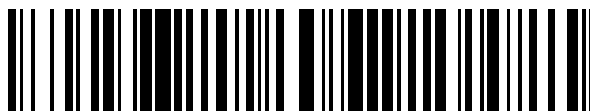


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 878**

51 Int. Cl.:

**C07D 453/02** (2006.01)

**A61K 31/439** (2006.01)

**A61P 11/06** (2006.01)

**A61P 31/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.12.2013 PCT/EP2013/075672**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.06.2014 WO14086927**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.12.2013 E 13814468 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2018 EP 2928890**

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

30 Prioridad:

**06.12.2012 EP 12195898**

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

**17.04.2018**

73 Titular/es:

**CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)  
Via Palermo, 26/A  
43100 Parma, IT**

72 Inventor/es:

**RANCATI, FABIO;  
LINNEY, IAN;  
KNIGHT, CHRIS y  
SCHMIDT, WOLFGANG**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 663 878 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 actividad antagonista del receptor muscarínico y actividad agonista del receptor beta-2 adrenérgico

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos que actúan como antagonistas del receptor muscarínico y agonistas del receptor beta2 adrenérgico, a procesos para su preparación, a composiciones que los comprenden, a usos terapéuticos y combinaciones con otros ingredientes farmacéuticos activos.

10

Antecedentes de la invención

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

15

Otra clase conocida de broncodilatadores consiste en antagonistas del receptor muscarínico (compuestos anticolinérgicos), como ipratropio y tiotropio. Estos compuestos también se administran típicamente por inhalación.

20

Las formulaciones inhaladas de agonistas beta-2 y antagonistas del receptor muscarínico son agentes valiosos para el tratamiento del asma y la EPOC, y ambas clases de agentes proporcionan alivio sintomático debido a su capacidad para relajar las vías respiratorias constreñidas. Las observaciones de que los efectos broncodilatadores de las dos clases de agentes eran aditivos, llevaron a estudios con combinaciones de los dos agentes. En 1975, se demostró que se podían lograr los efectos beneficiosos combinando dos ingredientes tales como fenoterol y bromuro de ipratropio en un solo aerosol. Esto provocó el desarrollo de combinaciones de dosis fija de bromuro de ipratropio, en primer lugar, con fenoterol (Berodual, introducido en 1980), y después con salbutamol (Combivent, introducido en 1994)

25

Más recientemente, la disponibilidad de antagonistas muscarínicos de acción prolongada y de agonistas beta2 de acción prolongada impulsó el desarrollo de combinaciones de estos agentes. Por ejemplo, WO 00/69468 describe composiciones medicamentosas 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 WO 2005/115467 describe una combinación que comprende un agonista de beta-2 y un antagonista de receptores muscarínicos M3 que es una sal de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano.

30

35

Un enfoque alternativo para el desarrollo de combinaciones de dosis fijas es la identificación de moléculas que combinan ambas actividades, la de antagonismo muscarínico y agonismo beta-2. De hecho, los compuestos que poseen actividad agonista del receptor beta-2 adrenérgico y actividad antagonista del receptor muscarínico son muy deseables ya que tales compuestos bifuncionales proporcionarían broncodilatación a través de dos mecanismos de acción independientes mientras que tienen una farmacocinética de molécula única.

40

Este tipo de compuestos se describió 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, WO 2011/048409 y la solicitud de patente en trámite WO 2012/168359.

45

Ahora se encontró que algunos derivados de carbamato particulares, además de poseer actividad agonista del receptor beta-2 adrenérgico y antagonista del receptor muscarínico, poseen una afinidad elevada por los receptores muscarínicos M3 y una actividad broncodilatadora de larga duración.

50

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a compuestos que actúan como antagonistas del receptor muscarínico y agonistas del receptor beta2 adrenérgico, a procesos para su preparación, a composiciones que los comprenden, a usos terapéuticos y combinaciones con otros ingredientes activos farmacéuticos entre los que se encuentran, por ejemplo, los que se usan actualmente en el tratamiento de trastornos respiratorios, entre los que se incluyen agonistas beta2, agentes antimuscarínicos, inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógenos (P38 MAP quinasa), inhibidores de la subunidad beta del factor nuclear kappa-B quinasa (IKK2), inhibidores de la elastasa neutrofílica humana (HNE), inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), moduladores del leucotrieno, agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE), agentes antitusivos, reguladores del moco, mucolíticos, moduladores expectorantes/mucocinéticos, mucolíticos peptídicos, antibióticos, inhibidores de JAK, inhibidores de SYK, inhibidores de PI3Kdelta o PI3Kgamma, corticosteroides y antagonistas de M3/inhibidores de PDE4 (MAPI).

55

60

Descripción detallada de la invención

65

En particular, la invención se refiere a los compuestos que se mencionan a continuación y a las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Siempre que estén presentes grupos básicos de amino o amonio cuaternario en los compuestos de la invención, pueden estar presentes los aniones fisiológicamente aceptables, seleccionados entre cloruro, bromuro, yoduro, trifluoroacetato, formiato, sulfato, fosfato, metanosulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato, p-toluenosulfonato, pamoato y naftaleno disulfonato. Igualmente, en presencia de grupos ácidos como los grupos COOH, también pueden estar presentes sales de cationes fisiológicas correspondientes, por ejemplo, incluyendo iones de metales alcalinos o alcalinos-térreos.

La presente invención proporciona, además, composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención solos o en combinación con o en mezcla con uno o más portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también proporciona el uso de compuestos de la invención para preparar un medicamento.

En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de los compuestos de la invención para la prevención y/o tratamiento de cualquier enfermedad bronco-obstrucciona o inflamatoria, preferentemente asma o bronquitis crónica o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de los compuestos de la invención para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de cualquier enfermedad bronco-obstrucciona o inflamatoria, preferentemente asma o bronquitis crónica o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

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

Las composiciones inhalables incluyen polvos inhalables, aerosoles dosificadores que contienen propulsores o formulaciones inhalables sin propulsores.

La invención se dirige además a un dispositivo que puede ser un inhalador de polvo seco de dosis única o múltiples dosis, un inhalador de dosis medida y un nebulizador de niebla suave que comprende los compuestos de la invención.

La invención también se dirige a un kit que comprende las composiciones farmacéuticas de compuestos de la invención 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 de polvo de dosis única o de múltiples dosis, un inhalador de dosis medida y un nebulizador de niebla suave que comprende los compuestos de la invención.

La presente invención proporciona los compuestos que se informan a continuación:

Comp.	Nombre químico
1	4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil 1-(4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoil)piperidina-4-carboxilato
2	(S)-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil 2-(4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzamido)propanoato
3	(S)-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil 3-metil-2-(4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzamido)butanoato
4	(S)-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil 4-metil-2-(4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzamido)pentanoato
5	4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil 2-metil-2-(4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzamido)propanoato
6	(S)-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil 3-ciclohexil-2-(4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzamido)propanoato
7	(R)-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil 4-metil-2-(4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzamido)pentanoato
8	(S)-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil 3-(4-metoxifenil)-2-(4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzamido)propanoato

9	4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil 2-(4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoksi)metil)benzamido)acetato
5	10 2-(N-etil-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)benzamido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)-fenoksi)metil)benzoato
10	11 2-(4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-N-metilbenzamido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)-fenoksi)metil)benzoato
15	12 2-(N-bencil-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)benzamido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoksi)-metil)benzoato
20	13 2-(4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-N-isopropilbenzamido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoksi)-metil)benzoato
25	14 2-(N-ciclohexil-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)benzamido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)-fenoksi)metil)benzoato
30	15 2-(N-(4-clorobencil)-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)benzamido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)-fenoksi)metil)benzoato
35	16 2-(3-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-N-metilbenzamido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)-fenoksi)metil)benzoato
40	17 2-(4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)benzamido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoksi)-metil)benzoato
45	18 2-(4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-3-metoxibenzamido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)-fenoksi)metil)benzoato
50	19 2-(6-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)nicotinamido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoksi)-metil)benzoato
55	20 2-(5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)furan-2-carboxamido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)-fenoksi)metil)benzoato
60	21 2-(5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)tiofeno-2-carboxamido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoksi)-metil)benzoato
65	22 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil 2-metoxi-4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoksi)metil)benzoato
	23 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoksi)metil)-2-(trifluorometil)benzoato
	24 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil 3-fluoro-5-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoksi)metil)benzoato
	25 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil 3-cloro-5-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoksi)metil)benzoato
	26 2-(N-(3-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)propil)acetamido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoksi)-metil)benzoato
	27 2-(N-(3-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)propil)benzamido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoksi)-metil)benzoato

5	28	2-(N-(3-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)propil)fenilsulfonamido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)-metil)benzoato
10	29	3-(N-(3-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino) propil) benzamido)propil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato
15	30	3-(N-(3-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino) propil) ciclohexanocarboxamido)propil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)-metil)benzoato
20	31	3-(N-(3-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino) propil) fenilsulfonamido)propil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)-metil)benzoato
25	32	3-(N-(3-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)propil)-2-fenilacetamido)propil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)-metil)benzoato
30	33	Trans-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)-ciclohexanocarboxilato
35	34	2-(3-(4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)fenil)-1-metilureido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)-fenoxi)metil)benzoato
40	35	2-(3-(4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)fenil)ureido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)-metil)benzoato
45	36	2-(3-(4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)fenil)-1-fenilureido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)-metil)benzoato
50	37	2-(1-etil-3-(4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)fenil)ureido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)-fenoxi)metil)benzoato
55	38	2-(3-(4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)fenil)-1-isopropilureido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)-metil)benzoato
60	39	2-(1-ciclohexil-3-(4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)fenil)ureido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)-fenoxi)metil)benzoato
65	40	2-(1-bencil-3-(4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)fenil)ureido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)-fenoxi)metil)benzoato
	41	2-(1-(4-Fluorobencil)-3-(4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)fenil)ureido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)-fenoxi)metil)benzoato
	42	2-((4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)fenil)(metil)amino)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)-metil)benzoato
	43	1-(4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)fenil)piperidin-4-il 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)-metil)benzoato
	44	(1-(4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)fenil)piperidin-4-il)metil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)-fenoxi)metil)benzoato
	45	2-(4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-N-metilfenilsulfonamido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)-fenoxi)metil)benzoato

46	2-(4-(4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)encil)piperazin-1-il)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)-fenoxi)metil)benzoato
47	2-((4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)encil) (metil)amino)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato

5

10

y sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de estos.

15

La presente invención proporciona, además, composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, como tal o como sal farmacéuticamente aceptable, y uno o más portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

20

Los compuestos de la invención se pueden administrar como único agente activo o en combinación con otros ingredientes farmacéuticos activos, incluyendo los usados actualmente en el tratamiento de trastornos respiratorios, por ejemplo, agonistas beta2, agentes antimuscarínicos, inhibidores de proteína quinasas activadas por mitógeno (P38 MAP quinasa), inhibidores de la subunidad beta del factor nuclear kappa-B quinasa (IKK2), inhibidores de la elastasa neutrofílica humana (HNE), inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), moduladores del leucotrieno, agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE), agentes antitusivos, reguladores del moco, mucolíticos, moduladores expectorantes/mucocinéticos, mucolíticos peptídicos, antibióticos, inhibidores de JAK, inhibidores de SYK, inhibidores de PI3Kdelta o PI3Kgamma, corticosteroides y antagonistas de M3/inhibidores de PDE4 (MAPI).

25

30

La presente invención también proporciona combinaciones de un compuesto de la invención, como tal o como una sal farmacéuticamente aceptable, con un corticosteroide seleccionado del grupo que consiste en dexametasona, fluticasona, furoato de fluticasona, propionato de fluticasona, prednisolona, betametasona, budesonida, mometasona, mometasona furoato, acetónido de triamcinolona, ciclesonida, TPI-1020, beclometasona, dipropionato de beclometasona, prednisona, deflazacort, hidrocortisona, QAE-397 y flunisolida.

35

La presente invención proporciona además combinaciones de un compuesto de la invención, como tal o como una sal farmacéuticamente aceptable, con un agonista beta $\beta$ 2 seleccionado del grupo que consiste en carmoterol, GSK-642444, indacaterol, milveterol, arformoterol, tartrato de arformoterol, formoterol, fumarato de formoterol, salmeterol, xinafoato de salmeterol, salbutamol, albuterol, levalbuterol, terbutalina, indacaterol (QAB-149), AZD-3199, BI-1744-CL, LAS-100977, GSK159797, GSK59790, GSK159802, GSK642444, GSK678007, GSK96108, bambuterol, isoproterenol, procateterol, clembuterol, reproterol, fenoterol, bitolterol, brodxatelor y ASF-1020 y sus sales.

40

La presente invención proporciona, además, combinaciones de un compuesto de la invención, como tal o como una sal farmacéuticamente aceptable, con un agente antimuscarínico seleccionado del grupo que consiste en aclidinio, tiotropio, bromuro de tiotropio (Spiriva(R)), ipratropio, bromuro de ipratropio, trospio, glicopirrolato, NVA237, LAS34273, GSK656398, GSK233705, GSK57319, LAS35201, QAT370 y sales de oxitropio.

45

La presente invención proporciona, además, combinaciones de un compuesto de la invención como tal o como una sal farmacéuticamente aceptable, con un inhibidor de PDE4 seleccionado del grupo que consiste en AN-2728, AN-2898, CBS-3595, apremilast, ELB-353, KF-66490, K-34, LAS-37779, IBFB-211913, AWD-12-281, cipamfilina, cilomilast, roflumilast, BAY19-8004 y SCH-351591, AN-6415, indus-82010, TPI-PD3, ELB-353, CC-11050, GSK-256066, oglemilast, OX-914, tetomilast, MEM-1414 y RPL-554.

50

La presente invención proporciona, además, combinaciones de un compuesto de la invención, como tal o como sal farmacéuticamente aceptable, con un inhibidor de MAP quinasa P38 seleccionado del grupo que consiste en semapimod, talmapimod, pirfenidona, PH-797804, GSK-725, GSK856553, GSK681323, minocina y losmapimod y sales de los mismos.

55

En una modalidad preferida, la presente invención proporciona combinaciones de un compuesto de la invención con un inhibidor de IKK2.

60

La invención proporciona, además, combinaciones de un compuesto de la invención con un inhibidor de HNE seleccionado del grupo que consiste en AAT, ADC-7828, aeriva, TAPI, AE-3763, KRP-109, AX-9657, POL-6014, AER-002, AGTC-0106, respriva, AZD-9668, zemaira, AAT IV, PGX-100, elafin, SPHD-400, prolantina C y prolantina inhalada.

65

La presente invención proporciona además combinaciones de un compuesto de la invención con un modulador de leucotrieno seleccionado del grupo que consiste en montelukast, zafirlukast y pranlukast.

La invención proporciona, además, combinaciones de un compuesto de la invención como tal o como sal farmacéuticamente aceptable, con un AINE seleccionado del grupo que consiste en ibuprofeno y ketoprofeno.

- 5 La invención proporciona, además, combinaciones de un compuesto de la invención como tal o como sal farmacéuticamente aceptable, con un agente antitusivo, seleccionado del grupo que consiste en codeína y dexamorfan.
- 10 La invención proporciona, además, combinaciones de un compuesto de la invención como tal o como sal farmacéuticamente aceptable, con un mucolítico, seleccionado del grupo que consiste en N acetil cisteína y fudosteína.
- 15 La invención proporciona, además, combinaciones de un compuesto de la invención, como tal o como sal farmacéuticamente aceptable, con un modulador expectorante/mucocinético, seleccionado del grupo que consiste en ambroxol, soluciones hipertónicas (por ejemplo, solución salina o manitol) y tensioactivo.
- 20 La invención proporciona, además, combinaciones de un compuesto de la invención, como tal o como una sal farmacéuticamente aceptable, con un péptido mucolítico, seleccionado del grupo que consiste en desoxirribonucleasa I humana recombinante (dornasa-alfa y DNasarh) y helicidadina.
- 25 La invención proporciona, además, combinaciones de un compuesto de la invención, como tal o como una sal farmacéuticamente aceptable, con un antibiótico, seleccionado del grupo que consiste en azitromicina, tobramicina y aztreonam.
- 30 La invención proporciona, además, combinaciones de un compuesto de la invención como tal o como una sal farmacéuticamente aceptable, con un regulador de moco seleccionado del grupo que consiste en INS-37217, diquafosol, sibenadet, CS-003, talnetant, DNK-333, MSI-1956 y gefitinib.
- 35 La invención proporciona, además, combinaciones de un compuesto de la invención como tal o como sal farmacéuticamente aceptable, con un inhibidor de JAK, seleccionado del grupo que consiste en CP-690550 y GLPG0634.
- 40 La invención proporciona, además, combinaciones de un compuesto de la invención como tal o como sal farmacéuticamente aceptable, con un inhibidor SYK seleccionado del grupo que consiste en R406, R343 y PRT062607.
- 45 Los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales como se describe en los Ejemplos o usando otra información fácilmente disponible para los expertos en la técnica. Aunque una modalidad particular de la presente invención puede mostrarse o describirse en este documento, los expertos en la técnica reconocerán que todas las modalidades o aspectos de la presente invención se pueden preparar usando los métodos descritos en la presente descripción o mediante el uso de otros métodos, reactivos y materiales de partida conocidos a los expertos en la técnica. También se apreciará que cuando se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.), también se pueden usar otras condiciones de proceso a menos que se indique lo contrario. Si bien las condiciones de reacción óptimas pueden variar dependiendo de los reactivos o disolventes particulares usados, tales condiciones pueden determinarse fácilmente por un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización de rutina.
- 50 Los métodos de LCMS A, B y C, usados para la caracterización de los compuestos de la presente invención, se describen a continuación:
- Método A (10cm\_ESCI\_FORMIC)
- Configuración de HPLC
- 55 Solventes: – Acetonitrilo (grado UV lejano) con con ácido fórmico al 0,1% (V/V) Agua (alta pureza mediante la unidad PureLab Option) con ácido fórmico al 0,1%
- Columna: – Phenomenex Luna 5µ C18 (2), 100 x 4,6mm. (cartucho Plus guard)
- Régimen de flujo: – 2ml/min
- 60 Gradiente: – A: Agua / fórmico B: MeCN/fórmico
- 65

## ES 2 663 878 T3

	Tiempo	A%	B%
5	0,00	95	5
	3,50	5	95
	5,50	5	95
10	5,60	95	5
	6,50	95	5

Inyecciones típicas 2–7ul (concentración ~ 0,2 –1mg/ml). Detección de UV a través de HP o Waters DAD

15	Rango de inicio (nm)	210	Rango final (nm)	400	Intervalo de rango (nm)	4,0
----	----------------------	-----	------------------	-----	-------------------------	-----

Otros rastros de longitud de onda se extraen de los datos de DAD.

Detección ELS opcional usando Polymer Labs ELS–1000.

20 Detección de MS: Micromass ZQ, LC–MS de cuadrupolo simple o Quattro Micro LC–MS–MS.

El divisor de flujo da aproximadamente 300ul/min a la especificación de masa

Rango de escaneo para datos MS (m/z)

25	Inicio (m/z)	100
	Fin (m/z)	650 o 1500 cuando sea necesario
	Con conmutación + ve / –ve	

30 La ionización es rutinariamente ICES una opción que proporciona datos ESI y APCI de una sola corrida.

Los voltajes y temperaturas típicos de ESI son:

35	Fuente 120–150C	capilar 3,5KV	cono 25V
----	-----------------	---------------	----------

Los voltajes y temperaturas típicos de ESI son:

40	Fuente 140–160C	corona 17uA	cono 25V
----	-----------------	-------------	----------

Método B (Condiciones de HPLC – 15cm\_Formic\_Ascentis\_HPLC\_CH3CN)

Configuración de HPLC

45

Solventes: – Acetonitrilo (grado UV lejano) con con ácido fórmico al 0,1% (V/V) Agua (alta pureza mediante la unidad Ultra PureLab) con ácido fórmico al 0,1%

Columna: – Supelco, Ascentis(R) Express C18 o Hichrom Halo C18, 2,7µm C18, 150 x 4,6mm.

Régimen de flujo: – 1ml/min

50

Gradiente: – A: Agua / fórmico B: MeCN/fórmico

	Tiempo	A%	B%
55	0,00	96	4
	3,00	96	4
	9,00	0	100
60	13,6	0	100
	13,7	96	4
	15	96	4

65

Inyecciones típicas 0,2–10ul

Presión máxima que establece 400 bar.



## ES 2 663 878 T3

Instrumento: Agilent 1100, Bomba binaria, Muestreador Agilent y detector DAD Agilent Detección con matriz de diodos: (300nm, Ancho de banda 200nm; Ref. 450nm, Ancho de banda 100nm).

Método C (Condiciones de HPLC – 10cm\_Formic\_ACE–AR\_HPLC\_CH3CN)

5

Configuración de HPLC

Solventes: – Acetonitrilo (grado UV lejano) con con ácido fórmico al 0,1% (V/V) Agua (alta pureza mediante la unidad Ultra PureLab) con ácido fórmico al 0,1%

10 Columna: – Columna de modo mixto Hichrom ACE 3 C18–AR 100x4,6mm

Régimen de flujo: – 1ml/min

Gradiente: – A: Agua / fórmico B: MeCN/fórmico

15

Tiempo	A%	B%
0,00	98	2
3,00	98	2
12,00	0	100
15,4	0	100
15,5	98	2
17	98	2

20

25

Inyecciones típicas 0,2–10ul

Presión máxima que establece 400 bar.

Instrumento Agilent 1100, Bomba binaria, Muestreador Agilent y detector DAD Agilent Detección con matriz de diodos: (300nm, Ancho de banda 200nm; Ref. 450nm, Ancho de banda 100nm)

30

Método D (Condiciones de HPLC – 25cm\_Acidic\_Prodigy\_HPLC)

Configuración de HPLC

35

Solventes: – Acetonitrilo (grado UV lejano) con con ácido fórmico al 0,1% Agua (alta pureza mediante la unidad PureLab Option) con ácido fórmico al 0,1%

Columna: – Phenominex Prodigy 5µm ODS 3, 250 x 4,6mm.

