H), 5.41-5.38 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 3.99-3.96 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.27-3.06 (m, 9H), 2.29 (br s, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.98-1.73 (m, 6H), 1.60-1.45 (m, 5H)	diformiato
5	B	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.32 (s, 2H), 8.27-8.25 (m, 1H), 8.21 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 4H), 7.24-7.20 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98-6.90 (m, 3H), 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 10 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.24-5.21 (m, 1H), 4.59 (br s, 1H), 3.94-3.91 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 2.91-2.33 (m, 8H), 1.93-1.39 (m, 12H)	diformiato
6	B	(CD <sub>3</sub> OD): δ 8.53 (s, 1 H), 8.38 (d, J = 9.87 Hz, 1 H), 7.45-7.21 (m, 12 H), 7.05 (d, J = 8.17 Hz, 1 H), 6.81 (s, 3 H), 6.70 (d, J = 9.84 Hz, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 5.40 (t, J = 6.76 Hz, 1 H), 4.72 (s, 1 H), 3.95 (s, 2 H), 3.78 (s, 1 H), 3.26-3.20 (m, 2 H), 3.07 (t, J = 7.98 Hz, 2 H), 2.94 (s, 1 H), 2.60 (s, 2 H), 1.99 (s, 4 H), 1.84-1.71 (m, 6 H),	formiato

ES 2 552 538 T3

		1.54-1.30 (s, 10 H).	
7	B	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.32 (s, 1 H); 8.20 (t, J = 9.75 Hz, 2 H); 7.35-7.26 (m, 4 H); 7.25-7.16 (m, 2 H); 7.11 (d, J = 8.17 Hz, 1 H); 6.96 (d, J = 8.14 Hz, 1 H); 6.93-6.85 (m, 2 H); 6.77 (dd, J = 8.21, 2.42 Hz, 1 H); 6.53 (d, J = 9.86 Hz, 1 H); 5.81 (d, J = 9.40 Hz, 1 H); 5.21 (dd, J = 8.51, 4.13 Hz, 1 H); 4.51 (m, 1 H); 3.91 (t, J = 6.48 Hz, 2 H); 2.94-2.85 (m, 2 H); 2.79-2.72 (m, 2 H); 2.61 (s, 2 H); 2.24-1.97 (m, 5 H); 1.81 (s, 2 H); 1.72-1.62 (m, 2 H); 1.61-1.45 (m, 4 H); 1.44-1.14 (m, 10H)	formiato
8	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.35 (s, 1 H); 8.19 (d, J = 9.86 Hz, 2 H); 7.37-7.15 (m, 10 H); 7.10 (d, J = 8.15 Hz, 1 H); 6.96 (d, J = 8.13 Hz, 1 H); 6.92-6.83 (m, 2 H); 6.77 (dd, J = 8.20, 2.50 Hz, 1 H); 6.52 (d, J = 9.84 Hz, 1 H); 5.79 (d, J = 9.39 Hz, 1 H); 5.18 (m, 1 H); 4.81 (m, 1 H); 3.91 (t, J = 6.50 Hz, 2 H); 3.54 (s, 2 H); 3.15 (d, J = 5.01 Hz, 2 H); 2.84 (m, 1 H); 2.73-2.65 (m, 1 H); 1.95 (s, 2 H); 1.79 (s, 2 H); 1.71-1.52 (m, 7 H); 1.49-1.21 (m, 13 H).	formiato
9	B	(CD <sub>3</sub> OD): δ 8.55 (s, 2 H); 8.36 (d, J = 9.84 Hz, 1 H); 7.34-7.21 (m, 6 H); 7.14 (s, 3 H); 7.01 (d, J = 8.24 Hz, 1 H); 6.85 (d, J = 8.24 Hz, 2 H); 6.67 (d, J = 9.82 Hz, 1 H); 5.84 (s, 1 H); 5.39-5.32 (m, 1 H); 3.93 (t, J = 3.20 Hz, 2 H); 3.46-3.29 (m, 1 H); 3.19-3.14 (m, 2 H); 3.11-2.87 (m, 8 H); 2.17 (s, 1 H); 2.07 (s, 1 H); 1.86 (s, 1 H); 1.77-1.66 (m, 7 H); 1.47 (s, 3 H); 1.38 (s, 9 H).	formiato
10	A	(CD <sub>3</sub> OD): δ 8.39 (d, J = 9.83 Hz, 1 H); 7.34-7.17 (m, 3 H); 6.97-6.92 (m, 4 H); 6.90-6.80 (m, 2 H); 6.65 (d, J = 9.79 Hz, 1 H); 6.07 (s, 1 H); 5.25 (dd, J = 9.11, 3.86 Hz, 1 H); 4.74 (d, J = 7.36 Hz, 1 H); 3.97 (t, J = 6.39 Hz, 2 H); 3.28-3.14 (m, 1 H); 3.03-2.63 (m, 9 H); 2.12-1.88 (m, 2 H); 1.84-1.70 (m, 3 H); 1.67-1.4 (m, 14 H)	ninguna
11	B	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.34 (s, 1 H); 8.28 (d, J = 9.65 Hz, 1 H); 8.18 (d, J = 9.93 Hz, 1 H); 7.62 (t, J = 8.73 Hz, 4 H); 7.49-7.39 (m, 4 H); 7.35 (t, J = 7.35 Hz, 1 H); 7.23 (t, J = 7.90 Hz, 1 H); 7.10 (d, J = 8.16 Hz, 1 H); 6.95 (d, J = 8.34 Hz, 3 H); 6.79 (d, J = 8.37 Hz, 1 H); 6.52 (d, J = 9.86 Hz, 1 H); 5.86 (d, J = 9.33 Hz, 1 H); 5.17 (t, J = 6.14 Hz, 1 H); 4.59 (s, 1 H); 3.93 (t, J = 6.49 Hz, 2 H); 3.16-3.05 (m, 1 H); 2.86-2.81 (m, 2 H); 2.81-2.37 (m, 6 H); 1.92 (s, 1 H); 1.81 (s, 1 H); 1.74-1.11 (m, 18 H)	formiato
12	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.35 (s, 2 H); 8.19 (d, J = 9.93 Hz, 1 H); 7.89-7.83 (m, 4 H); 7.54-7.45 (m, 3 H); 7.22 (t, J = 7.90 Hz, 1 H); 7.11 (d, J = 8.18 Hz, 1 H); 6.97 (d, J = 8.27 Hz, 3 H); 6.79 (d, J = 8.34 Hz, 1 H); 6.53 (d, J = 9.86 Hz, 1 H); 5.98 (s, 1 H); 5.22 (dd, J = 8.73, 4.00 Hz, 1 H); 4.61 (s, 1 H); 3.91 (t, J = 6.46 Hz, 2 H); 3.12 (m, 1 H); 2.94-2.81 (m, 2 H); 2.81-2.54 (m, 4 H); 1.93 (s, 1 H); 1.81 (s, 1 H); 1.73-1.1 (m, 20 H)	formiato
13	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.29 (d, J = 9.64 Hz, 1 H); 8.17 (d, J = 9.92 Hz, 1 H); 7.72-7.59 (m, 3 H); 7.52 (dd, J = 7.65, 1.84 Hz, 1 H); 7.48-7.31 (m, 5 H); 7.21 (t, J = 7.87 Hz, 1 H); 7.07 (d, J = 8.15 Hz, 1 H); 6.99-6.88 (m, 3 H); 6.77 (d, J = 8.21 Hz, 1 H); 6.50 (d, J = 9.86 Hz, 1 H); 5.89 (d, J = 9.31 Hz, 1 H); 5.03 (dd, J = 7.83, 4.59 Hz, 1 H); 4.57 (s, 1 H); 3.92 (t, J = 6.46 Hz, 2 H); 3.08 (s, 1 H); 2.78-2.54 (m, 6 H); 1.90 (s, 1 H); 1.80 (s, 1 H); 1.72-1.61 (m, 2 H); 1.57 (s, 1 H); 1.51-1.19 (m, 17 H)	ninguna
14	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.51-8.48 (m, 1 H); 8.32 (s, 2 H); 8.19 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 8.10 (d, J = 9.1 Hz, 1 H); 7.80-7.73 (m, 1 H); 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 1 H); 7.29-7.23 (m, 1 H); 7.19 (t, J = 7.9 Hz, 1 H); 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 1 H); 6.99-6.87 (m, 3 H); 6.78 (d, J = 8.4 Hz, 1 H); 6.52 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 5.85 (d, J = 9.1 Hz, 1 H); 5.17 (t, J = 6.1 Hz, 1 H); 4.57 (m, 1 H); 3.91 (t, J = 6.8 Hz, 2 H); 3.16-3.04 (m, 1 H); 2.86-2.81 (m, 2 H); 2.79-2.38 (m, 4 H); 1.94-1.86 (m, 1 H); 1.86-1.73 (m, 1 H); 1.72-1.14 (m, 20 H).	diformiato
15	B	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.34-8.25 (m, 2 H); 8.18 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 7.23 (t, J = 7.9 Hz, 1 H); 7.16-7.06 (m, 4 H); 6.97-6.88 (m, 3 H); 6.81 (d, J = 8.3 Hz, 1 H); 6.52 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 5.86 (d, J = 9.2 Hz, 1 H); 5.15 (t, J = 6.3 Hz, 1 H); 4.62-4.55 (m, 1 H); 3.93 (t, J = 6.5 Hz, 2 H); 3.15-3.05 (m, 1 H); 2.83 (d, J = 6.3 Hz, 2 H); 2.80-2.44 (m, 4 H); 1.95-1.21 (m, 22 H).	formiato
16	B	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.32-8.24 (m, 2 H); 8.18 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 7.41-7.33 (m, 2 H); 7.23 (t, J = 7.9 Hz, 1 H); 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 1 H); 6.97-6.87 (m, 3 H); 6.81 (d, J = 8.3 Hz, 1 H); 6.52 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 5.85 (d, J = 9.0 Hz, 1 H); 5.14 (t, J = 6.3 Hz, 1 H); 4.61-4.55 (m, 1 H); 3.92 (t, J = 6.5 Hz, 2 H); 3.14-3.05 (m, 1 H); 2.81 (d, J = 6.3 Hz, 2 H); 2.79-2.45 (m, 4 H); 1.93-1.21 (m, 22 H).	formiato

17	B	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.22-8.06 (m, 2 H); 7.22-7.13 (m, 5 H); 7.04 (d, J = 8.14 Hz, 1 H); 6.87 (d, J = 8.11 Hz, 1 H); 6.80 (d, J = 7.85 Hz, 3 H); 6.48 (d, J = 9.85 Hz, 1 H); 5.97 (d, J = 8.81 Hz, 1 H); 4.99 (dd, J = 7.96, 4.44 Hz, 1 H); 4.54 (d, J = 7.42 Hz, 1 H); 3.93-3.86 (m, 2 H); 3.10-2.99 (m, 1 H); 2.74-2.60 (m, 6 H); 2.27 (d, J = 6.69 Hz, 3 H); 1.88 (s, 1 H); 1.77 (d, J = 13.00 Hz, 1 H); 1.73-1.61 (m, 2 H); 1.56 (s, 2 H); 1.31 (d, J = 46.22 Hz, 16 H).	ninguna
18	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.17 (d, J = 9.87 Hz, 2 H); 7.23-7.10 (m, 4 H); 7.08-7.00 (m, 2 H); 6.92-6.85 (m, 3 H); 6.77 (d, J = 8.40 Hz, 1 H); 6.49 (d, J = 9.86 Hz, 1 H); 5.75 (d, J = 9.21 Hz, 1 H); 5.00 (dd, J = 7.96, 4.49 Hz, 1 H); 4.55 (s, 1 H); 3.94-3.87 (m, 2 H); 3.07 (t, J = 10.34 Hz, 1 H); 2.74-2.60 (m, 6 H); 2.26 (s, 3 H); 1.88 (s, 1 H); 1.78 (s, 1 H); 1.73-1.61 (m, 2 H); 1.56 (s, 1 H); 1.31 (d, J = 46.94 Hz, 17 H)	ninguna
19	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.21-8.10 (m, 2 H); 7.23-7.15 (m, 3 H); 7.11 (d, J = 7.79 Hz, 2 H); 7.05 (d, J = 8.15 Hz, 1 H); 6.92-6.84 (m, 3 H); 6.77 (d, J = 8.32 Hz, 1 H); 6.49 (d, J = 9.86 Hz, 1 H); 5.76 (d, J = 9.15 Hz, 1 H); 5.00 (dd, J = 7.91, 4.48 Hz, 1 H); 4.55 (s, 1 H); 3.94-3.87 (m, 2 H); 3.06 (s, 1 H); 2.73-2.60 (m, 6 H); 2.25 (s, 3 H); 1.88 (s, 1 H); 1.78 (s, 1 H); 1.73-1.61 (m, 2 H); 1.56 (s, 1 H); 1.57-1.14 (m, 17 H).	ninguna
20	B	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.31 (s, 2 H); 8.27-8.15 (m, 2 H); 7.41-7.31 (m, 2 H); 7.24-7.07 (m, 4 H); 6.98-6.84 (m, 3 H); 6.81-6.75 (m, 1 H); 6.53 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 5.82 (d, J = 9.3 Hz, 1 H); 5.22-5.16 (m, 1 H); 4.62-4.54 (m, 1 H); 3.91 (t, J = 6.5 Hz, 2 H); 3.15-3.06 (m, 1 H); 2.92-2.81 (m, 2 H); 2.80-2.45 (m, 4 H); 1.94-1.20 (m, 22 H).	diformiato
1B	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.25 (d, J = 9.8 Hz, 1 H); 8.17 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 7.40-7.32 (m, 1 H); 7.25-7.15 (m, 3 H); 7.09-7.02 (m, 2 H); 6.96-6.87 (m, 3 H); 6.82-6.77 (m, 1 H); 6.49 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 5.84 (d, J = 9.0 Hz, 1 H); 5.00 (dd, J = 7.9, 4.5 Hz, 1 H); 4.60-4.53 (m, 1 H); 3.92 (t, J = 6.5 Hz, 2 H); 3.12-3.02 (m, 1 H); 2.77-2.53 (m, 6H); 1.92-1.20 (m, 22 H)	ninguna
2B	B	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.33-8.26 (m, 3 H); 8.18 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 7.42 (s, 1 H); 7.38-7.27 (m, 3 H); 7.22 (t, J = 8.0 Hz, 1 H); 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 1 H); 6.98-6.87 (m, 3 H); 6.82-6.77 (m, 1 H); 6.53 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 5.84 (d, J = 9.2 Hz, 1 H); 5.18 (dd, J = 8.0, 4.6 Hz, 1 H); 4.62-4.55 (m, 1 H); 3.92 (t, J = 6.6 Hz, 2 H); 3.16-3.06 (m, 1 H); 2.90-2.83 (m, 2 H); 2.80-2.52 (m, 6 H); 1.94-1.22 (m, 20 H).	diformiato
1C	C	(DMSO-d <sub>6</sub> @105°C): δ 8.21-8.10 (m, 3 H); 7.19-7.11 (m, 1 H); 7.06 (d, J = 8.2 Hz, 1 H); 6.97-6.89 (m, 2 H); 6.86-6.77 (m, 2 H); 6.74 (d, J = 8.2 Hz, 1 H); 6.46 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 5.04-4.96 (m, 1 H); 4.55-4.47 (m, 1 H); 4.28-4.18 (m, 1 H); 3.99-3.89 (m, 2 H); 3.07-2.97 (m, 1 H); 2.81-2.50 (m, 8 H); 1.88-0.79 (m, 31 H).	diformiato
2C	C	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.38 (d, J = 9.86 Hz, 1 H); 8.31 (s, 1 H); 8.19 (d, J = 9.93 Hz, 1 H); 7.41-7.38 (m, 1 H); 7.29-7.20 (m, 1 H); 7.11 (d, J = 8.16 Hz, 1 H); 7.02-6.89 (m, 4 H); 6.87-6.79 (m, 2 H); 6.53 (d, J = 9.85 Hz, 1 H); 6.00 (d, J = 8.88 Hz, 1 H); 5.19 (dd, J = 8.24, 4.47 Hz, 1 H); 4.60 (s, 1 H); 3.97-3.90 (m, 2 H); 3.12 (d, J = 13.06 Hz, 1 H); 2.87 (d, J = 8.12 Hz, 2 H); 2.80-2.49 (m, 6 H); 1.99-1.86 (m, 1 H); 1.8-1.3 (m, 13 H).	formiato
3C	B	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.30 (s, 2 H); 8.26-8.15 (m, 2 H); 7.46 (dd, J = 5.00, 2.93 Hz, 1 H); 7.30 (s, 1 H); 7.26-7.18 (m, 1 H); 7.12 (d, J = 8.17 Hz, 1 H); 7.07-7.03 (m, 1 H); 6.94 (dd, J = 19.65, 8.17 Hz, 3 H); 6.79 (d, J = 8.29 Hz, 1 H); 6.54 (d, J = 9.85 Hz, 1 H); 5.86 (d, J = 8.02 Hz, 1 H); 5.23 (dd, J = 8.83, 3.83 Hz, 1 H); 4.60 (s, 1 H); 3.96-3.90 (m, 2 H); 3.14 (s, 1 H); 2.99-2.83 (m, 2 H); 2.87-2.44 (m, 6 H); 1.92 (s, 1 H); 1.80 (s, 1 H); 1.72-1.31 (m, 12 H).	diformiato
21	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.20 (br s, 1H), 7.34-7.18 (m, 6H), 6.92-6.88 (m, 2H), 6.79 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.80 (br s, 1H), 4.57-4.55 (m, 1H), 3.93-3.90 (m, 2H), 3.10-3.05 (m, 1H), 2.72-2.68 (m, 3H), 2.60-2.50 (m, 8H), 1.88 (s, 1H), 1.71-1.67 (m, 2H), 1.64 (br s, 1H), 1.57-1.25 (m, 15H)	ninguna
22	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.29-8.21 (m, 2 H); 8.18 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 7.37-7.27 (m, 6 H); 7.26-7.18 (m, 4 H); 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 1 H); 7.01 (s, 1 H); 6.97-6.84 (m, 3 H); 6.52 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 5.82 (d, J = 9.3 Hz, 1 H); 5.12 (t, J = 6.3 Hz, 1 H); 5.02 (s, 2 H); 4.63-4.56 (m, 1 H); 3.19-3.09 (m, 1 H); 2.97-2.52 (m, 11 H); 1.96-1.74 (m, 2 H); 1.67-1.30 (m, 3 H).	formiato

