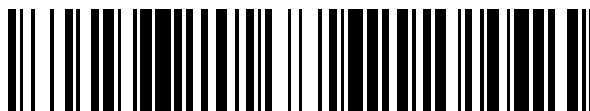


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 670 686**

51 Int. Cl.:

C07D 453/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.12.2013 PCT/EP2013/075661**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.06.2014 WO14086924**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.12.2013 E 13811827 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.03.2018 EP 2928889**

54 Título: **Compuestos que tienen actividad antagonista del receptor muscarínico y agonista del receptor beta2 adrenérgico**

30 Prioridad:

06.12.2012 EP 12195891

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

31.05.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**RANCATI, FABIO y
LINNEY, IAN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 670 686 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 agonista del receptor beta2 adrenérgico

Campo de la invención

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

Antecedentes de la invención

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

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

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

25 Más recientemente, la disponibilidad tanto de antagonistas muscarínicos de larga duración y de agonistas de beta-2 de larga duración propició el desarrollo de combinaciones de estos agentes. Por ejemplo, los documentos WO 00/69468 y US 2009/181935 desvelan composiciones de medicamento 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 el documento WO 2005/115467 desvela una combinación que comprende un agonista de beta-2 y un antagonista de los receptores M3 muscarínicos que es una sal de 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabiclo[2.2.2]octano.

30 Una estrategia alternativa al desarrollo de combinaciones de dosis fija es la identificación de moléculas que combinen las actividades tanto de antagonismo muscarínico como de agonismo de beta-2. De hecho, los compuestos que poseen actividad tanto agonista del receptor beta-2 adrenérgico como agonista del receptor muscarínico son altamente deseables ya que dichos compuestos bifuncionales podrían proporcionar broncodilatación mediante dos mecanismos de acción independientes, a la vez que tienen la farmacocinética de una sola molécula.

Dicha clase de compuestos se ha descrito en algunas solicitudes de patente, tales como los documentos WO 2004/074246, WO 2004/074812, WO 2005/051946, WO 2006/023457, WO 2006/023460, WO 2010/123766, WO 2011/048409 y una solicitud de patente relacionada, PCT/EP2012/060795 así como en Adam D. Hughes y col., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters Vol.21, n.º 5, 1 de marzo de 2011.

40 Recientemente se ha descubierto que algunos derivados de carbamato concretos, aparte de poseer actividad tanto agonista del receptor beta-2 adrenérgico como antagonista del receptor muscarínico, poseen una elevada afinidad por los receptores M3 muscarínicos y una actividad broncodilatadora de larga duración.

Sumario de la invención

45 La presente invención se refiere a compuestos que actúan como antagonistas del receptor muscarínico y como agonistas del receptor beta2 adrenérgico, a procedimientos para su preparación, a composiciones que los comprenden, a usos terapéuticos y a combinaciones con otros principios activos farmacéuticos entre los que se encuentran, por ejemplo, aquellos usados en la actualidad en el tratamiento de trastornos respiratorios, entre otros, agonistas de beta2, agentes antimuscarínicos, inhibidores de proteína cinasas activadas por mitógeno (P38 MAP cinasa), inhibidores de la subunidad de kappa-B cinasa del factor nuclear (IKK2), inhibidores de elastasa de neutrófilos humanos (HNE), inhibidores de fosfodiesterasa 4 (PDE4), moduladores de leucotrienos, agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE), agentes antitusivos, reguladores del moco, mucolíticos, expectorantes/reguladores mucocinéticos, mucolíticos peptídicos, antibióticos, inhibidores de JAK, inhibidores de SYK, inhibidores de PI3Kdelta o PI3Kgamma, corticosteroides y antagonistas de M3/inhibidores de PDE4 (MAPI).

Descripción detallada de la invención

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

5 Siempre que estén presentes grupos amonio cuaternarios o amino básicos en los compuestos de la invención, pueden estar presentes 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 naftalendisulfonato. Asimismo, en presencia de grupos ácidos tales como grupos COOH, también pueden estar presentes las sales catiónicas fisiológicas correspondientes, incluyendo, por ejemplo, iones de metales alcalinos o alcalinotérreos.

10 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas de compuestos de la invención solos o en combinación o mezclados con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

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

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

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

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

Las preparaciones inhalables incluyen polvos inhalables, aerosoles medidores que contienen propulsor o formulaciones inhalables sin propulsores.

25 La invención también se refiere a un dispositivo que puede ser un inhalador de polvo seco mono o multidosis, un inhalador de dosis medida y un nebulizador de una fina nebulización que comprende los compuestos de la invención.

La invención también se refiere a un kit que comprende las composiciones farmacéuticas de compuestos de la invención solas 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 seco mono o multidosis, un inhalador de dosis medida y un nebulizador de una fina nebulización que comprende los compuestos de la invención.

30 De acuerdo con realizaciones específicas, la presente invención proporciona los compuestos indicados a continuación y las sales o solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables:

Comp.	Nombre químico
1	4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 2-(4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-2-metilfenoxi)etilo
2	4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 2-(4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)fenoxi)etilo
3	4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 2-(2-cloro-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)fenoxi)etilo
4	4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil) benzoato de 2-(4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-2-metoxifenoxi)etilo
5	4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 2-(2-bromo-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)fenoxi)etilo
6	4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 2-(2-cloro-3-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)fenoxi)etilo
7	4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 2-((4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)5aftalen-1-il)oxi)etilo
8	4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 2-(3-cloro-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)fenoxi)etilo

(continuación)

Comp.	Nombre químico
9	4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 2-(3-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)fenoxi)etilo
10	4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil) benzoato de 2-(4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-2,6-dimetilfenoxi)etilo
11	4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 2-(2-cloro-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-6-metoxifenoxi)etilo
12	4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 2-(4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-3-metoxifenoxi)etilo
13	4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 2-(2-bromo-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-5-metoxifenoxi)etilo
14	4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 2-(2,6-dicloro-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)fenoxi)etilo
15	4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 2-(2-fluoro-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)fenoxi)etilo
16	4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 2-(4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-2,6-dimetoxifenoxi)etilo
17	4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 2-(2-cloro-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-5-metoxifenoxi)etilo
18	3-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(2-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)encilo
19	4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 2-fluoro-4-(2-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)encilo
20	4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(2-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)-3-metoxibencilo
21	3-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 3-(2-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)encilo
22	4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 3-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)encilo
23	4-((3-(S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de (6-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)piridin-3-il)metilo
24	4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de (5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)furan-2-il)metilo
25	4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 2-fluoro-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)encilo
26	4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-2-metoxibencilo
27	4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de (4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)furan-2-il)metilo
28	4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de (5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)tiofen-2-il)metilo
29	4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de (5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)tiofen-3-il)metilo

(continuación)

Comp.	Nombre químico
30	3-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 3-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)encilo
31	4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-3-metoxibencilo
32	4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 3-(4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)fenil)propilo
33	4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)fenetilo
34	4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de (1-(3-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)propil)-1H-pirazol-4-il) metilo
35	4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 2-(4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-1H-pirazol-1-il) etilo
36	1-metil-5-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)-1H-pirazol-3-carboxilato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo
37	4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)tiofen-2-carboxilato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo
38	5-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)nicotinato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo
39	((S)-3-((3-((4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
40	((S)-3-((5-((4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil)carbamoil)furan-2-il)metoxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
41	((S)-3-((4-((4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil)carbamoil)oxazol-2-il)metoxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
42	Clorhidrato de cloruro de (R)-3-((S)-3-((5-((4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butoxi)carbonil)furan-2-il)metoxi)fenil)(fenil)metilcarbamoiloxi)-1-(2-oxo-2-(tiofen-2-il)etil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, ya sea tal cual o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable y uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 5 Los compuestos de la invención pueden administrarse como agente activo único o en combinación con otros principios activos farmacéuticos, incluyendo aquellos usados en la actualidad en el tratamiento de trastornos respiratorios, por ejemplo, agonistas de beta2, agentes antimuscarínicos, inhibidores de proteína cinasas activadas por mitógeno (P38 MAP cinasa), inhibidores de la subunidad de kappa-B cinasa del factor nuclear (IKK2), inhibidores de elastasa de neutrófilos humanos (HNE), inhibidores de fosfodiesterasa 4 (PDE4), moduladores de leucotrienos, agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE), agentes antitusivos, reguladores del moco, mucolíticos, expectorantes/reguladores mucocinéticos, mucolíticos peptídicos, antibióticos, inhibidores de JAK, inhibidores de SYK, inhibidores de PI3Kdelta o PI3Kgamma, corticosteroides y antagonistas de M3/inhibidores de PDE4 (MAPI).