Régimen de flujo: – 1ml/min

Gradiente: – A: Agua / fórmico B: MeCN/fórmico

40

Tiempo	A%	B%
0,00	95,5	4,5
1,0	95,5	4,5
22	0	100
23	0	100
25	95,5	4,5
30	95,5	4,5

45

50

Inyecciones típicas 2–7ul

55

Instrumento: Agilent 1100, Bomba binaria, Muestreador Agilent y detector DAD Agilent

La invención proporciona, además, composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención en mezcla con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, los descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII Ed., Mack Pub., N.Y., U.S.A.

60

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

65

Diversas formas de dosificación orales sólidas se pueden utilizar para administrar compuestos de la invención incluyendo formas sólidas tales como tabletas, cápsulas de gel, cápsulas, comprimidos oblongos, gránulos, pastillas y polvos a granel. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o combinados con varios

portadores farmacéuticamente aceptables, diluyentes (como sacarosa, manitol, lactosa, almidones) y excipientes conocidos que incluyen agentes de suspensión, solubilizantes, agentes tamponantes, aglutinantes, disgregantes, conservantes, colorantes, saborizantes, lubricantes y similares. Las cápsulas de liberación en el tiempo, tabletas y geles también son ventajosas para la administración de los compuestos de la presente invención.

5

También se pueden usar diversas formas de dosificación líquidas orales para administrar compuestos de la invención, que incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires acuosos y no acuosos. Tales formas de dosificación pueden contener además diluyentes inertes adecuados conocidos tales como agua y excipientes adecuados conocidos tales como conservantes, agentes humectantes, edulcorantes, saborizantes, así como también

10

agentes para para emulsionar y/o suspender los compuestos de la invención. Los compuestos de la presente invención pueden inyectarse, por ejemplo, por vía intravenosa, en forma de una solución estéril isotónica. Otras preparaciones también son posibles.

15

Los supositorios para administración rectal de los compuestos de la invención se pueden preparar mediante la mezcla del compuesto con un excipiente adecuado tal como manteca de cacao, salicilatos y polietilenglicoles.

Las formulaciones para administración vaginal pueden estar en forma de crema, gel, pasta, espuma o fórmula en aerosol que contienen, además del ingrediente activo, tales como vehículos adecuados, también son conocidos.

20

Para la administración tópica, la composición farmacéutica puede estar en la forma de cremas, ungüentos, linimentos, lociones, emulsiones, suspensiones, geles, soluciones, pastas, polvos, aerosoles, y gotas adecuadas para la administración a la piel, ojo, oído o nariz. La administración tópica también puede implicar la administración transdérmica a través de medios tales como parches transdérmicos.

25

Para el tratamiento de las enfermedades del tracto respiratorio, los compuestos según la invención se administran preferentemente por inhalación.

Las composiciones inhalables incluyen polvos inhalables, aerosoles dosificadores que contienen propulsores o formulaciones inhalables sin propulsores.

30

Para la administración como un polvo seco, se pueden usar los inhaladores de una o de múltiples dosis conocidos de la técnica anterior. En ese caso el polvo puede rellenarse en cápsulas de gelatina, de plástico o de otras cápsulas, cartuchos o envases de burbuja o en un reservorio.

35

Un diluyente o portador, generalmente no tóxico y químicamente inerte para los compuestos de la invención, por ejemplo, lactosa o cualquier otro aditivo adecuado para mejorar la fracción respirable puede ser añadido a los compuestos en polvo de la invención.

40

Los aerosoles de inhalación que contienen gas propelente tal como hidrofluoroalcanos pueden contener los compuestos de la invención ya sea en solución o en forma dispersa. Las formulaciones impulsadas por propulsores también pueden contener otros ingredientes tales como codisolventes, estabilizantes y opcionalmente otros excipientes.

Las formulaciones inhalables sin propulsores 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 entregados por nebulizadores de chorro o ultrasónicos conocidos de la técnica anterior o por nebulizadores de niebla suave tales como como RespiMat®.

45

Los compuestos de la invención pueden administrarse como un solo agente activo o en combinación con otros ingredientes farmacéuticos activos que incluyen los que se usan comúnmente en el tratamiento de trastornos respiratorios, por ejemplo, corticosteroides, inhibidores de la P38 MAP quinasa, IKK2, inhibidores de HNE, inhibidor de PDE4, moduladores de leucotrienos, AINE y reguladores de moco.

50

Las dosificaciones de los compuestos de la invención dependen de una variedad de factores que incluyen la enfermedad particular a tratar, la gravedad de los síntomas, la vía de administración, la frecuencia del intervalo de dosificación, el compuesto particular utilizado, la eficacia, perfil toxicológico, y perfil farmacocinético del compuesto.

55

Ventajosamente, los compuestos de la invención pueden administrarse, por ejemplo, a una dosificación comprendida entre 0,001 y 1000 mg/día, preferentemente entre 0,1 y 500 mg/día.

60

Cuando los compuestos de la invención se administran por la vía de la inhalación, estos se dan preferentemente en una dosificación comprendida entre 0,001 y 500 mg/día, preferentemente entre 0,1 y 200 mg/día.

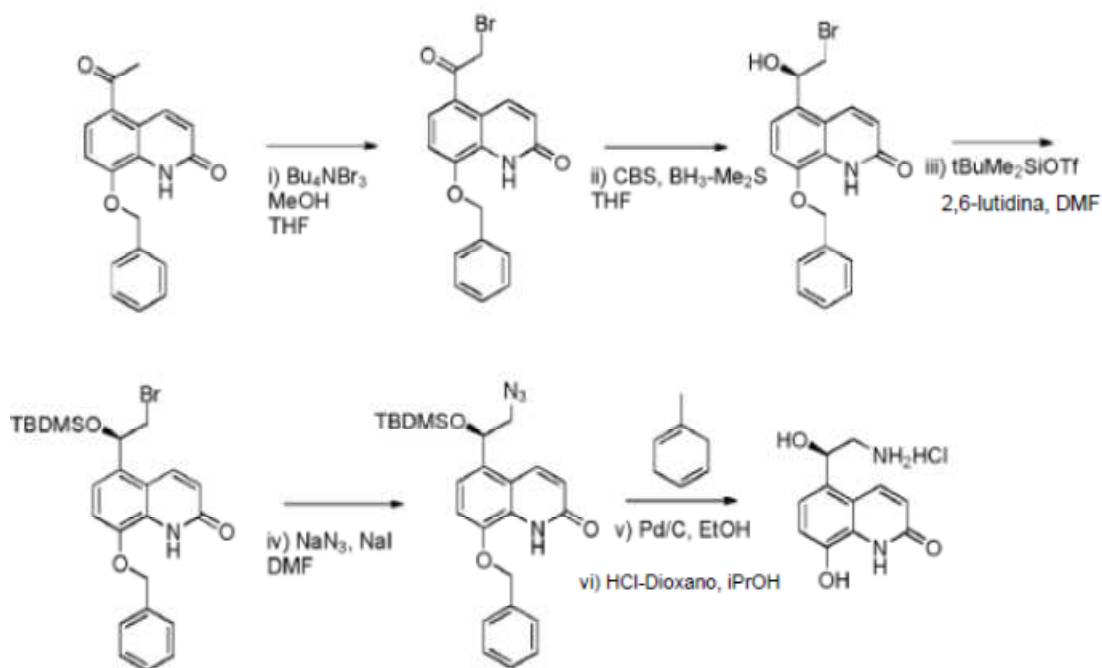
Los compuestos de la invención pueden administrarse para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades bronco-obstructivas o inflamatorias, tales como asma, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hiperreactividad bronquial, tos, enfisema o rinitis; trastornos urológicos tales como incontinencia urinaria, polaquiuria, cistospasmo, cistitis crónica y vejiga hiperactiva (VH); trastornos gastrointestinales tales como síndrome del intestino, colitis espástica, diverticulitis, ulceración péptica, motilidad gastrointestinal o secreción de ácido gástrico; boca seca;

65

midriasis, taquicardia; intervenciones oftálmicas trastornos cardiovasculares tales como bradicardia sinusal inducida vagalmente.

La presente invención se describirá ahora adicionalmente por medio de los siguientes ejemplos.

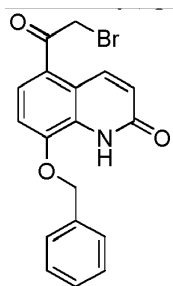
Los compuestos intermedios para la síntesis de los compuestos de la invención se obtuvieron a través de las preparaciones que se describen a continuación.



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



Etapas 1; 8-(Benciloxi)-5-(2-bromoacetil)quinolin-2(1H)-ona

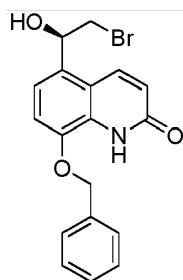


Una suspensión de 5-acetil-8-(benciloxi)quinolin-2(1H)-ona (19,4 g, 66,4 mmol) en THF anhidro (240 ml) y metanol anhidro (165 ml) se añadió con una solución de tribromuro de *tetra-n*-butilamonio (54,5 g, 113,0 mmol) en THF anhidro (130 ml) gota a gota durante 1,5 horas. La solución resultante se agitó a TA durante la noche antes de concentrar a presión reducida sin calentamiento. El residuo se redisolvió en metanol (200 ml). Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (390 ml) con enfriamiento con hielo. La suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó

con agua y se secó al aire al vacío. El sólido se suspendió en DCM y metanol (1:1 v/v, 100 ml) durante 90 minutos. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al aire para proporcionar el compuesto del título (18,0 g, 73%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 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)

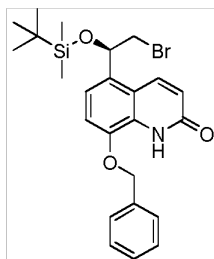
Etapa 2; (*R*)-8-(benciloxi)-5-(2-bromo-1-hidroxietil)quinolin-2(1*H*)-ona



8-(Benciloxi)-5-(2-bromoacetil)quinolin-2(1*H*)-ona (26,0 g, 69,9 mmol) y (*R*)-3,3-difenil-1-metiltetrahydro-3*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3,2]oxazaborolano (21,3 g, 76,8 mmol) formaron un azeotropo con tolueno (x 3) y después se suspendieron en THF anhidro (400 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se enfrió a -20 °C (temperatura externa) y se añadió una solución compleja de sulfuro de dimetilo de borano (45,4 ml, 90,8 mmol, solución 2,0 M en THF) mediante una bomba de jeringa durante 3 horas. Después de la adición completa, la mezcla de reacción se agitó durante una hora antes de inactivar con metanol (25 ml). La reacción se calentó a TA durante 20 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se suspendió en ácido clorhídrico acuoso (500 ml, solución 1 M) y se agitó a TA durante 18 horas. Después de este tiempo, el sólido se recogió por filtración y se lavó con agua (3 x 100 ml). El sólido se disolvió parcialmente en acetato de etilo y se sometió a reflujo durante 2 horas. El sólido restante se eliminó por filtración en caliente y el filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título. El sólido recogido del acetato de etilo caliente se disolvió de nuevo parcialmente en acetato de etilo y se sometió a reflujo durante 2 horas, después se filtró para dar un filtrado que contenía el producto puro. Este proceso se repitió cuatro veces más. El sólido combinado se recrystalizó en acetato de etilo y éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (20,0 g, 76%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 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).

Etapa 3; (*R*)-8-(benciloxi)-5-(2-bromo-1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)quinolin-2(1*H*)-ona



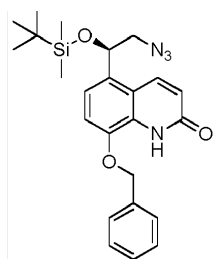
2,6-Lutidina (6,9 ml, 59,5 mmol) se añadió a una solución de (*R*)-8-(benciloxi)-5-(2-bromo-1-hidroxietil)quinolin-2(1*H*)-ona (10,1 g, 27,0 mmol) en DCM (100 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos y después se añadió *tert*-trifluorometanosulfonato de butildimetilsililo (13,0 ml, 56,8 mmol) gota a gota durante 15 minutos. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos, seguido de TA durante la noche. Después de este tiempo, la reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con DCM (x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron a presión reducida. *iso*-hexano (500 ml) se añadió al material crudo y el sólido resultante se recogió por filtración. El sólido se recrystalizó en acetato de etilo y éter de petróleo (40:60) para proporcionar el compuesto del título (11,3 g, 85%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 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).

Etapa 4; (*R*)-5-(2-Azido-1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-8-(benciloxi)quinolin-2(1*H*)-ona

5

10



15

20

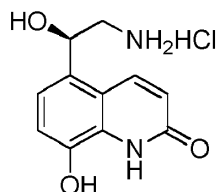
(*R*)-8-(Benciloxi)-5-(2-bromo-1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)quinolin-2(1*H*)-ona (10,0 g, 20,5 mmol) se disolvió in dimetil formamida (180 ml) y agua (20 ml). Se añadieron yoduro sódico (3,39 g, 22,6 mmol) y azida sódica (1,47 g, 22,6 mmol) secuencialmente. La mezcla de reacción se agitó a TA hasta que todo el sólido estaba en solución. La solución se calentó a 80 °C durante 40 horas, luego se enfrió a TA y se diluyó con acetato de etilo (300 ml). La mezcla se lavó con agua, salmuera (x 2) y el extracto orgánico se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se trituró con *iso*-hexano para proporcionar el compuesto deseado (8,16 g, 88%). El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 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).

25

Etapas 5; Clorhidrato de (*R*)-5-(2-Amino-1-hidroxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona

30



35

Una solución de (*R*)-5-(2-azido-1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-8-(benciloxi)quinolin-2(1*H*)-ona (4,50 g, 10,0 mmol) en etanol (50 ml) se añadió con 10% de paladio sobre carbón vegetal (4,50 g) seguido de 1-metil-1,4-ciclohexadieno (11,0 ml, 97,9 mmol). La reacción se calentó a 60 °C (CUIDADO- POSIBLE EXOTERMIA) y después se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se filtró a través de una almohadilla de celite. La torta del filtro se lavó con más etanol y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se evaporó de *iso*-propanol (x 2) y se disolvió en *iso*-propanol (30 ml). Se añadió HCl-dioxano (4 M, 50 ml, 200 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 horas. La suspensión resultante se filtró, la torta del filtro se lavó con éter y el sólido se secó al vacío en presencia de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> para proporcionar el compuesto del título (1,65 g, 62%).

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD): δ 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).

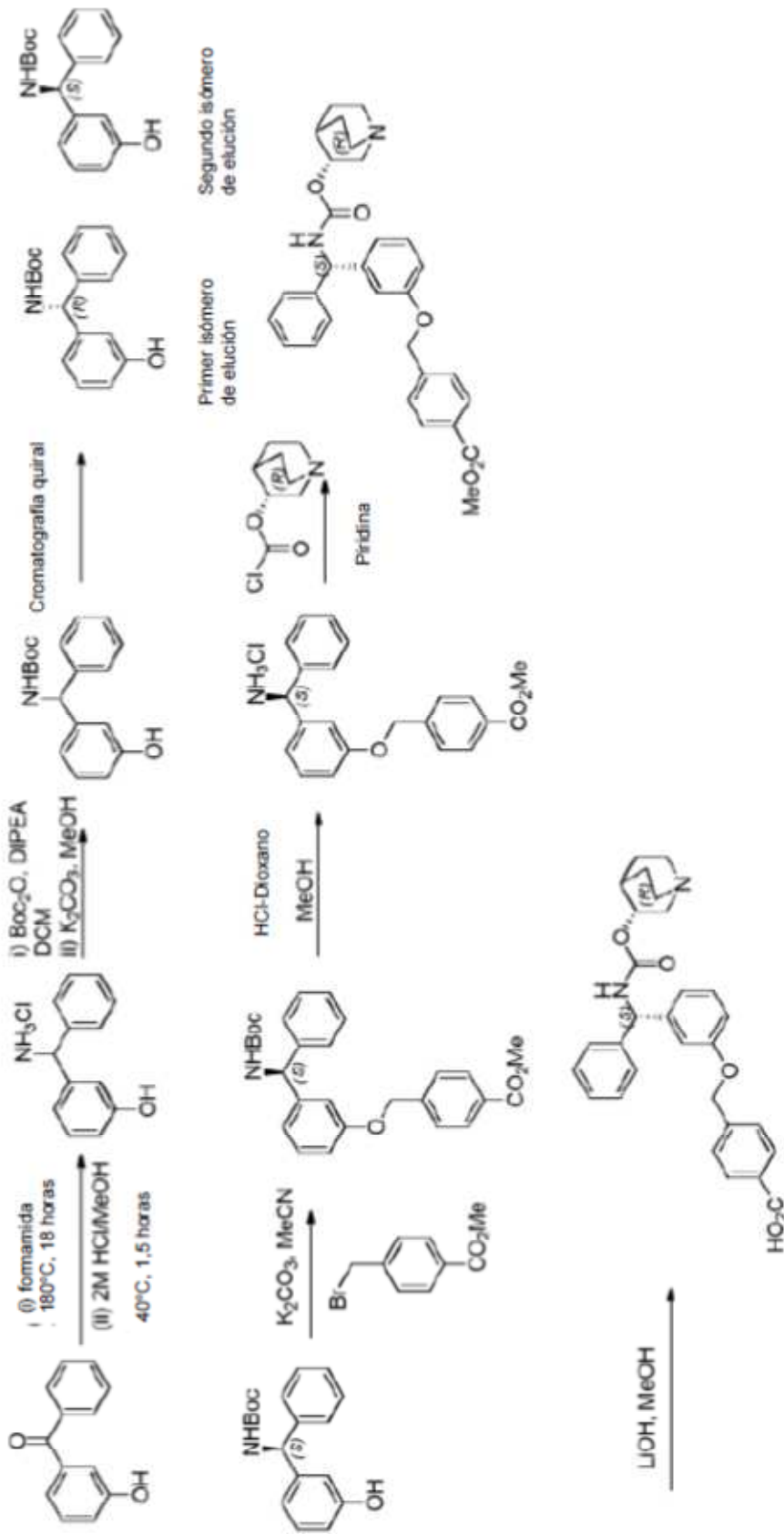
45

Síntesis de los Compuestos 1 a 9

50

55

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



5

10

15

20

25

30

35

40

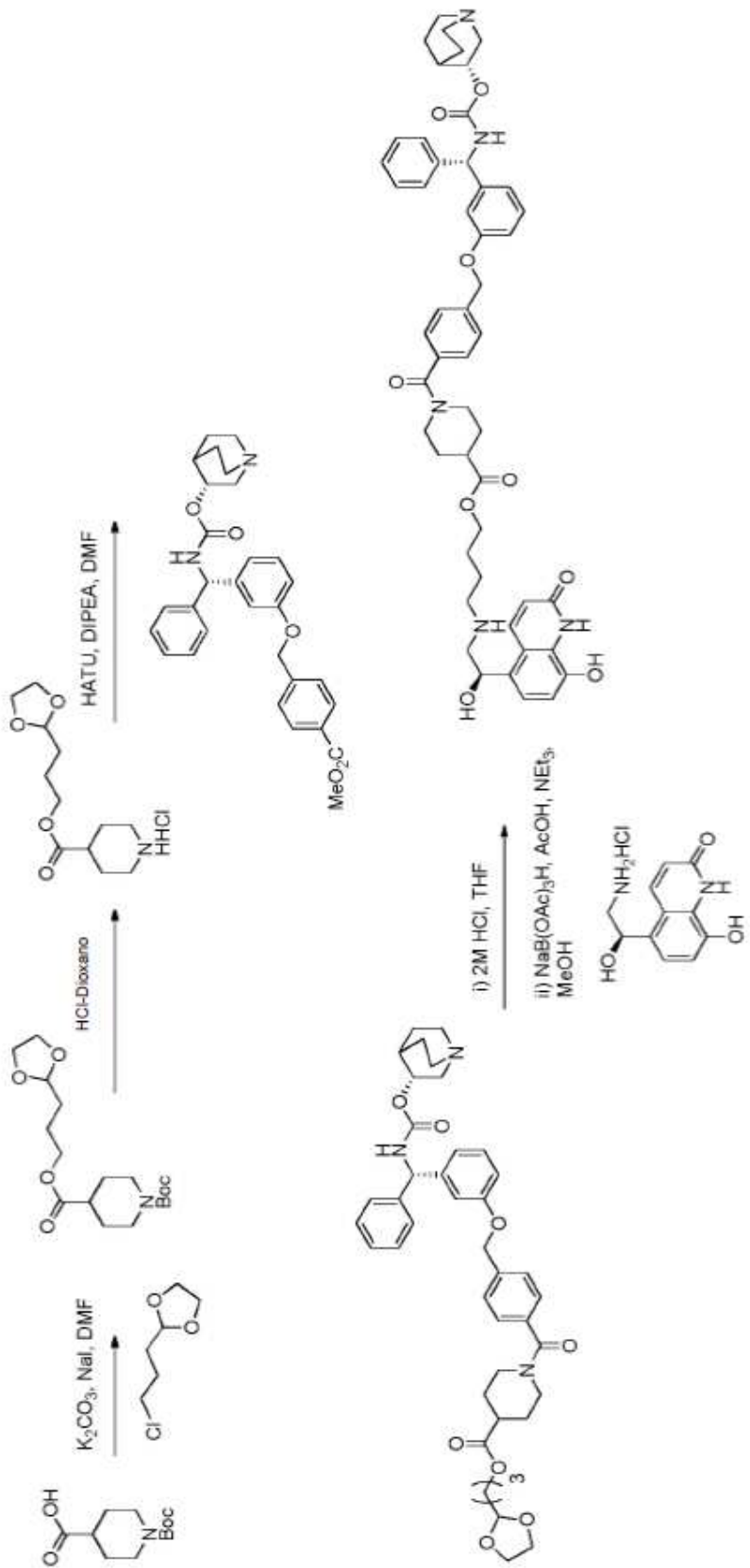
45

50

55

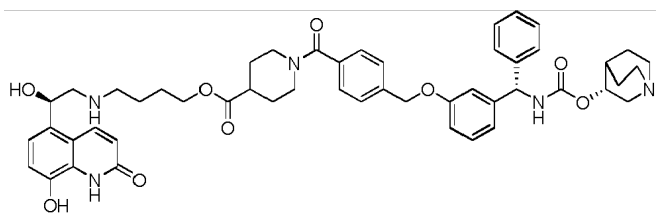
60

65

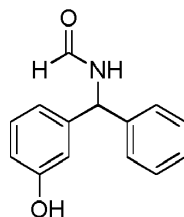


## Ejemplo 1:

4-(((*R*)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)-butil 1-(4-((3-((*S*)-fenil(((*R*)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)-fenoxi)metil)benzoil)piperidina-4-carboxilato (Compuesto 1)



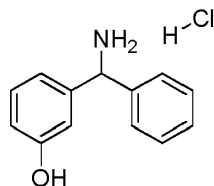
Eta 1; *N*-((3-Hidroxifenil)(fenil)metil)formamida



3-Hidroxibenzofenona (25 g, 126,1 mmol) en formamida (130 ml, 3,3 mmol) se calentó a 180 °C por 18 horas. La reacción se dejó enfriar ligeramente y luego se vertió en agua enfriada con hielo, se agitó durante 30 minutos, se filtró y se lavó con agua. El sólido se agitó en agua (60 ml) y etanol (60 ml) y se calentó a 50 °C durante 1 hora, luego se dejó enfriar. El sólido se filtró y se lavó con agua para dar el compuesto del título como un sólido marrón (33,94 g, 118%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,39–7,2 (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).