ES 2 552 538 T3

23	B	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.30-8.21 (m, 3 H); 8.17 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 7.35-7.13 (m, 8 H); 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 2 H); 6.94 (d, J = 8.1 Hz, 1 H); 6.51 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 5.82 (d, J = 9.3 Hz, 1 H); 5.13 (t, J = 6.3 Hz, 1 H); 4.63-4.55 (m, 1 H); 3.18-3.09 (m, 1 H); 2.95-2.52 (m, 11 H); 1.96-1.75 (m, 2 H); 1.65-1.28 (m, 3 H).	diformiato
24	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.60 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.18-8.16 (m, 1H), 7.99-7.97 (m, 2H), 7.75-7.74 (m, 1H), 7.63-7.58 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 4H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.06-7.04 (m, 1H), 6.96-6.89 (m, 3H), 6.82-6.80 (m, 1H), 6.49-6.47 (m, 1H), 5.85 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.20 (br s, 2H), 5.04 (br m, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.92 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.75-3.69 (m, 3H), 3.44 (m, 2H), 2.72-2.67 (m, 2H), 2.56-2.51 (m, 2H), 2.34-2.33 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.09-1.98 (m, 3H), 1.69-1.66 (m, 2H), 1.44-1.30 (m, 6H)	formiato
3B	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.30-8.22 (m, 2 H); 8.18 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 7.38-7.14 (m, 10 H); 7.10-7.00 (m, 2 H); 6.97-6.86 (m, 3 H); 6.51 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 5.82 (d, J = 8.8 Hz, 1 H); 5.10 (t, J = 6.3 Hz, 1 H); 5.02 (s, 2 H); 4.62-4.54 (m, 1 H); 3.17-3.07 (m, 1 H); 2.95-2.52 (m, 11 H); 1.95-1.74 (m, 2 H); 1.66-1.28 (m, 3 H).	formiato
4B	B	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.58 (dd, J = 9.2, 4.7 Hz, 1 H); 8.40 (s, 2 H); 8.17 (dd, J = 9.9, 1.7 Hz, 1 H); 7.97 (t, J = 7.5 Hz, 2 H); 7.75 (q, J = 6.8 Hz, 1 H); 7.60 (q, J = 8.0 Hz, 2 H); 7.40-7.16 (m, 10 H); 7.07-7.00 (m, 2 H); 6.97-6.87 (m, 3 H); 6.49 (dd, J = 9.9, 1.8 Hz, 1 H); 5.87-5.82 (m, 1 H); 5.22-5.14 (m, 2 H); 5.07-4.99 (m, 4 H); 4.13-4.04 (m, 1 H); 3.79-3.53 (m, 5 H); 2.85-2.66 (m, 6 H); 2.38-2.31 (m, 1 H); 2.24-2.13 (m, 1 H); 2.10-1.91 (m, 3 H).	diformiato
5B	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.61 (d, J = 9.2 Hz, 1 H); 8.42 (s, 2 H); 8.18 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 8.02-7.94 (m, 2 H); 7.79-7.71 (m, 1 H); 7.65-7.57 (m, 2 H); 7.44 (d, J = 10.5 Hz, 1 H); 7.40-7.29 (m, 3 H); 7.28-7.21 (m, 1 H); 7.06 (d, J = 8.1 Hz, 1 H); 6.99-6.89 (m, 3 H); 6.83 (d, J = 8.3 Hz, 1 H); 6.49 (d, J = 9.8 Hz, 1 H); 5.87 (d, J = 8.4 Hz, 1 H); 5.24-5.13 (m, 2 H); 5.11-5.00 (m, 2 H); 4.14-4.02 (m, 1 H); 3.93 (t, J = 7.1 Hz, 2 H); 3.80-3.65 (m, 4 H); 2.79-2.66 (m, 2 H); 2.65-2.54 (m, 2 H); 2.39-2.31 (m, 1 H); 2.24-2.12 (m, 1 H); 2.11-1.91 (m, 3 H); 1.73-1.62 (m, 2 H); 1.48-1.18 (m, 13 H).	diformiato
6B	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.59 (d, J = 8.87 Hz, 1 H); 8.43 (s, 2 H); 8.18 (d, J = 9.89 Hz, 1 H); 7.98 (d, J = 7.80 Hz, 2 H); 7.79-7.71 (m, 1 H); 7.65-7.57 (m, 2 H); 7.39-7.33 (m, 4 H); 7.27 (dd, J = 8.36, 5.16 Hz, 1 H); 7.15 (d, J = 10.12 Hz, 1 H); 7.09-7.01 (m, 2 H); 7.01-6.91 (m, 2 H); 6.49 (dd, J = 9.85, 1.23 Hz, 1 H); 5.86 (d, J = 8.44 Hz, 1 H); 5.19 (s, 2 H); 5.04 (d, J = 7.00 Hz, 2 H); 4.14-4.04 (m, 1 H); 3.98-3.91 (m, 2 H); 3.7-3.5 (m, 4 H); 2.74-2.64 (m, 2 H); 2.56 (d, J = 10.06 Hz, 2 H); 2.38-2.31 (m, 2 H); 2.19 (d, J = 17.51 Hz, 1 H); 2.09-1.92 (m, 3 H); 1.66 (d, J = 8.03 Hz, 2 H); 1.32 (d, J = 52.59 Hz, 12 H).	diformiato
7B	B	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.32 (s, 1 H); 8.27 (d, J = 9.28 Hz, 1 H); 8.18 (d, J = 9.93 Hz, 1 H); 7.35-7.21 (m, 6 H); 7.15-7.03 (m, 3 H); 6.95 (d, J = 8.13 Hz, 1 H); 6.53 (d, J = 9.86 Hz, 1 H); 6.23 (d, J = 8.86 Hz, 1 H); 5.18 (dd, J = 8.02, 4.59 Hz, 1 H); 4.56 (s, 1 H); 4.06-3.99 (m, 2 H); 3.14-3.03 (m, 1 H); 2.86 (d, J = 7.36 Hz, 2 H); 2.79-2.53 (m, 6 H); 1.94-1.85 (m, 1 H); 1.79-1.68 (m, 3 H); 1.76-1.13 (m, 16 H).	formiato
8B	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.32 (s, 1 H); 8.22-8.11 (m, 2 H); 7.35-7.24 (m, 5 H); 7.16-7.07 (m, 2 H); 7.06-6.96 (m, 1 H); 6.95 (d, J = 8.13 Hz, 1 H); 6.53 (d, J = 9.86 Hz, 1 H); 6.23 (d, J = 8.18 Hz, 1 H); 5.20-5.14 (m, 1 H); 4.59 (s, 1 H); 4.02-3.95 (m, 2 H); 3.14-3.04 (m, 1 H); 2.88-2.83 (m, 2 H); 2.78-2.53 (m, 6 H); 1.99-1.77 (m, 2 H); 1.72-1.63 (m, 2 H); 1.73-1.12 (m, 16 H).	formiato
9B	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.34-8.24 (m, 3 H); 8.18 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 7.51-7.43 (m, 1 H); 7.37-7.19 (m, 5 H); 7.18-7.07 (m, 2 H); 6.96 (d, J = 8.1 Hz, 1 H); 6.83 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1 H); 6.53 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 6.16-6.07 (m, 1 H); 5.20 (dd, J = 8.4, 4.3 Hz, 1 H); 4.63-4.54 (m, 1 H); 3.94 (t, J = 6.5 Hz, 2 H); 3.19-3.04 (m, 1 H); 2.93-2.82 (m, 2 H); 2.81-2.53 (m, 6 H); 1.97-1.86 (m, 1 H); 1.85-1.08 (m, 19 H).	diformiato
10B	B	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.59 (dd, J = 8.88, 3.56 Hz, 1 H); 8.43 (s, 2 H); 8.18 (d, J = 9.92 Hz, 1 H); 8.01-7.94 (m, 2 H); 7.79-7.72 (m, 1 H); 7.61 (q, J = 6.64 Hz, 2 H); 7.39-7.21 (m, 6 H); 7.15-7.02 (m, 3 H); 6.95 (d, J = 8.10 Hz, 1 H); 6.49 (d, J = 9.83 Hz, 1 H); 6.28-6.20 (m, 1 H); 5.20 (d, J = 7.19 Hz, 2 H); 5.07-5.00 (m, 2 H); 4.09-4.00 (m, 3 H); 3.80-3.56 (m, 4 H); 2.72 (d, J = 7.37 Hz, 2 H); 2.6 (m, 2 H); 2.34 (m, 2 H); 2.2-1.9 (m, 4 H); 1.72 (d, J = 8.43 Hz, 2 H); 1.27 (t, J = 51.58 Hz, 12 H).	diformiato
11B	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.54-8.45 (m, 1 H); 8.42 (s, 2 H); 8.17 (d, J = 9.92 Hz, 1 H); 8.01-7.90 (m, 2 H); 7.75 (dd, J = 14.66, 7.33 Hz, 1 H); 7.67-7.56 (m, 2 H); 7.41-7.27 (m,	diformiato

ES 2 552 538 T3

		5 H); 7.19-7.10 (m, 1 H); 7.08-6.99 (m, 2 H); 6.95 (t, J = 7.26 Hz, 1 H); 6.49 (d, J = 9.84 Hz, 1 H); 6.25 (dd, J = 14.03, 8.15 Hz, 1 H); 5.19 (d, J = 12.14 Hz, 2 H); 5.05 (s, 2 H); 4.09 (dd, J = 13.40, 8.00 Hz, 1 H); 4.03-3.96 (m, 2 H); 3.83-3.50 (m, 4 H); 2.74-2.66 (m, 2 H); 2.6 (m, 2 H); 2.39- 2.22 (m, 3 H); 2.11-1.91 (m, 3 H); 1.69 (d, J = 7.79 Hz, 2 H); 1.32 (d, J = 55.24 Hz, 12 H).	
12B	B	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.67-8.58 (m, 1 H); 8.43 (s, 2 H); 8.18 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 8.02-7.93 (m, 2 H); 7.75 (q, J = 7.1 Hz, 1 H); 7.61 (q, J = 7.8 Hz, 2 H); 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 1 H); 7.40-7.22 (m, 5 H); 7.14 (dd, J = 19.7, 3.0 Hz, 1 H); 7.06 (d, J = 8.2 Hz, 1 H); 6.95 (d, J = 8.1 Hz, 1 H); 6.85 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1 H); 6.49 (d, J = 9.8 Hz, 1 H); 6.21-6.11 (m, 1 H); 5.20 (d, J = 8.9 Hz, 2 H); 5.10-5.00 (m, 2 H); 4.14-4.04 (m, 1 H); 4.01-3.89 (m, 2 H); 3.81-3.51 (m, 5 H); 2.78-2.66 (m, 2 H); 2.63-2.53 (m, 2 H); 2.40-2.30 (m, 1 H); 2.23-1.90 (m, 4 H); 1.74-1.64 (m, 2 H); 1.47-1.17 (m, 12 H).	diformiato
13B	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.51 (d, J = 9.58 Hz, 1 H); 8.43 (s, 2 H); 8.17 (d, J = 9.96 Hz, 1 H); 8.01-7.95 (m, 2 H); 7.80-7.72 (m, 1 H); 7.64-7.57 (m, 2 H); 7.36-7.30 (m, 4 H); 7.26-7.21 (m, 1 H); 7.08-7.04 (m, 2 H); 6.94 (d, J = 8.15 Hz, 2 H); 6.85-6.79 (m, 1 H); 6.49 (d, J = 9.86 Hz, 1 H); 5.81 (d, J = 8.39 Hz, 1 H); 5.19 (s, 2 H); 5.06-5.01 (m, 2 H); 4.08 (s, 1 H); 3.93 (d, J = 8.29 Hz, 2 H); 3.81-3.53 (m, 4 H); 2.72-2.65 (m, 2 H); 2.6-2.5 (m, 2 H); 2.34 (t, J = 3.03 Hz, 2 H); 2.20-1.95 (m, 7 H); 1.74-1.66 (m, 2 H); 1.33 (d, J = 57.30 Hz, 12 H).	diformiato
14B	B	(CD <sub>3</sub> OD): δ 8.45 (s, 2H), 8.40 (d, J = 10Hz, 1H); 7.36-7.27 (m, 6H); 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 6.93 (d, J = 8 Hz, 1H); 6.86-6.83 (m, 2H); 6.72 (d, J = 9.6 Hz, 1H); 5.85 (br s, 1H); 5.42 (t, J = 6.8 Hz, 1H); 5.01-4.99 (m, 1H); 3.93 (t, J = 6.4 Hz, 2H); 3.83 (s, 3H); 3.70 (m, 1H), 3.27-3.15 (m, 6H); 3.10-3.06 (m, 2H); 2.37 (br s, 1H); 2.24 (br s, 1H); 2.05 (m, 1H); 1.95-1.86 (m, 2H); 1.77 -1.72 (m, 4H); 1.47-1.39 (m, 11H)	diformiato
15B	B	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.32 (s, 1 H); 8.18 (m, 2 H); 7.35-7.27 (m, 4 H); 7.26-7.20 (m, 1 H); 7.10 (d, J = 8.16 Hz, 1 H); 6.99-6.91 (m, 1 H); 6.56-6.50 (m, 3 H); 6.34 (s, 1 H); 5.76 (d, J = 8.94 Hz, 1 H); 5.18 (dd, J = 8.05, 4.61 Hz, 1 H); 4.58 (s, 1 H); 3.93-3.87 (m, 2 H); 3.70 (d, J = 1.68 Hz, 3 H); 3.11 (d, J = 12.65 Hz, 1 H); 2.89-2.82 (m, 2 H); 2.74-2.5 (m, 6 H); 1.91 (s, 1 H); 1.81 (s, 1 H); 1.75-1.42 (m, 6 H); 1.67-0.96 (m, 12 H).	formiato
16B	A	(CD <sub>3</sub> OD): δ 8.57 (s, 2 H); 8.39 (d, J = 9.8 Hz, 1 H); 8.01 (d, J = 7.8 Hz, 2 H); 7.78-7.70 (m, 1 H); 7.62-7.55 (m, 2 H); 7.38-7.26 (m, 6 H); 7.03 (d, J = 8.2 Hz, 1 H); 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1 H); 6.90-6.81 (m, 2 H); 6.69 (dd, J = 9.8, 1.3 Hz, 1 H); 5.87 (s, 1 H); 5.41-5.34 (m, 1 H); 5.14 (s, 1 H); 4.23-4.13 (m, 1 H); 3.95-3.70 (m, 10 H); 3.20-3.14 (m, 2 H); 3.04-2.97 (m, 2 H); 2.50 (s, 1 H); 2.45-2.34 (m, 1 H); 2.27-2.17 (m, 1 H); 2.15-2.03 (m, 2 H); 1.77-1.69 (m, 5 H); 1.47-1.39 (s, 11 H)	diformiato
17B	B	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.55-8.48 (m, 1 H); 8.41 (s, 2 H); 8.18 (d, J = 9.92 Hz, 1 H); 8.01-7.95 (m, 2 H); 7.79-7.71 (m, 1 H); 7.64-7.57 (m, 2 H); 7.38-7.29 (m, 4 H); 7.27-7.22 (m, 1 H); 7.07 (d, J = 8.15 Hz, 1 H); 6.96 (d, J = 8.11 Hz, 1 H); 6.57-6.46 (m, 3 H); 6.37 (s, 1 H); 5.78 (d, J = 8.97 Hz, 1 H); 5.20 (s, 2 H); 5.13-5.06 (m, 1 H); 5.03 (s, 1 H); 4.14-4.03 (m, 1 H); 3.94-3.87 (m, 2 H); 3.71 (d, J = 2.10 Hz, 5 H); 3.60 (s, 2 H); 2.75 (d, J = 6.24 Hz, 2 H); 2.59 (d, J = 10.43 Hz, 2 H); 2.35 (d, J = 6.09 Hz, 1 H); 2.25-1.92 (m, 4 H); 1.71-1.62 (m, 2 H); 1.54-1.16 (m, 13 H).	diformiato
18B	B	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.65-8.58 (m, 1 H); 8.42 (s, 2 H); 8.18 (d, J = 9.89 Hz, 1 H); 7.97 (dd, J = 12.34, 7.73 Hz, 2 H); 7.77-7.70 (m, 1 H); 7.68-7.56 (m, 4 H); 7.48-7.29 (m, 7 H); 7.26 (d, J = 9.96 Hz, 2 H); 7.06 (d, J = 7.09 Hz, 2 H); 6.99 (s, 1 H); 6.94 (d, J = 8.20 Hz, 1 H); 6.52-6.48 (m, 1 H); 5.92 (d, J = 8.66 Hz, 1 H); 5.19 (d, J = 7.20 Hz, 2 H); 5.05 (d, J = 6.31 Hz, 2 H); 4.11-3.98 (m, 3 H); 3.82-3.53 (m, 6 H); 2.74-2.66 (m, 2 H); 2.39-2.31 (m, 2 H); 2.22-1.89 (m, 4 H); 1.75-1.67 (m, 2 H); 1.33 (d, J = 56.95 Hz, 12 H).	diformiato
19B	B	(CD <sub>3</sub> OD): δ 8.57 (s, 2 H); 8.38 (d, J = 9.86 Hz, 1 H); 7.39-7.25 (m, 8 H); 7.17 (s, 1 H); 7.11-6.99 (m, 3 H); 6.76 (s, 1 H); 6.68 (dd, J = 9.83, 6.22 Hz, 1 H); 5.91 (s, 1 H); 5.35 (dd, J = 8.74, 4.54 Hz, 1 H); 4.81 (s, 1 H); 4.03-3.96 (m, 2 H); 3.18-3.07 (m, 2 H); 3.02-2.82 (m, 7 H); 2.09 (d, J = 36.56 Hz, 2 H); 1.90-1.62 (m, 6 H); 1.64-1.23 (m, 12 H).	diformiato
20B	B	(CD <sub>3</sub> OD): δ 8.56 (s, 1 H); 8.39 (d, J = 10 Hz, 1 H); 8.02-7.98 (m, 2 H); 7.73 (m, 1 H); 7.61-7.55 (m, 2 H); 7.36-7.24 (m, 8 H); 7.04-6.87 (m, 7 H); 6.69 (d, J = 12 Hz, 1 H); 5.90 (s, 1 H); 5.39 (m, 1 H); 5.14-4.90 (m, 6 H); 4.26-3.71 (m, 8 H); 3.18-3.11	formiato