- 15 La presente invención también proporciona combinaciones de un compuesto de la invención, ya sea tal cual o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, con un agonista de β_2 seleccionado entre el 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, procaterol, clenbuterol, reproterol, fenoterol, bitolterol, brodxatelor y ASF-1020 y sales de los mismos.

- 20 La presente invención también proporciona combinaciones de un compuesto de la invención, ya sea tal cual o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, con un agente antimuscarínico seleccionado entre el grupo que consiste en acilidinio, tiotropio, bromuro de tiotropio (Spiriva®), ipratropio, bromuro de ipratropio, trospio, glicopirrolato,

NVA237, LAS34273, GSK656398, GSK233705, GSK57319, LAS35201, QAT370 y sales de oxitropio.

5 La presente invención también proporciona combinaciones de un compuesto de la invención, ya sea tal cual o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, con un inhibidor de PDE4 seleccionado entre el 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.

10 La presente invención también proporciona combinaciones de un compuesto de la invención, ya sea tal cual o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, con un inhibidor de P38 MAP cinasa seleccionado entre el grupo que consiste en semapimod, talmapimod, pirfenidona, PH-797804, GSK-725, GSK856553, GSK681323, minocina y losmapimod y sales de los mismos.

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

15 La invención también proporciona combinaciones de un compuesto de la invención con un inhibidor de HNE seleccionado entre el 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.

La invención también proporciona combinaciones de un compuesto de la invención, ya sea tal cual o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, con un modulador de leucotrienos seleccionado entre el grupo que consiste en montelukast, zafirlukast y pranlukast.

20 La invención también proporciona combinaciones de un compuesto de la invención, ya sea tal cual o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, con un AINE seleccionado entre el grupo que consiste en ibuprofeno y ketoprofeno.

La invención también proporciona combinaciones de un compuesto de la invención, ya sea tal cual o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, con un agente antitusivo, seleccionado entre el grupo que consiste en codeína y dexamorfano.

25 La invención también proporciona combinaciones de un compuesto de la invención, ya sea tal cual o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, con un mucolítico, seleccionado entre el grupo que consiste en N-acetil cisteína y fudosteína.

30 La invención también proporciona combinaciones de un compuesto de la invención, ya sea tal cual o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, con un expectorante/modulador mucocinético, seleccionado entre el grupo que consiste en ambroxol, soluciones hipertónicas (por ejemplo, suero salino o manitol) y tensioactivo.

La invención también proporciona combinaciones de un compuesto de la invención, ya sea tal cual o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, con un mucolítico peptídico, seleccionado entre el grupo que consiste en desoxirribonucleasa I humana recombinante (dornasa-alfa y rhDNasa) y helicidina.

35 La invención también proporciona combinaciones de un compuesto de la invención, ya sea tal cual o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, con un antibiótico, seleccionado entre el grupo que consiste en azitromicina, tobramicina y aztreonam.

La invención también proporciona combinaciones de un compuesto de la invención, ya sea tal cual o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, con un regulador del moco seleccionado entre el grupo que consiste en INS-37217, diquafofol, sibenadet, CS-003, talnetant, DNK-333, MSI-1956 y gefitinib.

40 La invención también proporciona combinaciones de un compuesto de la invención, ya sea tal cual o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, con un inhibidor de JAK, seleccionado entre el grupo que consiste en CP-690550 y GLPG0634.

45 La invención también proporciona combinaciones de un compuesto de la invención, ya sea tal cual o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, con un inhibidor de SYK seleccionado entre el grupo que consiste en R406, R343 y PRT062607.

50 La invención también proporciona combinaciones de un compuesto de la invención con un corticosteroide seleccionado entre el grupo que consiste en dexametasona, fluticasona, furoato de fluticasona, propionato de fluticasona, prednisolona, betametasona, budesonida, mometasona, furoato de mometasona, acetónido de triamcinolona, ciclesonida, TPI-1020, beclometasona, dipropionato de beclometasona, prednisona, deflazacort, hidrocortisona, QAE-397 y flunisolida.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando procedimientos y procesos generales o usando otra información fácilmente disponible para los expertos habituales en la técnica. Aunque en el presente documento puede mostrarse o describirse una realización particular

de la presente invención, los expertos en la técnica reconocerán que pueden prepararse todas las realizaciones o aspectos de la presente invención usando los procedimientos descritos en el presente documento o usando otros procedimientos, reactivos y materiales de partida conocidos por los expertos en la técnica. También se apreciará que cuando se dan las condiciones de procedimiento típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.), también se pueden usar otras condiciones de procedimiento a menos que se indique lo contrario. Aunque las condiciones de reacción óptimas pueden variar dependiendo de los reactivos o disolvente concretos usados, un experto en la técnica puede determinar fácilmente dichas condiciones mediante procedimientos de optimización rutinarios.

Pueden prepararse los compuestos de la invención de acuerdo con los ejemplos.

10 Los procedimientos de CLEM A, B, C y D usados para la caracterización de los compuestos de la presente invención, se describen en los siguientes:

Procedimientos de CLEM/HPLC

Procedimiento A (10 cm _ESCI_FORMIC)

Configuración de la HPLC

15 Disolventes: Acetonitrilo (gradiente UV lejano) con ácido fórmico acuoso al 0,1% (V/V) (alta pureza mediante la unidad PURELAB OPTION) con ácido fórmico al 0,1%
 Columna: - Phenomenex Luna 5µ C18 (2), 100 x 4,6 mm. (más cartucho de protección)
 Caudal: - 2 ml/min
 Gradiente: - A: Agua / fórmico B: MeCN/fórmico

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

20 Inyecciones habituales de 2-7 µl (concentración ~ 0,2 -1 mg/ml).
 Detección de UV mediante DAD HP o Waters
 Rango de inicio (nm) 210 rango de final (nm) 400 Intervalo de rango (nm) 4,0. Se detectaron indicios de otras longitudes de onda en los datos DAD.

Detección ELS opcional usando Polymer Labs ELS-1000.
 25 Detección EM: Micromass ZQ, CL-EM cuadrupolar simple o CL-EM-EM Quattro Micro.
 El separador de flujo proporciona aproximadamente 300 µl/min al espect. de masas
 Intervalo de barrido para datos de EM (m/z)
 Inicio (m/z) 100
 Final (m/z) 650 o 1500 cuando se requiera

30 Con conmutación +ve / -ve
 La ionización es rutinariamente ESCI, una opción que proporciona datos tanto IEN como APCI en una sola ejecución.

Los voltajes y temperaturas típicos de la IEN son:

Fuente 120-150°C capilaridad 3,5 KV cono 25 V

35 Los voltajes y temperaturas típicos de APCI son:

Fuente 140-160°C corona 17 uA cono 25 V

Procedimiento B (condiciones HPLC - 15cm_Formic_Ascentis_HPLC_CH3CN) Configuración de la HPLC

40 Disolventes: - Acetonitrilo (gradiente UV lejano) con ácido fórmico acuoso al 0,1% (V/V) (alta pureza mediante la unidad PureLab Ultra) con ácido fórmico al 0,1%

Columna: - Supelco, Ascentis® Express C18 o Hichrom Halo C18, 2,7 µm C18, 150 x 4,6 mm.
 Caudal: - 1ml/min
 Gradiente: - A: Agua / fórmico B: MeCN/fórmico

ES 2 670 686 T3

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

Inyecciones habituales 0,2-10 µl
Ajuste de presión máxima 400 bar.