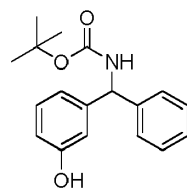
Eta 2; Clorhidrato de 3-(Amino(fenil)metil)fenol



El metanol (125 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de acetilo (17,8 ml) gota a gota para dar una solución de cloruro de hidrógeno metanólico 2 M. *N*-((3-hidroxifenil)(fenil)metil)formamida se agitó a 40 °C durante 1,5 horas con la solución de cloruro de hidrógeno metanólico 2 M. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se volvió a disolver en metanol y el solvente se eliminó a presión reducida. Este proceso se repitió tres veces para dar el compuesto del título como un sólido marrón (29,09 g, 97,9%).

<sup>1</sup>H NMR (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).

Eta 3; *tert*-butil ((3-hidroxifenil)(fenil)metil)carbamato



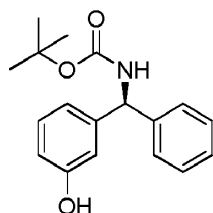
Clorhidrato de 3-(amino(fenil)metil)fenol (29,09 g, 123,4 mmol) en diclorometano (450 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente diisopropiletilamina (65,9 ml, 370,2 mmol) y di-*tert*-dicarbonato de butilo (59,2 g, 271,5 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas y después se calentó a TA durante 16 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó a través de un tapón de sílice, eluyendo con 0–20% de acetato de etilo en *iso*-hexano para dar un aceite negro. A esta mezcla en metanol (300 ml) se añadió carbonato de potasio (51 g, 370,2 mmol) y se agitó a TA durante 16 horas.



La suspensión se filtró, el filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se redisolvió en acetato de etilo (370 ml). Se añadió sílice (73 g) y la suspensión se agitó durante 30 minutos, se filtró y la torta del filtro se lavó con más acetato de etilo. El filtrado se evaporó a sequedad. El residuo sólido oscuro se disolvió en acetato de etilo (200 ml), se añadió carbón y la suspensión se calentó a reflujo durante 1 hora. La suspensión se filtró a través de celite y el disolvente se eliminó a presión reducida. El sólido oscuro se disolvió en diclorometano, se añadió *iso*-hexano y el disolvente se evaporó (se repitió 3 veces) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (34,81 g, 92%).

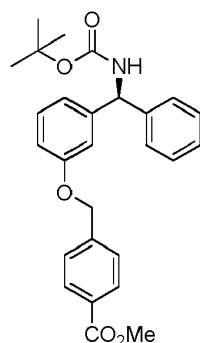
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,36–7,16 (m, 6 H); 6,80 (d,  $J = 7,79$  Hz, 1 H); 6,74–6,69 (m, 2 H); 5,83 (s, 1 H); 5,15 (s, 1 H); 1,53–1,30 (s, 9 H).

10 Etapa 4; (S)-*tert*-butil ((3-hidroxifenil)(fenil)metil)carbamato



La mezcla racémica de la etapa 3 se purificó mediante SFC usando una columna CHIRALPAK<sup>(R)</sup> AD 20  $\mu\text{M}$  250 x 110 mm usando *n*-heptano / 2-propanol / dietilamina (60 / 40 / 0,1) como eluyente con un régimen de flujo de 570 ml / min a 25 °C. De 54,1 g de material crudo (S)-*tert*-butil ((3-hidroxifenil)(fenil)metil) carbamato ( $R_t = 8,5$ – $8,6$  min, 23,9 g, 99,2 ee).

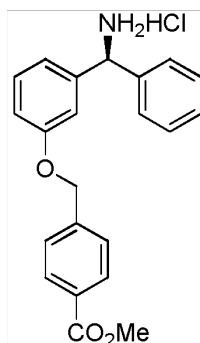
25 Etapa 5; (S)-Metil 4-((3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino) (fenil)metil)fenoxi)metil)benzoato



Una mezcla de (S)-*tert*-butil ((3-hidroxifenil) (fenil)metil)carbamato (3,20 g, 10,7 mmol), metil 4-(bromometil)benzoato (2,70 g, 11,8 mmol) y carbonato de potasio (2,20 g, 16,1 mmol) en acetonitrilo (54 ml) se agitó a TA durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se particionó entre etil acetato y agua. La fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se recrystalizó en acetato de etilo e *iso*-hexano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (3,25 g, 68%).

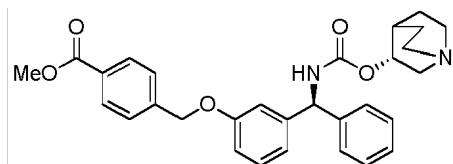
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,04 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2 H); 7,46 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2 H); 7,34–7,20 (m, 6 H); 6,90–6,81 (m, 3 H); 5,87 (s, 1 H); 5,13 (s, 1 H); 5,07 (s, 2 H); 3,92 (s, 3 H); 1,44 (s, 9 H).

50 Etapa 6; clorhidrato de (S)-metil 4-((3-(amino(fenil)metil)fenoxi)metil)benzoato



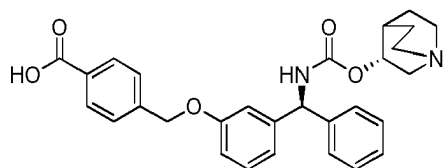
Una solución de (*S*)-metil 4-((3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino) (fenil)metil)fenoxi)metil)benzoato (3,21 g, 7,20 mmol) en metanol (36 mL) se añadió con cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 9,0 mL, 36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA por 16 horas. El solvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,65 g, >95 %).  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 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).

Etapa 7; Metil 4-((3-((*S*)-fenil(((*R*)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato



A una solución agitada de clorhidrato de (*S*)-metil 4-((3-(amino(fenil)metil)fenoxi)metil)benzoato (12,0 g, 31,3 mmol) en piridina (100 mL) a 0 °C se le añadió en porciones (*R*)-quinuclidin-3-il clorocarbonato (8,50 g, 37,5 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y después se dejó calentó a TA durante 16 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato sódico), se filtraron y el solvente se evaporó a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en un cartucho KP-NH Biotage eluyendo con 0–20% de metanol en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (10,3 g, 66%).

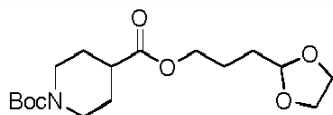
Etapa 8; Ácido 4-((3-((*S*)-fenil(((*R*)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoico



A una solución agitada de metil 4-((3-((*S*)-fenil(((*R*)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato (2,27 g, 4,50 mmol) en THF (23 mL) se le añadió una solución acuosa de hidróxido de litio (2,0 M, 9,0 ml, 18,0 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 16 horas. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 6 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 4M. La mezcla se extrajo a continuación con acetato de etilo metanólico al 10% (x 2) y los extractos orgánicos combinados se evaporaron a presión reducida. El residuo se disolvió a continuación en etanol y se volvió a evaporar a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (1,85 g, 84%).

<sup>1</sup>H NMR (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).

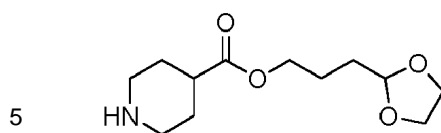
Etapa 9; 4-(3-(1,3-Dioxolan-2-il)propil) 1-*tert*-butil piperidina-1,4-dicarboxilato



A una solución agitada de ácido *N*-*tert*-butoxicarbonil piperidina-4-carboxílico (1,86 g, 8,11 mmol) en DMF (20 mL) se añadió carbonato de potasio (1,68 g, 12,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 minutos y luego se añadió una solución de 2-(3-cloropropil)-1,3-dioxolano (0,815 g, 5,41 mmol) en DMF (5 ml) y se añadió yoduro de sodio (0,973 g, 6,49 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 °C por 18 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se diluyó con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se eliminó, se lavó con salmuera (x2), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida de columna eluyendo con 0 a 25% de acetato de etilo / *iso*-hexano para proporcionar el compuesto del título (0,719 g, 39%).

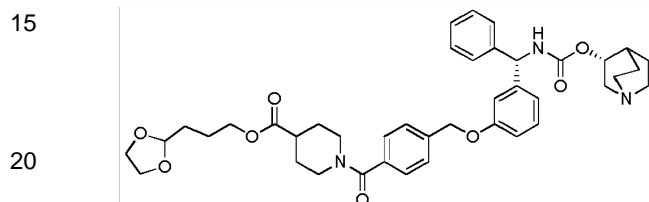
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,90–4,88 (m, 1 H); 4,14–4,11 (m, 2 H); 4,02–3,83 (m, 6 H); 2,86–2,80 (m, 2 H); 2,47–2,40 (m, 1 H); 1,89–1,60 (m, 8 H); 1,45 (s, 9 H).

Etapa 10; Clorhidrato de 3-(1,3-Dioxolan-2-il)propil piperidina-4-carboxilato



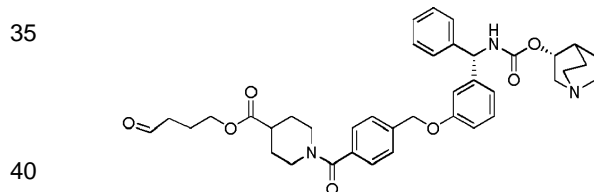
10 Se añadió HCl-dioxano (4 M, 5 mL, 20 mmol) a 4-(3-(1,3-dioxolan-2-il)propil) 1-*tert*-butil piperidina-1,4-dicarboxilato (0,71 g, 2,07 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1,5 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida. El material crudo se usó directamente sin purificación.

15 Etapa 11; 3-(1,3-Dioxolan-2-il)propil 1-(4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino) metil)fenoxi) metil)benzoil)piperidina-4-carboxilato



25 A una solución agitada de ácido 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoico (0,300 g, 0,57 mmol) en DMF (2,5 mL) se le añadió di-*iso*-propiletilamina (0,40 ml, 2,29 mmol) y HATU (0,262 g, 0,69 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 30 minutos. A la solución resultante se añadió una solución de hidrocloreuro de 3-(1,3-dioxolan-2-il)propil piperidina-4-carboxilato (0,241 g, 0,86 mmol) en DMF (1,8 ml). La mezcla se agitó a TA durante 18 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con carbonato de potasio acuoso al 10%, salmuera (x2), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 Etapa 12; 4-Oxobutil 1-(4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoil)piperidina-4-carboxilato



45 A una solución de 3-(1,3-dioxolan-2-il)propil 1-(4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino) metil)fenoxi)metil)benzoil)piperidina-4-carboxilato en THF (4,7 ml) se añadió ácido clorhídrico acuoso 2 M (4,7 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA por 4 horas. La mezcla de reacción se particionó entre hidrogenocarbonato de sodio saturado y acetato de etilo. La fase orgánica se eliminó y la fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo (x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

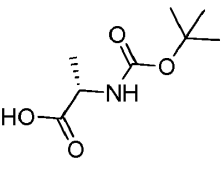
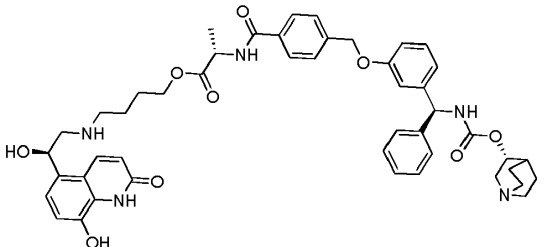
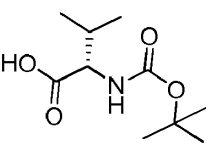
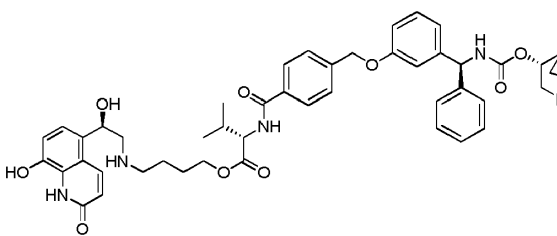
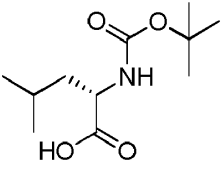
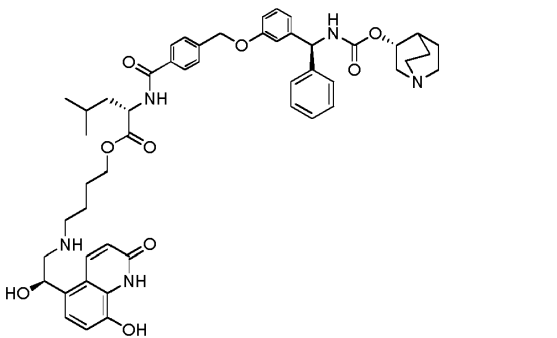
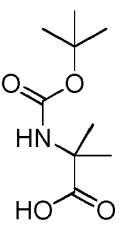
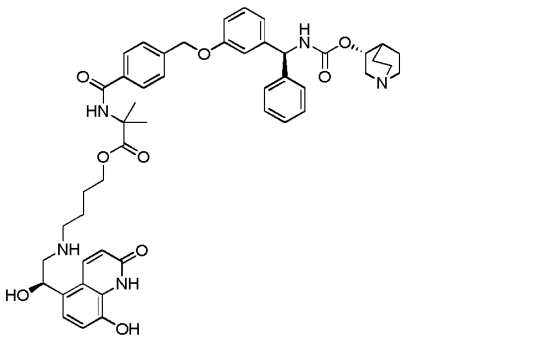
50 Etapa 13; 4-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil 1-(4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)-amino)metil)fenoxi)metil)benzoil)piperidina-4-carboxilato (Compuesto 1)

55 Una suspensión de (R)-5-(2-amino-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona clorhidrato (0,136 g, 0,53 mmol) en metanol (3,5 ml) se añadió trietilamina (0,148 ml, 1,06 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos y luego una solución de 4-oxobutilo 1-(4-((3-((S)-fenilo(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)-fenoxi)metil)benzoil)piperidina-4-carboxilato (0,337 g, 0,50 mmol) en metanol (3,4 ml). La mezcla se agitó a TA por 1 hora. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,267 g, 1,26 mmol) seguido de ácido acético (0,121 ml, 2,12 mmol) y la reacción continuó durante otras 18 horas. La mezcla de reacción se apagó con agua y se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en *Yo así*-butanol y lavado con agua. La fase orgánica se evaporó a presión reducida y el material crudo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa para proporcionar el compuesto del título (0,072 g, 16%).

60 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> @85 °C): δ 8,23–8,17 (m, 3 H); 7,78–7,70 (m, 1 H); 7,48 (d, J = 7,9 Hz, 2 H); 7,41–7,20 (m, 8 H); 7,08 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,05–7,01 (m, 1 H); 6,97–6,88 (m, 3 H); 6,49 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,83 (d, J = 8,8 Hz, 1 H); 5,12 (s, 2 H); 5,04 (dd, J = 7,7, 4,9 Hz, 1 H); 4,63–4,57 (m, 1 H); 4,06 (t, J = 6,5 Hz, 2 H); 3,98–3,86 (m, 1 H); 3,13–3,03 (m, 3 H); 2,83–2,52 (m, 9 H); 1,94–1,83 (m, 3 H); 1,80–1,70 (m, 1 H); 1,67–1,37 (m, 9 H); 1,36–1,25 (m, 1 H). 1 H oscurecido por la señal de agua.

65

Los siguientes compuestos se prepararon como se describe en el Ejemplo 1 usando el *tert*-butoxicarbonil aminoácido adecuado en la Etapa 9 y el producto en las etapas siguientes.

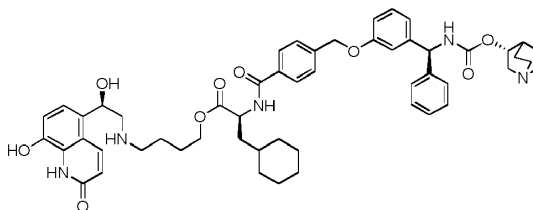
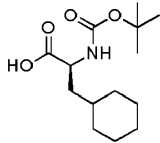
5	Comp. <i>tert</i> -Butoxicarbonil aminoácido adecuado	Estructura
2		
3		
4		
5		

60

65

5

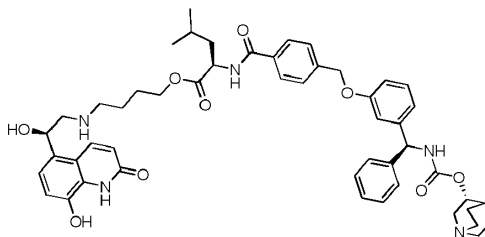
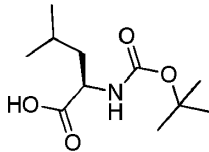
6



10

15

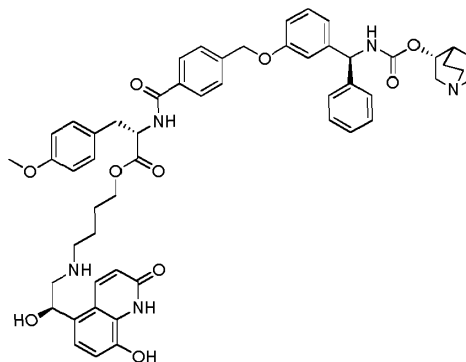
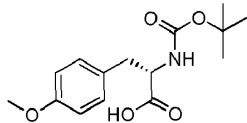
7



20

25

8

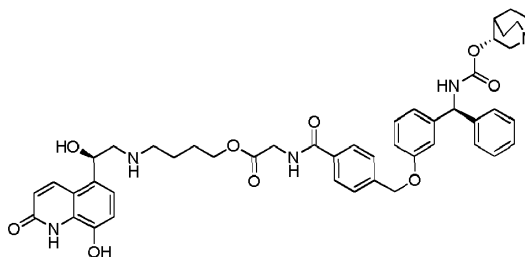
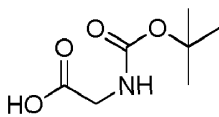


30

35

40

9



45

50

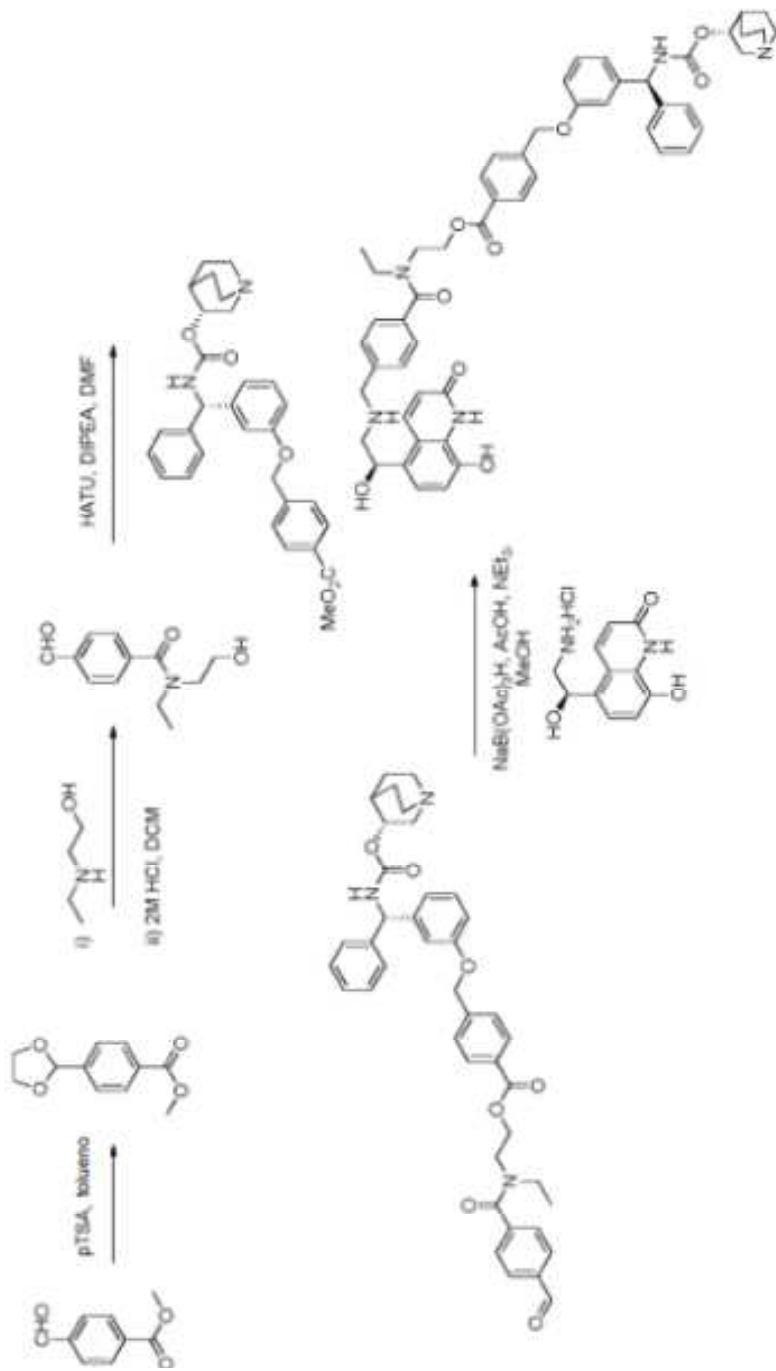
Síntesis de los compuestos 10 a 15

55

60

65

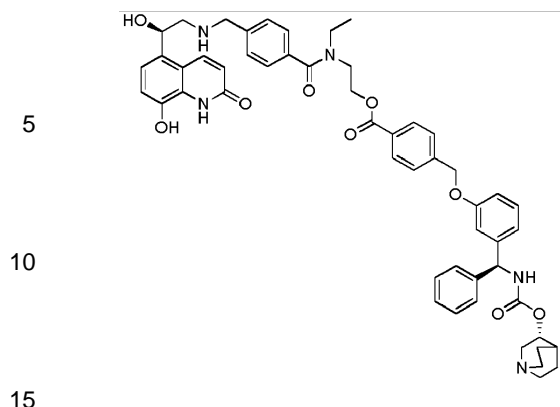
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50



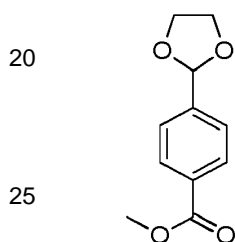
55  
60  
65

Ejemplo 2

2-(*N*-etil-4-((((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)benzamido)etil 4-((3-((*S*)-fenil(((*R*)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato (Compuesto 10)



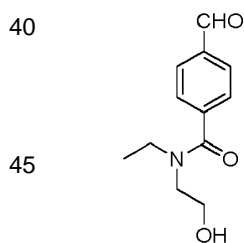
Etapa 1; Metil 4-(1,3-dioxolan-2-il)benzoato



30 A la solución agitada de 4-formilbenzoato de metilo (5,0 g, 30,46 mmol) en tolueno (196 ml) se añadió etilenglicol (8,49 ml, 152,3 mmol) y ácido *para*-toluenosulfónico monohidratado (0,58 g, 3,05 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo bajo condiciones de Dean y Stark durante 1,5 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se particionó entre acetato de etilo e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se eliminó y se lavó con más hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, salmuera y se secó (sulfato de magnesio). La mezcla se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (6,29 g, 99%).