ES 2 552 538 T3

		(m, 4 H); 2.50-1.90 (m, 8 H)	
21B	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.57 (m, 1 H); 8.45 (s, 2 H); 8.24 (d, J = 12 Hz, 1 H); 7.38-7.23 (m, 10 H); 7.13-6.92 (m, 12 H); 6.54 (d, J = 8 Hz, 1 H); 5.89 (d, J = 8 Hz, 1 H); 5.16 (m, 1 H); 5.08 (s, 2 H); 4.98 (m, 1 H); 4.47 (m, 2 H); 4.08-4.00 (m, 3 H); 3.76-3.40 (m, 5 H); 2.84 (m, 2 H); 2.75 (m, 2 H); 2.36 (m, 1 H); 2.19 (m, 1 H); 2.03-1.93 (m, 3 H); 1.77 (m, 2 H); 1.66 (m, 2 H)	diformiato
22B	B	(CD <sub>3</sub> OD): δ 8.56 (s, 1 H); 8.39 (d, J = 10 Hz, 1 H); 8.02-7.98 (m, 2 H); 7.73 (m, 1 H); 7.61-7.57 (m, 2 H); 7.36-7.23 (m, 8 H); 7.05-6.85 (m, 7 H); 6.69 (d, J = 10 Hz, 1 H); 5.90 (s, 1 H); 5.40 (t, J = 5.6 Hz, 1 H); 5.18-4.90 (m, 6 H); 4.18 (m, 1 H); 4.04-3.99 (m, 2 H); 3.85-3.60 (m, 5 H); 3.21-3.09 (m, 2 H); 3.10-3.06 (m, 2 H); 2.68-2.00 (m, 5 H); 1.85-1.79 (m, 3 H); 1.62-1.61 (m, 2 H)	formiato
23B	B	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.58 (m, 1 H); 8.47 (s, 2 H); 8.24 (d, J = 12 Hz, 1 H); 7.38-7.23 (m, 10 H); 7.13-6.92 (m, 12 H); 6.53 (d, J = 12 Hz, 1 H); 5.89 (d, J = 8 Hz, 1 H); 5.16 (m, 1 H); 5.08 (s, 2 H); 4.98 (m, 1 H); 4.47 (m, 2 H); 4.08-3.97 (m, 3 H); 3.93-3.37 (m, 5 H); 2.83 (m, 2 H); 2.71 (m, 2 H); 2.34 (m, 1 H); 2.19 (m, 1 H); 2.03-1.85 (m, 3 H); 1.76 (m, 2 H); 1.53-1.47 (m, 4 H)	diformiato
24B	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.29 (s, 3 H); 8.19 (d, J = 9.92 Hz, 1 H); 7.39-7.32 (m, 1 H); 7.21 (d, J = 9.99 Hz, 3 H); 7.15-7.02 (m, 2 H); 6.94 (dd, J = 19.08, 8.27 Hz, 3 H); 6.80 (d, J = 8.28 Hz, 1 H); 6.54 (d, J = 9.85 Hz, 1 H); 5.85 (d, J = 8.92 Hz, 1 H); 5.24 (dd, J = 8.95, 3.71 Hz, 1 H); 4.61 (s, 1 H); 3.96-3.89 (m, 2 H); 3.20-3.10 (m, 1 H); 3.0-2.9 (m, 2 H); 2.85-2.5 (m, 6 H); 1.93 (s, 1 H); 1.81 (s, 1 H); 1.72-1.32 (m, 12 H).	diformiato
25B	A	(CD <sub>3</sub> OD): δ 8.55 (s, 2 H); 8.38 (d, J = 10 Hz, 1 H); 7.37-7.18 (m, 13 H); 7.04-6.76 (m, 3 H); 6.69 (m, 1 H); 5.88 (s, 1 H); 5.40-5.36 (m, 1 H); 5.11-4.97 (m, 1 H); 4.00-3.95 (m, 2 H); 3.88-3.77 (m, 1 H); 3.22-3.01 (m, 9 H); 2.78-2.65 (m, 2 H); 2.42 (br s, 1 H); 2.31 (br s, 1 H); 2.19-1.88 (m, 3 H); 1.87-1.58 (m, 12 H).	diformiato
26B	B	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.34-8.21 (m, 2 H); 8.17 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 7.40-7.13 (m, 9 H); 7.11-7.00 (m, 3 H); 6.98-6.86 (m, 3 H); 6.50 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 5.85 (d, J = 8.7 Hz, 1 H); 5.10 (t, J = 6.3 Hz, 1 H); 5.02 (s, 2 H); 4.67-4.51 (m, 1 H); 3.17-3.07 (m, 1 H); 2.95-2.53 (m, 8 H); 1.98-1.84 (m, 1 H); 1.81-1.74 (m, 2 H); 1.73-1.20 (m, 4 H).	formiato
27B	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.62 (d, J = 9.36 Hz, 1 H); 8.39 (s, 2 H); 8.17 (dd, J = 9.92, 2.70 Hz, 1 H); 8.00-7.90 (m, 2 H); 7.74 (q, J = 6.56 Hz, 1 H); 7.65-7.50 (m, 3 H); 7.37 (q, J = 7.36 Hz, 1 H); 7.30-7.12 (m, 7 H); 7.11-7.00 (m, 3 H); 6.98-6.87 (m, 3 H); 6.48 (dd, J = 9.87, 2.28 Hz, 1 H); 5.88 (d, J = 7.77 Hz, 1 H); 5.19 (s, 2 H); 5.03 (s, 4 H); 4.11-3.98 (m, 1 H); 3.65 (d, J = 55.36 Hz, 3 H); 2.85-2.66 (m, 2 H); 2.39-2.26 (m, 5 H); 2.33-2.03 (m, 1 H); 2.07-1.87 (m, 4 H).	diformiato
28B	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.40 (m, 1 H); 8.18 (s, 2 H); 7.92 (dd, J = 12.0, 8.0 Hz, 1 H); 7.82-7.77 (m, 2 H); 7.57 (m, 1 H); 7.46-7.39 (m, 2 H); 7.20-7.15 (m, 7 H); 7.09-7.03 (m, 2 H); 6.89-6.85 (m, 2 H); 6.77-6.72 (m, 3 H); 6.29 (dd, J = 12.0, 8.0 Hz, 1 H); 5.67 (d, J = 8.0 Hz, 1 H); 5.02 (m, 2 H); 4.87 (m, 4 H); 3.92 (m, 1 H); 3.68-3.52 (m, 6 H); 3.42 (m, 1 H); 2.49 (m, 2 H); 2.17 (m, 1 H); 2.00 (m, 1 H); 1.89-1.53 (m, 3 H)	diformiato
29B	B	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.30 (s, 2 H); 8.30-8.15 (m, 2 H); 7.70 (s, 1 H); 7.63-7.54 (m, 3 H); 7.50-7.37 (m, 2 H); 7.32-7.17 (m, 8 H); 7.12-7.04 (m, 2 H); 6.98-6.88 (m, 3 H); 6.52 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 5.83 (d, J = 9.2 Hz, 1 H); 5.21-5.05 (m, 3 H); 4.59 (s, 1 H); 3.15-3.10 (m, 1 H); 2.97-2.53 (m, 11 H); 1.92 (s, 1 H); 1.80 (s, 1 H); 1.72-1.24 (m, 3 H).	diformiato
30B	B	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.54-8.46 (m, 1 H); 8.31-8.21 (m, 2 H); 8.18 (d, J = 9.94 Hz, 1 H); 7.84 (d, J = 8.04 Hz, 2 H); 7.50 (d, J = 7.91 Hz, 2 H); 7.34-7.27 (m, 4 H); 7.26-7.19 (m, 2 H); 7.10 (d, J = 8.17 Hz, 1 H); 7.04 (s, 1 H); 6.98-6.85 (m, 3 H); 6.53 (d, J = 9.86 Hz, 1 H); 5.82 (d, J = 8.54 Hz, 1 H); 5.20 (dd, J = 8.25, 4.32 Hz, 1 H); 5.13 (s, 2 H); 4.59 (s, 1 H); 3.27 (m, 2 H); 3.12 (s, 1 H); 2.93-2.63 (m, 6 H); 1.86 (d, J = 46.19 Hz, 2 H); 1.70-1.22 (m, 10 H).	formiato
31B	B	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.62 (s, 1 H); 8.33-8.21 (m, 3 H); 8.19 (d, J = 9.93 Hz, 1 H); 7.85 (d, J = 7.99 Hz, 2 H); 7.50 (d, J = 7.90 Hz, 2 H); 7.35-7.19 (m, 6 H); 7.11 (d, J = 8.16 Hz, 1 H); 7.04 (s, 1 H); 6.99-6.85 (m, 3 H); 6.52 (d, J = 9.86 Hz, 1 H); 5.82 (d, J = 8.75 Hz, 1 H); 5.21 (dd, J = 8.34, 4.26 Hz, 1 H); 5.13 (s, 2 H); 4.60 (s, 1 H); 3.32 (t, J = 6.31 Hz, 2 H); 2.95-2.75 (m, 5 H); 2.67 (s, 3 H); 2.57 (d, J = 16.50 Hz, 1 H);	diformiato

ES 2 552 538 T3

		1.94 (s, 1 H); 1.81 (t, J = 7.70 Hz, 3 H); 1.61 (s, 2 H); 1.51 (s, 2 H).	
32B	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): 8.59-8.52 (m, 2 H); 8.40 (s, 2 H); 8.18 (m, 1 H); 7.97 (t, J = 8.2 Hz, 2 H); 7.84 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 2 H); 7.77-7.71 (m, 1 H); 7.60 (q, J = 8.0 Hz, 2 H); 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 2 H); 7.36-7.30 (m, 4 H); 7.28-7.21 (m, 2 H); 7.06 (t, J = 8.4 Hz, 2 H); 6.99-6.88 (m, 3 H); 6.49 (m, 1 H); 5.84 (d, J = 9.0 Hz, 1 H); 5.24-4.96 (m, 6 H); 4.15-4.03 (m, 1 H); 3.80-3.28 (m, 6 H); 2.75-2.63 (m, 4 H); 2.34 (s, 1 H); 2.23-1.89 (m, 5 H); 1.74-1.63 (m, 2 H)	diformiato
33B	B	(DMSO- d <sub>6</sub> ): δ 8.33-8.18 (m, 2 H); 8.18 (d, J = 9.93 Hz, 1 H); 8.00-7.92 (m, 2 H); 7.57 (d, J = 7.95 Hz, 2 H); 7.35-7.21 (m, 6 H); 7.10 (d, J = 8.16 Hz, 1 H); 7.04 (s, 1 H); 6.95 (d, J = 8.04 Hz, 2 H); 6.89 (d, J = 8.33 Hz, 1 H); 6.52 (d, J = 9.86 Hz, 1 H); 5.82 (d, J = 8.71 Hz, 1 H); 5.18 (s, 3 H); 4.59 (s, 1 H); 4.32-4.25 (m, 2 H); 3.18-3.08 (m, 1 H); 2.91-2.56 (m, 6 H); 1.92 (s, 1 H); 1.95-1.39 (m, 11 H).	formiato
34B	A	(DMSO- d <sub>6</sub> ): δ 8.28 (s, 1 H); 8.24 (d, J = 9.6 Hz, 1 H); 8.19 (d, J = 10 Hz, 1 H); 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 2 H); 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 2 H); 7.31-7.22 (m, 6 H); 7.10-6.87 (m, 5 H); 6.53 (d, J = 10 Hz, 1 H); 5.83 (d, J = 8.8 Hz, 1 H); 5.18-5.11 (m, 3 H); 4.56 (br s, 1 H); 3.13-3.08 (m, 1 H); 2.85-2.61 (m, 8 H); 1.94-1.86 (m, 1 H); 1.79-1.66 (m, 3 H), 1.63-1.24 (m, 10 H)	formiato
35B	B	(DMSO- d <sub>6</sub> ): 8.31 (s, 1 H); 8.26-8.14 (m, 2H); 7.96 (d, J = 8 Hz, 2 H); 7.56 (d, J = 8 Hz, 2 H); 7.34-7.20 (m, 6 H); 7.13-7.00 (m, 2 H); 6.97-6.87 (m, 3 H); 6.53 (d, J = 9.6 Hz, 1 H); 5.82 (d, J = 8.96 Hz, 1 H); 5.23-5.08 (m, 3 H); 4.57 (s, 1 H); 4.28 (t, J = 6.44 Hz, 2 H); 3.16-3.03 (m, 1 H); 2.83-2.49 (m, 8 H); 1.94-1.26 (m, 14 H)	formiato
4C	B	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.29 (s, 2 H); 8.28-8.13 (m, 2 H); 7.96 (d, J = 7.9 Hz, 2 H); 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 2 H); 7.34-7.19 (m, 6 H); 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1 H); 7.03 (s, 1 H); 6.92 (m, 3 H); 6.53 (d, J = 9.8 Hz, 1 H); 5.82 (d, J = 9.1 Hz, 1 H); 5.17 (s, 3 H); 4.57 (s, 1 H); 4.28 (t, J = 6.4 Hz, 2 H); 3.15-3.05 (m, 1 H); 2.85 (d, J = 6.4 Hz, 2 H); 2.73 (s, 5 H); 1.90 (s, 1 H); 1.85-1.66 (m, 3 H); 1.51 (s, 4 H); 1.40 (s, 3 H); 1.32 (s, 6 H).	diformiato
5C	B	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.22 (s, 2 H); 8.12 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 7.99 (d, J = 7.9 Hz, 2 H); 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 2 H); 7.45-7.33 (m, 4 H); 7.33-7.18 (m, 6 H); 7.10-6.99 (m, 2 H); 6.96-6.85 (m, 3 H); 6.47 (d, J = 9.8 Hz, 1 H); 5.81 (d, J = 9.0 Hz, 1 H); 5.33 (s, 2 H); 5.18 (s, 2 H); 5.08 (dd, J = 7.6, 4.2 Hz, 1 H); 4.58 (s, 1 H); 3.79 (s, 2 H); 3.42 (s, 7 H); 3.13 (s, 2 H); 2.78-2.62 (m, 3 H); 1.92 (s, 1 H).	diformiato
6C	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.38 (s, 2 H); 8.28-8.16 (m, 2 H); 8.13 (d, J = 7.9 Hz, 2 H); 7.65 (d, J = 7.9 Hz, 2 H); 7.36-6.86 (m, 15 H); 6.52 (d, J = 10 Hz, 1 H); 5.87-5.78 (m, 1 H); 5.23 (s, 2 H); 5.05 (m, 1 H); 4.57 (br s, 1 H); 3.14-3.04 (m, 1 H); 2.91-2.63 (m, 11 H); 1.90 (br s, 1 H); 1.77 (br s, 1 H); 1.58 (br s, 1 H); 1.47 (br s, 1 H); 1.32 (br s, 1 H).	diformiato
7C	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.32-8.19 (m, 2 H); 8.21-8.10 (m, 2 H); 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 2 H); 7.58 (d, J = 7.9 Hz, 2 H); 7.37-7.16 (m, 6 H); 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 1 H); 7.05 (s, 1 H); 6.92 (dd, J = 23.2, 8.0 Hz, 3 H); 6.53 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 5.82 (d, J = 9.1 Hz, 1 H); 5.22-5.14 (m, 3 H); 4.70 (s, 2 H); 4.58 (s, 1 H); 3.17 (s, 1 H); 3.12 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); 2.85 (d, J = 6.3 Hz, 2 H); 2.75 (s, 4 H); 2.65 (d, J = 20.1 Hz, 2 H); 1.92 (s, 1 H); 1.48 (s, 6 H); 1.35 (s, 2 H).	formiato
8C	B	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.27 (s, 2 H); 8.25-8.15 (m, 2 H); 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 2 H); 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2 H); 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 2 H); 7.34-7.18 (m, 8 H); 7.09-7.00 (m, 2 H); 6.96-6.85 (m, 3 H); 6.52 (d, J = 10 Hz, 1 H); 5.82 (d, J = 9.2 Hz, 1 H); 5.32 (s, 2 H); 5.18 (s, 2 H); 5.07 (m, 1 H); 4.60-4.53 (m, 1 H); 3.15-3.05 (m, 1 H); 2.89-2.70 (m, 9 H); 1.89 (br s, 2 H); 1.78 (br s, 2 H); 1.59 (br s, 1 H); 1.46 (br s, 1 H); 1.31 (br s, 1 H)	formiato
36B	B	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.58 (d, J = 8.9 Hz, 1 H); 8.37 (s, 2 H); 8.18 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 7.97 (t, J = 6.6 Hz, 2 H); 7.78-7.71 (m, 1 H); 7.60 (q, J = 7.4 Hz, 2 H); 7.40-7.21 (m, 10 H); 7.10-6.99 (m, 2 H); 6.99-6.86 (m, 3 H); 6.50 (dd, J = 9.8, 1.6 Hz, 1 H); 5.85 (d, J = 8.3 Hz, 1 H); 5.22-5.14 (m, 2 H); 5.09 (t, J = 6.2 Hz, 1 H); 5.07-4.97 (m, 3 H); 4.13-4.04 (m, 1 H); 4.01-3.94 (m, 2 H); 3.78-3.53 (m, 6 H); 2.72 (d, J = 6.1 Hz, 2 H); 2.62-2.53 (m, 1 H); 2.37-2.31 (m, 1 H); 2.24-2.13 (m, 1 H); 2.09-1.90 (m, 3 H); 1.55-1.33 (m, 6 H); 1.20-1.12 (m, 2 H).	diformiato

ES 2 552 538 T3

37B	B	(DMSO-d <sub>6</sub> @105°C): δ 8.21-8.14 (m, 3 H); 7.63-7.52 (m, 5 H); 7.41-7.18 (m, 10 H); 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1 H); 6.98-6.81 (m, 4 H); 6.46 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 5.83 (d, J = 8.8 Hz, 1 H); 5.09 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1 H); 4.64-4.58 (m, 1 H); 4.24 (td, J = 6.7, 2.0 Hz, 2 H); 3.82 (s, 2 H); 3.13-3.03 (m, 3 H); 2.90-2.77 (m, 1 H); 2.76-2.58 (m, 4 H); 2.57-2.52 (m, 2 H); 1.94-1.88 (m, 1 H); 1.82-1.70 (m, 1 H); 1.66-1.56 (m, 1 H); 1.54-1.43 (m, 1 H); 1.36-1.24 (m, 1 H).	diformiato
38B	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.29-8.20 (m, 2 H); 8.12 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 7.65-7.49 (m, 4 H); 7.44-7.18 (m, 10 H); 7.08 (d, J = 8.2 Hz, 1 H); 6.99-6.80 (m, 4 H); 6.42 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 5.85-5.78 (m, 1 H); 5.11 (dd, J = 7.7, 4.5 Hz, 1 H); 4.63-4.56 (m, 1 H); 4.22-4.14 (m, 2 H); 3.86 (s, 2 H); 3.18-3.02 (m, 3 H); 2.81-2.53 (m, 5 H); 2.52-2.45 (m, 2 H); 1.95-1.73 (m, 2 H); 1.66-1.27 (m, 3 H).	formiato
39B	B	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.35 (s, 2 H); 8.26 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 8.20 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 7.35-7.27 (m, 4 H); 7.26-7.18 (m, 2 H); 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1 H); 6.99-6.92 (m, 4 H); 6.80-6.73 (m, 1 H); 6.53 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 5.82 (d, J = 9.5 Hz, 1 H); 5.24-5.18 (m, 1 H); 4.75 (d, J = 1.9 Hz, 2 H); 4.74-4.44 (m, 1 H); 4.08 (t, J = 6.6 Hz, 2 H); 3.19-3.08 (m, 1 H); 2.93-2.80 (m, 2 H); 2.81-2.60 (m, 6 H); 1.99-1.84 (m, 1 H); 1.91-1.70 (m, 1 H); 1.69-1.48 (m, 6 H); 1.48-1.24 (m, 1 H); 1.53-0.98 (m, 4 H)	diformiato
40B	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.11 (s, 3 H); 8.02 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 7.22-7.05 (m, 4 H); 7.08-7.01 (m, 2 H); 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 1 H); 6.81 (d, J = 8.2 Hz, 1 H); 6.76-6.69 (m, 2 H); 6.62 (d, J = 8.3 Hz, 1 H); 6.38 (d, J = 9.8 Hz, 1 H); 5.63 (s, 1 H); 5.11 (d, J = 9.2 Hz, 1 H); 4.45 (s, 1 H); 3.75 (t, J = 6.4 Hz, 2 H); 3.06-2.96 (m, 1 H); 2.85-2.39 (m, 9 H); 1.79 (s, 1 H); 1.66 (s, 1 H); 1.56-1.11 (m, 11 H)	diformiato
41B	B	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.30 (s, 1 H); 8.24 (d, J = 10.10 Hz, 1 H); 8.19 (d, J = 9.93 Hz, 1 H); 7.37-7.17 (m, 6 H); 7.11 (d, J = 8.17 Hz, 1 H); 7.00-6.86 (m, 3 H); 6.78 (dd, J = 8.26, 2.44 Hz, 1 H); 6.56-6.48 (m, 1 H); 5.81 (d, J = 8.52 Hz, 1 H); 5.20 (dd, J = 8.28, 4.46 Hz, 1 H); 4.58 (s, 1 H); 3.95-3.88 (m, 2 H); 3.18-3.06 (m, 1 H); 2.86-2.55 (m, 8 H); 1.91 (s, 1 H); 1.80 (s, 1 H); 1.74-1.32 (m, 12 H).	formiato
42B	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.55 (d, J = 9.19 Hz, 1 H); 8.40 (s, 2 H); 8.19 (d, J = 9.91 Hz, 1 H); 7.98 (d, J = 7.80 Hz, 2 H); 7.76 (t, J = 7.40 Hz, 1 H); 7.61 (t, J = 7.67 Hz, 2 H); 7.40-7.30 (m, 4 H); 7.29-7.19 (m, 2 H); 7.07 (d, J = 8.17 Hz, 1 H); 6.99-6.86 (m, 3 H); 6.81 (d, J = 8.37 Hz, 1 H); 6.50 (d, J = 9.84 Hz, 1 H); 5.84 (d, J = 8.86 Hz, 1 H); 5.20 (s, 2 H); 5.09 (s, 1 H); 5.03 (s, 1 H); 4.14-4.03 (m, 1 H); 3.96-3.88 (m, 2 H); 3.82-3.55 (m, 6 H); 2.75 (s, 2 H); 2.64-2.57 (m, 2 H); 2.34 (d, J = 6.23 Hz, 1 H); 2.18 (s, 1 H); 2.13-1.88 (m, 3 H); 1.67 (d, J = 8.37 Hz, 2 H); 1.51-1.21 (m, 5 H).	Diformiat o
43B	A	(CD <sub>3</sub> OD): δ 8.57 (s, 2H); 8.39 (d, J = 10 Hz, 1H); 8.02 (d, J = 9.6 Hz, 2 H); 7.75-7.70 (m, 1 H); 7.61-7.55 (m, 2 H); 7.40-7.24 (m, 7 H); 7.03 (d, J = 8.2 Hz, 1 H); 6.94-6.80 (m, 3 H); 6.70 (d, J = 9.6 Hz, 1 H); 5.90 (s, 1 H); 5.40-5.36 (m, 1 H); 5.15 (br s, 1 H); 4.92 (s, 2 H); 4.22-4.15 (m, 1 H); 4.00-3.66 (m, 8 H); 3.19-3.12 (m, 2 H); 3.01 (t, J = 8 Hz, 2 H); 2.51 (s, 1 H); 2.45-2.33 (m, 1 H); 2.26-2.17 (m, 1 H); 2.15-2.00 (m, 1 H); 1.84-1.69 (m, 4 H); 1.58-1.42 (m, 4 H)	Diformiat o
44B	C	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.34-8.22 (m, 3 H); 8.20 (d, J = 10 Hz, 1 H); 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2 H); 7.38-7.20 (m, 6 H); 7.15-6.83 (m, 5 H); 6.54 (d, J = 9.6 Hz, 1 H); 5.82 (br s, 1 H); 5.24-5.13 (m, 3 H); 4.61-4.59 (m, 1 H); 4.31 (t, J = 6 Hz, 2 H); 3.21-3.09 (m, 1 H); 2.95-2.42 (m, 8 H); 1.95 (s, 1 H); 1.89-.29 (m, 9 H)	diformiato
45B	B	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.29 (s, 1 H); 8.24 (d, J = 9.71 Hz, 1 H); 8.18 (d, J = 9.94 Hz, 1 H); 7.97 (d, J = 8.07 Hz, 2 H); 7.57 (d, J = 8.01 Hz, 2 H); 7.32-7.18 (m, 6 H); 7.09 (d, J = 8.16 Hz, 1 H); 7.04 (s, 1 H); 6.94 (d, J = 8.01 Hz, 2 H); 6.89 (dd, J = 8.27, 2.55 Hz, 1 H); 6.51 (d, J = 9.86 Hz, 1 H); 5.82 (d, J = 9.09 Hz, 1 H); 5.20-5.12 (m, 3 H); 4.58 (s, 1 H); 4.29 (t, J = 6.28 Hz, 2 H); 3.10 (d, J = 10.66 Hz, 1 H); 2.87-2.52 (m, 8 H); 2.06-1.30 (m, 10 H).	formiato
9C	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.33 (s, 2 H); 8.27 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 8.19 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 7.35-7.27 (m, 4 H); 7.27-7.19 (m, 2 H); 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1 H); 6.99-6.92 (m, 3 H); 6.79-6.74 (m, 1 H); 6.53 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 5.82 (d, J = 9.3 Hz, 1 H); 5.25-5.19 (m, 1 H); 4.75 (d, J = 2.0 Hz, 2 H); 4.80-4.37 (m, 1 H); 4.08 (t, J = 6.7 Hz, 2 H); 3.20-3.08 (m, 1 H); 2.92-2.84 (m, 2 H); 2.79-2.70 (m, 4 H); 2.70-2.59 (m, 3 H); 1.99-1.86 (m, 1 H); 1.90-1.73 (m, 1 H); 1.62-1.47 (m, 6 H); 1.43-1.20 (m, 3 H).	diformiato