5 Instrumento: Agilent 1100, bomba binaria, Agilent Sampler y detector Agilent DAD
Detección de matriz de diodos: (300 nm, ancho de banda 200 nm; Ref. 450 nm, ancho de banda 100 nm)

Procedimiento C (condiciones HPLC - 10cm_Formic_ACE-AR_HPLC_CH3CN)

Configuración de la HPLC

10 Disolventes: - Acetonitrilo (gradiente UV lejano) con ácido fórmico acuoso al 0,1% (V/V) (alta pureza mediante la unidad PureLab Ultra) con ácido fórmico al 0,1%

Columna: - columna de modo mixto Hichrom ACE 3 C18-AR 100 x 4,6 mm
Caudal: - 1ml/min
Gradiente: - A: Agua / fórmico B: MeCN/fórmico

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

15 Inyecciones habituales 0,2-10 µl
Ajuste de presión máxima 400 bar.

Instrumento: Agilent 1100, bomba binaria, Agilent Sampler y detector Agilent DAD
Detección de matriz de diodos: (300 nm, ancho de banda 200 nm; Ref. 450 nm, ancho de banda 100 nm)

Procedimiento D (condiciones HPLC - 25cm_Acidic_Prodigy_HPLC)

Configuración de la HPLC

20 Disolventes: - Acetonitrilo (gradiente UV lejano) con ácido fórmico acuoso al 0,1% (alta pureza mediante la unidad PureLab Option) con ácido fórmico al 0,1%

Columna: - Phenomenex Prodigy 5 µ ODS 3, 250 x 4,6 mm.
Caudal: - 1ml/min

25 Gradiente: - A: Agua / fórmico B: MeCN/fórmico

Tiempo	% de A	% de 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

Inyecciones habituales 2-7 ul

Instrumento: Agilent 1100, bomba binaria, Agilent Sampler y detector Agilent DAD

5 La invención también proporciona composiciones farmacéuticas de compuestos de la invención mezclados con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, los descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII Ed., Mack Pub., N.Y., EE. UU.

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

10 Pueden usarse diversas formas de dosificación orales para administrar compuestos de la invención, incluyendo formas sólidas tales como comprimidos, cápsulas de gel, cápsulas, comprimidos oblongos, gránulos, pastillas para chupar y polvos a granel. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o combinados con diversos vehículos, diluyentes (tales como sacarosa, manitol, lactosa, almidones) y excipientes conocidos farmacéuticamente aceptables, incluyendo agentes de suspensión, solubilizantes, agentes tamponantes, aglutinantes, disgregantes, conservantes, colorantes, aromatizantes, lubricantes y similares. Las cápsulas, 15 comprimidos y geles de liberación temporal también son ventajosos para administrar los compuestos de la presente invención.

También pueden usarse diversas formas de dosificación orales líquidas para administrar los compuestos de la invención, incluyendo soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires acuosos y no acuosos. Dichas formas de dosificación también pueden contener diluyentes inertes conocidos, tales como agua y excipientes adecuados 20 conocidos, tales como conservantes, agentes humectantes, edulcorantes, aromatizantes, así como agentes 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 isotónica estéril. También son posibles otras preparaciones.

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

También se conocen formulaciones para administración vaginal que pueden estar en forma de una fórmula en crema, gel, pasta, espuma o pulverizador que contiene, además del principio activo, vehículos adecuados.

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

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

35 Las preparaciones inhalables incluyen polvos inhalables, aerosoles medidores que contienen propulsor o formulaciones inhalables sin propulsores.

Para la administración en forma de polvo seco, pueden utilizarse inhaladores mono o multidosis de la técnica anterior. En este caso, el polvo puede usarse como relleno de cápsulas de gelatina, plástico u otro material, cartuchos o paquetes de tipo blíster o en un depósito.

40 Puede añadirse un diluyente o vehículo, 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, a los compuestos en polvo de la invención.

Los aerosoles para inhalación que contienen gas propulsor, tal como hidrofluoroalcanos, pueden contener los compuestos de la invención tanto en solución como en forma dispersada. Las formulaciones impulsadas por propulsor también pueden contener otros ingredientes, tales como codisolventes, estabilizantes y otros excipientes.

45 Las formulaciones inhalables sin propulsor que comprenden los compuestos de la invención pueden estar en forma de soluciones o suspensiones en un medio acuoso, alcohólico o hidroalcohólico y pueden suministrarse mediante nebulizadores de chorro o por ultrasonidos conocidos de la técnica anterior o mediante nebulizadores de una fina nebulización, tales como RespiMat®.

50 Los compuestos de la invención pueden administrarse como agente activo único o en combinación con otros principios activos farmacéuticos, incluyendo aquellos usados en la actualidad en el tratamiento de trastornos respiratorios, entre otros, agonistas de beta2, agentes antimuscarínicos, inhibidores de proteína cinasas activadas por mitógeno (P38 MAP cinasa), inhibidores de la subunidad de kappa-B cinasa del factor nuclear (IKK2), inhibidores de elastasa de neutrófilos humanos (HNE), inhibidores de fosfodiesterasa 4 (PDE4), moduladores de leucotrienos, agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE), agentes antitusivos, reguladores del moco, mucolíticos,

expectorantes/reguladores mucocinéticos, mucolíticos peptídicos, antibióticos, inhibidores de JAK, inhibidores de SYK, inhibidores de PI3Kdelta o PI3Kgamma, corticosteroides y antagonistas de M3/inhibidores de PDE4 (MAPI).

Las dosis de los compuestos de la invención dependen de una serie de factores que incluyen la enfermedad concreta que vaya a tratarse, la gravedad de los síntomas, la vía de administración, la frecuencia del intervalo de dosis, el compuesto particular utilizado, la eficacia, el perfil toxicológico y el perfil farmacocinético del compuesto.

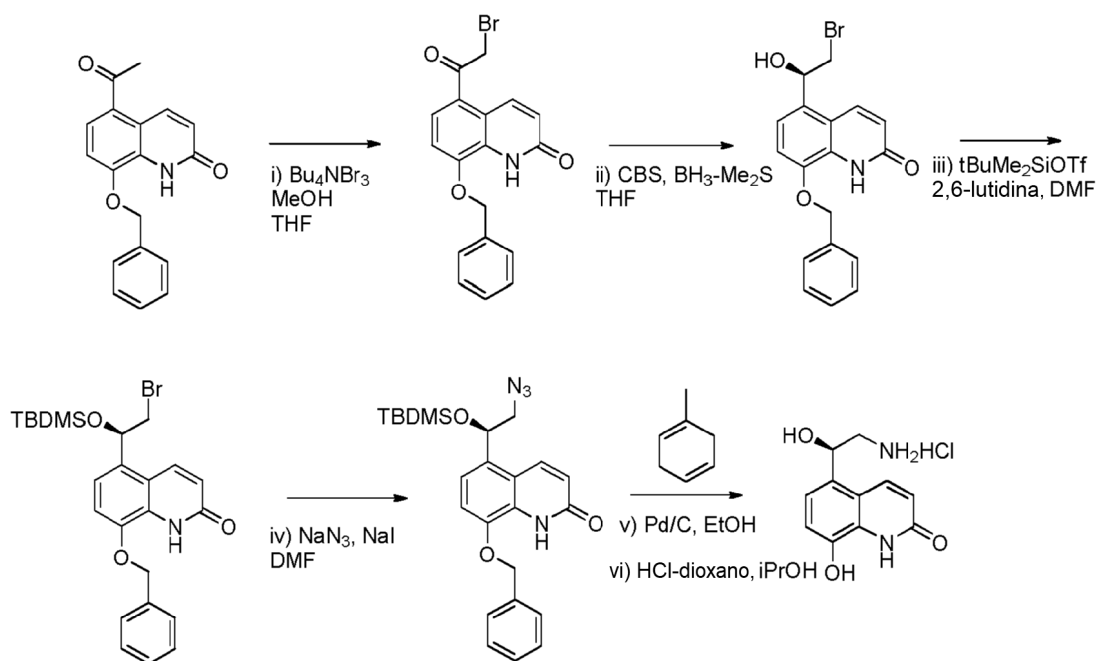
Ventajosamente, los compuestos de la invención pueden administrarse, por ejemplo, en una dosis comprendida entre 0,001 y 1000 mg/día, preferentemente entre 0,1 y 500 mg/día.