35  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,09–8,02 (m, 2 H); 7,58–7,51 (m, 2 H); 5,86 (s, 1 H); 4,16–4,01 (m, 4 H); 3,92 (s, 3 H).

Etapa 2; *N*-Etil-4-formil-*N*-(2-hidroxi)etil)benzamida



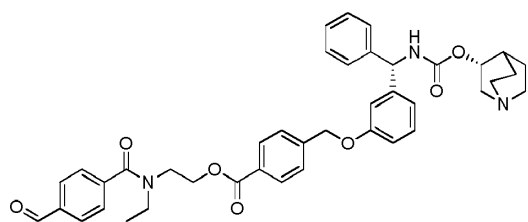
50 Una solución de metil 4-(1,3-dioxolan-2-il)benzoato (0,63 g, 3,0 mmol) en 2-(etilamino)etanol (2,93 ml, 30,0 mmol) se calentó en un microondas a 130 °C por 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y ácido clorhídrico acuoso 1 M y se agitó vigorosamente durante 1 hora. La fase orgánica se eliminó, se lavó con salmuera y se pasó a través de una frita hidrófoba. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,334 g, 50 %)

55  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,06 (s, 1 H); 7,95 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2 H); 7,58 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2 H); 3,76 (t,  $J = 57,5$  Hz, 4 H); 3,44–3,16 (m, 3 H); 1,18–1,11 (m, 3 H).

Etapa 3; 2-(*N*-etil-4-formilbenzamido)etil 4-((3-((*S*)-fenil(((*R*)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil) amino)metil) fenoxi)metil benzoato

60

65



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1, Etapa 11 con *N*-etil-4-formil-*N*-(2-hidroxietil)benzamida en sustitución del hidrocloreto de 3-(1,3-dioxolan-2-il)propil piperidina-4-carboxilato. El producto se usó directamente sin más purificación.

Etapa 4; 2-(*N*-etil-4-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)benzamido)etil 4-((3-((*S*)-fenil(((*R*)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato (Compuesto 10)

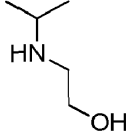
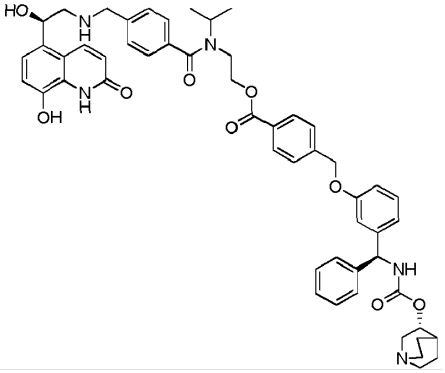
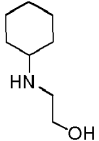
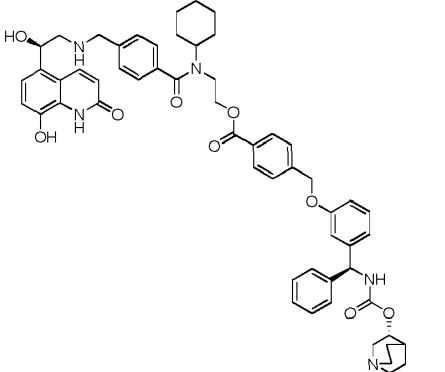
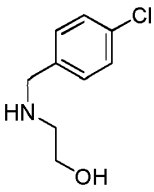
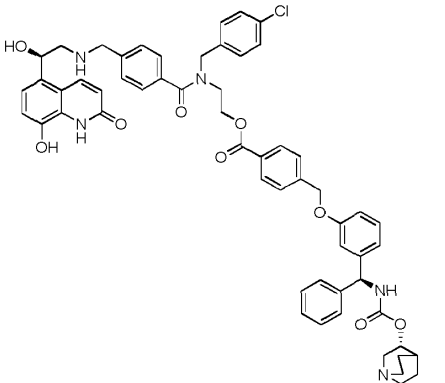
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1 Etapa 13 con 2-(*N*-etil-4-formilbenzamido)etil 4-((3-((*S*)-fenil(((*R*)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato sustituyendo el 4-oxobutil 1-(4-((3-((*S*)-fenil(((*R*)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoil)piperidina-4-carboxilato.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,30 (bs, 1 H); 8,28–8,21 (m, 2 H); 8,11 (d,  $J = 9,9$  Hz, 1 H); 8,04–7,84 (m, 2 H); 7,58 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2 H); 7,40–7,18 (m, 10 H); 7,09–7,02 (m, 2 H); 6,97–6,86 (m, 3 H); 6,48 (d,  $J = 9,9$  Hz, 1 H); 5,82 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1 H); 5,18 (s, 2 H); 5,07 (dd,  $J = 8,0, 4,3$  Hz, 1 H); 4,62–4,30 (m, 3 H); 3,85–3,07 (m, 7 H); 2,81–2,54 (m, 7 H); 1,95–1,74 (m, 2 H); 1,66–1,29 (m, 3 H); 1,23–0,98 (m, 3 H).

Los siguientes compuestos se prepararon como se describe en el Ejemplo 2 usando la amina apropiada en la Etapa 2 y el producto en las etapas posteriores.

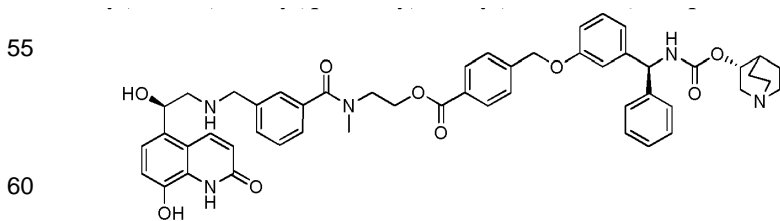
Comp.	Amina adecuada	Estructura
11		
12		



<p>5</p> <p>13</p> <p>10</p> <p>15</p>		
<p>20</p> <p>14</p> <p>25</p> <p>30</p>		
<p>35</p> <p>15</p> <p>40</p> <p>45</p>		

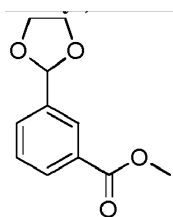
Ejemplo 3

50 2-(3-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)-metil)-*N*-metilbenzamido)etil 4-(((*S*)-fenil (((*R*)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato (Compuesto 16)



65 Etapa 1; Metil 3-(1,3-dioxolan-2-il)benzoato

5



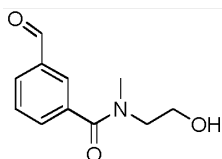
10

El compuesto del título se preparó como se describe en Ejemplo 2 Etapa 1 con 3-formilbenzoato de metilo reemplazando al 4-formilbenzoato de metilo.

15

Etapa 2; 3-Formil-*N*-(2-hidroxietil)-*N*-metilbenzamida

20



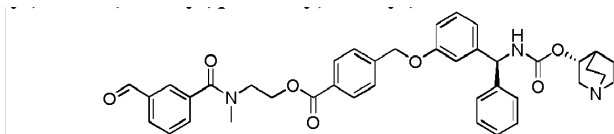
25

El compuesto del título se preparó como se describe en Ejemplo 2 Etapa 2 con metil 3-(1,3-dioxolan-2-il)benzoato y *N*-metiletanolamina sustituyendo el metil 4-(1,3-dioxolan-2-il)benzoato y *N*-etiletanolamina respectivamente.

30

Etapa 3; 2-(3-Formil-*N*-metilbenzamido)etil 4-((3-((*S*)-fenil(((*R*)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato

35



40

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1 Etapa 11 con 3-formil-*N*-(2-hidroxietil)-*N*-metilbenzamida sustituyendo el clorhidrato de 3-(1,3-dioxolan-2-il)propil piperidina-4-carboxilato. El producto se usó directamente sin purificación adicional.

45

Etapa 4; 2-(3-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-*N*-metilbenzamido)etil 4-((3-((*S*)-fenil(((*R*)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato (Compuesto 16)

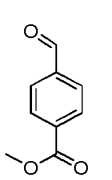
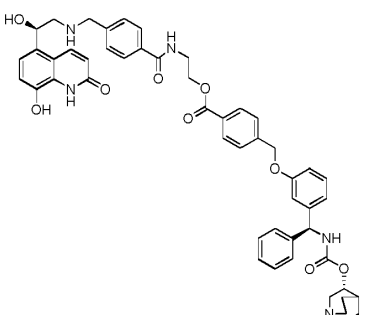
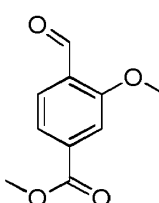
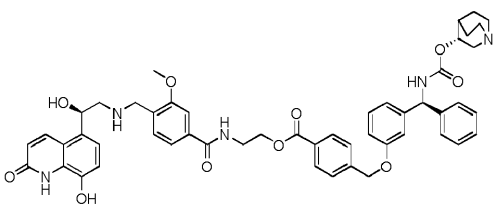
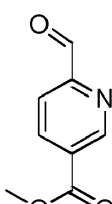
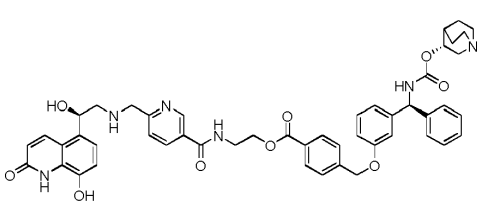
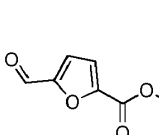
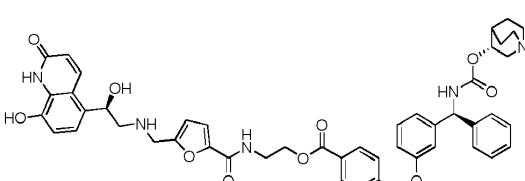
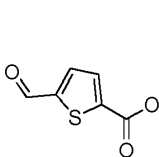
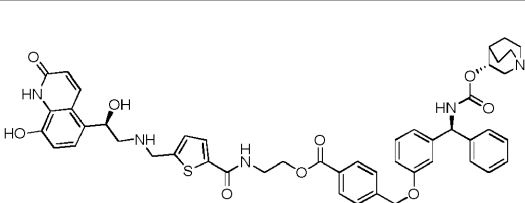
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1 Etapa 13.

Los siguientes compuestos se prepararon como se describe en el Ejemplo 2 con el aldehído adecuado sustituyendo el metil 4-formilbenzoato en la Etapa 1 y la etanolamina sustituyendo 2-(etilamino)etanol en la Etapa 2, Las etapas posteriores son como se describen en el Ejemplo 2.

55

60

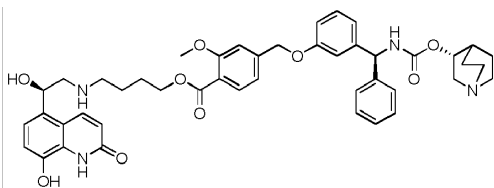
65

Comp.	Aldehído adecuado	Estructura
5 17		
20 18		
30 19		
40 20		
50 21		

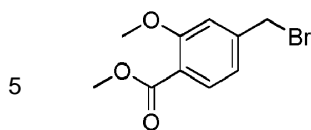
Ejemplo 4

4-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil  
 quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato (Compuesto 22)

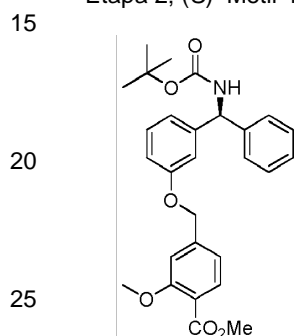
2-metoxi-4-((3-((S)-fenil(((R)-



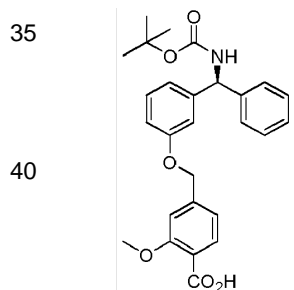
## Etapa 1: Metil 4-(bromometil)-2-metoxibenzoato



10 A una solución de metil 2-metoxi-4-metilbenzoato (2,07 g, 11,5 mmol) en cloroformo (30 mL) se añadió peróxido de benzoilo (0,14 g, 0,57 mmol) y N-bromosuccinimida (2,04 g, 11,5 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo por 3 horas. La mezcla de reacción se lavó con hidrogenocarbonato de sodio saturado y la fase orgánica se vertió a través de una frita hidrófoba y el disolvente se evaporó a presión reducida. El material crudo se usó crudo en la siguiente etapa sin purificación adicional.

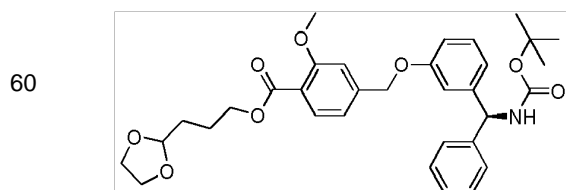
Etapa 2: (S)-Metil 4-((3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)(fenil)metil)fenoxi)metil)-2-metoxibenzoato

30 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1 Etapa 5 con metil 4-(bromometil)-2-metoxibenzoato sustituyendo el metil 4-(bromometil)benzoato. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,84–7,76 (m, 1 H); 7,36–7,18 (m, 6 H); 7,09–6,77 (m, 5 H); 5,87 (s, 1 H); 5,17 (s, 1 H); 5,03 (s, 2 H); 3,92–3,87 (m, 6 H); 1,49 (s, 9 H).

Etapa 3: Ácido (S)-4-((3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)(fenil)metil)fenoxi)-metil)-2-metoxibenzoico

50 A una solución de (S)-metil 4-((3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)(fenil)metil)fenoxi)metil)-2-metoxibenzoato (0,90 g, 1,89 mmol) en una mezcla de THF (9 ml) y metanol (9 ml) se añadió hidróxido de sodio 2 M acuoso (9 ml) La mezcla de reacción se agitó a TA por 18 horas. Se añadió ácido cítrico acuoso al 10% a la mezcla de reacción a pH 3. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,82 g, 87%).

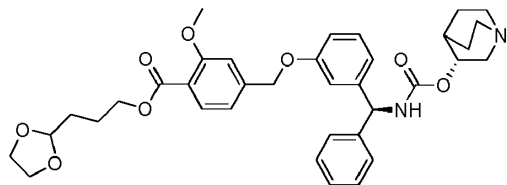
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,20–8,16 (m, 1 H); 7,37–7,19 (m, 6 H); 7,13 (d, J = 6,7 Hz, 2 H); 6,93–6,83 (m, 3 H); 5,87 (s, 1 H); 5,16–5,03 (m, 3 H); 4,12–4,03 (m, 3 H); 1,43 (s, 9 H).

Etapa 4: (S)-3-(1,3-Dioxolan-2-il)propil 4-((3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)(fenil)metil)fenoxi)metil)-2-metoxibenzoato

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1 Etapa 9 con ácido (S)-4-((3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)(fenil)metil)fenoxi)metil)-2-metoxibenzoico sustituyendo el ácido *N*-*tert*-butoxicarbonil piperidina-4-carboxílico.

5 Etapa 5; 3-(1,3-Dioxolan-2-il)propil 2-metoxi-4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato

10



15

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1 Etapa 6 y Etapa 7 con (S)-3-(1,3-dioxolan-2-il)propil 4-((3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)(fenil)-metil)fenoxi)metil)-2-metoxibenzoato sustituyendo el (S)-metil 4-((3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)(fenil)metil)fenoxi)metil)benzoato en la Etapa 6 y el producto posterior se usó en la Etapa 7.

20 Etapa 6; 4-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil 2-metoxi-4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato (Compuesto 22)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1 Etapa 12 y Etapa 13 con 3-(1,3-dioxolan-2-il)propil 2-metoxi-4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato sustituyendo el 3-(1,3-dioxolan-2-il)propil 1-(4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)-fenoxi)metil)benzoil)piperidina-4-carboxilato en la Etapa 12 y el producto posterior se usó en la Etapa 13.

25

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,29 (s, 1 H); 8,24 (d, J = 9,6 Hz, 1 H); 8,17 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,64 (d, J = 7,9 Hz, 1 H); 7,34-7,18 (m, 8 H); 7,12-7,02 (m, 2 H); 6,97-6,87 (m, 3 H); 6,51 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 9,0 Hz, 1 H); 5,13 (s, 2 H); 4,57 (s, 1 H); 4,21 (t, J = 6,2 Hz, 2 H); 3,80 (s, 3 H); 3,10 (s, 1 H); 2,81 (d, J = 6,3 Hz, 2 H); 2,74 (d, J = 7,7 Hz, 4 H); 2,67 (s, 1 H); 2,62 (s, 2 H); 1,97-1,72 (m, 3 H); 1,74-1,66 (m, 2 H); 1,64-1,56 (m, 2 H); 1,48 (s, 2 H); 1,34 (s, 1 H).

30

Los siguientes compuestos se prepararon como se describe en el Ejemplo 4 con el tolueno adecuado reemplazando metil 2-metoxi-4-metilbenzoato en la Etapa 1.

35

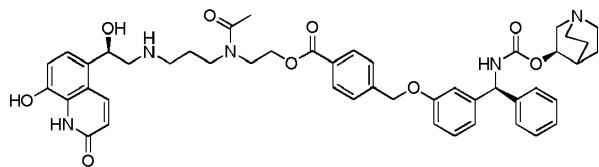
Comp.	Tolueno adecuado	Estructura
23		
24		
25		

65

Ejemplo 5:

2-(*N*-(3-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)propil)acetamido)etil 4-((3-((*S*)-fenil(((*R*)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato (Compuesto 26)

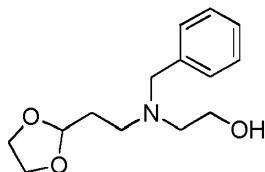
5



10

Etapa 1; 2-((2-(1,3-Dioxolan-2-il)etil)(bencil)amino)etanol

15



20

Una solución de 2-benciletanolamina (4,00 g, 26,5 mmol), 2-bromoetil-1,3-dioxalano (5,27 g, 29,1 mmol) y di-*iso*-propiletilamina (6,12 ml, 34,45 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se sometieron a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua y la fase orgánica se vertió a través de una frita hidrófoba. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se cargó en un cartucho SCX-2. La columna se eluyó con etanol (5 volúmenes de columna) seguido de 10% de trietilamina en etanol (5 volúmenes de columna). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (3,15 g, 47%).

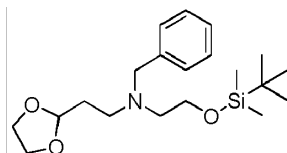
25

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,34–7,21 (m, 5 H); 4,93–4,82 (m, 1 H); 3,99–3,77 (m, 4 H); 3,66–3,50 (m, 4 H); 2,69–2,55 (m, 4 H); 1,93–1,79 (m, 2 H); 1,27–1,17 (m, 1 H).