10C	B	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.34 (s, 2 H); 8.29 (d, J = 10.0 Hz, 1 H); 8.19 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 7.35-7.27 (m, 4 H); 7.25-7.17 (m, 2 H); 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 1 H); 6.99-6.92 (m, 3 H); 6.81-6.74 (m, 1 H); 6.52 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 5.82 (d, J = 9.6 Hz, 1 H); 5.22-5.16 (m, 1 H); 4.75 (s, 2 H); 4.67-4.53 (m, 1 H); 4.13-4.06 (m, 2 H); 3.21-3.04 (m, 1 H); 2.87-2.80 (m, 2 H); 2.79-2.46 (m, 7 H); 2.04-1.80 (m, 1 H); 1.95-1.68 (m, 1 H); 1.63-1.48 (m, 6 H); 1.63-1.12 (m, 1 H).	diformiato
11C	B	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.32-8.21 (m, 1 H); 8.24 (s, 2 H); 8.17 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 7.33-7.29 (m, 4 H); 7.27-7.17 (m, 2 H); 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1 H); 6.99-6.91 (m, 2 H); 6.72 (s, 1 H); 6.61 (d, J = 8.2 Hz, 1 H); 6.54 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 5.79 (d, J = 9.0 Hz, 1 H); 5.21-5.15 (m, 1 H); 4.62-4.54 (m, 1 H); 4.00 (t, J = 6.4 Hz, 2 H); 3.22-3.02 (m, 1 H); 2.88-2.83 (m, 2 H); 2.80-2.71 (m, 2 H); 2.70-2.67 (m, 4 H); 1.93-1.88 (m, 1 H); 1.81-1.80 (m, 1 H); 1.59-1.58 (m, 1 H); 1.65-1.35 (m, 12 H); 1.43-1.31 (m, 1 H); 1.24-1.14(m,2H)	diformiato
12C	B	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.31 (s, 2 H); 8.41-8.12 (m, 1 H); 8.17 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 7.41-7.21 (m, 4 H); 7.30-7.17 (m, 1 H); 7.18 (t, J = 8.1 Hz, 1 H); 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 1 H); 6.95 (d, J = 8.3 Hz, 1 H); 6.99-6.83 (m, 1 H); 6.72 (s, 1 H); 6.61 (d, J = 8.1 Hz, 1 H); 6.51 (d, J = 9.8 Hz, 1 H); 5.79 (d, J = 9.0 Hz, 1 H); 5.23-5.06 (m, 1 H); 4.72-4.45 (m, 1 H); 4.01 (t, J = 6.4 Hz, 2 H); 3.25-2.98 (m, 1 H); 2.81-2.72 (m, 4 H); 2.83-2.46 (m, 4 H); 2.67-2.45 (m, 1 H); 2.01-1.80 (m, 1 H); 1.94-1.67 (m, 1 H); 1.85-1.14 (m, 11 H); 1.57-1.13 (m, 2 H).	diformiato
13C	C	(CD <sub>3</sub> OD): δ 8.57 (s, 2 H); 8.37 (d, J = 9.8 Hz, 1 H); 7.34-7.20 (m, 7 H); 7.04 (d, J = 8.1 Hz, 1 H); 6.86 (s, 1 H); 6.82 (d, J = 8.1 Hz, 2 H); 6.69 (d, J = 9.8 Hz, 1 H); 5.83 (d, J = 7.2 Hz, 1 H); 5.38-5.32 (m, 1 H); 4.90-4.74 (m, 1 H); 4.24-3.99 (m, 2 H); 4.11-3.84 (m, 2 H); 3.41-3.36 (m, 1 H); 3.10-3.03 (m, 3 H); 3.04-2.87 (m, 3 H); 2.92-2.58 (m, 2 H); 2.26-2.06 (m, 1 H); 2.25-1.90 (m, 1 H); 2.06-1.68 (m, 1 H); 1.79-1.67 (m, 1 H); 1.67-1.59 (m, 6 H); 1.69-0.95 (m, 8 H).	diformiato
14C	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.36 (s, 2 H); 8.28 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 8.20 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 7.35-7.27 (m, 4 H); 7.26-7.20 (m, 2 H); 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1 H); 6.97 (d, J = 8.1 Hz, 1 H); 7.00-6.85 (m, 2 H); 6.81-6.70 (m, 1 H); 6.53 (d, J = 9.8 Hz, 1 H); 5.81 (d, J = 9.2 Hz, 1 H); 5.26 (dd, J = 8.9, 3.8 Hz, 1 H); 4.77 (s, 2 H); 4.74-4.52 (m, 1 H); 4.15 (d, J = 12.9 Hz, 1 H); 4.19-3.91 (m, 2 H); 3.77 (d, J = 13.3 Hz, 1 H); 3.24-3.05 (m, 2 H); 2.97-2.88 (m, 2 H); 2.86-2.53 (m, 8 H); 2.09-1.85 (m, 1 H); 2.04-1.65 (m, 3 H); 1.93-1.23 (m, 8 H); 1.58-1.24 (m, 2 H).	diformiato
15C	C	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.31 (s, 2 H); 8.38-8.14 (m, 1 H); 8.18 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 7.34-7.15 (m, 9 H); 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1 H); 6.99-6.91 (m, 4 H); 6.82-6.75 (m, 1 H); 6.51 (d, J = 9.8 Hz, 1 H); 5.86-5.78 (m, 1 H); 5.28-4.95 (m, 3 H); 4.88-4.74 (m, 2 H); 4.70-4.49 (m, 1 H); 3.18-3.06 (m, 1 H); 2.98-2.57 (m, 11 H); 2.01-1.80 (m, 1 H); 1.97-1.64 (m, 1 H); 1.76-1.44 (m, 1 H); 1.60-1.36 (m, 1 H); 1.56-1.16 (m, 1 H).	diformiato
16C	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.31 (s, 1 H); 8.24-8.14 (m, 2 H); 7.34-7.26 (m, 4 H); 7.23-7.18 (m, 1 H); 7.10 (d, J = 8.16 Hz, 1 H); 7.04 (d, J = 7.67 Hz, 1 H); 6.95 (d, J = 8.10 Hz, 2 H); 6.82-6.76 (m, 1 H); 6.53 (d, J = 9.86 Hz, 1 H); 5.79 (d, J = 9.14 Hz, 1 H); 5.20-5.14 (m, 1 H); 4.58 (s, 1 H); 3.94-3.88 (m, 2 H); 3.17-3.05 (m, 1 H); 2.86-2.81 (m, 2 H); 2.8-2.6 (m, 6 H); 2.09 (s, 3 H); 1.91 (s, 1 H); 1.80 (s, 1 H); 1.75-1.64 (m, 2 H); 1.76-1.12 (m, 16 H).	formiato
17C	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.32 (s, 1 H); 8.28 (d, J = 8.85 Hz, 1 H); 8.18 (d, J = 9.93 Hz, 1 H); 7.36-7.30 (m, 4 H); 7.27-7.22 (m, 1 H); 7.15-7.06 (m, 2 H); 6.98 (d, J = 15.67 Hz, 3 H); 6.53 (d, J = 9.86 Hz, 1 H); 5.82 (d, J = 9.15 Hz, 1 H); 5.18 (dd, J = 7.97, 4.67 Hz, 1 H); 4.58 (s, 1 H); 3.97-3.91 (m, 2 H); 3.16-3.05 (m, 1 H); 2.88-2.83 (m, 2 H); 2.80-2.53 (m, 7 H); 1.91 (s, 1 H); 1.80 (s, 1 H); 1.95-1.11 (m, 18 H).	formiato
18C	B	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.31 (s, 2 H); 8.18 (d, J = 9.92 Hz, 1 H); 7.66-7.62 (m, 2 H); 7.48-7.28 (m, 7 H); 7.27-7.19 (m, 2 H); 7.10 (d, J = 8.17 Hz, 1 H); 7.04 (s, 1 H); 6.95 (d, J = 7.85 Hz, 2 H); 6.53 (d, J = 9.86 Hz, 1 H); 5.89 (d, J = 8.99 Hz, 1 H); 5.20-5.14 (m, 1 H); 4.59 (s, 1 H); 4.09-3.93 (m, 2 H); 3.12 (d, J = 13.08 Hz, 1 H); 2.87-2.82 (m, 2 H); 2.79-2.57 (m, 6 H); 1.92 (s, 1 H); 1.81 (s, 1 H); 1.75-1.67 (m, 2 H); 1.75-1.12 (m, 16 H).	formiato
19C	A	(DMSO-d <sub>6</sub> @105°C): δ 8.23-8.13 (m, 3 H); 7.60-7.49 (m, 1 H); 7.35-7.20 (m, 6 H); 7.15-7.05 (m, 2 H); 7.02-6.92 (m, 2 H); 6.51-6.45 (m, 1 H); 6.33-6.26 (m, 1 H); 5.06-5.00 (m, 1 H); 4.63-4.56 (m, 1 H); 4.10-4.01 (m, 2 H); 3.11-3.01 (m, 1 H);	diformiato

ES 2 552 538 T3

		2.84-2.52 (m, 8 H); 1.92-1.84 (m, 1 H); 1.82-1.54 (m, 4 H); 1.53-1.19 (m, 15 H).	
20C	C	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.28 (s, 2 H); 8.18 (d, J = 9.88 Hz, 1 H); 7.54-7.44 (m, 3 H); 7.39 (s, 2 H); 7.36-7.28 (m, 3 H); 7.24-7.15 (m, 2 H); 7.10 (d, J = 7.01 Hz, 2 H); 7.00 (s, 1 H); 6.95 (d, J = 8.23 Hz, 1 H); 6.53 (d, J = 9.86 Hz, 1 H); 5.89 (d, J = 8.77 Hz, 1 H); 5.16 (d, J = 7.81 Hz, 1 H); 4.59 (s, 1 H); 4.08-3.96 (m, 2 H); 3.11 (s, 1 H); 2.94-2.76 (m, 2 H); 2.7-2.3 (m, 6 H); 1.92 (s, 1 H); 1.81 s, 1 H); 1.75-1.66 (m, 2 H); 1.75-1.13 (m, 16 H).	formiato
21C	C	(CD <sub>3</sub> OD): δ 8.56 (s, 1 H); 8.38 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 7.33-7.20 (m, 8 H); 7.07-6.85 (m, 7 H); 6.70-6.65 (m, 1 H); 5.87 (s, 1 H); 5.43-5.36 (m, 1 H); 5.03 (s, 2 H); 4.92 (m, 1H - oscurcida con agua); 4.08-4.02 (m, 2 H); 3.51-3.50 (m, 1 H); 3.27-3.06 (m, 9 H); 2.30-1.60 (m, 9 H).	formiato
22C	A	(CD <sub>3</sub> OD): δ 8.56 (s, 1 H); 8.38 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 7.33-7.20 (m, 8 H); 7.07-6.85 (m, 7 H); 6.70-6.65 (m, 1 H); 5.87 (s, 1 H); 5.43-5.36 (m, 1 H); 5.03 (s, 2 H); 4.92 (m, 1H - oscurcido con agua); 4.08-4.02 (m, 2 H); 3.51-3.50 (m, 1 H); 3.27-3.06 (m, 9 H); 2.30-1.60 (m, 11 H).	formiato
23C	C	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.43 (s, 2 H); 8.19 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 8.03-7.88 (m, 3 H); 7.80-7.69 (m, 1 H); 7.68-7.55 (m, 2 H); 7.20 (t, J = 7.9 Hz, 1 H); 7.06 (d, J = 8.2 Hz, 1 H); 6.96 (d, J = 8.1 Hz, 1 H); 6.92-6.75 (m, 3 H); 6.49 (dd, J = 9.8, 1.3 Hz, 1 H); 5.25-5.06 (m, 3 H); 5.01-4.91 (m, 1 H); 4.26-4.00 (m, 2 H); 3.94 (t, J = 6.8 Hz, 2 H); 3.84-3.50 (m, 5 H); 2.76 (d, J = 6.3 Hz, 2 H); 2.66-2.52 (m, 2 H); 2.38-1.78 (m, 6 H); 1.77-0.77 (m, 24 H).	diformiato
24C	B	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.75-8.66 (m, 1 H); 8.39 (s, 2 H); 8.19 (dd, J = 9.92, 1.99 Hz, 1 H); 8.02-7.93 (m, 2 H); 7.77-7.70 (m, 1 H); 7.61 (dd, J = 15.40, 7.70 Hz, 2 H); 7.44-7.41 (m, 1 H); 7.30-7.24 (m, 1 H); 7.10-6.92 (m, 5 H); 6.89-6.81 (m, 2 H); 6.50 (dd, J = 9.85, 1.91 Hz, 1 H); 6.06-6.01 (m, 1 H); 5.20 (d, J = 10.80 Hz, 2 H); 5.16-5.10 (m, 1 H); 5.05 (s, 1 H); 4.14-4.06 (m, 1 H); 3.98-3.90 (m, 2 H); 3.72 (d, J = 14.98 Hz, 3 H); 3.61 (d, J = 12.36 Hz, 2 H); 2.81-2.75 (m, 2 H); 2.70-2.60 (m, 2 H); 2.44-2.29 (m, 1 H); 2.21-1.91 (m, 4 H); 1.73-1.64 (m, 2 H); 1.55-1.28 (m, 6 H).	diformiato
25C	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.59 (d, J = 9.31 Hz, 1 H); 8.38 (s, 2 H); 8.18 (dd, J = 9.94, 2.25 Hz, 1 H); 7.98 (dd, J = 7.77, 3.44 Hz, 2 H); 7.78-7.71 (m, 1 H); 7.64-7.57 (m, 2 H); 7.38 (d, J = 8.14 Hz, 1 H); 7.28-7.17 (m, 3 H); 7.11-7.05 (m, 2 H); 6.95 (d, J = 8.55 Hz, 3 H); 6.83 (d, J = 8.19 Hz, 1 H); 6.50 (dd, J = 9.85, 1.97 Hz, 1 H); 5.88 (d, J = 8.38 Hz, 1 H); 5.19 (s, 2 H); 5.06 (d, J = 17.58 Hz, 2 H); 4.08 (s, 1 H); 3.96-3.89 (m, 2 H); 3.81-3.51 (d, J = 15.32 Hz, 4 H); 2.76-2.71 (m, 2 H); 2.58 (d, J = 16.78 Hz, 2 H); 2.38-2.32 (m, 2 H); 2.10-1.94 (m, 4 H); 1.67 (d, J = 7.71 Hz, 2 H); 1.48-1.25 (m, 6 H).	diformiato
26C	C	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.54 (d, J = 9.47 Hz, 1 H); 8.40 (s, 2 H); 8.21-8.15 (m, 1 H); 8.02-7.94 (m, 2 H); 7.75 (dd, J = 13.60, 6.80 Hz, 1 H); 7.61 (dd, J = 14.38, 7.19 Hz, 2 H); 7.51-7.47 (m, 1 H); 7.36-7.29 (m, 1 H); 7.27-7.19 (m, 1 H); 7.09-7.02 (m, 2 H); 6.98-6.89 (m, 3 H); 6.82 (d, J = 8.31 Hz, 1 H); 6.50 (dd, J = 9.84, 2.05 Hz, 1 H); 5.89 (d, J = 8.63 Hz, 1 H); 5.20 (s, 2 H); 5.10 (s, 1 H); 5.03 (s, 1 H); 4.14-4.04 (m, 1 H); 3.96-3.89 (m, 2 H); 3.88-3.46 (m, 4 H); 2.77-2.72 (m, 2 H); 2.69-2.52 (m, 2 H); 2.34 (t, J = 3.91 Hz, 1 H); 2.17 (s, 1 H); 2.08-1.93 (m, 4 H); 1.68 (d, J = 8.24 Hz, 2 H); 1.51-1.26 (m, 6 H).	diformiato
27C	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.60-8.54 (m, 1 H); 8.50 (s, 1 H); 8.42 (s, 2 H); 8.17 (d, J = 9.87 Hz, 1 H); 8.01-7.92 (m, 2 H); 7.86-7.82 (m, 2 H); 7.75 (d, J = 7.15 Hz, 1 H); 7.65-7.56 (m, 2 H); 7.49 (d, J = 7.88 Hz, 2 H); 7.37-7.31 (m, 4 H); 7.29-7.23 (m, 2 H); 7.08-7.01 (m, 2 H); 6.99-6.89 (m, 3 H); 6.49 (dd, J = 9.83, 1.19 Hz, 1 H); 5.85 (d, J = 8.77 Hz, 1 H); 5.17 (d, J = 21.19 Hz, 4 H); 5.04 (d, J = 8.06 Hz, 2 H); 4.08 (s, 1 H); 3.79-3.55 (m, 4 H); 3.26 (s, 2 H); 2.73 (d, J = 7.03 Hz, 1 H); 2.69-2.52 (m, 3 H); 2.35 (d, J = 6.54 Hz, 1 H); 2.21-1.89 (m, 5 H); 1.51 (d, J = 22.95 Hz, 4 H).	diformiato
28C	B	(CD <sub>3</sub> OD): δ 8.56 (s, 2 H); 8.38 (dd, J = 9.9, 3.5 Hz, 1 H); 8.03-7.98 (m, 2 H); 7.77-7.69 (m, 1 H); 7.62-7.54 (m, 2 H); 7.36-7.21 (m, 7 H); 7.04 (d, J = 8.2 Hz, 1 H); 6.95-6.79 (m, 3 H); 6.69 (dd, J = 9.8, 3.3 Hz, 1 H); 5.90 (s, 1 H); 5.43-5.36 (m, 1 H); 5.14 (s, 1 H); 4.25-4.14 (m, 1 H); 4.00-3.97 (m, 2 H); 3.85-3.70 (m, 5 H); 3.34 (m, 2 H); 3.22-3.19 (m, 2 H); 3.10-3.05 (m, 2 H); 2.50 (s, 1 H); 2.45-2.33 (m, 1 H); 2.27-2.02 (m, 3 H); 1.82 (s, 4 H); 1.59 (s, 6 H).	diformiato