Cuando los compuestos de la invención se administran por vía inhalatoria, se administran preferentemente a una dosis comprendida entre 0,001 y 500 mg/día, preferentemente entre 0,1 y 200 mg/día.

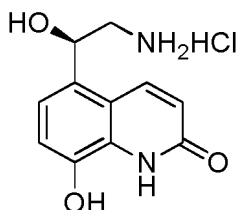
Los compuestos de la invención pueden administrarse para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades bronco-obstructivas o inflamatorias, tales como asma, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hiperreactividad bronquial, tos, enfisema o rinitis; trastornos urológicos, tales como incontinencia urinaria, polaquiuria, cistoespasmo, cistitis crónica y síndrome de la vejiga hiperactiva (SVH); trastornos gastrointestinales, tales como síndrome intestinal, colitis espástica, diverticulitis, úlcera péptica, motilidad gastrointestinal o secreción de ácidos gástricos; boca seca; midriasis, taquicardia; intervenciones oftálmicas y trastornos cardiovasculares, tales como bradicardia sinusal inducida por el nervio vagal.

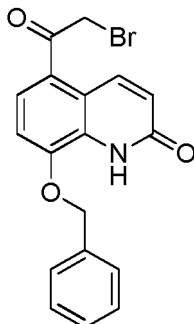
A continuación se describirá la presente invención mediante los siguientes ejemplos.

Los compuestos intermedios para la síntesis de los compuestos finales de la presente invención se obtuvieron mediante las preparaciones descritas a continuación.



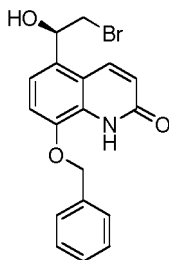
Preparación de clorhidrato de (R)-5-(2-amino-1-hidroxiethyl)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona



Etapa 1; 8-(benciloxi)-5-(2-bromoacetil)quinolin-2(1H)-ona

Se añadió gota a gota 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) con una solución de tribromuro de *tetra-n*-butilamonio (Bu_4NBr_3) (54,5 g, 113,0 mmol) en THF anhidro (130 ml) durante 1,5 horas. La solución resultante se agitó a TA durante una noche antes de concentrarla a presión reducida sin calentamiento. El residuo se volvió a disolver en metanol (200 ml). Se añadió solución saturada acuosa de cloruro de amonio (390 ml) con enfriamiento en hielo. Se filtró la suspensión resultante y se lavó el sólido 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 DCM y se secó al aire para proporcionar el compuesto del título (18,0 g, 73%).

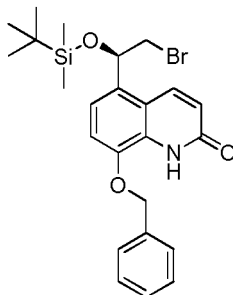
RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,07 (s, 1 H); 8,51 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H); 7,94-7,83 (m, 1 H); 7,60 (d, $J = 7,5$ Hz, 2 H); 7,44-7,27 (m, 4 H); 6,79-6,65 (m, 1 H); 5,53-5,39 (s, 2 H); 4,93 (s, 2 H)

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

Se destilaron azeotrópicamente con tolueno (x 3) **8-(benciloxi)-5-(2-bromoacetil)quinolin-2(1H)-ona** (26,0 g, 69,9 mmol) y (*R*)-3,3-difenil-1-metiltetrahydro-3H-pirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (21,3 g, 76,8 mmol), después se suspendieron en THF anhidro (400 ml) en atmósfera de nitrógeno. La suspensión se enfrió a -20 °C (temperatura externa) y se añadió solución de complejo de sulfuro de dimetilo y borano ($\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$) (45,4 ml, 90,8 mmol, solución 2,0 M en THF) mediante una bomba de jeringa durante 3 horas. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante una hora antes de inactivarla 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 se recogió el sólido por filtración y se lavó con agua (3 x 100 ml). Se disolvió parcialmente el sólido en acetato de etilo y se calentó 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.

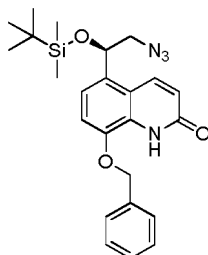
El sólido recogido del acetato de etilo caliente se volvió a disolver parcialmente en acetato de etilo y se calentó a reflujo durante 2 horas, después se filtró para dar un filtrado que contiene el producto puro. Este procedimiento se repitió otras cuatro veces. El sólido combinado se volvió a cristalizar a partir de acetato de etilo y éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (20,0 g, 76%).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): 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).

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

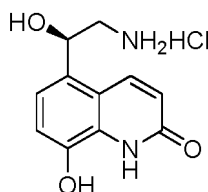
Se añadió 2,6-lutidina (6,9 ml, 59,5 mmol) a una solución de **(R)-8-(benciloxi)-5-(2-bromo-1-hidroxi)etil)quinolin-2(1H)-ona** (10,1 g, 27,0 mmol) en DCM (100 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos, después se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de *tert*-butildimetilsililo (tBuMe₂SiOtf) (13,0 ml, 56,8 mmol) durante 15 minutos. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, seguido de TA durante una noche. Después de este tiempo, la reacción se interrumpió 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. Se añadió *iso*-hexano (500 ml) al material en bruto y el sólido resultante se recogió por filtración. El sólido se volvió a cristalizar a partir de acetato de etilo y éter de petróleo (40:60) para proporcionar el compuesto del título (11,3 g, 85%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 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).

15 Etapas 4; (R)-5-(2-azido-1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-8-(benciloxi)quinolin-2(1H)-ona

(R)-8-(benciloxi)-5-(2-bromo-1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-quinolin-2(1H)-ona (10,0 g, 20,5 mmol) se disolvió en dimetilformamida (180 ml) y agua (20 ml). Se añadieron secuencialmente yoduro sódico (3,39 g, 22,6 mmol) y azida sódica (1,47 g, 22,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA hasta que se disolvió todo el sólido. La solución se calentó a 80°C durante 40 horas, después se enfrió a TA y se diluyó con acetato de etilo (300 ml). La mezcla se lavó con agua, salmuera (x2) y el extracto orgánico se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se trituró con *iso*-hexano para proporcionar el compuesto deseado (8,16 g, 88%). Se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