30

Etapa 2; *N*-(2-(1,3-Dioxolan-2-il)etil)-*N*-bencil-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etanamina

35



40

A una solución agitada de 2-((2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)(bencil)amino)etanol (2,81 g, 11,2 mmol) en DMF (10 ml) se añadió imidazol (1,67 g, 24,61 mmol) y cloruro de *tert*-butildimetilsilil (3,35 g, 22,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA por 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida (3,87 g, 95%).

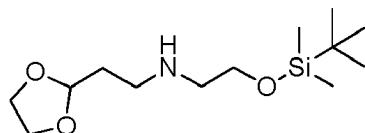
45

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,32–7,17 (m, 5 H); 4,90–4,85 (m, 1 H); 3,98–3,75 (m, 4 H); 3,69–3,61 (m, 4 H); 2,72–2,52 (m, 4 H); 1,88–1,76 (m, 2 H); 0,96–0,77 (m, 9 H); 0,05–0,01 (m, 6 H).

50

Etapa 3; *N*-(2-(1,3-Dioxolan-2-il)etil)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etanamina

55



A una solución agitada de *N*-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-*N*-bencil-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etanamina (3,87 g, 10,6 mmol) en etanol (100 ml) se añadió 10% paladio sobre carbono (1,93 g) y 1-metil-1,4-ciclohexadieno (5,93 ml, 53,0 mmol). La suspensión se calentó a reflujo durante 30 minutos y se dejó enfriar. La suspensión se filtró a través de Celite y la torta del filtro se lavó con más etanol. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (.64 g, 91 %).

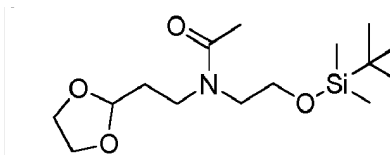
60

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,91–4,81 (m, 1 H); 3,96–3,71 (m, 4 H); 3,67–3,56 (m, 2 H); 2,74–2,61 (m, 4 H); 1,86–1,72 (m, 2 H); 1,68 (s, 2 H); 0,83–0,78 (m, 9 H); 0,09–0,13 (m, 6 H).

65

Etapa 4; *N*-(2-(1,3-Dioxolan-2-il)etil)-*N*-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)acetamida

5

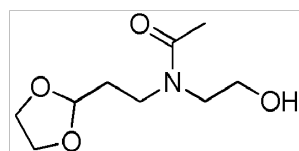


10 A una solución enfriada en hielo de *N*-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etanamina (0,85 g, 3,09 mmol) y di-*iso*-propiletilamina (0,82 ml, 4,63 mmol) se añadió cloruro de acetilo (0,26 ml, 3,71 mmol). La mezcla de reacción se agitó enfriando con hielo durante 1 hora, luego se retiró el refrigerante y la agitación continuó a TA durante 18 horas. La mezcla de reacción se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y la fase orgánica se vertió a través de una frita hidrófoba. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,64 g, 65 %).

15  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,84 (dt,  $J = 6,3, 4,5$  Hz, 1 H); 3,97–3,76 (m, 4 H); 3,75–3,63 (m, 2 H); 3,55–3,29 (m, 4 H); 2,10–2,04 (m, 3 H); 1,97–1,84 (m, 2 H); 0,84 (s, 9 H); 0,00 (s, 6 H)

Etapa 5; *N*-(2-(1,3-Dioxolan-2-il)etil)-*N*-(2-hidroxietil)acetamida

20



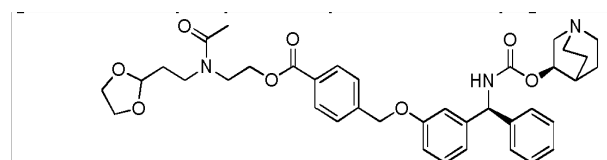
25

30 A una solución agitada de *N*-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-*N*-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)acetamida (0,65 g, 2,04 mmol) en THF (5 ml) se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF, 2,24 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA por 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida de columna eluyendo con 0 a 100% de acetato de etilo / *iso*-hexano para proporcionar el compuesto del título (0,287 g, 69 %) que se usó directamente en la siguiente etapa.

35

Etapa 6; 2-(*N*-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)acetamido)etil 4-(((*S*)-fenil(((*R*)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato

40



45

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1 Etapa 11 con *N*-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-*N*-(2-hidroxietil)acetamida sustituyendo el 3-(1,3-dioxolan-2-il)propil piperidina-4-carboxilato clorhidrato.

Etapa 7; 2-(*N*-(3-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)propil)acetamido)etil 4-(((*S*)-fenil(((*R*)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato (Compuesto 26)

50

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1 Etapa 12 y Etapa 13 con 2-(*N*-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)acetamido)etil 4-(((*S*)-fenil(((*R*)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato sustituyendo el 3-(1,3-dioxolan-2-il)propil 1-(4-(((*S*)-fenil(((*R*)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoil)piperidina-4-carboxilato en la Etapa 12 y el producto posterior se usó en la Etapa 13.

55  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8,27 (s, 2 H); 8,20 (d,  $J = 9,9$  Hz, 1 H); 7,94 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2 H); 7,61–7,50 (m, 3 H); 7,32–7,29 (m, 4 H); 7,28–7,19 (m, 2 H); 7,08 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1 H); 7,04–6,99 (m, 1 H); 6,98–6,88 (m, 3 H); 6,47 (d,  $J = 9,9$  Hz, 1 H); 5,85–5,79 (m, 1 H); 5,17 (s, 2 H); 5,04–4,99 (m, 1 H); 4,63–4,56 (m, 1 H); 4,46–4,34 (m, 2 H); 3,70–3,61 (m, 2 H); 3,43–3,35 (m, 2 H); 3,08–3,03 (m, 1 H); 2,82–2,55 (m, 9 H); 2,01 (s, 3 H); 1,93–1,84 (m, 1 H); 1,75–1,58 (m, 4 H); 1,52–1,42 (m, 1 H); 1,36–1,23 (m, 1 H).

60

Los siguientes compuestos se prepararon como se describe en el Ejemplo 5 con el alcohol adecuado en la Etapa 1 y agente de acilación en la Etapa 4.

65

Comp.	Alcohol adecuado	Agente acilante	Estructura
5 27			
10 28			
15 29			
20 30			
25 31			
30 32			

50

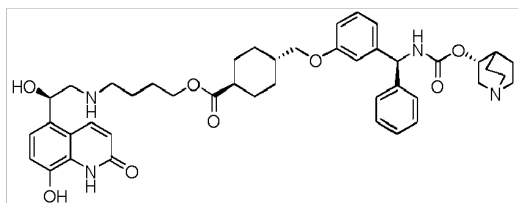
Ejemplo 6:

55 *trans*-4-(((*R*)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil 4-((3-(((*S*)-fenil(((*R*)-quinuclidin-3-iloxi) carbonil)amino)-metil)fenoxi)metil)ciclohexanocarboxilato (Compuesto 33)

60

65



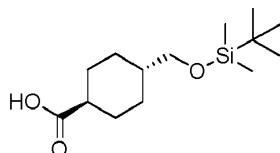


5

10

Etapa 1; Ácido *trans*-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclohexanocarboxílico

15



20

25

30

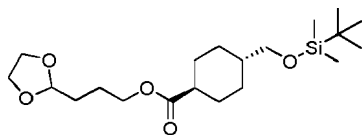
A una solución agitada de ácido *trans*-4-(1-hidroximetil)-ciclohexanocarboxílico (1,00 g, 6,32 mmol) y 2,6-lutidina (2,95 ml, 25,29 mmol) en DCM (61 ml) se añadió gota a gota triflato de *tert*-butildimetilsililo (4,36 ml, 18,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA por 1,5 horas. La mezcla de reacción se apagó con agua y se eliminó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con DCM adicional (x 2). Los extractos orgánicos combinados se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (30 ml) y se añadió metanol (90 ml) y carbonato de potasio acuoso al 10% (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA por 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se particionó entre agua y éter. La fase orgánica se desechó. La fase acuosa se lavó con más éter (x 2). El pH del extracto acuoso se ajustó a 5 y se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos combinados de acetato de etilo se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,59 g, 93%).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,37 (d,  $J = 6,2$  Hz, 2 H); 2,27–2,17 (m, 1 H); 2,00 (d,  $J = 11,3$  Hz, 2 H); 1,81 (dd,  $J = 13,2, 3,7$  Hz, 2 H); 1,50–1,33 (m, 3 H); 1,04–0,72 (m, 11 H); –0,00 (t,  $J = 3,1$  Hz, 6 H).

35

Etapa 2; *Trans*-3-(1,3-Dioxolan-2-il)propil 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclohexanocarboxilato

40



45

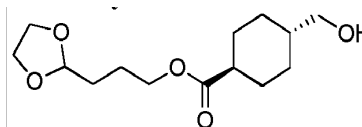
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1 Etapa 9 con ácido *trans*-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclohexanocarboxílico sustituyendo el ácido *N*-*tert*-butoxicarbonil piperidina-4-carboxílico.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,91–4,87 (m, 1 H); 4,15–4,07 (m, 2 H); 3,99–3,82 (m, 4 H); 3,40 (d,  $J = 6,2$  Hz, 2 H); 2,26–2,16 (m, 1 H); 1,99 (d,  $J = 13,1$  Hz, 2 H); 1,84–1,67 (m, 6 H); 1,49–1,34 (m, 3 H); 1,06–0,80 (m, 11 H); 0,00 (s, 6 H).

50

Etapa 3; *Trans*-3-(1,3-Dioxolan-2-il)propil 4-(hidroximetil)ciclohexanocarboxilato

55



60

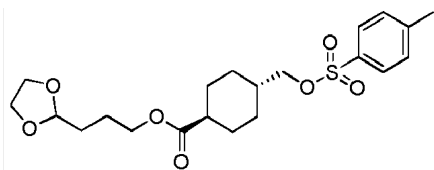
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 5 Etapa 5 con *trans*-3-(1,3-dioxolan-2-il)propil 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-ciclohexanocarboxilato sustituyendo el *N*-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)-*N*-(2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil) acetamida.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,91–4,87 (m, 1 H); 4,14–4,07 (m, 2 H); 4,01–3,81 (m, 4 H); 3,50–3,43 (m, 2 H); 2,29–2,19 (m, 1 H); 2,06–1,98 (m, 2 H); 1,87 (dd,  $J = 13,1, 3,7$  Hz, 2 H); 1,80–1,69 (m, 3 H); 1,53–1,39 (m, 3 H); 1,29–1,21 (m, 2 H); 1,06–0,90 (m, 2 H).

65

Etapa 4; *Trans*-3-(1,3-Dioxolan-2-il)propil 4-((tosiloxi)metil)ciclohexanocarboxilato

5



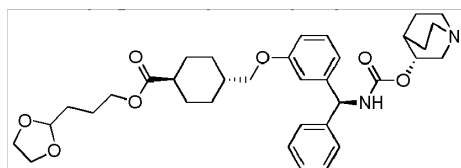
10

A una solución enfriada con hielo de *trans*-3-(1,3-dioxolan-2-il)propil 4-(hidroximetil)ciclohexanocarboxilato (0,306 g, 1,13 mmol) en piridina (0,9 ml) se añadió cloruro de *para*-toluenosulfonilo (0,236 g, 1,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura por 1 hora y se eliminó el refrigerante. La mezcla de reacción se agitó a TA por 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se usó directamente sin purificación.

15

Etapa 5; *Trans*-3-(1,3-Dioxolan-2-il)propil 4-((3-((*S*)-fenil(((*R*)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil) amino)metil)fenoxi) metil)ciclohexanocarboxilato

20



25

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1 Etapa 5, Etapa 6 y Etapa 7 con *trans*-3-(1,3-dioxolan-2-il)propil 4-((tosiloxi)metil)-ciclohexanocarboxilato sustituyendo el metil 4-(bromometil)benzoato en la Etapa 6 y los productos posteriores se usaron en la Etapa 6 y Etapa 7.

30

Etapa 6; *Trans*-4-(((*R*)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil 4-((3-((*S*)-fenil(((*R*)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)-amino)metil)fenoxi)metil)ciclohexanocarboxilato (Compuesto 33)

35

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1 Etapa 12 y Etapa 13 con *trans*-3-(1,3-dioxolan-2-il)propil 4-((3-((*S*)-fenil(((*R*)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)ciclohexanocarboxilato sustituyendo 3-(1,3-dioxolan-2-il)propil 1-(4-((3-((*S*)-fenil(((*R*)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)-amino)metil)fenoxi)metil)benzoil)piperidina-4-carboxilato en la Etapa 12 y el producto posterior se usó en la Etapa 13.

40

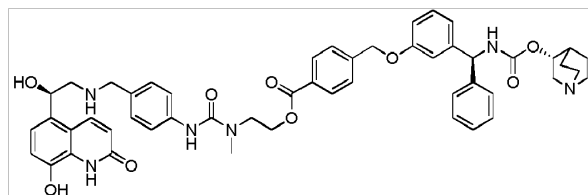
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,28-8,16 (m, 4 H); 7,36-7,28 (m, 4 H); 7,25-7,18 (m, 2 H); 7,09 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 6,96-6,87 (m, 3 H); 6,81-6,77 (m, 1 H); 6,53 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,81 (d, J = 9,0 Hz, 1 H); 5,13 (t, J = 6,3 Hz, 1 H); 4,61-4,55 (m, 1 H); 4,02 (t, J = 6,1 Hz, 2 H); 3,74 (d, J = 6,3 Hz, 2 H); 3,16-3,06 (m, 1 H); 2,84-2,54 (m, 9 H); 2,30-2,21 (m, 1 H); 1,97-1,27 (m, 16 H); 1,14-1,02 (m, 2 H).

Ejemplo 7:

45

2-(3-(4-(((*R*)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino) metil)fenil)-1-metilureido)etil 4-((3-((*S*)-fenil(((*R*)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato (Compuesto 34)

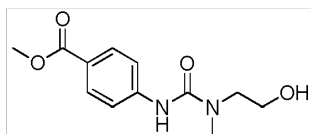
50



55

Etapa 1; Metil 4-(3-(2-hidroxi)etil)-3-metilureido)benzoato

60

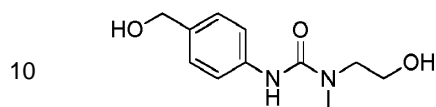


65

A una solución enfriada con hielo de *N*-metiletanolamina (0,600 g, 7,99 mmol) en DCM (80 ml) se añadió 4-isocianatobenzoato de metilo (1,56 g, 8,79 mmol). Después de 20 minutos, se retiró el refrigerante y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía rápida de columna eluyendo con 0 a 100% etil acetato / *iso*-hexano para proporcionar el compuesto del título (2,26 g, 112 %).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,74 (s, 1 H); 7,89 (m, 2 H); 7,50 (m, 2 H); 5,02 (m, 1 H); 3,80 (s, 3 H); 3,59 (m, 2 H); 3,44 (m, 2 H); 3,00 (s, 3 H).

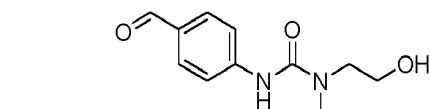
5 Etapa 2; 1-(2-Hidroxietyl)-3-(4-(hidroximetil)fenil)-1-metilurea



15 A una solución enfriada ( $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ) de metil 4-(3-(2-hidroxietyl)-3-metilureido)benzoato (2,02 g, 8,00 mmol) en THF (80 ml) se añadió una solución de hidruro de litio y aluminio (solución 2,0 M en THF, 6,0 ml, 12,0 mmol). Después de 20 minutos, se retiró el refrigerante y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se apagó con agua (0,46 ml), hidróxido sódico acuoso 2 M (0,46 ml) y agua (3 x 0,46 ml). La mezcla se diluyó con acetato de etilo y sulfato de magnesio añadido. La mezcla se agitó por 1 hora y después se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía rápida en columna eluyendo con 0 a 100% de acetato de etilo / iso-hexano para proporcionar el compuesto del título (1,09 g, 60%).

20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8,30 (s, 1 H); 7,36 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2 H); 7,16 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2 H); 5,05–4,94 (m, 2 H); 4,40 (d,  $J = 5,6$  Hz, 2 H); 3,56 (dd,  $J = 10,5, 5,3$  Hz, 2 H); 2,95 (s, 3 H).

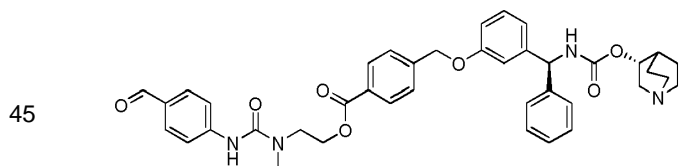
25 Etapa 3; 3-(4-Formilfenil)-1-(2-hidroxietyl)-1-metilurea



35 A una solución de 1-(2-hidroxietyl)-3-(4-(hidroximetil)fenil)-1-metilurea (0,50 g, 2,23 mmol) en DCM (30 ml) se añadió óxido de manganeso (IV) (0,78 g, 8,92 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA por 3 horas. La suspensión se filtró a través de Celite y la capa de filtro se lavó con más DCM. El filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,23 g, 49%).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9,82 (s, 1 H); 8,86 (s, 1 H); 7,82–7,75 (m, 2 H); 7,66 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2 H); 5,03 (d,  $J = 5,8$  Hz, 1 H); 3,61–3,55 (m, 2 H); 3,45–3,37 (m, 2 H); 2,99 (s, 3 H).

40 Etapa 4; 2-(3-(4-formilfenil)-1-metilureido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino) metil)fenoxi) metil)benzoato



50 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1 Etapa 11 con 3-(4-formilfenil)-1-(2-hidroxietyl)-1-metilurea sustituyendo el clorhidrato de 3-(1,3-dioxolan-2-il)propil piperidina-4-carboxilato.

55 Etapa 5; 2-(3-(4-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)fenil)-1-metilureido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato (Compuesto 34)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1 Etapa 13 con 2-(3-(4-formilfenil)-1-metilureido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato sustituyendo 4-oxobutil 1-(4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)-benzoil)piperidina-4-carboxilato.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  10,28 (br s, 1 H); 8,28 (s, 1 H); 8,23 (s, 2 H); 8,09 (d,  $J = 9,95$  Hz, 1 H); 7,96 (d,  $J = 8,04$  Hz, 2 H); 7,52 (d,  $J = 7,99$  Hz, 2 H); 7,39–7,13 (m, 10 H); 7,09–7,00 (m, 2 H); 6,97–6,83 (m, 3 H); 6,47 (d,  $J = 9,88$  Hz, 1 H); 5,82 (d,  $J = 8,82$  Hz, 1 H); 5,15 (s, 2 H); 5,07 (dd,  $J = 7,96, 4,45$  Hz, 1 H); 4,57 (s, 1 H); 4,45–4,39 (m, 2 H); 3,76–3,69 (m, 4 H); 3,16–3,05 (m, 1 H); 3,04 (s, 3 H); 2,77–2,61 (m, 6 H); 2,36–2,32 (m, 1 H); 1,94–1,75 (m, 2 H); 1,62–1,31 (m, 4 H).

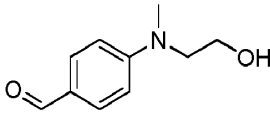
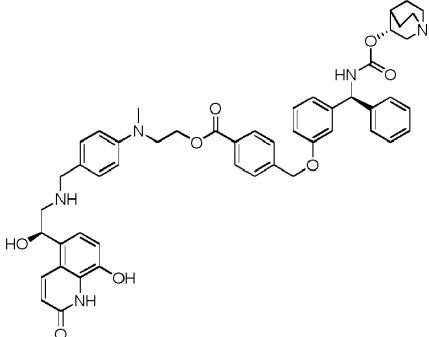
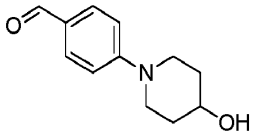
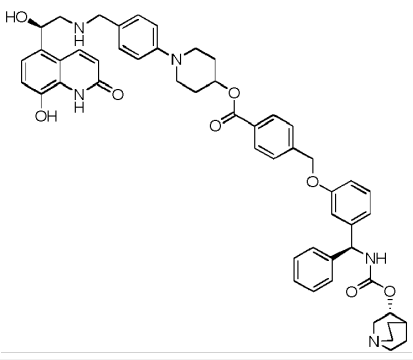
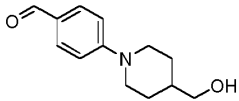
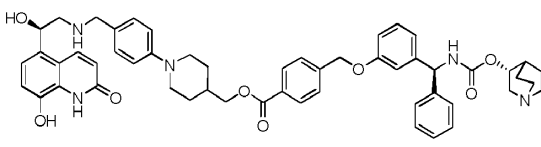
65 Los siguientes compuestos se prepararon como se describe en el Ejemplo 7 con la amina adecuada en la Etapa 1.

Comp.	Amina adecuada	Estructura
5 35		
10 36		
15 37		
20 38		
25 39		
30 40		
35 41		

60

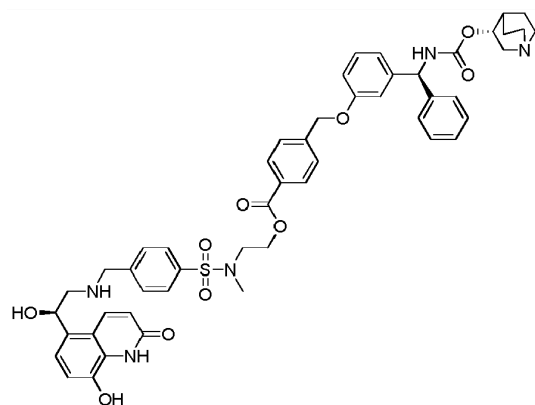
Los siguientes compuestos se prepararon como se describe en el Ejemplo 2 Etapa 3 y Etapa 4 con el alcohol comercialmente disponible sustituyendo la N-etil-4-formil-N-(2-hidroxietil)benzamida en la Etapa 2.