ES 2 552 538 T3

29C	A	(CD <sub>3</sub> OD): δ 8.56 (s, 2 H); 8.39 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 7.35-7.20 (m, 12 H); 7.04 (d, J = 8.2 Hz, 1 H); 6.90-6.77 (m, 3 H); 6.70 (d, J = 9.8 Hz, 1 H); 5.88 (s, 1 H); 5.39 (t, J = 6.7 Hz, 1 H); 5.04 (s, 1 H); 3.94 (t, J = 6.3 Hz, 2 H); 3.89-3.77 (m, 1 H); 3.55-3.18 (m, 6 H); 3.08-2.97 (m, 4 H); 2.69 (t, J = 7.1 Hz, 2 H); 2.41 (s, 1 H); 2.35-2.24 (m, 1 H); 2.16-1.87 (m, 4 H); 1.81-1.68 n(m, 4 H); 1.56-1.39 (m, 6 H)	diformiato
30C	C	(CD <sub>3</sub> OD): δ 8.56 (s, 2 H); 8.38 (dd, J = 9.9, 3.5 Hz, 1 H); 8.03-7.98 (m, 2 H); 7.77-7.69 (m, 1 H); 7.62-7.54 (m, 2 H); 7.36-7.21 (m, 7 H); 7.04 (d, J = 8.2 Hz, 1 H); 6.95-6.79 (m, 3 H); 6.69 (dd, J = 9.8, 3.3 Hz, 1 H); 5.90 (s, 1 H); 5.43-5.36 (m, 1 H); 5.14 (s, 1 H); 4.25-4.14 (m, 1 H); 4.00-3.97 (m, 2 H); 3.85-3.70 (m, 5 H); 3.34 (m, 2 H); 3.22-3.19 (m, 2 H); 3.10-3.05 (m, 2 H); 2.50 (s, 1 H); 2.45-2.33 (m, 1 H); 2.27-2.02 (m, 3 H); 1.82 (s, 4 H); 1.59 (s, 2 H).	diformiato
31C	B	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.32-8.21 (m, 3 H); 8.18 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 7.39-7.19 (m, 10 H); 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 1 H); 7.01 (s, 1 H); 6.97-6.89 (m, 2 H); 6.88-6.82 (m, 1 H); 6.52 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 5.82 (d, J = 9.0 Hz, 1 H); 5.13 (t, J = 6.3 Hz, 1 H); 5.00 (s, 2 H); 4.62-4.55 (m, 1 H); 3.97 (t, J = 6.2 Hz, 2 H); 3.16-3.07 (m, 1 H); 2.81-2.52 (m, 9 H); 1.95-1.27 (m, 17 H).	diformiato
32C	B	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.32-8.22 (m, 3 H); 8.18 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 7.42-7.18 (m, 10 H); 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 1 H); 7.03-6.89 (m, 3 H); 6.88-6.82 (m, 1 H); 6.53 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 5.82 (d, J = 9.1 Hz, 1 H); 5.18 (dd, J = 8.0, 4.5 Hz, 1 H); 5.00 (s, 2 H); 4.64-4.57 (m, 1 H); 4.02 (t, J = 6.2 Hz, 2 H); 3.20-3.09 (m, 1 H); 2.88-2.52 (m, 7 H); 2.40-2.30 (m, 2 H); 1.97-1.76 (m, 2 H); 1.73-1.16 (m, 17 H)	diformiato
33C	B	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.33-8.23 (m, 3 H); 8.17 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 7.42-7.19 (m, 10 H); 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 1 H); 7.01 (s, 1 H); 6.99-6.89 (m, 2 H); 6.88-6.83 (m, 1 H); 6.53 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 5.82 (d, J = 9.2 Hz, 1 H); 5.19 (dd, J = 8.2, 4.5 Hz, 1 H); 5.01 (s, 2 H); 4.64-4.56 (m, 1 H); 4.03 (t, J = 6.1 Hz, 2 H); 3.20-3.09 (m, 1 H); 2.89-2.52 (m, 9 H); 1.97-1.76 (m, 2 H); 1.67-1.28 (m, 13 H).	diformiato
34C	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.39 (d, J = 9.32 Hz, 1 H); 8.30 (s, 2 H); 8.18 (d, J = 9.94 Hz, 1 H); 7.93 (s, 1 H); 7.83 (d, J = 7.72 Hz, 1 H); 7.65-7.53 (m, 1 H); 7.51-7.44 (m, 1 H); 7.35-7.30 (m, 4 H); 7.26 (d, J = 5.91 Hz, 1 H); 7.11 (d, J = 8.18 Hz, 1 H); 6.96 (d, J = 8.13 Hz, 1 H); 6.53 (d, J = 9.86 Hz, 1 H); 5.94 (d, J = 8.55 Hz, 1 H); 5.21 (dd, J = 8.61, 4.05 Hz, 1 H); 4.60 (s, 1 H); 4.28-4.21 (m, 2 H); 3.12 (s, 1 H); 2.96-2.85 (m, 2 H); 2.80-2.57 (m, 7 H); 1.92 (s, 1 H); 1.81 (s, 1 H); 1.86-1.39 (m, 5 H); 1.32 (d, J = 29.30 Hz, 10 H).	diformiato
35C	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.39 (d, J = 9.08 Hz, 1 H); 8.32 (s, 2 H); 8.18 (d, J = 9.91 Hz, 1 H); 7.93 (s, 1 H); 7.83 (d, J = 7.65 Hz, 1 H); 7.58 (s, 1 H); 7.52-7.44 (m, 1 H); 7.34 (d, J = 4.53 Hz, 4 H); 7.26 (d, J = 6.13 Hz, 1 H); 7.11 (d, J = 8.14 Hz, 1 H); 6.99-6.91 (m, 1 H); 6.56-6.47 (m, 1 H); 5.94 (d, J = 7.51 Hz, 1 H); 5.24-5.18 (m, 1 H); 4.59 (s, 1 H); 4.29-4.21 (m, 2 H); 3.12 (d, J = 12.48 Hz, 1 H); 2.88 (d, J = 9.45 Hz, 2 H); 2.69 (d, J = 52.79 Hz, 6 H); 1.92 (s, 1 H); 1.81 (s, 1 H); 1.72-1.08 (m, 18 H).	diformiato
36C	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.38 (d, J = 9.05 Hz, 1 H); 8.30 (d, J = 4.26 Hz, 2 H); 8.18 (d, J = 9.90 Hz, 1 H); 7.93 (s, 1 H); 7.83 (d, J = 7.68 Hz, 1 H); 7.58 (s, 1 H); 7.48 (t, J = 7.67 Hz, 1 H); 7.34 (d, J = 4.51 Hz, 4 H); 7.26 (d, J = 5.85 Hz, 1 H); 7.10 (d, J = 8.16 Hz, 1 H); 6.95 (d, J = 8.11 Hz, 1 H); 6.52 (d, J = 9.85 Hz, 1 H); 5.94 (d, J = 8.11 Hz, 1 H); 5.17 (s, 1 H); 4.58 (s, 1 H); 4.25 (t, J = 6.47 Hz, 2 H); 3.10 (s, 1 H); 2.91-2.52 (m, 8 H); 1.97-1.72 (m, 2 H); 1.73-1.65 (m, 2 H); 1.74-1.20 (m, 12 H).	diformiato
37C	A	(DMSO d <sub>6</sub> ): δ 8.30 (s, 1 H); 8.27-8.20 (m, 1 H); 8.17-8.11 (m, 3 H); 7.65 (d, J = 7.9 Hz, 2 H); 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2 H); 7.36-7.15 (m, 8 H); 7.12-7.04 (m, 2 H); 6.98-6.87 (m, 3 H); 6.49 (d, J = 9.8 Hz, 1 H); 5.83 (d, J = 9.2 Hz, 1 H); 5.23 (s, 2 H); 5.08 (dd, J = 7.8, 4.3 Hz, 1 H); 4.57 (s, 1 H); 3.79 (s, 2 H); 3.10 (s, 2 H); 2.76-2.63 (m, 6 H); 1.90 (s, 1 H); 1.80 (s, 1 H); 1.58 (s, 1 H); 1.47 (s, 1 H); 1.33 (s, 1 H).	diformiato
38C	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.39 (d, J = 8.88 Hz, 1 H); 8.29 (s, 2 H); 8.18 (d, J = 9.91 Hz, 1 H); 7.93 (s, 1 H); 7.84 (d, J = 7.67 Hz, 1 H); 7.59 (d, J = 7.47 Hz, 1 H); 7.52-7.44 (m, 1 H); 7.34 (d, J = 4.53 Hz, 4 H); 7.26 (d, J = 5.97 Hz, 1 H); 7.10 (d, J = 8.16 Hz, 1 H); 6.95 (d, J = 8.13 Hz, 1 H); 6.52 (d, J = 9.86 Hz, 1 H); 5.94 (d, J = 8.37 Hz, 1 H); 5.19-5.12 (m, 1 H); 4.58 (s, 1 H); 4.30-4.22 (m, 2 H); 3.10 (s, 1 H); 2.84 (d, J = 6.23 Hz, 2 H); 2.79-2.58 (m, 6 H); 1.91 (s, 1 H); 1.80 (s, 1 H); 1.76-1.64 (m, 2 H);	diformiato

ES 2 552 538 T3

		1.62-1.32 (m, 8 H).	
39C	B	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.53 (s, 1 H); 8.39 (d, J = 9.67 Hz, 1 H); 8.28 (s, 2 H); 8.18 (d, J = 9.93 Hz, 1 H); 7.99 (s, 1 H); 7.87 (dd, J = 14.46, 7.77 Hz, 3 H); 7.65-7.58 (m, 1 H); 7.55-7.47 (m, 3 H); 7.34 (d, J = 4.80 Hz, 4 H); 7.28-7.23 (m, 1 H); 7.11 (d, J = 8.18 Hz, 1 H); 6.96 (d, J = 8.12 Hz, 1 H); 6.53 (d, J = 9.86 Hz, 1 H); 5.96 (d, J = 7.79 Hz, 1 H); 5.40 (s, 2 H); 5.21 (dd, J = 8.54, 4.15 Hz, 1 H); 4.59 (s, 1 H); 3.33-3.21 (m, 2 H); 3.12 (s, 1 H); 2.90-2.52 (m, 8 H); 1.85 (d, J = 49.16 Hz, 2 H); 1.71-1.21 (m, 8 H).	diformiato
40C	B	(CD <sub>3</sub> OD): δ 8.52 (s, 2 H); 8.38 (d, J = 9.94 Hz, 1 H); 8.00 (d, J = 11.22 Hz, 2 H); 7.88 (d, J = 7.98 Hz, 2 H); 7.64 (d, J = 7.97 Hz, 2 H); 7.59-7.45 (m, 2 H); 7.33 (dd, J = 24.56, 7.68 Hz, 6 H); 7.04 (d, J = 8.21 Hz, 1 H); 6.70 (d, J = 9.84 Hz, 1 H); 6.00 (s, 1 H); 5.45 (s, 2 H); 5.42-5.35 (m, 1 H); 4.60 (s, 1 H); 3.53 (m, 1 H); 3.23-3.16 (m, 9 H); 2.97-2.89 (m, 2 H); 2.23-1.48 (m, 9 H).	diformiato
41C	B	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.40 (d, J = 8.99 Hz, 1 H); 8.27 (s, 2 H); 8.18 (d, J = 9.90 Hz, 1 H); 7.97 (s, 1 H); 7.86 (d, J = 7.68 Hz, 1 H); 7.67-7.52 (m, 1 H); 7.53-7.44 (m, 1 H); 7.38-7.31 (m, 6 H); 7.29-7.21 (m, 3 H); 7.15-7.05 (m, 1 H); 6.94 (d, J = 8.13 Hz, 1 H); 6.52 (d, J = 9.86 Hz, 1 H); 5.95 (d, J = 8.61 Hz, 1 H); 5.31 (s, 2 H); 5.17-5.10 (m, 1 H); 4.60 (s, 1 H); 3.14 (s, 1 H); 3.00-2.54 (m, 11 H); 1.93 (s, 1 H); 1.80 (s, 1 H); 1.60 (s, 1 H); 1.50 (s, 1 H); 1.36 (s, 1 H).	diformiato
42C	C	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.20-9.06 (m, 1 H); 8.32 (s, 2 H); 8.18 (d, J = 9.91 Hz, 1 H); 7.93 (d, J = 8.61 Hz, 3 H); 7.78 (d, J = 7.53 Hz, 1 H); 7.52-7.39 (m, 4 H); 7.34 (d, J = 5.28 Hz, 4 H); 7.25 (s, 1 H); 7.09 (d, J = 8.18 Hz, 1 H); 6.95 (d, J = 8.13 Hz, 1 H); 6.51 (d, J = 9.84 Hz, 1 H); 5.91 (d, J = 8.42 Hz, 1 H); 5.19-5.12 (m, 1 H); 4.61-4.50 (m, 3 H); 4.30-4.24 (m, 2 H); 3.21-3.02 (m, 1 H); 2.88-2.49 (m, 8 H); 1.91 (s, 1 H); 1.92-1.27 (m, 9 H).	diformiato
43C	A	(CD <sub>3</sub> OD): δ 8.54 (s, 2 H); 8.35 (d, J = 9.8 Hz, 1 H); 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 2 H); 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2 H); 7.32-7.21 (m, 11 H); 7.03 (d, J = 8.2 Hz, 1 H); 6.91 (m, 4 H); 6.66 (dd, J = 9.8, 1.1 Hz, 1 H); 5.88 (s, 1 H); 5.39-5.34 (m, 1 H); 5.11 (s, 2 H); 4.78-4.73 (m, 1 H); 4.32-4.26 (m, 1 H); 4.14-4.09 (m, 1 H); 3.56 (s, 1 H); 3.30-3.03 (m, 11 H); 1.89-1.64 (m, 10 H).	diformiato
44C	B	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.36 (s, 2 H); 8.27 (d, J = 9.3 Hz, 1 H); 8.18 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 7.98-7.89 (m, 2 H); 7.47-7.38 (m, 2 H); 7.35-7.22 (m, 5 H); 7.21-7.16 (m, 1 H); 7.13-6.91 (m, 5 H); 6.50 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 5.84 (d, J = 9.4 Hz, 1 H); 5.56 (s, 2 H); 5.13-5.07 (m, 1 H); 4.59 (d, J = 7.5 Hz, 1 H); 3.11 (d, J = 10.6 Hz, 1 H); 2.96-2.78 (m, 6 H); 2.73-2.44 (m, 5 H); 1.91 (s, 1 H); 1.79 (s, 1 H); 1.59 (s, 1 H); 1.48 (s, 1 H); 1.34 (s, 1 H).	diformiato
45C	B	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.49-8.14 (m, 3 H); 8.20-8.13 (m, 3 H); 7.38-7.30 (m, 5 H); 7.29-7.22 (m, 1 H); 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1 H); 6.96 (d, J = 8.1 Hz, 1 H); 6.57-6.49 (m, 1 H); 5.92 (d, J = 9.1 Hz, 1 H); 5.21 (dd, J = 8.5, 4.2 Hz, 1 H); 4.60 (s, 1 H); 4.04-3.96 (m, 2 H); 3.18-3.07 (m, 1 H); 2.91-2.48 (m, 8 H); 1.92 (s, 1 H); 1.75-1.64 (m, 2 H); 1.52 (s, 4 H); 1.38 (d, J = 10.7 Hz, 4 H); 1.27 (s, 9 H).	diformiato
46C	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.53-8.16 (m, 4H); 7.42-7.36 (m, 2 H); 7.24-7.22 (m, 2 H); 7.11-7.04 (m, 2 H); 6.91-6.89 (m, 2 H); 6.50 (d, J = 9.6 Hz, 1 H); 5.95 (s, 1 H); 5.02-4.99 (dd, J = 7.9, 4.5 Hz, 1 H); 4.60-4.53 (m, 1 H); 3.92 (t, J = 6.5 Hz, 2 H); 3.12-3.02 (m, 1 H); 2.77-2.53 (m, 6H); 1.92-1.20 (m, 21 H).	diformiato
47C	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.26 (s, 2 H); 8.20 (d, J = 9.51 Hz, 1 H); 8.13 (d, J = 9.93 Hz, 1 H); 7.76 (d, J = 7.99 Hz, 1 H); 7.57 (s, 1 H); 7.43 (d, J = 8.10 Hz, 1 H); 7.27-7.13 (m, 6 H); 7.04 (d, J = 8.17 Hz, 1 H); 6.98 (s, 1 H); 6.90 (d, J = 8.08 Hz, 2 H); 6.83 (dd, J = 8.27, 2.48 Hz, 1 H); 6.45 (d, J = 9.86 Hz, 1 H); 5.76 (d, J = 9.32 Hz, 1 H); 5.21-5.02 (m, 3 H); 4.53 (m, 1 H); 4.24 (t, J = 6.14 Hz, 2 H); 3.12-3.02 (m, 1 H); 2.88-2.49 (m, 9 H); 1.85 (m, 1 H); 1.80-1.20 (m, 8 H).	diformiato
48C	C	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.32 (s, 2 H); 8.23 (d, J = 9.88 Hz, 1 H); 8.18 (d, J = 9.92 Hz, 1 H); 7.89 (t, J = 7.85 Hz, 1 H); 7.39-7.17 (m, 8 H); 7.13-6.98 (m, 2 H); 6.97-6.85 (m, 3 H); 6.50 (d, J = 9.85 Hz, 1 H); 5.82 (d, J = 9.01 Hz, 1 H); 5.18 (s, 2 H); 5.11 (t, J = 6.33 Hz, 1 H); 4.57 (s, 1 H); 4.29 (t, J = 6.33 Hz, 2 H); 3.09 (s, 1 H); 2.78 (d, J = 6.45 Hz, 2 H); 2.72 (s, 6 H); 1.90 (s, 1 H); 1.80-1.68 (m, 3 H); 1.73-1.40 (m, 6 H).	diformiato