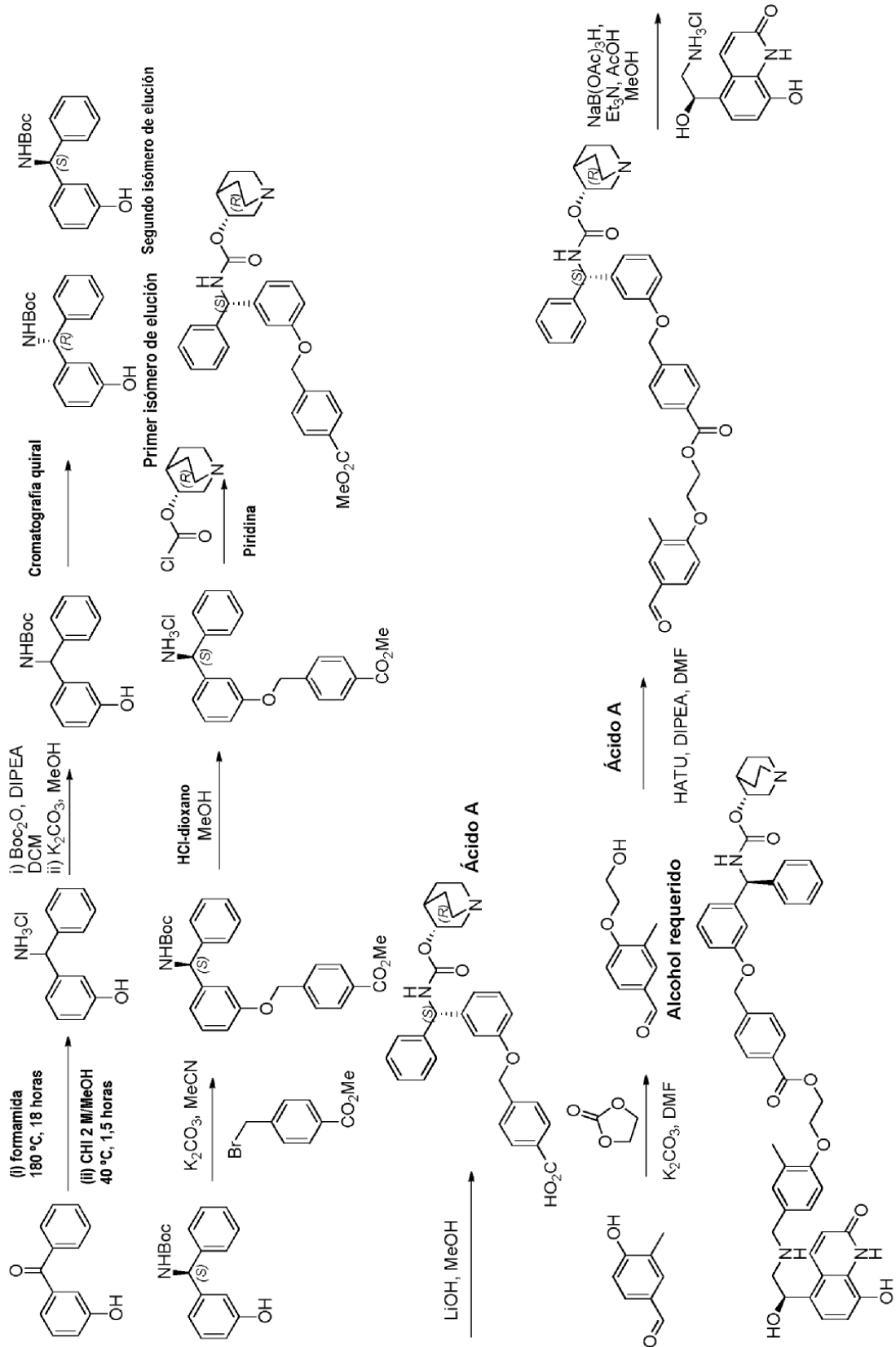
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,19 (s, 1 H), 8,18 (d, *J* = 9,9 Hz, 1 H), 7,45-7,36 (m, 4 H), 7,20 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 7,04 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 6,70 (dd, *J* = 9,9, 2,2 Hz, 1 H), 5,19-5,13 (m, 3 H), 3,48 (dd, *J* = 12,7, 8,1 Hz, 1 H), 3,26 (dd, *J* = 12,7, 3,8 Hz, 1 H), 0,89 (s, 9 H), 0,14 (s, 3 H), -0,11 (s, 3 H).

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

Se añadió una solución de **(R)-5-(2-azido-1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-8-(benciloxi)quinolin-2(1H)-ona** (4,50 g, 10,0 mmol) en etanol (50 ml) con paladio al 10% sobre carbón (4,50 g) seguido de 1-metil-1,4-ciclohexadieno (11,0 ml, 97,9 mmol). La reacción se calentó a 60 °C y después se agitó a 60 °C durante 2 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se filtró a través de una capa de celite. Se lavó la torta de filtro con más etanol y se evaporó el filtrado a presión reducida. El residuo se evaporó a partir de *iso*-propanol (x2) 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. Se filtró la suspensión resultante, se lavó la torta de filtro con éter y se secó el sólido al vacío en presencia de P₂O₅ para proporcionar el compuesto del título (1,65 g, 62%).

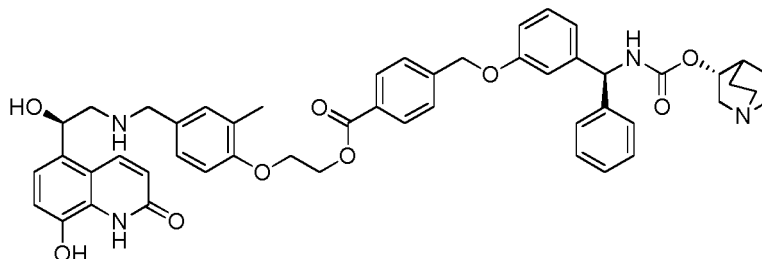
RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ 7,71 (d, J = 9,8 Hz, 1 H), 6,57 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,31 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,02 (dd, J = 9,8, 6,5 Hz, 1 H), 4,58 (dd, J = 9,6, 3,5 Hz, 1 H), 2,47-2,31 (m, 2 H).

Síntesis de los compuestos 1 a 17

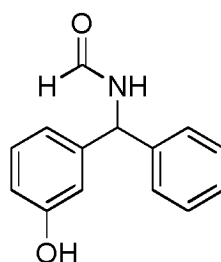


Ejemplo 1

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

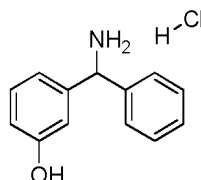


5 **Etapas 1; N-((3-hidroxifenil)(fenil)metil)formamida**



Se calentó a 180 °C 3-hidroxibenzofenona (25 g, 126,1 mmol) en formamida (130 ml, 3,3 mmol) durante 18 horas. Se dejó enfriar ligeramente la reacción, después se vertió en agua enfriada en hielo y se agitó durante 30 minutos, se filtró y se lavó con agua. Se agitó el sólido en agua (60 ml) y etanol (60 ml) y se calentó a 50 °C durante 1 hora, después se dejó enfriar. Se filtró el sólido y se lavó con agua para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (33,94 g, 118%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,39-7,28 (m, 5 H); 7,21-7,13 (m, 1 H); 6,79 (d, J = 7,78 Hz, 1 H); 6,73-6,68 (m, 2 H); 5,45 (s, 1 H).

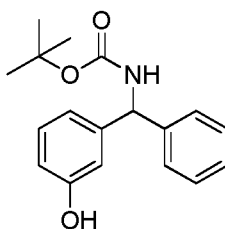
Etapas 2; Clorhidrato de 3-(amino(fenil)metil)fenol



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

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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).

Etapas 3; ((3-hidroxifenil)(fenil)metil)carbamato de *tert*-butilo

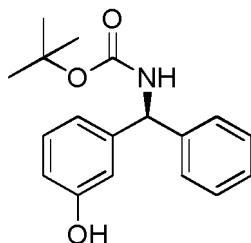


Se enfrió a 0 °C **clorhidrato de 3-(amino(fenil)metil)fenol** (29,09 g, 123,4 mmol) en diclorometano (450 ml) y se añadieron lentamente diisopropiletilamina (65,9 ml, 370,2 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (59,2 g, 271,5 mmol). Se agitó la reacción a 0 °C durante 2 horas, después se calentó a TA durante 16 horas. Se eliminó el disolvente y se purificó el compuesto a través de un lecho de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-20% en *iso*-hexano para dar

un aceite de color negro. A esta mezcla en metanol (300 ml) se le añadió carbonato potásico (51 g, 370,2 mmol) y se agitó a TA durante 16 horas. Se filtró la suspensión y se evaporó el filtrado a presión reducida y se volvió a disolver el residuo en acetato de etilo (370 ml). Se añadió sílice (73 g) y se agitó la suspensión durante 30 minutos, se filtró y la torta de filtro se lavó con más acetato de etilo. El filtrado se evaporó a sequedad. El residuo sólido de color negro se disolvió en acetato de etilo (200 ml) se añadió carbón y se calentó la suspensión a reflujo durante 1 hora. Se filtró la suspensión a través de celite y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvió en diclorometano el sólido de color negro y se añadió *iso*-hexano, después se evaporó el disolvente (se repitió 3 veces) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (34,81 g, 92%).