65

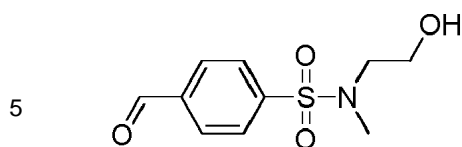
Comp.	Alcohol comercialmente disponible.	Estructura
5 10 15 42		
20 25 30 43		
35 40 44		

Ejemplo 8

2-(4-(((*R*)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-*N*-metilfenilsulfonamido)etil 4-((3-((*S*)-fenil(((*R*)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato (Compuesto 45)



Etapas 1; 4-Formil-*N*-(2-hidroxietil)-*N*-metilbencenosulfonamida



10 A una solución enfriada con hielo de 2-(metilamino)etanol (0,196 ml, 2,44 mmol) y trietilamina (0,407 ml, 2,93 mmol) en DCM (10 ml) se añadió cloruro de 4-formilbencenosulfonilo (0,500 g, 2,44 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta la TA y se agitó a TA por 80 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con hidrogenosulfato de potasio acuoso al 10% y se secó (sulfato de magnesio). La mezcla se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,548 g, 92%).

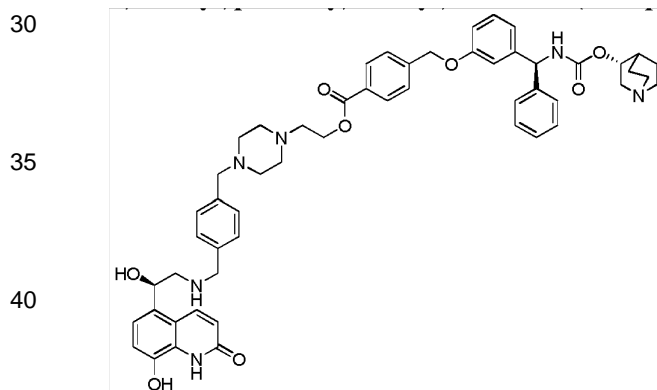
15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,12 (s, 1 H); 8,09–8,04 (m, 2 H); 8,00–7,97 (m, 2 H); 3,82–3,78 (m, 2 H); 3,24 (t, J = 5,2 Hz, 2 H); 2,90 (s, 3 H); 1,93 (t, J = 5,2 Hz, 1 H).

20 Etapa 2; 2-(4-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-N-metilfenilsulfonamido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato (Compuesto 45)

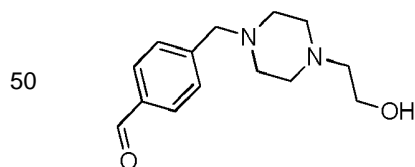
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 2 Etapa 3 y Etapa 4 con 4-formil-N-(2-hidroxietil)-N-metilbencenosulfonamida sustituyendo la N-etil-4-formil-N-(2-hidroxietil)benzamida en la Etapa 3 y el producto posterior se usó en la Etapa 4.

### 25 Ejemplo 9

2-(4-(4-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)-amino)metil)encil)piperazin-1-il)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato (Compuesto 46)



45 Etapa 1; 4-((4-(2-Hidroxietil)piperazin-1-il)metil)benzaldehído



55 A una solución de 4-(dimetoximetil) benzaldehído (2,08 g, 10,0 mmol) en metanol (30 ml) se añadió 1-(2-hidroxietil)piperidina (1,02 ml, 8,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 minutos y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,97 g, 14,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA por 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con carbonato de potasio acuoso al 10%, agua y salmuera. La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se cargó en un cartucho SCX-2 y la columna se eluyó con etanol (5 volúmenes de columna) seguido de 10% de trietilamina en etanol (5 volúmenes de columna). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en THF (20 ml) y se añadió ácido clorhídrico acuoso 2 M (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA por 18 horas. A la mezcla de reacción se añadió carbonato de potasio acuoso al 10% y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y el disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título (1,28 g, 48%).

60

65

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,0 (s, 1 H); 7,85–7,83 (m, 2 H); 7,52 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2 H); 3,62–3,56 (m, 4 H); 2,75–2,50 (m, 10 H); 1,43 (br s, 1 H).

5 Etapa 2; 2-(4-(4-(((*R*)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-etil)amino)metil)bencil)piperazin-1-il)etil 4-((3-((*S*)-fenil(((*R*)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato (Compuesto 46)

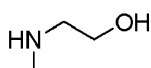
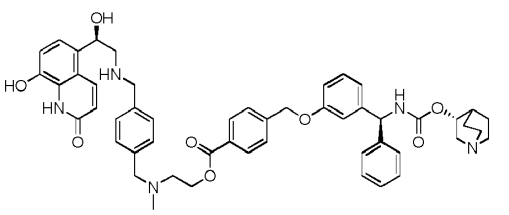
10

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 2 Etapa 3 y Etapa 4 con 4-((4-(2-hidroxi)etil)piperazin-1-il)metil)benzaldehído sustituyendo la *N*-etil-4-formil-*N*-(2-hidroxi)etil)benzamida en la Etapa 3 y el producto posterior se usó en la Etapa 4.

15

Los siguientes compuestos se prepararon como se describe en el Ejemplo 9 Etapa 1 y Etapa 2 con el aminoalcohol adecuado sustituyendo la 1-(2-hidroxi)etil)piperidina en la Etapa 1.

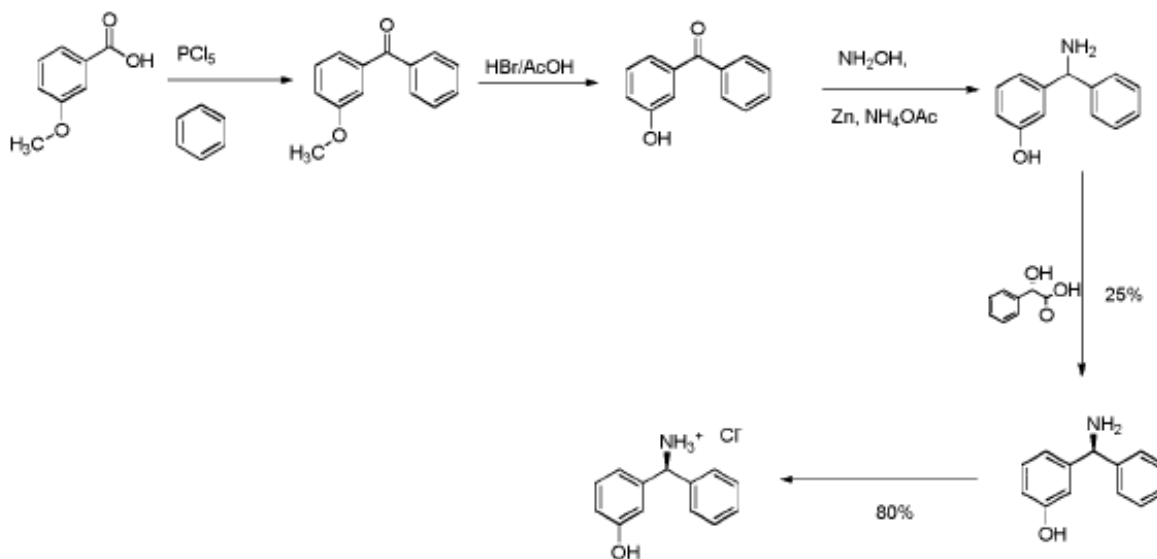
20

Comp.	Alcohol comercialmente disponible.	Estructura
47		

25

Síntesis a gran escala de clorhidrato de (*S*)-3-(amino(fenil)metil)fenol

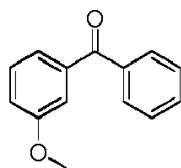
30



55

Etapa 1; (3-Metoxifenil)(fenil)metanona

60



65

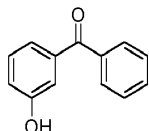
A una mezcla de pentacloruro de fósforo (3763 g, 18,1 mol) en 7500 ml de benceno, se añadió ácido 3-metoxibenzoico (2500 g, 16,4 mol) en porciones. La mezcla se agitó durante 50 minutos hasta que se volvió homogénea. La formación del cloruro de ácido se controló por TLC. Después de completarse, la mezcla se enfrió a 10 °C, el reactor se cubrió con papel de aluminio y se añadió tricloruro de aluminio (4820 g, 36,1 mol) en porciones (la temperatura interna se mantuvo hasta 30 °C máximo). La agitación continuó por 18 horas a TA. La reacción se monitoreó por TLC (AcOEt:hex 1:9).

70

Después de completarse, la mezcla de reacción se vertió en hielo y se diluyó con AcOEt (7 l). La capa orgánica se separó después y la capa acuosa ácida se extrajo con AcOEt (2 x 10 l, 1 x 6 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 x 3 l) a pH~6-7, solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (15 l), se secó (sulfato de sodio), se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite bruto. El producto se purificó mediante destilación al vacío (130-139 °C, 2 mbar) para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (2637 g, 76%).

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  7,80 (m, 2 H); 7,57 (m, 1 H); 7,46 (m, 2 H); 7,32-7,37 (m, 3 H); 7,12 (m, 1 H); 3,83 (s, 3 H).

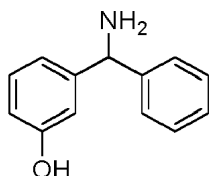
Etapa 2; (3-Hidroxifenil)(fenil)metanona



1458 g (6,9 mol) de (3-metoxifenil)(fenil)metanona se disolvió en 2090 ml de AcOH. A esta solución, se añadieron 2320 ml (20,6 moles) de HBr al 48% y la mezcla se agitó a 90 °C durante 18 horas. La reacción se monitoreó por TLC (AcOEt:hex 1:9). Después de que se completó la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo con agitación. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó, produciendo el compuesto del título como un sólido blanco (1234 g, 91%).

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  7,80 (m, 2 H); 7,58 (m, 1 H); 7,47 (m, 2 H); 7,39 (m, 1 H); 7,28-7,34 (m, 2 H); 7,11 (m, 1 H); 5,59 (brs, 1 H).

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

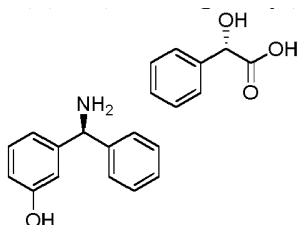


(3-Hidroxifenil)(fenil)metanona (400 g, 2 mol) se disolvió en metanol (4 l). Clorhidrato de hidroxilamina (168 g, 2,4 mol) y acetato sódico (331 g, 4 mol) se agregaron a la solución resultante. La mezcla se sometió a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar a TA, el disolvente se evaporó a presión reducida, luego se añadió agua (3 l) al residuo. El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 3 l). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, salmuera, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo crudo (1085 g) se usó en la siguiente etapa sin purificación.

La oxima cruda, 362 g (287 g, 1,3 mol de oxima pura basada en el análisis) se disolvió en etanol (860 ml) y amoníaco acuoso al 25% (3000 ml). A esta mezcla se añadió acetato de amonio (52 g, 0,7 mol) seguido de la adición en porciones de polvo de zinc (440 g, 6,7 mol) para mantener una temperatura interna que no excedía de 40 °C. La mezcla se agitó sin calentar durante 18 horas y luego se filtró a través de una almohadilla de celite. La torta del filtro se lavó con acetato de etilo. El filtrado se recogió y las capas formadas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 x 5 l). Las capas de extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (x 2) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se secó *al vacío* (35 °C, 18 horas).

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ );  $\delta$  9,25 (brs, 1 H); 7,36 (m, 2 H); 7,25 (m, 2 H); 7,15 (m, 1 H); 7,03 (m, 1 H); 6,79 (m, 2 H); 6,54 (m, 1 H); 4,98 (s, 1 H); 2,17 (brs, 2 H).

Etapa 4; Cristalización de (S)-3-(amino(fenil)metil)fenol (S)-mandelato

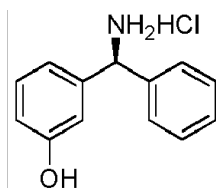


Formación de sales: 3-(Amino(fenil)metil)fenol (1081 g, 5,4 mol) se disolvió en *iso*-propanol (21,62 l) y se calentó a reflujo. A la mezcla una solución de ácido *S*-mandélico (908 g, 6 mol) en *iso*-propanol (2160 ml) se añadió gota a gota. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora y luego se dejó enfriar a 10 °C (durante 18 horas). El precipitado formado se filtró, se lavó con agua fría *iso*-propanol y se secó *al vacío* a 35 °C.



La sal obtenida se sometió a reflujo en *iso*-propanol al 95% por 1 hora. La mezcla se dejó enfriar a 10 °C durante 18 horas. El sólido se filtró, se lavó con *iso*-propanol frío y se secó en el horno de vacío a 35 °C. El proceso de cristalización se repitió dos o más veces hasta que el ee fue >98% por análisis de HPLC quiral.

Etapa 5; Clorhidrato de (S)-3-(amino(fenil)metil)fenol



(S)-3-(Amino(fenil)metil)fenol (S)-mandelato (1027 g, 2,9 mol) se suspendió en acetato de etilo. Se añadió gota a gota una solución de hidrogenocarbonato de sodio (737 g, 8,8 mol) en agua (11,05 l) y la mezcla se agitó a TA durante 18 horas. La mezcla se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 x 10 l). Los extractos orgánicos combinados se combinaron y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar 464 g (85%) de amina como cristales de color amarillo pálido.

La amina (464 g, 2,3 mol) se suspendió en metanol y se añadió gota a gota HCl 4 M en AcOEt (3500 ml, 14 mol). La mezcla se agitó por 18 horas, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se trituró con éter (2740 ml) durante 18 horas. La suspensión se filtró a través de Celite y la torta del filtro se lavó con más etanol.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,74 (s, 1 H); 9,19 (s, 3 H); 7,54 (m, 2 H); 7,40 (m, 2 H); 7,33 (m, 1 H); 7,19 (m, 1 H); 7,00 (m, 1 H); 6,89 (m, 1 H); 6,78 (m, 1 H); 5,49 (s, 1H).

Comp.	Método LCMS/HPLC	Datos NMR (400 MHz)	Sal
1	A	(DMSO-d <sub>6</sub> @85 °C): δ 8,23–8,17 (m, 3 H); 7,78–7,70 (m, 1 H); 7,48 (d, J = 7,9 Hz, 2 H); 7,41–7,20 (m, 8 H); 7,08 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,05–7,01 (m, 1 H); 6,97–6,88 (m, 3 H); 6,49 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,83 (d, J = 8,8 Hz, 1 H); 5,12 (s, 2 H); 5,04 (dd, J = 7,7, 4,9 Hz, 1 H); 4,63–4,57 (m, 1 H); 4,06 (t, J = 6,5 Hz, 2 H); 3,98–3,86 (m, 1 H); 3,13–3,03 (m, 3 H); 2,83–2,52 (m, 9 H); 1,94–1,83 (m, 3 H); 1,80–1,70 (m, 1 H); 1,67–1,37 (m, 9 H); 1,36–1,25 (m, 1 H). 1 H oscurecido por la señal de agua	Diformiato
2	C	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,4 (br s, 1 H); 8,79 (d, J = 6,86 Hz, 1 H); 8,26 (s, 3 H); 8,19 (d, J = 9,93 Hz, 1 H); 7,87 (d, J = 8,03 Hz, 2 H); 7,50 (d, J = 7,95 Hz, 2 H); 7,33–7,18 (m, 6 H); 7,11 (d, J = 8,16 Hz, 1 H); 7,04 (s, 1 H); 6,99–6,85 (m, 3 H); 6,53 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 9,17 Hz, 1 H); 5,22 (dd, J = 8,14, 4,39 Hz, 1 H); 5,13 (s, 2 H); 4,60 (s, 1 H); 4,45 (q, J = 7,13 Hz, 1 H); 4,08 (d, J = 6,13 Hz, 2 H); 3,20–3,09 (m, 1 H); 2,94–2,57 (m, 8 H); 1,88 (d, J = 48.44 Hz, 2 H); 1,71–1,40 (m, 8 H); 1,41 (d, J = 7,25 Hz, 3 H).	Diformiato
3	C	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,3 (br s, 1 H); 8,58 (d, J = 7,75 Hz, 1 H); 8,29 (s, 2 H); 8,24 (d, J = 9,05 Hz, 1 H); 8,18 (d, J = 9,92 Hz, 1 H); 7,87 (d, J = 8,00 Hz, 2 H); 7,50 (d, J = 7,95 Hz, 2 H); 7,31 (d, J = 5,12 Hz, 4 H); 7,26–7,19 (m, 2 H); 7,10 (d, J = 8,17 Hz, 1 H); 7,04 (s, 1 H); 6,94 (dd, J = 8,05, 4,12 Hz, 2 H); 6,88 (dd, J = 8,24, 2,49 Hz, 1 H); 6,52 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 9,15 Hz, 1 H); 5,22–5,08 (m, 3 H); 4,58 (s, 1 H); 4,28 (t, J = 7,54 Hz, 1 H); 4,12–4,03 (m, 2 H); 3,12 (t, J = 10,35 Hz, 1 H); 2,84–2,59 (m, 8 H); 2,25–2,13 (m, 1 H); 1,92 (s, 1 H); 1,80 (s, 1 H); 1,77–1,31 (m, 8 H); 0,97 (dd, J = 15,78, 6,72 Hz, 6 H).	Diformiato

ES 2 663 878 T3

5	4	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,4 (br s, 1 H); 8,72 (d, J = 7,61 Hz, 1 H); 8,30 (s, 2 H); 8,26 (d, J = 8,55 Hz, 1 H); 8,19 (d, J = 9,93 Hz, 1 H); 7,87 (d, J = 8,02 Hz, 2 H); 7,50 (d, J = 7,96 Hz, 2 H); 7,31 (d, J = 5,01 Hz, 4 H); 7,27–7,16 (m, 2 H); 7,11 (d, J = 8,16 Hz, 1 H); 7,04 (s, 1 H); 6,99–6,91 (m, 2 H); 6,88 (dd, J = 8,28, 2,48 Hz, 1 H); 6,53 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 8,98 Hz, 1 H); 5,22–5,16 (m, 1 H); 5,14 (s, 2 H); 4,60 (s, 1 H); 4,48 (m, 1 H); 4,08 (t, J = 5,96 Hz, 2 H); 3,19–3,08 (m, 1 H); 2,85–2,57 (m, 8 H); 1,93 (s, 1 H); 1,99–1,37 (m, 12 H); 0,90 (dd, J = 17,43, 6,43 Hz, 6 H)	Diformiato
15	5	C	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,4 (br s, 1 H); 8,59 (s, 1 H); 8,30 (s, 2 H); 8,26 (d, J = 8,71 Hz, 1 H); 8,17 (d, J = 9,93 Hz, 1 H); 7,83 (d, J = 8,01 Hz, 2 H); 7,47 (d, J = 7,97 Hz, 2 H); 7,31 (d, J = 4,97 Hz, 4 H); 7,26–7,19 (m, 2 H); 7,10 (d, J = 8,16 Hz, 1 H); 7,04 (s, 1 H); 6,99–6,91 (m, 2 H); 6,88 (dd, J = 8,26, 2,53 Hz, 1 H); 6,52 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 9,08 Hz, 1 H); 5,18 (dd, J = 8,17, 4,54 Hz, 1 H); 5,12 (s, 2 H); 4,60 (s, 1 H); 4,02 (d, J = 6,12 Hz, 2 H); 3,19–3,09 (m, 1 H); 2,86–2,57 (m, 8 H); 1,93 (s, 1 H); 1,81 (s, 1 H); 1,46 (t, J = 40,03 Hz, 14 H).	Diformiato
25	6	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,3 (br s, 1 H); 8,70 (d, J = 7,52 Hz, 1 H); 8,28 (s, 1 H); 8,24 (d, J = 8,92 Hz, 1 H); 8,18 (d, J = 9,93 Hz, 1 H); 7,87 (d, J = 8,02 Hz, 2 H); 7,51 (d, J = 7,98 Hz, 2 H); 7,33–7,19 (m, 6 H); 7,09 (d, J = 8,15 Hz, 1 H); 7,04 (s, 1 H); 6,94 (d, J = 8,01 Hz, 2 H); 6,88 (d, J = 8,35 Hz, 1 H); 6,52 (d, J = 9,87 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 8,95 Hz, 1 H); 5,15–5,08 (m, 3 H); 4,58 (s, 1 H); 4,54–4,46 (m, 1 H); 4,09–4,04 (m, 2 H); 3,11 (m, 1 H); 2,82–2,57 (m, 7 H); 1,91 (s, 1 H); 1,93–1,34 (m, 17 H); 1,26–1,04 (m, 4 H); 1,00–0,82 (m, 2 H).	Formiato
35	7	C	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,4 (br s, 1 H); 8,71 (d, J = 7,63 Hz, 1 H); 8,27 (s, 2 H); 8,24 (s, 1 H); 8,18 (d, J = 9,93 Hz, 1 H); 7,87 (d, J = 8,02 Hz, 2 H); 7,51 (d, J = 7,95 Hz, 2 H); 7,32–7,18 (m, 6 H); 7,10 (d, J = 8,15 Hz, 1 H); 7,04 (s, 1 H); 6,97–6,93 (m, 2 H); 6,91–6,85 (m, 1 H); 6,52 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 8,87 Hz, 1 H); 5,22–5,08 (m, 3 H); 4,59 (s, 1 H); 4,48 (m, 1 H); 4,11–4,04 (m, 2 H); 3,12 (m, 1 H); 2,85–2,60 (m, 8 H); 1,92 (s, 1 H); 1,95–1,36 (m, 12 H); 0,90 (dd, J = 17,10, 6,42 Hz, 6 H).	Diformiato
50	8	B	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,50 (d, J = 19,21 Hz, 2 H); 9,52 (s, 1 H); 8,81 (d, J = 7,63 Hz, 1 H); 8,59 (s, 2 H); 8,45 (d, J = 9,21 Hz, 1 H); 8,16 (d, J = 9,93 Hz, 1 H); 7,80 (d, J = 8,02 Hz, 2 H); 7,49 (d, J = 8,03 Hz, 2 H); 7,34–7,14 (m, 9 H); 7,03–6,94 (m, 3 H); 6,90 (d, J = 8,30 Hz, 1 H); 6,84 (d, J = 8,35 Hz, 2 H); 6,59 (d, J = 9,89 Hz, 1 H); 6,17 (s, 1 H); 5,83 (d, J = 9,05 Hz, 1 H); 5,31 (d, J = 9,26 Hz, 1 H); 5,12 (s, 2 H); 4,88–4,83 (m, 1 H); 4,62–4,55 (m, 1 H); 4,11–4,06 (m, 2 H); 3,72–3,60 (m, 4 H); 3,28–2,92 (m, 8 H); 2,23 (s, 1 H); 2,05 (s, 1 H); 1,89–1,55 (m, 7 H).	Ditrifluoro acetato
60	9	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,99–8,92 (m, 1 H); 8,30 (s, 1 H); 8,23 (d, J = 9,4 Hz, 1 H); 8,18 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,86 (d, J = 7,9 Hz, 2 H); 7,52 (d, J = 7,9 Hz, 2 H); 7,31 (d, J = 5,0 Hz, 4 H); 7,28–7,19 (m, 2 H); 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,04 (s, 1 H); 6,96–6,85 (m, 3 H); 6,54–6,48 (m, 1 H); 5,82 (d, J = 9,2 Hz, 1 H); 5,14 (s, 2 H); 5,11–5,04 (m, 1 H); 4,57 (s, 1 H); 4,12–4,04 (m, 2 H); 4,01 (d, J = 5,8 Hz, 2 H); 3,09 (s, 1 H); 2,76–2,58 (m, 7 H); 1,91–1,25 (m, 11 H).	Formiato