## ES 2 552 538 T3

49C	C	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.09-9.05 (m, 1 H); 8.36-8.23 (m, 4 H); 8.18 (d, J = 9.94 Hz, 1 H); 7.63 (d, J = 8.19 Hz, 1 H); 7.32-7.18 (m, 6 H); 7.18-6.98 (m, 2 H); 6.98-6.88 (m, 3 H); 6.55-6.47 (m, 1 H); 5.82 (d, J = 9.28 Hz, 1 H); 5.37-5.19 (m, 2 H); 5.20 (dd, J = 8.41, 4.37 Hz, 1 H); 4.59 (s, 1 H); 4.36-4.30 (m, 2 H); 3.19-3.08 (m, 1 H); 2.92-2.55 (m, 8 H); 2.01-1.84 (m, 1 H); 1.95-1.39 (m, 9 H).	diformiato
50C	B	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.39-8.12 (m, 3 H); 8.18 (d, J = 9.94 Hz, 1 H); 7.33-7.19 (m, 7 H); 7.15-7.07 (m, 1 H); 7.04 (s, 1 H); 6.99-6.89 (m, 3 H); 6.76 (d, J = 3.48 Hz, 1 H); 6.52 (d, J = 9.86 Hz, 1 H); 5.83 (d, J = 9.2 Hz, 1 H); 5.23-5.11 (m, 3 H); 4.60 (s, 1 H); 4.28-4.21 (m, 2 H); 3.14 (dd, J = 14.7, 8.6 Hz, 1 H); 2.88-2.75 (m, 5 H); 2.72-2.48 (m, 7 H); 1.92 (d, J = 5.8 Hz, 1 H); 1.72 (t, J = 6.7 Hz, 3 H); 1.62 (d, J = 10.3 Hz, 3 H); 1.56-1.29 (m, 3 H).	diformiato
51C	C	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.91-8.83 (m, 1 H); 8.37-8.12 (m, 3 H); 8.17 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 7.32-7.17 (m, 6 H); 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1 H); 7.05-6.87 (m, 4 H); 6.52 (d, J = 9.8 Hz, 1 H); 5.82 (d, J = 9.3 Hz, 1 H); 5.27 (s, 2 H); 5.18 (t, J = 5.9 Hz, 1 H); 4.59 (s, 1 H); 4.26 (t, J = 6.2 Hz, 2 H); 3.18-3.09 (m, 1 H); 2.86 (d, J = 7.2 Hz, 2 H); 2.79 (s, 5 H); 2.68-2.66 (m, 1 H); 1.92 (s, 1 H); 1.75-1.56 (m, 5 H); 1.50 (s, 2 H); 1.36 (s, 2 H).	diformiato
52C	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.31-8.22 (m, 3 H); 8.17 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 8.03 (s, 1 H); 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 1 H); 7.71 (d, J = 7.7 Hz, 1 H); 7.54 (t, J = 7.7 Hz, 1 H); 7.36-7.18 (m, 6 H); 7.12-7.02 (m, 2 H); 6.98-6.87 (m, 3 H); 6.52 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 5.82 (d, J = 9.3 Hz, 1 H); 5.21-5.13 (m, 3 H); 4.63-4.56 (m, 1 H); 4.30 (t, J = 6.2 Hz, 2 H); 3.18-3.08 (m, 1 H); 2.91-2.52 (m, 9 H); 1.95-1.89 (m, 1 H); 1.86-1.30 (m, 8 H).	diformiato
53C	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.30-8.24 (m, 3 H); 8.18 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 7.31-7.28 (m, 4 H); 7.26-7.20 (m, 2 H); 7.14-7.07 (m, 1 H); 6.96-6.94 (m, 3 H); 6.79-6.76 (m, 1 H); 6.54-6.51 (m, 1 H); 5.82-5.79 (m, 1 H); 5.19-5.16 (m, 1 H); 4.75 (s, 2 H); 4.60-4.56 (m, 1 H); 4.10-4.06 (m, 2 H); 3.11-3.09 (m, 1 H); 2.86-2.50 (m, 8 H); 1.92-1.88 (m, 1 H); 1.80-1.75 (m, 1 H); 1.58-1.48 (m, 7 H); 1.34-1.26 (m, 3 H).	diformiato
54C	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.30-8.24 (m, 3 H); 8.18 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 7.32-7.28 (m, 4 H); 7.24-7.20 (m, 2 H); 7.11-7.09 (m, 1 H); 6.96-6.93 (m, 3 H); 6.78-6.76 (m, 1 H); 6.53-6.51 (m, 1 H); 5.82-5.80 (m, 1 H); 5.17-5.14 (m, 1 H); 4.75 (s, 2 H); 4.59-4.55 (m, 1 H); 4.09-4.06 (m, 2 H); 3.15-3.08 (m, 1 H); 2.83-2.50 (m, 8 H); 1.91-1.87 (m, 1 H); 1.81-1.75 (m, 1 H); 1.58-1.47 (m, 7 H); 1.33-1.25 (m, 3 H).	diformiato
55A	C	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.32-8.27 (m, 3 H); 8.20 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 7.32-7.26 (m, 4 H); 7.25-7.20 (m, 2 H); 7.13-7.10 (m, 1 H); 6.98-6.94 (m, 3 H); 6.79-6.76 (m, 1 H); 6.55-6.52 (m, 1 H); 5.83-5.80 (m, 1 H); 5.29-5.26 (m, 1 H); 4.75 (s, 2 H); 4.63-4.59 (m, 1 H); 4.09-4.06 (m, 2 H); 3.20-3.15 (m, 1 H); 2.98-2.50 (m, 8 H); 1.98-1.87 (m, 1 H); 1.92-1.69 (m, 1 H); 1.76-1.28 (m, 5 H); 1.48-1.26 (m, 2 H); 1.45-1.09 (m, 4 H).	diformiato
56C	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.35-8.20 (m, 3 H); 8.19 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 7.34-7.27 (m, 4 H); 7.26-7.19 (m, 2 H); 7.14-7.07 (m, 1 H); 7.00-6.90 (m, 3 H); 6.80-6.73 (m, 1 H); 6.56-6.50 (m, 1 H); 5.86-5.78 (m, 1 H); 5.24-5.19 (m, 1 H); 4.75 (s, 2 H); 4.68-4.52 (m, 1 H); 4.11-4.04 (m, 2 H); 3.23-3.03 (m, 1 H); 2.95-2.82 (m, 2 H); 2.91-2.61 (m, 4 H); 2.73-2.50 (m, 3 H); 1.98-1.87 (m, 1 H); 1.92-1.69 (m, 1 H); 1.76-1.28 (m, 5 H); 1.48-1.26 (m, 2 H); 1.45-1.09 (m, 4 H).	diformiato
57C	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.57 (t, J = 5.5 Hz, 1 H); 8.32 (s, 2 H); 8.27-8.15 (m, 2 H); 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 2 H); 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 2 H); 7.35-7.19 (m, 6 H); 7.11-7.02 (m, 2 H); 6.96-6.86 (m, 3 H); 6.50 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 5.84-5.79 (m, 1 H); 5.16-5.09 (m, 3 H); 4.60-4.54 (m, 1 H); 3.36-3.28 (m, 2 H); 3.15-3.05 (m, 1 H); 2.83-2.52 (m, 9 H); 1.94-1.68 (m, 4 H); 1.65-1.26 (m, 3 H).	diformiato
58C	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.45 (t, J = 5.6 Hz, 1 H); 8.32 (s, 1 H); 8.27-8.16 (m, 2 H); 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 2 H); 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 2 H); 7.36-7.19 (m, 6 H); 7.12-7.03 (m, 2 H); 6.96-6.86 (m, 3 H); 6.48 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 5.82 (d, J = 9.2 Hz, 1 H); 5.14 (s, 2 H); 5.04 (t, J = 6.2 Hz, 1 H); 4.61-4.53 (m, 1 H); 3.40-3.32 (m, 2 H); 3.14-3.04 (m, 1 H); 2.83-2.52 (m, 9 H); 1.93-1.73 (m, 2 H); 1.65-1.26 (m, 3 H).	formiato
59C	A	(DMSO-d <sub>6</sub> 85°C): δ 8.22-8.11 (m, 2 H); 7.76-7.65 (m, 1 H); 7.48-7.38 (m, 2 H); 7.36-7.15 (m, 8 H); 7.10-6.82 (m, 5 H); 6.51-6.40 (m, 1 H); 5.85-5.75 (m, 1 H);	formiato

ES 2 552 538 T3

		5.13-4.94 (m, 3 H); 4.64-4.52 (m, 1 H); 3.40-3.22 (m, 4 H); 3.14-3.00 (m, 1 H); 2.82-2.43 (m, 9 H); 1.94-1.83 (m, 1 H); 1.81-1.55 (m, 4 H); 1.53-1.40 (m, 1 H); 1.36-1.23 (m, 1 H); 1.12-1.00 (m, 3 H).	
60C	B	(DMSO-d <sub>6</sub> 85°C): δ 8.22-8.15 (m, 3 H); 7.73 (s, 1 H); 7.46 (d, J = 7.85 Hz, 2 H); 7.37-7.27 (m, 6 H); 7.26-7.19 (m, 2 H); 7.08 (d, J = 8.12 Hz, 2 H); 7.03 (s, 1 H); 6.95 (d, J = 7.74 Hz, 2 H); 6.48 (d, J = 9.88 Hz, 1 H); 5.83 (d, J = 7.98 Hz, 1 H); 5.11 (s, 2 H); 5.05-4.99 (m, 1 H); 4.63-4.58 (m, 1 H); 3.39 (s, 2 H); 3.09 (dd, J = 14.46, 8.25 Hz, 1 H); 2.91 (s, 3 H); 2.81-2.49 (m, 9 H); 1.93-1.89 (m, 1 H); 1.73-1.55 (m, 4 H); 1.52-1.45 (m, 1 H); 1.31 (d, J = 11.44 Hz, 1 H).	diformiato
61C	C	(DMSO-d <sub>6</sub> 85°C): δ 8.25-8.15 (m, 3 H); 7.73 (s, 1 H); 7.46 (d, J = 7.85 Hz, 2 H); 7.33-7.20 (m, 7 H); 7.09 (d, J = 8.12 Hz, 1 H); 7.03 (m, 1 H); 6.97-6.87 (m, 3 H); 6.50 (d, J = 3.46 Hz, 1 H); 5.83 (d, J = 8.55 Hz, 1 H); 5.11 (s, 2 H); 5.07-5.03 (m, 1 H); 4.63-4.58 (m, 1 H); 4.00 (s, 1 H); 3.27 (t, J = 7.50 Hz, 2 H); 3.09 (dd, J = 14.43, 8.27 Hz, 1 H); 2.80-2.5 (m, 9 H); 1.93-1.89 (m, 1 H); 1.78-1.68 (m, 3 H); 1.66-1.56 (m, 1 H); 1.53-1.44 (m, 1 H); 1.32 (q, J = 9.86 Hz, 1 H); 1.15 (d, J = 6.72 Hz, 6 H).	diformiato
62C	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.46 (t, J = 5.7 Hz, 1 H); 8.29 (s, 2 H); 8.24 (d, J = 9.3 Hz, 1 H); 8.18 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 2 H); 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 2 H); 7.36-7.27 (m, 4 H); 7.27-7.18 (m, 2 H); 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 1 H); 7.04 (s, 1 H); 6.98-6.85 (m, 3 H); 6.52 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 5.81 (d, J = 8.9 Hz, 1 H); 5.18-5.10 (m, 3 H); 4.62-4.54 (m, 1 H); 4.00 (t, J = 6.0 Hz, 2 H); 3.17-3.06 (m, 3 H); 2.86-2.53 (m, 9 H); 2.29-2.19 (m, 1 H); 1.96-1.86 (m, 3 H); 1.85-1.72 (m, 3 H); 1.66-1.20 (m, 10 H); 1.05-0.90 (m, 2 H).	diformiato
63C	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): 10.80-10.00 (br s, 1 H); 8.70 (t, J = 6.32 Hz, 1 H); 8.27 (s, 2 H); 8.19 (d, J = 9.92 Hz, 1 H); 7.84 (t, J = 6.84 Hz, 2 H); 7.51 (d, J = 7.83 Hz, 2 H); 7.31 (s, 4 H); 7.23 (t, J = 7.47 Hz, 2 H); 7.11-7.02 (m, 2 H); 6.96-6.85 (m, 3 H); 6.50 (dd, J = 9.80, 3.32 Hz, 1 H); 5.81 (s, 1 H); 5.14 (s, 2 H); 5.07 (d, J = 10.80 Hz, 1 H); 4.90 (t, J = 6.69 Hz, 1 H); 4.60 (s, 1 H); 3.63 (d, J = 2.45 Hz, 3 H); 3.50-3.32 (m, 3 H); 3.15 (s, 1 H); 2.98 (s, 3 H); 2.90 (d, J = 6.19 Hz, 1 H); 2.77 (m, 7 H); 2.68 (s, 3 H); 1.94 (s, 1 H); 1.81 (s, 1 H); 1.61 (s, 1 H); 1.51 (s, 1 H); 1.37 (s, 1 H).	diformiato
64C	C	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.30-8.21 (m, 3 H); 8.19 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 7.97 (d, J = 7.9 Hz, 2 H); 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 2 H); 7.30 (s, 4 H); 7.28-7.19 (m, 2 H); 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1 H); 7.03 (s, 1 H); 6.92 (dd, J = 24.4, 8.0 Hz, 3 H); 6.53 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 5.82 (d, J = 9.1 Hz, 1 H); 5.20-5.11 (m, 3 H); 4.59 (s, 1 H); 4.12 (d, J = 6.2 Hz, 2 H); 3.13 (m, 1 H); 2.88-2.55 (m, 8 H); 1.96-1.32 (m, 12 H); 1.14-0.88 (m, 4 H)	diformiato
65C	B	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.30 (s, 1 H); 8.27-8.20 (m, 1 H); 8.17-8.11 (m, 3 H); 7.65 (d, J = 7.9 Hz, 2 H); 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2 H); 7.36-7.15 (m, 8 H); 7.12-7.04 (m, 2 H); 6.98-6.87 (m, 3 H); 6.49 (d, J = 9.8 Hz, 1 H); 5.83 (d, J = 9.2 Hz, 1 H); 5.23 (s, 2 H); 5.08 (dd, J = 7.8, 4.3 Hz, 1 H); 4.57 (s, 1 H); 3.79 (s, 2 H); 3.10 (s, 2 H); 2.76-2.63 (m, 6 H); 1.90 (s, 1 H); 1.80 (s, 1 H); 1.58 (s, 1 H); 1.47 (s, 1 H); 1.33 (s, 1 H).	diformiato
66C	C	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.32-8.20 (m, 2 H); 8.17 (d, J = 10.0 Hz, 2 H); 8.02 (d, J = 7.9 Hz, 2 H); 7.58 (d, J = 7.9 Hz, 2 H); 7.31 (s, 4 H); 7.24 (t, J = 7.8 Hz, 2 H); 7.12-7.01 (m, 2 H); 6.98-6.85 (m, 3 H); 6.51 (d, J = 9.8 Hz, 1 H); 5.82 (d, J = 8.9 Hz, 1 H); 5.19 (s, 2 H); 5.11 (t, J = 6.2 Hz, 1 H); 4.70 (s, 2 H); 4.58 (s, 1 H); 3.16-3.09 (m, 4 H); 2.79 (d, J = 6.5 Hz, 2 H); 2.74-2.65 (m, 4 H); 1.91 (s, 1 H); 1.80 (s, 1 H); 1.64 (t, J = 11.6 Hz, 5 H); 1.48 (s, 1 H); 1.34 (s, 1 H).	diformiato
67C	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.30-8.16 (m, 3 H); 8.19 (d, J = 10.0 Hz, 1 H); 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 2 H); 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 2 H); 7.31 (s, 4 H); 7.28-7.19 (m, 2 H); 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 1 H); 7.04 (s, 1 H); 6.97-6.86 (m, 3 H); 6.53 (d, J = 10.0 Hz, 1 H); 5.81 (m, 1 H); 5.19 (s, 2 H); 5.11 (t, J = 5.2 Hz, 1 H); 4.93 (s, 2 H); 4.58 (s, 1 H); 4.14 (t, J = 6.3 Hz, 2 H); 3.16-3.04 (m, 1 H); 2.86-2.62 (m, 8 H); 1.90 (s, 1 H); 1.79 (s, 1 H); 1.69-1.41 (m, 7 H); 1.34 (s, 1 H).	diformiato
68C	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.30-8.16 (m, 3 H); 8.00 (d, J = 8.1 Hz, 2 H); 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 2 H); 7.31-7.18 (m, 6 H); 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 1 H); 7.03 (s, 1 H); 6.96 (t, J = 6.8 Hz, 2 H); 6.89 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1 H); 6.55 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 5.82 (d, J = 9.2 Hz, 1 H); 5.25 (dd, J = 8.9, 3.9 Hz, 1 H); 5.19 (s, 2 H); 4.94 (s, 2 H); 4.60 (s, 1 H); 4.14 (t, J = 6.4 Hz, 2 H); 3.16 (m, 1 H); 2.98-2.89 (m, 2 H); 2.85-2.59 (m, 7 H); 1.94 (s, 1 H); 1.81 (s, 1 H); 1.65-1.55 (m, 6 H); 1.40-1.30 (m, 4 H).	formiato