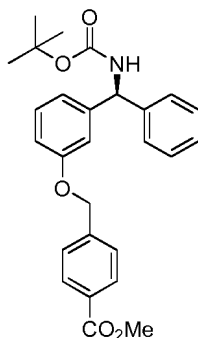
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,36-7,16 (m, 6 H); 6,80 (d, J = 7,79 Hz, 1 H); 6,74-6,69 (m, 2 H); 5,83 (s, 1 H); 5,15 (s, 1 H); 1,53-1,30 (s, 9 H).

Etapa 4; ((3-hidroxifenil)(fenil)metil)carbamato de (S)-*terc*-butilo



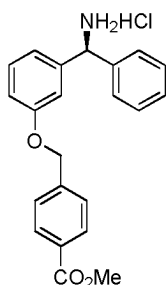
Se purificó la mezcla racémica de la **etapa 3** por SFC usando una columna CHIRALPAK® AD 20 μM 250 x 110 mm usando n-heptano / 2-propanol / dietilamina (60 / 40/ 0,1) como eluyente con un caudal de 570 ml / min a 25 °C. A partir de 54,1 g del material en bruto se obtuvo **(((3-hidroxifenil)(fenil)metil)carbamato de S)-*terc*-butilo** (Tr = 8,5-8,6 min, 23,9 g, 99,2 e.e.).

Etapa 5; 4-((3-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)(fenil)metil)fenoxi)metil)benzoato de (S)-metilo



Se agitó a TA una mezcla de **(((3-hidroxifenil)(fenil)metil)carbamato de (S)-*terc*-butilo** (3,20 g, 10,7 mmol), 4-(bromometil)benzoato de metilo (2,70 g, 11,8 mmol) y carbonato potásico (2,20 g, 16,1 mmol) en acetonitrilo (54 ml) durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. Se extrajo la fase acuosa con más acetato de etilo y se combinaron los extractos orgánicos combinados, se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se filtró el disolvente a presión reducida. Se volvió a cristalizar el residuo a partir de acetato de etilo e *iso*-hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3,25 g, 68%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,04 (d, J = 8,2 Hz, 2 H); 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 2 H); 7,34-7,20 (m, 6 H); 6,90-6,81 (m, 3 H); 5,87 (s, 1 H); 5,13 (s, 1 H); 5,07 (s, 2 H); 3,92 (s, 3 H); 1,44 (s, 9 H).

Etapa 6; Clorhidrato de 4-((3-(amino(fenil)metil)fenoxi)metil)benzoato de (S)-metilo

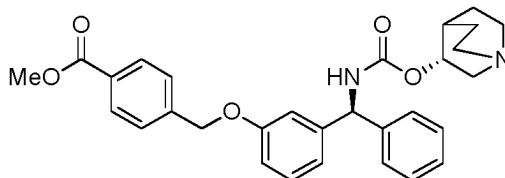


Se añadió una solución de **4-((3-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)(fenil)metil)fenoxi)metil)benzoato de metilo** (3,21

g, 7,20 mmol) en metanol (36 ml) con cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 9,0 ml, 36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,65 g, >95%).

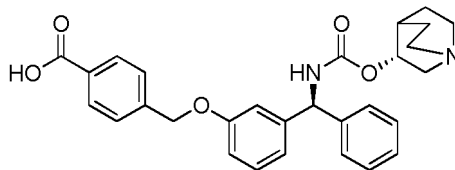
5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,21 (s, 2 H); 8,03 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H); 7,64 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H); 7,59 (d, *J* = 7,6 Hz, 2 H); 7,49-7,34 (m, 5 H); 7,17 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H); 7,06 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1 H); 5,64 (s, 1 H); 5,28 (s, 2 H); 3,91 (s, 3 H).

Etapas 7; 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de metilo



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

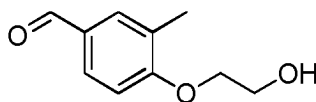
Etapas 8; Ácido 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoico



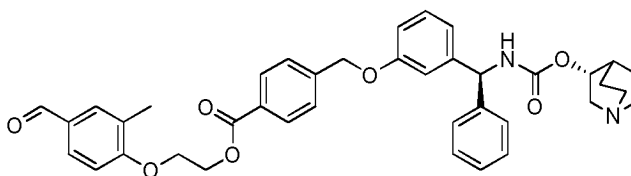
20 Se añadió una solución en agitación de **4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de metilo** (2,27 g, 4,50 mmol) en THF (23 ml) con una solución acuosa de hidróxido de litio (2,0 M, 9,0 ml, 18,0 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 16 horas. Se ajustó a 6 el pH de la mezcla de reacción mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 4 M. Después, se extrajo la mezcla con acetato de etilo metanólico al 10% (x2) y se evaporaron los extractos orgánicos combinados a presión reducida. Después se disolvió en etanol el residuo y se volvió a evaporar a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,85 g, 84%).

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 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).

Etapas 9; 4-(2-hidroxietoxi)-3-metilbenzaldehído



30 Se añadió una solución en agitación de 4-hidroxi-3-metil-benzaldehído (0,545 g, 4,00 mmol) en DMF (10 ml) con carbonato potásico (1,10 g, 7,97 mmol). Se agitó a TA la mezcla de reacción durante 5 minutos y después se añadió una solución de carbonato de etileno (0,705 g, 8,00 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 90 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se diluyó con acetato de etilo y agua. Se eliminó la fase orgánica, se lavó con salmuera (x2), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,677 g, 94%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,87 (s, 1 H); 7,72-7,70 (m, 2 H); 6,95-6,93 (m, 1 H); 4,20-4,18 (m, 2 H); 4,04-4,03 (m, 2 H); 2,29 (s, 3 H); 1,98 (s, 1 H).

Etapla 10; 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 2-(4-formil-2-metilfenoxi)etilo

5 Se añadió una solución en agitación de **ácido 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoico** (0,778 g, 1,49 mmol) en DMF (6 ml) con di-*iso*-propiletilamina (0,649 ml, 1,79 mmol) y HATU (0,679 g, 1,79 mmol) y se agitó la mezcla a TA durante 20 minutos. A la solución resultante se le añadió una solución de **4-(2-hidroxietoxi)-3-metilbenzaldehído** (0,670 g, 3,72 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla se agitó a TA durante 18 horas. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo, se lavó con carbonato potásico acuoso al 10%, salmuera (x2), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se cargó en un cartucho SCX-2 y se eluyó con acetonitrilo (4 volúmenes de columna) y después trietilamina al 10%/acetonitrilo (4 volúmenes de columna).

Se analizaron las fracciones de trietilamina al 10%/acetonitrilo por TLC y las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron a presión reducida. El material se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

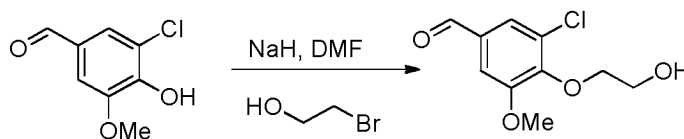
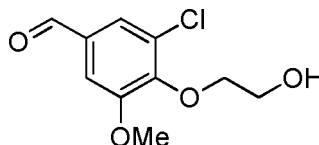
15 Etapa 11; 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)-benzoato de 2-(4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-2-metilfenoxi)etilo (Compuesto 1)

Se añadió una suspensión de **clorhidrato de (R)-5-(2-amino-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona** (0,211 g, 0,83 mmol) en metanol (6 ml) con trietilamina (0,229 ml, 1,65 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos y después se añadió una solución de **4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)-benzoato de 2-(4-formil-2-metilfenoxi)etilo** (0,445 g, 0,69 mmol) en metanol (2 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1 hora. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,292 g, 1,38 mmol) seguido de ácido acético (0,188 ml, 3,28 mmol) y la reacción continuó durante 18 horas más. Se inactivó con agua la mezcla de reacción y se evaporó a presión reducida. Se disolvió el residuo en *iso*-butanol y se lavó con agua. Se evaporó la fase orgánica a presión reducida y se purificó el material en bruto por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (0,065 g, 11%).