ES 2 663 878 T3

5	10	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,30 (bs, 1 H); 8,28–8,21 (m, 2 H); 8,11 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 8,04–7,84 (m, 2 H); 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,40–7,18 (m, 10 H); 7,09–7,02 (m, 2 H); 6,97–6,86 (m, 3 H); 6,48 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 9,1 Hz, 1 H); 5,18 (s, 2 H); 5,07 (dd, J = 8,0, 4,3 Hz, 1 H); 4,62–4,30 (m, 3 H); 3,85–3,07 (m, 7 H); 2,81–2,54 (m, 7 H); 1,95–1,74 (m, 2 H); 1,66–1,29 (m, 3 H); 1,23–0,98 (m, 3 H).	Formiato
10	11	C	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,29 (s, 1 H); 8,24 (s, 2 H); 8,11 (d, J = 9,93 Hz, 1 H); 7,93 (d, J = 46,05 Hz, 2 H); 7,57 (d, J = 7,99 Hz, 2 H); 7,32–7,18 (m, 11 H); 7,09–7,02 (m, 2 H); 6,98–6,86 (m, 3 H); 6,47 (d, J = 9,87 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 8,99 Hz, 1 H); 5,18 (s, 2 H); 5,07 (dd, J = 8,01, 4,33 Hz, 1 H); 4,66–4,34 (m, 3 H); 3,99–3,57 (m, 4 H); 3,25–2,86 (m, 4 H); 2,73–2,61 (m, 6 H); 1,99–1,72 (m, 2 H); 1,67–1,23 (m, 4 H)	Diformiato
20	12	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,28 (bs, 1 H); 8,28–8,21 (m, 3 H); 8,11 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 8,02–7,76 (m, 2 H); 7,57 (d, J = 7,9 Hz, 2 H); 7,41–7,14 (m, 15 H); 7,08–7,01 (m, 2 H); 6,97–6,86 (m, 3 H); 6,46 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 9,0 Hz, 1 H); 5,18 (s, 2 H); 5,10–5,02 (m, 1 H); 4,85–4,26 (m, 5 H); 3,80–3,08 (m, 5 H); 2,82–2,54 (m, 7 H); 1,95–1,74 (m, 2 H); 1,66–1,29 (m, 3 H).	Diformiato
25	13	C	(DMSO-d <sub>6</sub> @85°C): δ 8,19–8,12 (m, 3 H); 7,98 (d, J = 7,9 Hz, 2 H); 7,72 (bs, 1 H); 7,56 (d, J = 7,8 Hz, 2 H); 7,38–7,19 (m, 10 H); 7,08 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,03 (s, 1 H); 6,96–6,88 (m, 3 H); 6,46 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 5,83 (d, J = 8,5 Hz, 1 H); 5,18 (s, 2 H); 5,07 (dd, J = 7,7, 4,7 Hz, 1 H); 4,63–4,57 (m, 1 H); 4,48 (t, J = 6,2 Hz, 2 H); 4,05–3,94 (m, 1 H); 3,80 (s, 2 H); 3,67 (t, J = 17,6 Hz, 2 H); 3,09 (dd, J = 14,4, 8,2 Hz, 1 H); 2,85–2,53 (m, 7 H); 1,93–1,87 (m, 1 H); 1,80–1,68 (m, 1 H); 1,66–1,54 (m, 1 H); 1,53–1,43 (m, 1 H); 1,38–1,25 (m, 1 H); 1,17 (d, J = 6,7 Hz, 6 H).	Diformiato
30	14	C	(DMSO-d <sub>6</sub> @85°C): δ 8,17–8,12 (m, 3 H); 7,97 (d, J = 7,9 Hz, 2 H); 7,75 (bs, 1 H); 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,39–7,19 (m, 10 H); 7,10–7,01 (m, 2 H); 6,96–6,88 (m, 3 H); 6,47 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,83 (d, J = 8,7 Hz, 1 H); 5,18 (s, 2 H); 5,08 (dd, J = 7,7, 4,5 Hz, 1 H); 4,65–4,58 (m, 1 H); 4,45 (t, J = 6,1 Hz, 2 H); 3,82 (s, 2 H); 3,70 (t, J = 6,5 Hz, 2 H); 3,61–3,50 (m, 1 H); 3,11 (dd, J = 14,7, 8,4 Hz, 1 H); 2,84–2,58 (m, 7 H); 1,94–1,89 (m, 1 H); 1,81–1,44 (m, 10 H); 1,38–1,28 (m, 1 H); 1,13–0,93 (m, 3 H).	Diformiato
40	15	C	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,28–8,18 (m, 2 H); 8,11 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,89 (m, 2 H); 7,57 (d, J = 7,9 Hz, 2 H); 7,38–7,18 (m, 14 H); 7,09–7,02 (m, 2 H); 6,98–6,87 (m, 3 H); 6,46 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 9,0 Hz, 1 H); 5,18 (s, 2 H); 5,06 (s, 1 H); 4,80–4,27 (m, 5 H); 3,71 (m, 4 H); 3,14 (m, 1 H); 2,77–2,62 (m, 7 H); 1,92 (s, 1 Hz); 1,80 (s, 1 H); 1,48 (m, 3 H).	Formiato
50	16	C	(DMSO-d <sub>6</sub> , @ 85°C): δ 9,79 (br s, 1 H); 8,18 (d, J = 9,98 Hz, 1 H); 8,13 (s, 2 H); 7,96 (d, J = 8,07 Hz, 3 H); 7,59–7,47 (m, 4 H); 7,44–7,36 (t, J = 7,39 Hz, 1 H); 7,33–7,22 (m, 7 H); 7,11 (d, J = 8,16 Hz, 1 H); 7,03 (s, 1 H); 7,01–6,87 (m, 3 H); 6,50 (d, J = 9,87 Hz, 1 H); 5,84 (d, J = 8,63 Hz, 1 H); 5,35–5,28 (m, 1 H); 5,18 (s, 2 H); 4,88–4,83 (m, 1 H); 4,49 (s, 2 H); 4,06 (s, 2 H); 3,80 (s, 2 H); 3,59–3,49 (m, 1 H); 3,2 – 2,8 (m, 10 H); 2,18 (s, 1 H); 2,05–1,67 (m, 4 H).	Diformiato
55				
60				
65				

ES 2 663 878 T3

5	17	C	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,31 (s, 1 H); 8,65 (t, J = 5,67 Hz, 1 H); 8,30–8,18 (m, 2 H); 8,13 (d, J = 9,93 Hz, 1 H); 7,99 (d, J = 8,06 Hz, 2 H); 7,78 (d, J = 7,99 Hz, 2 H); 7,56 (d, J = 8,01 Hz, 2 H); 7,40 (d, J = 8,01 Hz, 2 H); 7,32–7,18 (m, 6 H); 7,05 (t, J = 6,86 Hz, 2 H); 6,96–6,85 (m, 3 H); 6,47 (d, J = 9,87 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 9,15 Hz, 1 H); 5,17 (s, 2 H); 5,07 (dd, J = 8,03, 4,34 Hz, 1 H); 4,59 (s, 1 H); 4,40 (t, J = 5,55 Hz, 2 H); 3,81 (s, 2 H); 3,65 (d, J = 6,59 Hz, 2 H); 3,14 (t, J = 11,74 Hz, 1 H); 2,72–2,64 (m, 7 H); 1,92 (s, 1 H); 1,81 (s, 1 H); 1,69–1,27 (m, 3 H).	Formiato
10	18	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,70–8,63 (m, 1 H); 8,29–8,18 (m, 2 H); 8,13 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,99 (d, J = 8,1 Hz, 2 H); 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,40–7,15 (m, 9 H); 7,08–7,01 (m, 2 H); 6,97–6,85 (m, 3 H); 6,48 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 9,1 Hz, 1 H); 5,17 (s, 2 H); 5,05 (dd, J = 7,8, 4,5 Hz, 1 H); 4,58 (s, 1 H); 4,44–4,37 (m, 2 H); 3,79 (s, 2 H); 3,79–3,66 (m, 3 H); 3,67–3,59 (m, 5 H); 3,14 (m, 1 H); 2,77–2,61 (m, 4 H); 1,92 (s, 1 H); 1,80 (s, 1 H); 1,67–1,29 (m, 3 H).	Formiato
15	19	C	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,91 (d, J = 2,2 Hz, 1 H); 8,89–8,83 (m, 1 H); 8,24 (s, 2 H); 8,19–8,08 (m, 2 H); 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,31–7,17 (m, 6 H); 7,10–7,01 (m, 2 H); 6,96–6,85 (m, 3 H); 6,48 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,81 (d, J = 9,3 Hz, 1 H); 5,17 (s, 2 H); 5,09 (dd, J = 7,8, 4,4 Hz, 1 H); 4,58 (s, 1 H); 4,45–4,38 (m, 2 H); 3,94–3,81 (m, 2 H); 3,68–3,61 (m, 4 H); 3,11 (m, 1 H); 2,79–2,59 (m, 5 H); 1,91 (s, 1 H); 1,79 (s, 1 H); 1,68–1,25 (m, 3 H).	Formiato
20	20	C	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,52–8,45 (m, 1 H); 8,27–8,18 (m, 2 H); 8,14 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,55 (d, J = 7,9 Hz, 2 H); 7,31–7,18 (m, 6 H); 7,08–6,99 (m, 3 H); 6,96–6,85 (m, 3 H); 6,48 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 6,37 (d, J = 3,4 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 9,2 Hz, 1 H); 5,17 (s, 2 H); 5,03 (dd, J = 7,9, 4,3 Hz, 1 H); 4,57 (s, 1 H); 4,39–4,32 (m, 2 H); 3,80–3,72 (m, 2 H); 3,58 (d, J = 14,8 Hz, 2 H); 3,11 (m, 1 H); 2,77–2,60 (m, 8 H); 1,90 (s, 1 H); 1,79 (s, 1 H); 1,46 (m, 3 H).	Formiato
25	21	C	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,58–8,51 (m, 1 H); 8,30 (s, 1 H); 8,17 (d, J = 9,5 Hz, 1 H); 8,08 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,52–7,48 (m, 3 H); 7,26–7,11 (m, 6 H); 7,03–6,97 (m, 2 H); 6,91–6,81 (m, 4 H); 6,41 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,76 (d, J = 9,1 Hz, 1 H); 5,11 (s, 2 H); 5,00 (dd, J = 7,9, 4,3 Hz, 1 H); 4,50 (s, 1 H); 4,35–4,28 (m, 2 H); 3,87 (s, 2 H); 3,55 (d, J = 7,1 Hz, 4 H); 3,03 (m, 1 H); 2,75–2,50 (m, 5 H); 1,83 (d, J = 5,3 Hz, 1 H); 1,72 (s, 1 H); 1,58–1,19 (m, 3 H).	Formiato
30	22	C	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,29 (s, 1 H); 8,24 (d, J = 9,6 Hz, 1 H); 8,17 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,64 (d, J = 7,9 Hz, 1 H); 7,34–7,18 (m, 8 H); 7,12–7,02 (m, 2 H); 6,97–6,87 (m, 3 H); 6,51 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 9,0 Hz, 1 H); 5,13 (s, 2 H); 4,57 (s, 1 H); 4,21 (t, J = 6,2 Hz, 2 H); 3,80 (s, 3 H); 3,10 (s, 1 H); 2,81 (d, J = 6,3 Hz, 2 H); 2,74 (d, J = 7,7 Hz, 4 H); 2,67 (s, 1 H); 2,62 (s, 2 H); 1,97–1,72 (m, 3 H); 1,74–1,66 (m, 2 H); 1,64–1,56 (m, 2 H); 1,48 (s, 2 H); 1,34 (s, 1 H).	Formiato
35				
40				
45				
50				
55				
60				

65

ES 2 663 878 T3

5	23	C	(MeOD): $\delta$ 8,47 (s, 2 H); 8,37 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,89–7,80 (m, 2 H); 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1 H); 7,34–7,24 (m, 7 H); 7,04 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 6,99–6,88 (m, 3 H); 6,69 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 5,90 (s, 1 H); 5,44–5,36 (m, 1 H); 5,22 (s, 2 H); 4,99 (s, 2 H); 4,45–4,38 (m, 2 H); 3,68 (t, J = 10,8 Hz, 1 H); 3,31–3,08 (m, 8 H); 2,33–1,79 (m, 9 H).	Diformiato
10	24	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ 8,26 (s, 2 H); 8,17 (d, J = 9,91 Hz, 1 H); 7,88 (s, 1 H); 7,65 (d, J = 9,04 Hz, 1 H); 7,59 (d, J = 9,28 Hz, 1 H); 7,32–7,17 (m, 7 H); 7,09 (d, J = 8,14 Hz, 1 H); 7,04 (s, 1 H); 6,98–6,86 (m, 3 H); 6,51 (d, J = 9,87 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 8,90 Hz, 1 H); 5,21–5,11 (m, 3 H); 4,58 (s, 1 H); 4,31 (t, J = 6,27 Hz, 2 H); 3,12 (t, J = 11,01 Hz, 2 H); 2,84 (d, J = 6,41 Hz, 2 H); 2,80–2,74 (m, 5 H); 2,69–2,56 (m, 3 H); 1,91 (s, 1 H); 1,81–1,71 (m, 3 H); 1,68–1,58 (m, 4 H); 1,48 (s, 2 H); 1,35 (s, 1 H).	Diformiato
15	25	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ 8,31–8,13 (m, 4 H); 7,97 (s, 1 H); 7,88–7,86 (m, 1 H); 7,80 (s, 1 H); 7,32–7,17 (m, 6 H); 7,11–7,02 (m, 2 H); 6,98–6,86 (m, 3 H); 6,50 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 9,0 Hz, 1 H); 5,19 (s, 2 H); 5,15–5,08 (m, 1 H); 4,57 (s, 1 H); 4,34–4,26 (m, 2 H); 3,10 (m, 1 H); 2,86–2,56 (m, 7 H); 1,90 (s, 1 H); 1,80–1,70 (m, 4 H); 1,64–1,55 (m, 4 H); 1,40 (m, 2 H).	Diformiato
20	26	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ 8,27 (s, 2 H); 8,20 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,94 (d, J = 7,9 Hz, 2 H); 7,61–7,50 (m, 3 H); 7,32–7,29 (m, 4 H); 7,28–7,19 (m, 2 H); 7,08 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,04–6,99 (m, 1 H); 6,98–6,88 (m, 3 H); 6,47 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,85–5,79 (m, 1 H); 5,17 (s, 2 H); 5,04–4,99 (m, 1 H); 4,63–4,56 (m, 1 H); 4,46–4,34 (m, 2 H); 3,70–3,61 (m, 2 H); 3,43–3,35 (m, 2 H); 3,08–3,03 (m, 1 H); 2,82–2,55 (m, 9 H); 2,01 (s, 3 H); 1,93–1,84 (m, 1 H); 1,75–1,58 (m, 4 H); 1,52–1,42 (m, 1 H); 1,36–1,23 (m, 1 H).	Formiato
25	27	B	(DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ 8,20–8,14 (m, 3 H); 7,96–7,91 (m, 2 H); 7,58–7,50 (m, 3 H); 7,43–7,27 (m, 9 H); 7,26–7,19 (m, 2 H); 7,08–7,02 (m, 2 H); 6,96–6,88 (m, 3 H); 6,47 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,83 (d, J = 7,0 Hz, 1 H); 5,18 (s, 2 H); 4,98 (dd, J = 7,5, 4,8 Hz, 1 H); 4,64–4,58 (m, 1 H); 4,49–4,42 (m, 2 H); 3,79–3,72 (m, 2 H); 3,48–3,39 (m, 2 H); 3,08 (dd, J = 14,3, 8,3 Hz, 1 H); 2,77–2,47 (m, 8 H); 1,92–1,89 (m, 1 H); 1,76–1,67 (m, 4 H); 1,62–1,58 (m, 1 H); 1,51–1,47 (m, 1 H); 1,33–1,28 (m, 1 H).	Diformiato
30	28	C	(DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ 8,35–8,18 (m, 3 H); 8,16 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,84–7,79 (m, 2 H); 7,67–7,51 (m, 5 H); 7,32–7,19 (m, 6 H); 7,12–7,02 (m, 2 H); 6,95 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 6,91–6,86 (m, 1 H); 6,50 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,83 (d, J = 8,5 Hz, 1 H); 5,19–5,06 (m, 3 H); 4,60 (s, 2 H); 4,42–4,35 (m, 2 H); 3,55–3,48 (m, 2 H); 2,81–2,56 (m, 9 H); 1,94 (s, 1 H); 1,83–1,70 (m, 3 H); 1,74–1,26 (m, 5 H).	Diformiato
35	29	B	(DMSO-d <sub>6</sub> , @ 85 °C): $\delta$ 8,14 (d, J = 15,87 Hz, 2 H); 7,81 (s, 2 H); 7,51 (d, J = 12,80 Hz, 2 H); 7,37–7,16 (m, 10 H); 7,08–6,86 (m, 5 H); 6,52–6,4 (m, 1 H); 5,86–5,75 (m, 1 H); 5,20–5,13 (m, 2 H); 5,07–4,95 (m, 1 H); 4,59 (s, 1 H); 4,24 (s, 2 H); 3,54–3,07 (m, 7 H); 2,81–2,55 (m, 7 H); 2,06–1,86 (m, 4 H); 1,81–1,4 (m, 4 H); 1,31 (s, 1 H).	Formiato
40				
45				
50				
55				
60				
65				