## ES 2 552 538 T3

69C	C	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.32-8.20 (m, 3 H); 8.17 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 2 H); 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 2 H); 7.32-7.18 (m, 6 H); 7.08-7.01 (m, 2 H); 6.97-6.84 (m, 3 H); 6.49 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 5.82 (d, J = 9.3 Hz, 1 H); 5.17 (s, 2 H); 5.09-5.02 (m, 1 H); 4.58 (s, 1 H); 4.42-4.37 (m, 2 H); 3.76-3.71 (m, 2 H); 3.61-3.55 (m, 2 H); 3.11 (t, J = 10.6 Hz, 1 H); 2.82-2.50 (m, 9 H); 1.91 (s, 1 H); 1.80 (s, 1 H); 1.59 (s, 1 H); 1.48 (s, 1 H); 1.35 (s, 1 H)	diformiato
70C	C	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.31-8.19 (m, 2 H); 8.16 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 2 H); 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 2 H); 7.31-7.18 (m, 6 H); 7.08 (d, J = 8.2 Hz, 1 H); 7.03 (s, 1 H); 6.97-6.90 (m, 2 H); 6.88 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1 H); 6.52 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 5.82 (d, J = 9.1 Hz, 1 H); 5.18-5.09 (m, 3 H); 4.57 (s, 1 H); 4.42-4.37 (m, 2 H); 3.72-3.67 (m, 2 H); 3.46 (s, 2 H); 3.21-3.02 (m, 1 H); 2.81-2.50 (m, 10 H); 1.90 (s, 1 H); 1.79 (s, 1 H); 1.53 (s, 5 H); 1.34 (s, 1 H).	formiato
71C	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.30-8.16 (m, 3 H); 8.00 (d, J = 8.1 Hz, 2 H); 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 2 H); 7.31-7.18 (m, 6 H); 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 1 H); 7.03 (s, 1 H); 6.96 (t, J = 6.8 Hz, 2 H); 6.89 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1 H); 6.55 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 5.82 (d, J = 9.2 Hz, 1 H); 5.25 (dd, J = 8.9, 3.9 Hz, 1 H); 5.19 (s, 2 H); 4.94 (s, 2 H); 4.60 (s, 1 H); 4.14 (t, J = 6.4 Hz, 2 H); 3.16 (m, 1 H); 2.98-2.89 (m, 2 H); 2.85-2.59 (m, 7 H); 1.94 (s, 1 H); 1.81 (s, 1 H); 1.65-1.55 (m, 6 H); 1.40-1.30 (m, 4 H).	formiato
72C	C	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.32-8.20 (m, 3 H); 8.17 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 2 H); 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 2 H); 7.32-7.18 (m, 6 H); 7.08-7.01 (m, 2 H); 6.97-6.84 (m, 3 H); 6.49 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 5.82 (d, J = 9.3 Hz, 1 H); 5.17 (s, 2 H); 5.09-5.02 (m, 1 H); 4.58 (s, 1 H); 4.42-4.37 (m, 2 H); 3.76-3.71 (m, 2 H); 3.61-3.55 (m, 2 H); 3.11 (t, J = 10.6 Hz, 1 H); 2.82-2.50 (m, 9 H); 1.91 (s, 1 H); 1.80 (s, 1 H); 1.59 (s, 1 H); 1.48 (s, 1 H); 1.35 (s, 1 H)	diformiato
73C	C	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.31-8.19 (m, 2 H); 8.16 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 2 H); 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 2 H); 7.31-7.18 (m, 6 H); 7.08 (d, J = 8.2 Hz, 1 H); 7.03 (s, 1 H); 6.97-6.90 (m, 2 H); 6.88 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1 H); 6.52 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 5.82 (d, J = 9.1 Hz, 1 H); 5.18-5.09 (m, 3 H); 4.57 (s, 1 H); 4.42-4.37 (m, 2 H); 3.72-3.67 (m, 2 H); 3.46 (s, 2 H); 3.21-3.02 (m, 1 H); 2.81-2.50 (m, 10 H); 1.90 (s, 1 H); 1.79 (s, 1 H); 1.53 (s, 5 H); 1.34 (s, 1 H).	formiato
74C	C	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.29 (s, 1 H); 8.22 (d, J = 9.8 Hz, 1 H); 8.17 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 2 H); 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2 H); 7.34-7.18 (m, 9 H); 7.09-7.01 (m, 2 H); 6.96-6.84 (m, 3 H); 6.49 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 5.81 (d, J = 9.3 Hz, 1 H); 5.33 (s, 2 H); 5.17 (s, 2 H); 5.05 (dd, J = 7.7, 4.7 Hz, 1 H); 4.56 (s, 1 H); 3.10 (m, 1 H); 2.89-2.70 (m, 10 H); 1.89 (br s, 2 H); 1.78 (br s, 2 H); 1.59 (br s, 1 H); 1.46 (br s, 1 H); 1.31 (br s, 1 H)	formiato
75C	B	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.40 (s, 1 H); 8.22 (d, J = 9.3 Hz, 1 H); 8.16 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 2 H); 7.37-7.26 (m, 6 H); 7.26-7.18 (m, 2 H); 7.05 (d, J = 8.2 Hz, 1 H); 6.98-6.89 (m, 3 H); 6.82 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1 H); 6.49 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 5.84-5.77 (m, 1 H); 5.01 (dd, J = 7.9, 4.5 Hz, 1 H); 4.59-4.52 (m, 1 H); 4.40 (t, J = 6.2 Hz, 2 H); 4.10 (t, J = 6.2 Hz, 2 H); 3.12-3.02 (m, 1 H); 2.86-2.53 (m, 8 H); 2.20-2.11 (m, 2 H); 1.92-1.72 (m, 5 H); 1.63-1.22 (m, 3 H).	formiato
76C	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.31 (s, 2 H); 8.28-8.14 (m, 2 H); 7.91 (d, J = 7.89 Hz, 2 H); 7.46 (d, J = 7.91 Hz, 2 H); 7.31 (d, J = 4.81 Hz, 4 H); 7.26-7.17 (m, 2 H); 7.10 (d, J = 8.15 Hz, 1 H); 6.98-6.87 (m, 3 H); 6.81 (d, J = 8.23 Hz, 1 H); 6.52 (d, J = 9.83 Hz, 1 H); 5.81 (d, J = 9.13 Hz, 1 H); 5.21-5.15 (m, 1 H); 4.59 (s, 2 H); 4.30-4.23 (m, 2 H); 4.19 (t, J = 6.64 Hz, 2 H); 3.13-3.07 (m, 3 H); 2.95-2.51 (m, 7 H); 1.92 (s, 1 H); 1.94-1.32 (m, 9 H).	diformiato
77C	C	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.41-8.12 (m, 3 H); 8.20-8.13 (m, 5 H); 7.35-7.23 (m, 5 H); 7.23-7.15 (m, 1 H); 7.13-7.05 (m, 2 H); 7.05-6.91 (m, 3 H); 6.51 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 5.88-5.80 (m, 1 H); 5.60 (s, 2 H); 5.18-5.11 (m, 1 H); 4.63-4.49 (m, 1 H); 4.36-4.29 (m, 2 H); 3.15-3.05 (m, 1 H); 2.86-2.71 (m, 7 H); 2.69-2.49 (m, 2 H); 1.97-1.82 (m, 1 H); 1.81-1.72 (m, 3 H); 1.69-1.60 (m, 3 H); 1.60-1.33 (m, 1 H); 1.47-1.20 (m, 1 H).	diformiato
78C	C	(CD <sub>3</sub> OD): δ 8.57 (s, 2 H); 8.38 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 2 H); 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2 H); 7.35-7.19 (m, 7 H); 7.03 (d, J = 8.2 Hz, 1 H); 6.89-6.79 (m, 3 H); 6.67 (d, J = 9.8 Hz, 1 H); 5.88 (s, 1 H); 5.39 (t, J = 6.7 Hz, 1 H); 4.89 (br s, 1 H); 4.51-4.28 (m, 2 H); 3.80 (d, J = 5.5 Hz, 2 H); 3.65 (s, 2 H); 3.46 (m, 1 H); 3.18	diformiato

		(d, J = 6.7 Hz, 2 H); 3.24-2.98 (m, 3 H); 3.09-2.89 (m, 5 H); 2.28-2.13 (m, 1 H); 2.19-2.07 (m, 3 H); 1.98-1.82 (m, 5 H); 1.91-1.75 (m, 5 H); 1.88-1.45 (m, 1 H); 1.51-1.37 (m, 2 H)	
79C	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.31 (s, 2 H); 8.23 (d, J = 8.1 Hz, 1 H); 8.17 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 2 H); 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 2 H); 7.34-7.19 (m, 6 H); 7.08 (d, J = 8.2 Hz, 1 H); 7.02 (s, 1 H); 6.96-6.84 (m, 3 H); 6.51 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 5.81 (d, J = 9.2 Hz, 1 H); 5.17-5.08 (m, 3 H); 4.57 (s, 1 H); 4.42-4.37 (m, 2 H); 3.70 (t, J = 4.6 Hz, 2 H); 3.46 (s, 2 H); 3.10 (m, 2 H); 2.79 (d, J = 6.3 Hz, 2 H); 2.75-2.63 (m, 8 H); 1.84 (d, J = 44.6 Hz, 2 H); 1.53 (s, 5 H).	diformiato
80C	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.32 (s, 1 H); 8.25-8.12 (m, 2 H); 7.98 (d, J = 8.1 Hz, 2 H); 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 2 H); 7.38-7.15 (m, 11 H); 7.09-6.98 (m, 2 H); 6.94-6.84 (m, 3 H); 6.50 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 5.81 (d, J = 9.4 Hz, 1 H); 5.32 (s, 2 H); 5.18 (s, 2 H); 5.03 (dd, J = 7.9, 4.6 Hz, 1 H); 4.55 (s, 1 H); 3.04 (m, 1 H); 2.83-2.65 (m, 10 H); 1.94-1.83 (m, 1 H); 1.77 (s, 1 H); 1.56 (d, J = 11.1 Hz, 1 H); 1.45 (s, 1 H); 1.30 (s, 1 H)	formiato
81C	C	(CD <sub>3</sub> OD): δ 8.55 (s, 1 H); 8.33 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 2 H); 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2 H); 7.35-7.18 (m, 8 H); 7.02-6.88 (m, 4 H); 6.64 (d, J = 9.8 Hz, 1 H); 5.88 (s, 1 H); 5.32 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz, 1 H); 5.14 (s, 2 H); 4.80 (m, 1 H); 4.53-4.49 (m, 2 H); 3.91-3.86 (m, 2 H); 3.86-3.80 (m, 2 H); 3.22-3.08 (m, 6 H); 3.01 (s, 3 H); 2.16 (d, J = 44.3 Hz, 2 H); 1.97-1.63 (m, 3 H).	formiato
82C	C	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.28 (s, 1 H); 8.23 (d, J = 9.8 Hz, 1 H); 8.17 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1 H); 7.62 (s, 1 H); 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 1 H); 7.32-7.19 (m, 6 H); 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 1 H); 7.03 (s, 1 H); 6.96-6.84 (m, 3 H); 6.51 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 5.82 (d, J = 9.2 Hz, 1 H); 5.18-5.06 (m, 3 H); 4.57 (s, 1 H); 4.29 (t, J = 6.3 Hz, 2 H); 3.10 (s, 2 H); 2.79 (d, J = 6.5 Hz, 2 H); 2.73 (t, J = 7.9 Hz, 4 H); 1.90 (s, 1 H); 1.76 (t, J = 10.9 Hz, 3 H); 1.66-1.57 (m, 4 H); 1.47 (s, 2 H); 1.33 (s, 1 H).	formiato
83C	C	(CD <sub>3</sub> OD): δ 8.55 (s, 2 H); 8.37 (d, J = 9.9 Hz, 1 H); 7.93 (t, J = 7.7 Hz, 1 H); 7.36-7.22 (m, 9 H); 7.03 (d, J = 8.2 Hz, 1 H); 6.95-6.86 (m, 3 H); 6.68 (d, J = 9.8 Hz, 1 H); 5.89 (s, 1 H); 5.40-5.34 (m, 1 H); 5.16 (s, 2 H); 4.95-4.79 (m, 1 H bajo pico de solvente); 4.42 (s, 2 H); 3.56-3.42 (m, 1 H); 3.27-3.01 (m, 9 H); 2.24 (s, 1 H); 2.12 (s, 1 H); 1.94 (s, 7 H).	diformiato
Leyenda			
*RMN			
S = singlete; d = doblete; t = triplete; q = cuarteto; dd =doblete de dobletes; m = multiplete; br = ancho.			

## Caracterización biológica

## Ejemplo 83

## Ensayo de enlazamiento de radioligando con receptor M3

- 5 Se incubaron membranas de receptor M3 humano (15 ug/pozo) de Perkin Elmer con metil cloruro de escopolamina 0.52 nM [N-metil-3H] con o sin compuestos de prueba, o una concentración saturante de atropina (5 μM) para la determinación de enlazamiento no específico. El ensayo fue llevado a cabo en placas de polipropileno de 96 pozos en un volumen de 250 ul. El regulador de ensayo utilizado fue tris-HCl 50 mM, NaCl 154 mM (pH 7.4). La concentración de ensayo final de DMSO fue 0.5% (v/v). Las placas fueron selladas e incubadas durante 2 horas a temperatura ambiente en un agitador orbital (velocidad baja). Las membranas fueron recolectadas sobre placas de filtración GF/C de 96 pozos unifiltro pretratadas con polietilimina al 0.5% (v/v), utilizando un filtro múltiple, fueron lavadas cuatro veces con 200 ul de regulador de ensayo. Las placas fueron secadas antes de la adición de 50 μl de microscint-0, selladas y leídas en un contador de centelleo Trilux Microbeta. Los valores de IC50 fueron determinados a partir de curvas de competición utilizando un programa de ajuste de curvas no lineales. Los valores
- 10 Ki fueron calculados a partir de los valores IC50 mediante la ecuación de Cheng y Prusoff.
- 15

Los valores de Ki de los compuestos probados fueron menores de 10 nm.

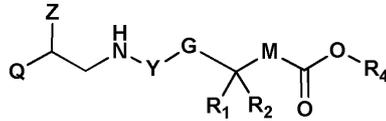
## Ejemplo 84

Ensayo de enlazamiento del radioligando de adrenorreceptor  $\beta_2$ 

- 5 Se incubaron membranas de adrenorreceptor  $\beta_2$  humano (7.5 ug/pozo) de Perkin Elmer con 125-I cianopindolol 0.3 nM con o sin los compuestos de prueba, o una concentración saturante de s-propanolol (2  $\mu$ M) para la determinación de enlazamiento no específico. El ensayo fue llevado a cabo en placas de polipropileno de 96 pozos en un volumen de 200  $\mu$ l. El regulador de ensayo usado fue HEPES 25 mM, BSA al 0.5% (p/v), EDTA 1 mM, ácido ascórbico al 0.02% (v/v), (pH 7.4). La concentración de ensayo final de DMSO fue 0.5% (v/v). Las placas fueron selladas e incubadas durante 1 hora a temperatura ambiente en un agitador orbital (velocidad baja). Las membranas
- 10 fueron recolectadas en placas de filtro GF/C de 96 pozos unifiltro pretratadas con polietilenimina al 0.5% (v/v) utilizando un filtro múltiple, lavadas seis veces con 200  $\mu$ l de regulador de lavado que contenía HEPES 10 mM y NaCl 500 mM. Las placas fueron secadas antes de la adición de 50  $\mu$ l de microscint-0, selladas y leídas en un contador de centelleo Trilux Microbeta. Se determinaron los valores IC50 a partir de curvas de competición utilizando un programa de ajuste de curvas no lineales. Los valores Ki fueron calculados a partir de los valores IC50 mediante la ecuación de Cheng y Prusoff.
- 15 Los valores Ki de los compuestos probados son menores de 5 nM.

Reivindicaciones

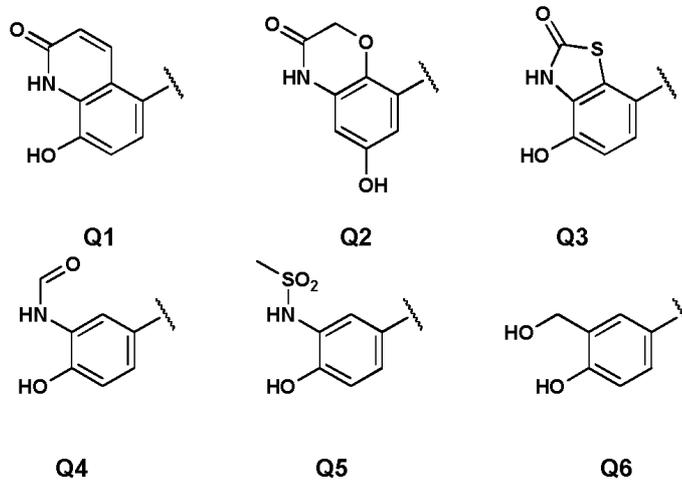
1. Un compuesto de fórmula general I



(I)

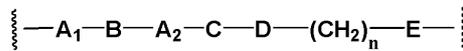
En donde

5 Q es un grupo de fórmula Q1, Q2, Q3, Q4, Q5 o Q6



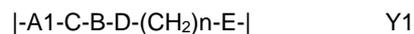
10 Z es H u OH;

Y es seleccionado de entre Y' y Y1 los cuales son grupos divalentes de



Y

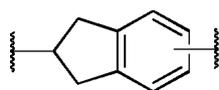
o



15 en donde

A1 y A2 están independientemente ausentes o son seleccionados del grupo consistente de (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alquileo, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquileo y (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)heterocicloalquileo opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilalquilo y (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilalquilo;

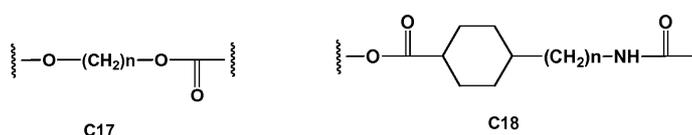
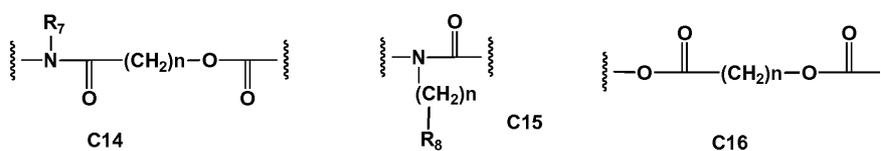
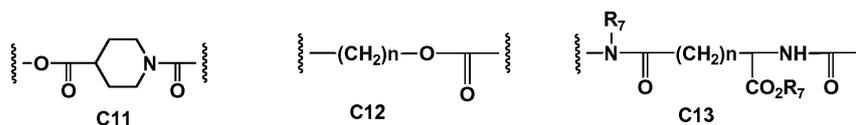
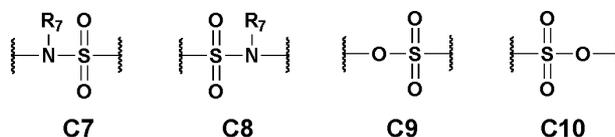
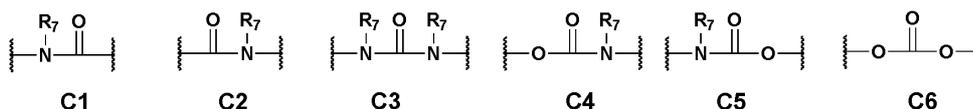
20 B está ausente o es seleccionado del grupo consistente de (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquileo, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)heterocicloalquileo, arileno, heteroarileno o es un grupo de fórmula B1



B1

sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de halógenos, nitrilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi y (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilalquilo;

5 C está ausente o es seleccionado del grupo consistente de -O-, -CO-, -OC(O)-, -C(OO)-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -N(R<sub>7</sub>)-, -N(CO)R<sub>7</sub>-, -N(CO)NHR<sub>7</sub>-, -N(SO<sub>2</sub>)R<sub>7</sub>- o es uno de los siguientes grupos C1-C18



10 en donde R<sub>7</sub> es H o es seleccionado del grupo consistente de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)heterocicloalquilo, arilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilalquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo y heteroarilo lineales o ramificados y R<sub>8</sub> es (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alcoxycarbonilo;

15 D está ausente o es seleccionado del grupo consistente de (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alquilenilo, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, arileno, (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)alquenileno, heteroarileno, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)heterocicloalquilenilo y (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquinileno;

n es 0 o un entero de 1 a 3;

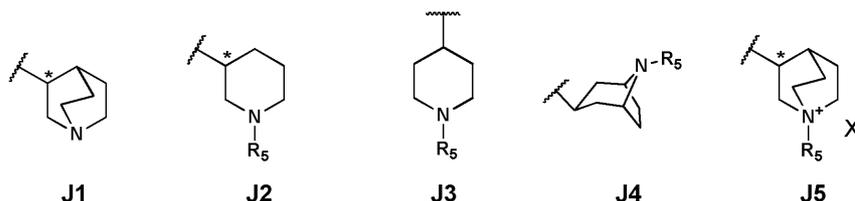
E está ausente o es seleccionado de entre -O-, -NR<sub>7</sub>-, -OC(O)- y -S-;

20 G es arileno o heteroarileno, opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de átomos de halógeno, -OH, oxo (=O), -SH, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CON(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCOR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilsulfanilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilsulfinilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilsulfonilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo, arilo, haloarilo, heteroarilo y (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxi;

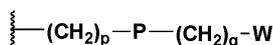
25 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente H o seleccionados del grupo consistente de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aril(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, heteroaril(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo y (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno o grupos (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo o, tomados en conjunto con el átomo de carbono al cual están enlazados, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> pueden formar un (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquilo, en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no son simultáneamente H; M es -O- o -N(R<sub>3</sub>)-;

R<sub>3</sub> es H o es seleccionado de entre el grupo consistente de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquilo, arilo y heteroarilo;

R<sub>4</sub> es un grupo de fórmula J1, J2, J3, J4 o J5



R<sub>5</sub> es un grupo de fórmula K



5

K

en donde p es 0 o un entero de 1 a 4; q es 0 o un entero de 1 a 4;

P está ausente o es seleccionado de entre el grupo divalente consistente de O, S, SO, SO<sub>2</sub>, CO, NR<sub>6</sub>, CH=CH, N(R<sub>6</sub>)SO<sub>2</sub>, N(R<sub>6</sub>)COO, N(R<sub>6</sub>)C(O), SO<sub>2</sub>N(R<sub>6</sub>), CO(O)N(R<sub>6</sub>) y C(O)N(R<sub>6</sub>);

10 W es seleccionado de entre el grupo consistente de H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquilo, arilo y heteroarilo, opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de átomos de halógeno, -OH, oxo (=O), -SH, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CON(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCOR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilsulfanilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilsulfinilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilsulfonilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo y (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxi;

X<sup>-</sup> es un anión fisiológicamente aceptable;

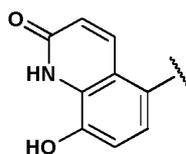
15 R<sub>6</sub> es H o es seleccionado de entre el grupo consistente de (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)haloalquilo, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquiniilo, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alqueniilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, heteroarilo y arilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de átomos de halógeno, -OH, oxo (=O), -SH, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CONH<sub>2</sub>, -COOH, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxycarbonilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilsulfanilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilsulfinilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilsulfonilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo y (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxi;

y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde B está ausente o es seleccionado del grupo consistente de (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquilenilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)heterocicloalquilenilo, arileno y heteroarileno; C está ausente o es seleccionado de entre el grupo consistente de -O-, -CO-, -OC(O)-, -C(OO)-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, y -N(R<sub>7</sub>)-, en donde R<sub>7</sub> es H o es seleccionado de entre el grupo consistente de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo; G es arileno o heteroarileno, opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de átomos de halógeno, -OH, oxo (=O), -SH, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CON(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCOR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilsulfanilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilsulfinilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilsulfonilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo y (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxi y en donde Q, Z, A1, A2, D, E, G, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, M, R<sub>4</sub> y R<sub>6</sub> son como se define en la reivindicación 1.