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,29-8,20 (m, 2 H); 8,10 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,32-7,18 (m, 6 H); 7,17-7,01 (m, 4 H); 6,98-6,85 (m, 4 H); 6,47 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,81 (s, 1 H); 5,17 (s, 2 H); 5,09 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz, 1 H); 4,60 (d, J = 16,8 Hz, 3 H); 4,31 (d, J = 5,0 Hz, 2 H); 3,71 (s, 2 H); 3,12 (m, 1 H); 2,81-2,52 (m, 6 H); 2,09 (s, 4 H); 1,92 (s, 1 H); 1,69-1,26 (m, 4 H).

30 Los siguientes compuestos se prepararon del mismo modo, uniendo el alcohol requerido generado en la **etapa 9** con el ácido de la **etapa 8** y usando el producto en las etapas siguientes.

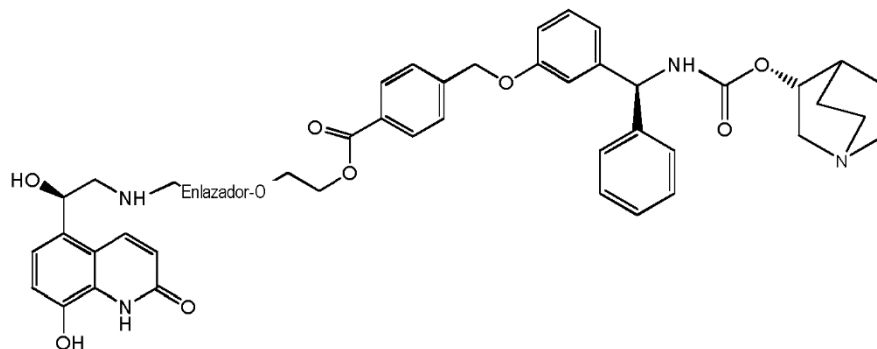
Se destaca un procedimiento alternativo para preparar el alcohol requerido mediante la síntesis de **3-cloro-4-(2-hidroxietoxi)-5-metoxibenzaldehído**.

**35 Preparación de 3-cloro-4-(2-hidroxietoxi)-5-metoxibenzaldehído**

Se añadió una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,24 g, 6,00 mmol) en DMF (8 ml) con una solución de 5-clorovanillina (0,746 g, 4,00 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 minutos y se añadió 2-bromoetanol (0,42 ml, 5,93 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 50 °C durante 90 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera (x2), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo al 0-50% en *iso*-hexano para proporcionar el compuesto del título (0,413 g, 48%).

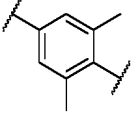
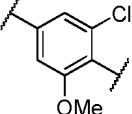
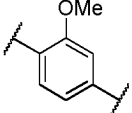
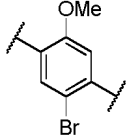
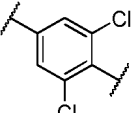
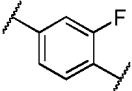
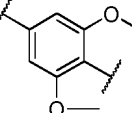
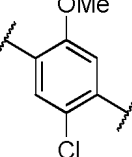
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 89,87 (s, 1 H); 7,53 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H); 7,38 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H); 4,29-4,27 (m, 2 H); 3,96 (s, 3 H); 3,90-3,85 (m, 2 H); 2,77 (t, d, $J = 6,4$ Hz, 1 H).

Los siguientes compuestos se prepararon del mismo modo, uniendo el alcohol requerido generado en la **etapa 9** con el ácido de la **etapa 8** y usando el producto en las etapas siguientes.

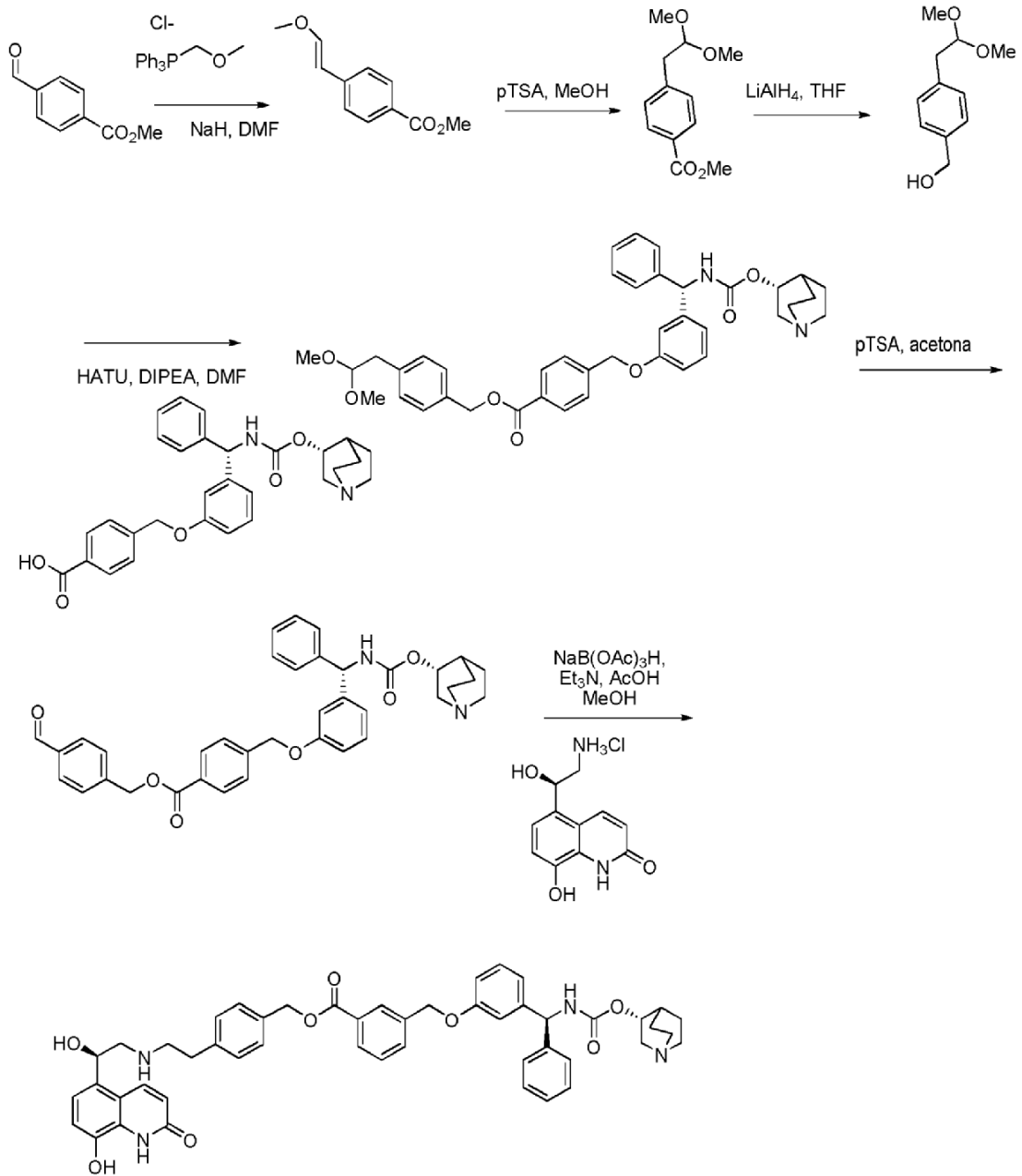


Número de compuesto	Enlazador
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	

(continuación)