ES 2 663 878 T3

5	30	C	(DMSO-d <sub>6</sub> @ 85 °C): δ 8,18 (s, 3 H); 7,97 (d, J = 8,00 Hz, 2 H); 7,55 (d, J = 7,99 Hz, 3 H); 7,32–7,21 (m, 7 H); 7,07 (d, J = 1,60 Hz, 1 H); 7,02 (s, 1 H); 6,94 (s, 3 H); 6,48 (d, J = 9,90 Hz, 1 H); 5,84–5,8 (m, 1 H); 5,18 (s, 2 H); 5,05–5,0 (m, 1 H); 4,63–4,56 (m, 1 H); 4,30 (s, 2 H); 3,43 (t, J = 6,93 Hz, 2 H); 3,34 (t, J = 7,26 Hz, 2 H); 2,80–2,58 (m, 7 H); 2,01–1,85 (m, 3 H); 1,78–1,1 (m, 18 H).	Diformiato
10				
15	31	A	(DMSO-d <sub>6</sub> , D2O): δ 8,18 (d, J = 9,93 Hz, 1 H); 7,90 (d, J = 7,54 Hz, 2 H); 7,75 (d, J = 7,26 Hz, 2 H); 7,62 (d, J = 7,29 Hz, 1 H); 7,58–7,50 (m, 4 H); 7,31–7,19 (m, 6 H); 7,16 (d, J = 8,32 Hz, 1 H); 7,01 (d, J = 8,23 Hz, 1 H); 6,96–6,85 (m, 3 H); 6,60 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,76 (s, 1 H); 5,30–5,24 (m, 1 H); 5,13 (s, 2 H); 4,84 (s, 1 H); 4,24 (s, 2 H); 3,57 (s, 1 H); 3,27–2,93 (m, 13 H); 2,22 (s, 1 H); 2,1–1,6 (m, 8 H).	Ditrifluoroacetato
20				
25	32	C	(DMSO-d <sub>6</sub> , D2O): δ 8,17 (d, J = 9,91 Hz, 1 H); 7,94 (d, J = 8,01 Hz, 2 H); 7,53 (d, J = 7,92 Hz, 2 H); 7,29–7,10 (m, 11 H); 7,07 (d, J = 8,19 Hz, 1 H); 6,98 (s, 1 H); 6,94–6,83 (m, 3 H); 6,50 (dd, J = 9,87, 6,02 Hz, 1 H); 5,77 (s, 1 H); 5,14 (d, J = 4,00 Hz, 2 H); 5,03–4,98 (m, 1 H); 4,54 (s, 1 H); 4,28–4,17 (m, 2 H); 3,68–3,62 (m, 2 H); 3,43–3,26 (m, 4 H); 3,04 (s, 1 H); 2,72–2,56 (m, 5 H); 2,52–2,50 (m, 4 H); 1,93–1,84 (m, 3 H); 1,75 (s, 1 H); 1,62–1,54 (m, 3 H); 1,44 (s, 1 H); 1,31 (d, J = 12,68 Hz, 1 H).	Padre
30				
35	33	C	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,28–8,16 (m, 4 H); 7,36–7,28 (m, 4 H); 7,25–7,18 (m, 2 H); 7,09 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 6,96–6,87 (m, 3 H); 6,81–6,77 (m, 1 H); 6,53 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,81 (d, J = 9,0 Hz, 1 H); 5,13 (t, J = 6,3 Hz, 1 H); 4,61–4,55 (m, 1 H); 4,02 (t, J = 6,1 Hz, 2 H); 3,74 (d, J = 6,3 Hz, 2 H); 3,16–3,06 (m, 1 H); 2,84–2,54 (m, 9 H); 2,30–2,21 (m, 1 H); 1,97–1,27 (m, 16 H); 1,14–1,02 (m, 2 H).	Diformiato
40				
45	34	C	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,28 (br s, 1 H); 8,28 (s, 1 H); 8,23 (s, 2 H); 8,09 (d, J = 9,95 Hz, 1 H); 7,96 (d, J = 8,04 Hz, 2 H); 7,52 (d, J = 7,99 Hz, 2 H); 7,39–7,13 (m, 10 H); 7,09–7,00 (m, 2 H); 6,97–6,83 (m, 3 H); 6,47 (d, J = 9,88 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 8,82 Hz, 1 H); 5,15 (s, 2 H); 5,07 (dd, J = 7,96, 4,45 Hz, 1 H); 4,57 (s, 1 H); 4,45–4,39 (m, 2 H); 3,76–3,69 (m, 4 H); 3,16–3,05 (m, 1 H); 3,04 (s, 3 H); 2,77–2,61 (m, 6 H); 2,36–2,32 (m, 1 H); 1,94–1,75 (m, 2 H); 1,62–1,31 (m, 4 H).	Diformiato
50				
55	35	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,32 (s, 1 H); 8,65 (s, 1 H); 8,24 (s, 3 H); 8,09 (d, J = 9,93 Hz, 1 H); 8,02 (d, J = 8,05 Hz, 2 H); 7,57 (d, J = 8,00 Hz, 2 H); 7,37–7,16 (m, 10 H); 7,10–7,02 (m, 2 H); 6,97–6,85 (m, 3 H); 6,48 (d, J = 9,86 Hz, 2 H); 5,82 (d, J = 9,15 Hz, 1 H); 5,18 (s, 2 H); 5,10 (t, J = 6,12 Hz, 1 H); 4,59 (s, 1 H); 4,31 (t, J = 5,35 Hz, 2 H); 3,79–3,67 (m, 2 H); 3,52–3,46 (m, 2 H); 3,20–3,08 (m, 1 H); 2,79–2,60 (m, 7 H); 1,93 (s, 1 H); 1,81 (s, 1 H); 1,72–1,26 (m, 3 H).	Diformiato
60				
65				

## ES 2 663 878 T3

5	36	C	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,29 (s, 1 H); 8,29–8,21 (m, 2 H); 8,08 (d, J = 9,92 Hz, 1 H); 7,95 (s, 1 H); 7,78 (d, J = 8,03 Hz, 2 H); 7,49 (d, J = 7,98 Hz, 2 H); 7,42–7,17 (m, 13 H); 7,16 (d, J = 8,27 Hz, 2 H); 7,09–7,01 (m, 2 H); 6,97–6,85 (m, 3 H); 6,47 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 9,03 Hz, 1 H); 5,15 (s, 2 H); 5,10–5,04 (m, 1 H); 4,58 (s, 1 H); 4,40 (t, J = 5,23 Hz, 2 H); 4,08 (t, J = 5,20 Hz, 2 H); 3,70 (s, 2 H); 3,18–3,04 (m, 1 H); 2,79–2,58 (m, 6 H); 1,91 (s, 1 H); 1,79 (s, 1 H); 1,68–1,26 (m, 4 H).	Formiato
10				
15	37	C	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,28 (br s, 1 H); 8,26 (s, 1 H); 8,23 (s, 2 H); 8,10 (d, J = 9,93 Hz, 1 H); 7,97 (d, J = 8,02 Hz, 2 H); 7,54–7,47 (d, J = 7,93 Hz, 2 H); 7,40 (d, J = 8,26 Hz, 2 H); 7,34–7,16 (m, 8 H); 7,09–7,00 (m, 2 H); 6,97–6,83 (m, 3 H); 6,48 (d, J = 9,87 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 8,95 Hz, 1 H); 5,15 (s, 2 H); 5,08 (dd, J = 7,91, 4,50 Hz, 1 H); 4,58 (s, 1 H); 4,44–4,37 (m, 2 H); 3,72 (s, 4 H); 3,45–3,40 (m, 2 H); 3,12 (m, 1 H); 2,77–2,57 (m, 7 H); 1,91 (s, 1 H); 1,80 (s, 1 H); 1,67–1,27 (m, 3 H); 1,11 (t, J = 6,94 Hz, 3 H).	Formiato
20				
25	38	C	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,3 (br s, 1 H); 8,34 (s, 1 H); 8,25 (s, 3 H); 8,10 (d, J = 9,93 Hz, 1 H); 7,98 (d, J = 8,03 Hz, 2 H); 7,54 (d, J = 7,96 Hz, 2 H); 7,41 (d, J = 8,22 Hz, 2 H); 7,33–7,16 (m, 8 H); 7,10–7,02 (m, 2 H); 6,97–6,84 (m, 3 H); 6,48 (d, J = 9,85 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 8,99 Hz, 1 H); 5,16 (s, 2 H); 5,09 (dd, J = 7,88, 4,50 Hz, 1 H); 4,58 (s, 1 H); 4,42–4,30 (m, 3 H); 3,73 (s, 2 H); 3,60 (t, J = 6,30 Hz, 2 H); 3,22–3,04 (m, 1 H); 2,79–2,59 (m, 7 H); 1,91 (s, 1 H); 1,80 (s, 1 H); 1,66–1,30 (m, 3 H); 1,16 (d, J = 6,57 Hz, 6 H).	Diformiato
30				
35	39	C	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,29 (1, br s,); 8,36 (s, 1 H); 8,27 (s, 3 H); 8,10 (d, J = 9,92 Hz, 1 H); 7,98 (d, J = 8,03 Hz, 2 H); 7,54 (d, J = 7,99 Hz, 2 H); 7,42 (d, J = 8,17 Hz, 2 H); 7,31–7,20 (m, 8 H); 7,11–7,00 (m, 2 H); 6,94 (t, J = 7,56 Hz, 2 H); 6,88 (dd, J = 8,26, 2,55 Hz, 1 H); 6,49 (d, J = 9,84 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 8,96 Hz, 1 H); 5,16 (s, 3 H); 4,62 (s, 1 H); 4,39–4,32 (m, 2 H); 3,99–3,85 (m, 1 H); 3,82 (s, 2 H); 3,72–3,54 (m, 2 H); 3,18 (s, 1 H); 2,85–2,56 (m, 6 H); 1,96 (s, 1 H); 1,83 (s, 1 H); 1,81–1,29 (m, 13 H); 1,18–1,04 (m, 1 H).	Diformiato
40				
45	40	C	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,44 (s, 1 H); 8,65 (s, 1 H); 8,38 (d, J = 9,16 Hz, 1 H); 8,17–8,11 (m, 2 H); 7,92 (d, J = 8,03 Hz, 2 H); 7,50 (dd, J = 8,33, 2,60 Hz, 4 H); 7,38–7,19 (m, 13 H); 7,10 (d, J = 8,18 Hz, 1 H); 7,03 (s, 1 H); 6,97 (d, J = 8,01 Hz, 2 H); 6,89 (dd, J = 8,23, 2,57 Hz, 1 H); 6,53 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,83 (d, J = 8,85 Hz, 1 H); 5,35 (d, J = 9,34 Hz, 1 H); 5,14 (s, 2 H); 4,81–4,68 (m, 3 H); 4,44–4,37 (m, 2 H); 4,05 (s, 2 H); 3,76 (s, 2 H); 3,51–2,81 (m, 8 H); 2,12 (s, 1 H); 1,96 (s, 1 H); 1,88–1,52 (m, 3 H).	Formiato
50				
55	41	C	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,32 (br s, 1 H); 8,52 (s, 1 H); 8,31–8,19 (m, 3 H); 8,08 (d, J = 9,93 Hz, 1 H); 7,91 (d, J = 8,04 Hz, 2 H); 7,49 (d, J = 8,05 Hz, 2 H); 7,43–7,10 (m, 14 H); 7,10–6,99 (m, 2 H); 6,97–6,82 (m, 3 H); 6,48 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 8,96 Hz, 1 H); 5,16–5,06 (m, 3 H); 4,67 (s, 2 H); 4,59 (s, 1 H); 4,42–4,35 (m, 2 H); 3,75 (s, 4 H); 3,14 (d, J = 12,33 Hz, 1 H); 2,82–2,54 (m, 7 H); 1,93 (s, 1 H); 1,81 (s, 1 H); 1,71–1,27 (m, 3 H).	Diformiato
60				
65				

ES 2 663 878 T3

5	42	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,27–8,18 (m, 2 H); 8,09 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,88 (d, J = 8,1 Hz, 2 H); 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,32–7,18 (m, 6 H); 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); 7,08–6,99 (m, 2 H); 6,96–6,84 (m, 3 H); 6,74 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); 6,46 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,81 (d, J = 9,4 Hz, 1 H); 5,14 (s, 2 H); 5,07 (dd, J = 7,8, 4,6 Hz, 1 H); 4,56 (s, 1 H); 4,45–4,38 (m, 2 H); 3,77–3,69 (m, 2 H); 3,67 (s, 2 H); 3,09 (d, J = 15,6 Hz, 1 H); 2,95 (s, 3 H); 2,74–2,64 (m, 6 H); 1,97–1,34 (m, 6 H).	Formiato
10				
15	43	C	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,31–8,21 (m, 3 H); 8,10 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,99 (d, J = 8,1 Hz, 2 H); 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,37–7,17 (m, 8 H); 7,10–7,01 (m, 2 H); 6,99–6,85 (m, 5 H); 6,49 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,81 (d, J = 9,3 Hz, 1 H); 5,23–5,08 (m, 4 H); 4,62–4,55 (m, 1 H); 3,76 (s, 2 H); 3,53–3,42 (m, 2 H); 3,22–3,08 (m, 3 H); 2,83–2,52 (m, 7 H); 2,09–1,99 (m, 2 H); 1,96–1,74 (m, 4 H); 1,66–1,29 (m, 3 H).	Diformiato
20				
25	44	A	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,28–8,20 (m, 3 H); 8,09 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,98 (d, J = 8,1 Hz, 2 H); 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,35–7,15 (m, 8 H); 7,08–7,01 (m, 2 H); 6,97–6,85 (m, 5 H); 6,48 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 9,1 Hz, 1 H); 5,18 (s, 2 H); 5,11 (t, J = 6,2 Hz, 1 H); 4,62–4,54 (m, 1 H); 4,20 (d, J = 6,3 Hz, 2 H); 3,77–3,66 (m, 4 H); 3,18–3,08 (m, 1 H); 2,82–2,42 (m, 9 H); 1,96–1,75 (m, 5 H); 1,67–1,29 (m, 5 H).	Diformiato
30				
35	45	C	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,30 (s, 1 H); 8,29–8,18 (m, 3 H); 8,13 (d, J = 9,93 Hz, 1 H); 7,97 (d, J = 8,07 Hz, 2 H); 7,72 (d, J = 8,07 Hz, 2 H); 7,60–7,48 (m, 4 H); 7,33–7,19 (m, 6 H); 7,05 (d, J = 5,55 Hz, 2 H); 6,96–6,85 (m, 3 H); 6,47 (d, J = 9,87 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 9,13 Hz, 1 H); 5,18 (s, 2 H); 5,07 (dd, J = 7,94, 4,33 Hz, 1 H); 4,59 (s, 1 H); 4,40 (t, J = 5,11 Hz, 2 H); 3,83 (s, 2 H); 3,38 (t, J = 5,30 Hz, 2 H); 3,13 (t, J = 10,60 Hz, 1 H); 2,78 (s, 3 H); 2,73–2,61 (m, 6 H); 1,99–1,72 (m, 2 H); 1,70–1,26 (m, 4 H).	Diformiato
40				
45	46	C	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,27 (br s, 1 H); 8,31 (s, 1 H); 8,22 (d, J = 9,80 Hz, 1 H); 8,10 (d, J = 9,93 Hz, 1 H); 7,95 (d, J = 8,05 Hz, 2 H); 7,56 (d, J = 8,01 Hz, 2 H); 7,33–7,17 (m, 9 H); 7,08–7,00 (m, 2 H); 6,97–6,85 (m, 4 H); 6,45 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,81 (d, J = 9,39 Hz, 1 H); 5,17 (s, 2 H); 5,05 (dd, J = 8,05, 4,38 Hz, 1 H); 4,56 (s, 1 H); 4,40–4,33 (m, 2 H); 3,72 (s, 2 H); 3,4 (s, 2 H); 3,17–3,01 (m, 2 H); 2,71–2,63 (m, 6 H); 2,37–2,33 (m, 9 H); 1,94–1,69 (m, 2H); 1,64–1,24 (m, 4H).	Formiato
50				
55	47	C	(DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,31 (br s, 1 H); 8,25 (d, J = 9,26 Hz, 1 H); 8,20 (s, 1 H); 8,10 (d, J = 9,93 Hz, 1 H); 7,95 (d, J = 8,05 Hz, 2 H); 7,57 (d, J = 8,00 Hz, 2 H); 7,37–7,15 (m, 10 H); 7,07–7,02 (m, 2 H); 6,96–6,86 (m, 3 H); 6,46 (d, J = 9,87 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 8,61 Hz, 1 H); 5,18 (s, 2 H); 5,08 (dd, J = 7,98, 4,35 Hz, 1 H); 4,59 (s, 1 H); 4,39 (t, J = 5,53 Hz, 2 H); 3,76 (s, 2 H); 3,54 (s, 2 H); 3,15 (m, 1 H); 2,80–2,61 (m, 7 H); 2,23 (s, 3 H); 1,97–1,73 (m, 2 H); 1,67–1,30 (m, 5 H).	Formiato
60				



## Caracterización biológica

## Ejemplo 17

## 5 Ensayo de unión del radioligando al receptor M3

10 Membranas del receptor M3 humano (15 µg/pocillo) de Perkin Elmer se incubaron con metil cloruro de escopolamina 0,52nM, [N-metil-3H] con o sin compuestos de prueba, o una concentración de saturación de atropina (5 µM) para la determinación de unión específica. El ensayo se llevó a cabo en placas de polipropileno de 96 pocillos en un volumen de 250 µl. El tampón 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 se sellaron y se incubaron durante 2 h a TA en un agitador orbital (velocidad lenta). Las membranas se recogieron en placas filtrantes GF/C unifiltro de 96 pocillos pretratadas con 0,5% polietilenimina(v/v), usando un colector de filtro, lavadas cuatro veces con 200 µl de tampón de ensayo. Las placas se secaron antes de la adición de 50 µl de microscint-0, se sellaron y luego se leyeron en un contador de centelleo Trilux Microbeta. Los valores IC50 se determinan a partir de las curvas de competencia utilizando un programa de ajuste de curva no lineal. Los valores de Ki se calcularon a partir de los valores de IC50 mediante la ecuación de Cheng y Prusoff.

Los valores Ki de la mayoría de los compuestos de los ejemplos son inferiores a 10 nM.

## 20 Ejemplo 18

## Ensayo de unión de radioligandos al adrenoceptor β2

25 Membranas de los adrenoceptores β<sub>2</sub> humanos (7,5 µg/pocillo) de Perkin Elmer se incubaron con 0,3 nM 125-I Cianopindolol con o sin compuestos de prueba, o una concentración de saturación de s-propranolol (2 µM) para la determinación de unión no específica. El ensayo se llevó a cabo en placas de polipropileno de 96 pocillos en un volumen de 200 µl. El tampón de ensayo usado fue 25 mM HEPES, 0,5% BSA (p/v), 1 mM EDTA, 0,02% ácido ascórbico (v/v), (pH 7,4). La concentración de ensayo final de DMSO fue 0,5% (v/v). Las placas se sellaron y se incubaron durante 1 h a TA en un agitador orbital (velocidad lenta). Las membranas se recogieron en placas filtrantes GF/C unifiltro de 96 pocillos pretratadas con 0,5% de polietilenimina (v/v), usando un colector de filtro, se lavaron seis veces con 200 µl de tampón de lavado que contenía 10 mM HEPES y 500 mM NaCl. Las placas se secaron antes de la adición de 50 µl de microscint-0, se sellaron y luego se leyeron en un contador de centelleo Trilux Microbeta. Los valores IC50 se determinan a partir de las curvas de competencia utilizando un programa de ajuste de curva no lineal. Los valores de Ki se calcularon a partir de los valores de IC50 mediante la ecuación de Cheng y Prusoff.

35 Los valores Ki de la mayoría de los compuestos de los ejemplos son inferiores a 10 nM.

## Reivindicaciones

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- 5 4-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil 1-(4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoil)piperidina-4-carboxilato;
- (S)-4-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil 2-(4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzamido)propanoato;
- 10 (S)-4-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil 3-metil-2-(4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzamido)butanoato;
- (S)-4-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil 4-metil-2-(4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzamido)pentanoato;
- 15 4-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil 2-metil-2-(4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzamido)propanoato;
- 20 (S)-4-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil 3-ciclohexil-2-(4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzamido)propanoato;
- (R)-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil 4-metil-2-(4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzamido)pentanoato;
- 25 (S)-4-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil 3-(4-metoxifenil)-2-(4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzamido)propanoato;
- 4-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil 2-(4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzamido)acetato;
- 30 2-(N-Etil-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)benzamido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato;
- 35 2-(4-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-N-metilbenzamido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato;
- 2-(N-Bencil-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)benzamido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato;
- 40 2-(4-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-N-iso-propilbenzamido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato;
- 45 2-(N-Ciclohexil-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)benzamido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato;
- 2-(N-(4-Clorobencil)-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)benzamido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato;
- 50 2-(3-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-N-metilbenzamido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato;
- 55 2-(4-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)benzamido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato;
- 2-(4-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-3-metoxibenzamido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato;
- 60 2-(6-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)nicotinamido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato;
- 2-(5-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)furan-2-carboxamido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato;
- 65

- 2-(5-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)tiofeno-2-carboxamido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato;
- 5 4-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil 2-metoxi-4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato;
- 4-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)-2-(trifluorometil)benzoato;
- 10 4-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil 3-fluoro-5-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato;
- 15 4-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil 3-cloro-5-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato;
- 2-(N-(3-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)propil)acetamido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato;
- 20 2-(N-(3-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)propil)benzamido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato;
- 2-(N-(3-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)propil)fenilsulfonamido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato;
- 25 3-(N-(3-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)propil)benzamido)propil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato;
- 30 3-(N-(3-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)propil)ciclohexanocarboxamido)propil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi) carbonil) amino) metil) fenoxi)metil)benzoato;
- 3-(N-(3-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)propil)fenilsulfonamido)propil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato;
- 35 3-(N-(3-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)propil)-2-fenilacetamido)propil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato;
- Trans-4-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)ciclohexanocarboxilato;
- 40 2-(3-(4-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)fenil)-1-metilureido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato;
- 45 2-(3-(4-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)fenil)ureido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato;
- 2-(3-(4-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)fenil)-1-fenilureido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato;
- 50 2-(1-Etil-3-(4-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)fenil)ureido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato;
- 2-(3-(4-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)fenil)-1-isopropilureido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato;
- 55 2-(1-Ciclohexil-3-(4-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)fenil)ureido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato;
- 60 2-(1-Bencil-3-(4-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)fenil)ureido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato;
- 65 2-(1-(4-Fluorobencil)-3-(4-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)fenil)ureido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato;

2-((4-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)fenil)(metil)amino)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato;

5 1-(4-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)fenil)piperidin-4-il 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato;

(1-(4-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)fenil)piperidin-4-il)metil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato;

10 2-(4-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-N-metilfenilsulfonamido)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato;

15 2-(4-(4-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)bencil)piperazin-1-il)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato; and

2-((4-(((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)bencil)(metil)amino)etil 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato;

20 y sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de estos.

2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en la reivindicación 1, como tal o como una sal farmacéuticamente aceptable, con uno o más portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

25 3. Uso de un compuesto como se define en la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de enfermedades bronco-obstructivas o inflamatorias, preferentemente asma o bronquitis crónica o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

30 4. Una combinación de un compuesto como se define en la reivindicación 1 con uno o más ingredientes activos seleccionados de las clases que consisten en agonistas beta2, agentes antimuscarínicos, inhibidores de la proteína quinasa activados por mitógeno (P38 MAP quinasa), subunidad beta de la quinasa (IKK2) del factor nuclear kappa-B, inhibidores de elastasa de neutrófilos humana (HNE), inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), moduladores de leucotrienos, agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE), agentes antitusivos, reguladores del moco, mucolíticos, moduladores expectorantes/mucocinéticos, mucolíticos peptídicos, antibióticos, inhibidores de JAK, inhibidores de SYK, inhibidores de PI3Kdelta o PI3Kgamma, corticosteroides y antagonistas de M3/inhibidores de PDE4 (MAPI).

35 5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 para administrar por inhalación, tal como polvos inhalables, aerosoles dosificadores que contienen propulsores o formulaciones inhalables sin propulsores.

40 6. Un dispositivo que comprende la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 que puede ser un inhalador de polvo seco de una sola o de múltiples dosis, un inhalador de dosis medida y un nebulizador de niebla suave.