25

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde Q es Q1



30

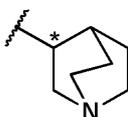
Q1

Z es -OH, A1 está ausente o es seleccionado del grupo consistente de (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)heterocicloalquilenilo y (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alquilenilo, A2 está ausente o es (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilenilo, B está ausente o es arileno, C está ausente, D está ausente o

es seleccionado del grupo consistente de (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alquilenos, heteroarileno y arileno, E está ausente o es -O-, G es arileno sustituido opcionalmente por uno o más átomos de halógeno.

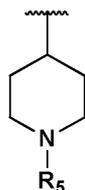
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde A1 está ausente o es seleccionado del grupo consistente de metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, heptileno, octileno y nonileno, A2 está ausente o es seleccionado del grupo consistente de metileno y oxadiazolino, B es seleccionado del grupo consistente de fenileno y ciclohexileno o está ausente, C está ausente, D está ausente o es seleccionado de metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, heptileno, octileno, nonileno, fenileno y oxadiazolino; G es seleccionado del grupo consistente de fluoro-bifenileno y fenileno.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde A1 es seleccionado del grupo consistente de etileno, pentileno, hexileno, heptileno, octileno y nonileno, D está ausente, R<sub>1</sub> es H, R<sub>2</sub> es seleccionado del grupo consistente de fenilo, bifenilo, naftilo, piridinilo, difluorofenilo, metilfenilo, fluorofenilo y tiofenil, M es -N(H)-, R<sub>4</sub> es un grupo de fórmula J1



**J1**

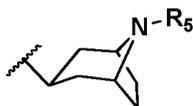
o J3



**J3**

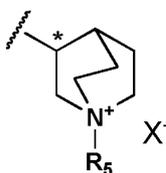
15

o J4



**J4**

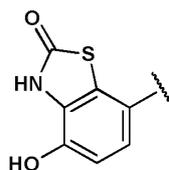
o J5



**J5**

20 en donde R<sub>5</sub> es un grupo de fórmula K, en donde p es 0 o 1, P está ausente o es CO, q está ausente o es 1 y W es H o es seleccionado del grupo consistente de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo y arilo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde Q es Q3

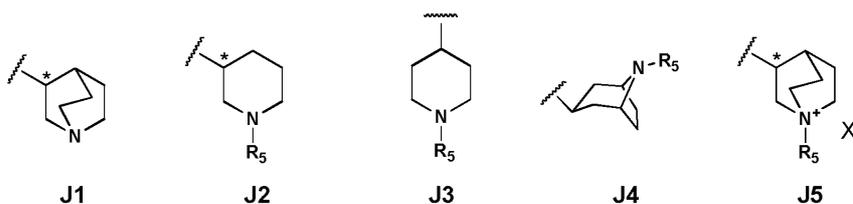


Q3

Z es H, A1 está ausente o es (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alquileo, A2 está ausente, B está ausente, C está ausente, D está ausente o (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alquileo, E es -O-, G es arileno.

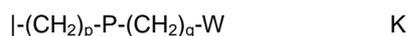
5 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde A1 está ausente o es seleccionado del grupo consistente de metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, heptileno, octileno y nonileno, A2 está ausente, B está ausente, C está ausente, D está ausente o es seleccionado de metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, heptileno, octileno y nonileno; G es fenileno.

10 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente H o seleccionados del grupo consistente de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aril(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, heteroaril(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo y (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno o grupos (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo o, tomados juntos con el átomo de carbono al cual están enlazados, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> pueden formar un grupo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquilo, en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no son simultáneamente H; M es -O- o -N(R<sub>3</sub>-); R<sub>3</sub> es H o es seleccionado de entre el grupo consistente de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquilo, arilo y heteroarilo; R<sub>4</sub> es un grupo de fórmula J1, J2, J3, J4 o J5



15

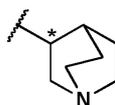
R<sub>5</sub> es un grupo de fórmula K



20 en donde p es 0 o un entero de 1 a 4; q es 0 o un entero de 1 a 4; P está ausente o es seleccionado de entre el grupo consistente de -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -C(O)-, -N(R<sub>6</sub>)-, -CH=CH-, -N(R<sub>6</sub>)S(O)<sub>2</sub>-, -N(R<sub>6</sub>)CO(O)-, -N(R<sub>6</sub>)C(O)-, -SO<sub>2</sub>N(R<sub>6</sub>)- -CO(O)N(R<sub>6</sub>)- y -C(O)N(R<sub>6</sub>)-; W es seleccionado de entre el grupo consistente de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquilo, arilo y heteroarilo, opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de átomos de halógeno, -OH, oxo (=O), -SH, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CON(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCOR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilsulfanilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilsulfinilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilsulfonilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo y (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxi; R<sub>6</sub> es seleccionado de entre el grupo consistente de H, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)haloalquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquilo, heteroarilo y arilo; G, Y, Z y Q son como se define en la reivindicación 1.

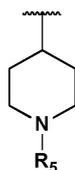
25

30 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde R1 y R2 son independientemente H o son seleccionados del grupo consistente de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquilo, arilo y heteroarilo, opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de halógeno o grupos (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) alquilo o, tomados junto con al átomo de carbono al cual están enlazados, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> pueden formar un grupo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) cicloalquilo, en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no son simultáneamente H; M es -N(R<sub>3</sub>-); R<sub>3</sub> es H; R<sub>4</sub> es un grupo de fórmula J1



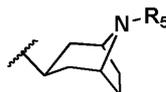
J1

o J3



J3

o J4

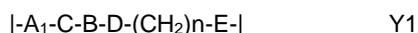


J4

5 en donde  $R_5$  es un grupo de fórmula K, en donde p es 0, P está ausente, q es 1 y W es H o es seleccionado de entre el grupo consistente de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo y arilo.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde W es H o fenilo;  $R_1$  es H,  $R_2$  es seleccionado del grupo consistente de fenilo, bifenilo, naftilo, tiofenilo, piridinilo, difluorofenilo, metilfenilo y fluorofenilo; M es -N(H)-;  $R_4$  es seleccionado del grupo consistente de quinuclidinilo, bencilpiperidinilo, metilpiperidinilo, bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilo y azoniabicyclo[2.2.2]octanilo.

10 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Q es un grupo de fórmula Q1, Q2, Q3, Q4, Q5 o Q6, Z es H u OH; Y1 es un grupo de fórmula



15 en donde A1 es (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alquileno; C está ausente o es seleccionado de entre el grupo consistente de -O-, -CO-, -OC(O)- o es un grupo de fórmula C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub> en donde  $R_7$  es H o es seleccionado de entre el grupo consistente de (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo lineal o ramificado, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)heterocicloalquilo, arilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilalquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo y heteroarilo y  $R_8$  es (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alcoxicarbonilo; B está ausente o es seleccionado de entre el grupo consistente de (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cicloalquileno y arileno; D está ausente o es seleccionado de entre el grupo consistente de (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alquileno, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, heteroarileno y arileno; n es 0 o un entero de 1 a 2; E es -O-; G es arileno o heteroarileno, opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de átomos de halógeno, -OH, oxo (=O), -SH, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CON(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCOR<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilsulfanilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilsulfonilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo, arilo, haloarilo, heteroarilo y (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alcoxi;  $R_1$ ,  $R_2$ , M y  $R_4$  son como se definen en la reivindicación 1.

20 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Q es un grupo de fórmula Q1, Q2, Q3, Q4, Q5 o Q6, Z es H u OH; Y1 es un grupo de fórmula



30 en donde A1 es seleccionado del grupo consistente de metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno; C está ausente o es seleccionado de entre el grupo consistente de -O-, -CO-, -OC(O)-, C11, C13, C14, C16, C 17, C18 en donde  $R_7$  es H o es seleccionado de entre el grupo consistente de metilo, etilo e isopropilo y C15 en donde n es 0 o 1 y  $R_8$  es etoxicarbonilo; B está ausente o es seleccionado de entre fenileno, piperidinileno, ciclopropileno, ciclohexileno, piridinediilo, furanediilo, oxazoldiilo, opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos; D está ausente o es seleccionado de entre metileno, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, fenileno y oxadiazolileno; n es 0 o un entero de 1 a 2; E es -O-; G es seleccionado de entre fenileno y bifenileno, opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de flúor, fenilo y 2-tiofenilo.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es

35 (3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;  
(3-(8-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)octiloxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;

- (3-(7-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)heptiloxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;
- (3-(6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;
- 5 (3-(5-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)pentiloxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;
- (3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de 1-bencilpiperidin-4-ilo;
- 10 (3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de 1-metilpiperidin-4-ilo;
- (3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de 8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilo;
- (4-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;
- 15 (3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)(tiofen-2-il)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;
- bifenil-4-ilo (3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;
- 20 (3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)(naftalen-1-il)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;
- bifenil-3-ilo (3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;
- (3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)(piridin-2-il)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;
- 25 (3,5-difluorofenil)(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;
- (3,4,5-difluorofenil)(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-yl
- 30 (3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)(o-tolil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;
- (3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)(m-tolil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;
- (3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)(p-tolil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;
- 35 (4-difluorofenil)(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;
- (3-fluorofenil)(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;
- 40 (3-clorofenil)(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;
- (ciclohexil(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;
- ((3-(6-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)(tiofen-2-il)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;
- 45 ((3-(6-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)(tiofen-3-il)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;
- (3-(9-(2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenczo[d]tiazol-7-il)etilamino)noniloxi)fenil)(fenil)Metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;
- 50 (3-(4-(2-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)benciloxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;
- (3-(2-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;
- (3R)-3-((3-(6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)fenil)(fenil)metilcarbamoiloxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano;
- 55 (3-(3-(2-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)benciloxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo formiato ;
- (3R)-3-(((3-(4-(2-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)bencil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io;
- (3R)-3-(((3-clorofenil)(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io;
- 60 (3R)-3-(((3-bromo-5-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io;
- (2-cloro-3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;
- 65 ((2,6-difluoro-3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;

- ((2-bromo-5-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil) metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo; (fenil) (fenil)
- (3R)-3-(((2-cloro-3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil) metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io;
- 5 (3R)-3-(((2,6-difluoro-3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil) metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io;
- (3R)-3-(((2-bromo-5-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil) metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io;
- 10 (3R)-3-(((3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-4-metil)fenil) metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io;
- ((3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-4-metoxi)fenil) metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;
- ((3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-5-metoxi)fenil) metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;
- 15 (3R)-3-(((3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-4-metoxi)fenil) metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io;
- (3R)-3-(((3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-5-metoxi)fenil) metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io;
- 20 (3R)-3-(((5-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-[1,1'-bifenil]-3-il) metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io;
- (3-((9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-5-(tiofen-2-il)fenil) metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;
- (3R)-3-(((3-((4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butoxi)encil)oxi)fenil) metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io;
- 25 (3R)-3-(((3-((4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butoxi)encil)oxi)fenil) metil)carbamoil)oxi)-1-(2-fenoxietil)quinuclidin-1-io;
- (3R)-3-(((3-((5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentil)oxi)encil)oxi)fenil) metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io;
- 30 (3R)-3-(((3-((5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentil)oxi)encil)oxi)fenil) metil)carbamoil)oxi)-1-(2-fenoxietil)quinuclidin-1-io;
- (3-fluorofenil)(3-(6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi) fenil) metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;
- (3R)-3-(((3-((5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentil)oxi)fenil) metil)carbamoil)oxi)-1-(4-fenilbutil)quinuclidin-1-io;
- 35 (3-fluorofenil)(3-(3-(2-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)encil)oxi)fenil) metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;
- (3R)-3-(((3-fluorofenil)(3-((3-2-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)encil)oxi)fenil) metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io;
- (3R)-3-(((3-((4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)encil)oxi)fenil) metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io;
- 40 (3-((4-2-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)bifenil-3-il)metoxi)fenil) metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;
- ((3-((4-((4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil)carbamoil)encil)oxi)fenil) metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;
- 45 (3-((4-3-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)propil)carbamoil)encil)oxi)fenil) metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;
- (3R)-3-(((3-((4-((3-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)propil)carbamoil)encil)oxi)fenil) metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io;
- 50 4-4-((3-fenil)(((R)-quinuclidin-3-il)oxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de -(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo;
- 4-((3-fenil)(((R)-quinuclidin-3-il)oxi)carbonilamino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 5-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentilo ;
- 4-((3-fenil)(((R)-quinuclidin-3-il)oxi)carbonilamino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexilo;
- 55 4-((3-fenil)(((R)-quinuclidin-3-il)oxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 7-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)heptilo;
- 4-((3-fenil)(((R)-quinuclidin-3-il)oxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)encilo;
- 4-((3-fenil)(((R)-quinuclidin-3-il)oxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-2-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)fenilo;
- 60 4-((3-fenil)(((R)-quinuclidin-3-il)oxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)fenil
- 4-((3-fenil)(((R)-quinuclidin-3-il)oxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-2-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)encilo;
- 65 (3R)-3-(((3-((4-1-((4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butoxi)carbonil)ciclopropil)encil)oxi)fenil) metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io;

- (3-(2-(3'-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)bifenil-4-il)etoxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;  
 (3-(2-(3'-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)bifenil-4-il)etoxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;  
 5 2-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-ilo)carbonilamino)metil)fenoxi)acetato de 6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexilo;  
 ((3-((6-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;  
 ((3-((6-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;  
 10 (3R)-3-(((3-((6-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-fenilet)quinuclidin-1-io;  
 (3R)-3-(((3-((6-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-fenilet)quinuclidin-1-io;  
 15 4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-ilo)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo;  
 4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-ilo)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo;  
 20 2-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-ilo)carbonil)amino)metil)fenoxi)acetato de 5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentilo;  
 2-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-ilo)carbonil)amino)metil)fenoxi)acetato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo;  
 2-metil-2-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-ilo)carbonil)amino)metil)fenoxi)propanoato de 5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentilo;  
 25 2-metil-2-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-ilo)carbonil)amino)metil)fenoxi)propanoato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo;  
 2,2-dimetil-3-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-ilo)carbonil)amino)metil)fenoxi)propanoato de 5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentilo;  
 1-(2-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-ilo)carbonil)amino)metil)fenoxi)acetil)piperidin-4-carboxilato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo;  
 30 2-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-ilo)carbonil)amino)metil)fenoxi)acetato de 4-(2-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)encilo;  
 ((3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-4-metil)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;  
 35 ((3-bromo-5-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;  
 ((5-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;  
 ((2-bromo-3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;  
 40 ((3'-fluoro-5-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;  
 ((3-((3-(4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butoxi)encil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;  
 45 ((3-((3-((5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentil)oxi)encil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;  
 (3R)-3-(((ciclohexil(3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-fenilet)quinuclidin-1-io;  
 (3R)-3-(((3-((6-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)(tiofen-2-il)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-fenilet)quinuclidin-1-io;  
 50 (3R)-3-(((3-fluorofenil)(3-((6-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-fenilet)quinuclidin-1-io;  
 (3R)-3-(((3-((6-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)(tiofen-3-il)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-fenilet)quinuclidin-1-io;  
 55 (3R)-3-(((3-((4-((4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil)carbamoil)encil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-fenilet)quinuclidin-1-io;  
 (3R)-3-(((3-((7-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)heptil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-fenilet)quinuclidin-1-io;  
 (3R)-3-(((3-((7-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)heptil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(3-fenilpropil)quinuclidin-1-io;  
 60 (3R)-3-(((3-((5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-fenilet)quinuclidin-1-io;  
 1-(4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-ilo)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)fenil)ciclopentanocarboxilato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo;  
 65 1-(4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-ilo)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)fenil)ciclohexancarboxilato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo;



- 4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 2-((3-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)propil)amino)-2-oxoetil; 2-((3-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butoxi)-2-oxoetil);
- 5 4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 2-((5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentil)oxi)-2-oxoetil;
- 10 4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 2-(2-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etoxi)etil; 4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 2-(4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butoxi)etil; 4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 2-((5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentil)oxi)-2-oxoetil;
- 15 4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 2-(2-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etoxi)etil; 4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 2-(4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butoxi)etil; 4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 3-(2-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)encilo;
- 20 4-(2-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)benzoato de 3-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)propilo; 4-(2-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)etil)benzoato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo; 4-(5-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo;
- 25 4-((4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)metil)benzoato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo; 4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 2-(4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butoxi)etil;
- 30 4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(2-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)encilo; 4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 2-(2-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etoxi)etil;
- 35 2-cloro-4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo; 2-fluoro-4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 40 15. Uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para la manufactura de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de enfermedades broncoobstructivas o inflamatorias, preferiblemente asma o bronquitis crónica o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

- 45 16. Una combinación de un compuesto de fórmula I como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 con uno o más ingredientes activos seleccionados de las clases consistentes de corticosteroides, inhibidores de P38 MAP quinasa, inhibidores de IKK2, inhibidores de HNE, inhibidores de PDE4, moduladores de leucotrieno, NSAIDs y reguladores de moco.

17. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14 para ser administrada por inhalación, tales como polvos inhalables, aerosoles calibrados que contienen propelente o formulaciones inhalables libres de propelente.

- 50 18. Un dispositivo que comprende la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17, el cual puede ser un inhalador para polvo secos de dosis individual o múltiples, un inhalador para dosis calibradas y un nebulizador de niebla suave.