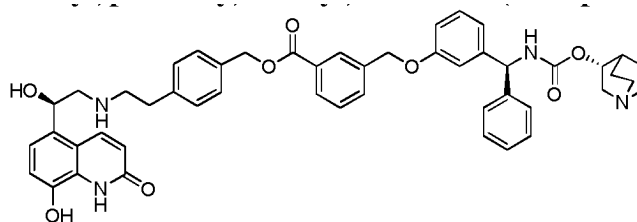
Número de compuesto	Enlazador
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	

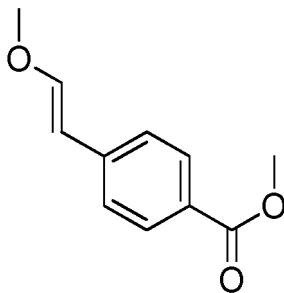
Síntesis de los compuestos 18 a 21



Ejemplo 2

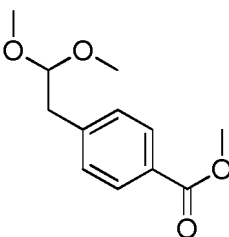
5 3-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)-carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(2-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)bencilo (Compuesto 18)



Etapa 1; 4-(2-metoxivinil)benzoato de metilo

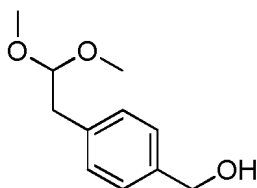
5 Se añadió en porciones una suspensión enfriada en hielo de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (6,48 g, 20,0 mmol) en THF (40 ml) con hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 0,88 g, 22,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 10 minutos seguido de 50 minutos a TA. Se añadió una solución de 4-formil benzoato de metilo (1,16 g, 10,0 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 18 h. Se inactivó la mezcla de reacción con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con DCM. Se vertió la fase orgánica a través de una frita hidrófoba y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo al 0-10% en *iso*-hexano para proporcionar el compuesto del título (1,36 g, 71%).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): Mezcla de isómeros: δ 7,98-7,90 (m, 2 H); 7,63-7,59 (m, 1 H); 7,29-7,25 (m, 1 H); 7,17 (d, J = 13,0 Hz, 0,5 H); 6,25 (d, J = 7,0 Hz, 0,5 H); 5,82 (d, J = 13,0 Hz, 0,5 H); 5,31-5,25 (m, 0,5 H); 3,90 (s, 3 H); 3,83 (s, 1,5 H); 3,72 (s, 1,5 H).

Etapa 2; 4-(2,2-dimetoxietil)benzoato de metilo

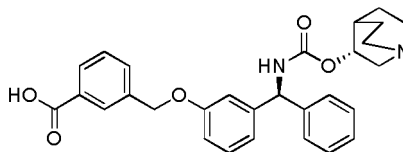
15 Se añadió una solución de **4-(2-metoxivinil)benzoato de metilo** (1,36 g, 7,08 mmol) en metanol (30 ml) con ácido *para*-toluenosulfónico monohidrato (pTSA) (0,135 g, 0,71 mmol) y se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante 18 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se repartió entre DCM y carbonato potásico acuoso al 10%. Se vertió la fase orgánica a través de una frita hidrófoba y se evaporó el disolvente a presión reducida. El material en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20

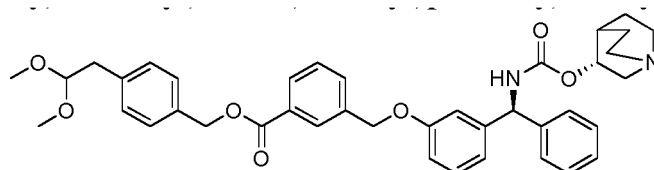
Etapa 3; (4-(2,2-dimetoxietil)fenil)metanol

25 Se añadió gota a gota una solución enfriada (-78 °C) de **4-(2,2-dimetoxietil)benzoato de metilo** (asumido 7,08 mmol) en THF (30 ml) con una solución de hidruro de litio y aluminio (2,0 M en THF, 3,50 ml, 7,00 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA durante 4 horas. La mezcla se trató secuencialmente con agua (0,266 ml), hidróxido sódico acuoso 2 M (0,266 ml) y agua (3 x 0,266 ml). La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se añadió sulfato de magnesio. La mezcla se agitó a TA durante 1 hora y después se filtró a través de celite. Se lavó la torta de filtro con más acetato de etilo y se combinaron los filtrados. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo al 0-30% en *iso*-hexano para proporcionar el compuesto del título (0,854 g, 62%).

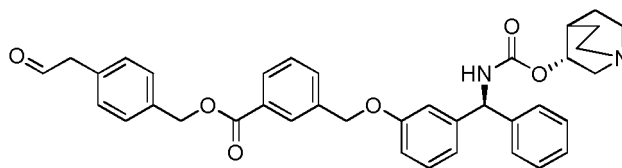
30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,32-7,30 (m, 2 H); 7,26-7,23 (m, 2 H); 4,68 (d, J = 5,6 Hz, 2 H); 4,55-4,52 (m, 1 H); 3,34 (s, 6 H); 2,92 (d, J = 5,6 Hz, 1 H); 1,28 - 1,24 (m, 1 H).

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

Se preparó el compuesto del título como se describe en el **ejemplo 1 etapas 5 a 8** con 3-(bromometil)benzoato de metilo sustituyendo a 4-(bromometil)benzoato de metilo en la **Etapa 5**.

5 Etapa 5; 3-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(2,2-dimetoxietil)encilo

Se preparó el compuesto del título como se describe en el **ejemplo 1 etapa 10** con **4-(2,2-dimetoxietil)fenil)metanol** y ácido **3-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoico** sustituyendo a **4-(2-hidroxietoxi)-3-metilbenzaldehído** y **clorhidrato de 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)-metil)benzoato de metilo** respectivamente.

Etapa 6; 3-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(2-oxoetil)encilo

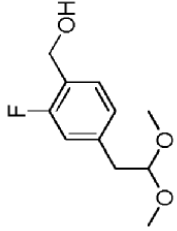
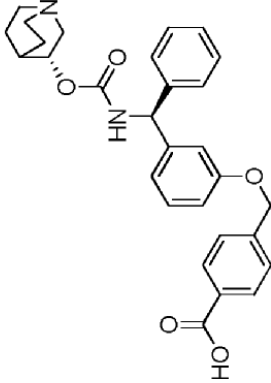
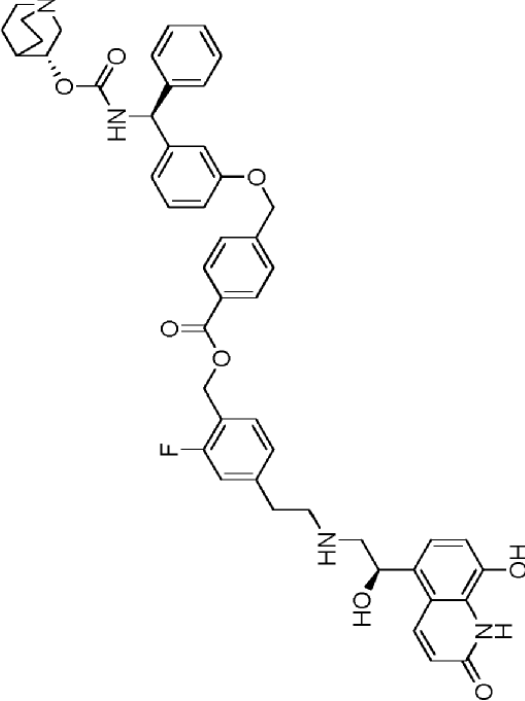
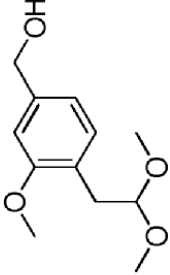
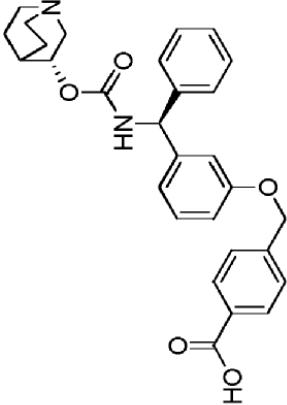
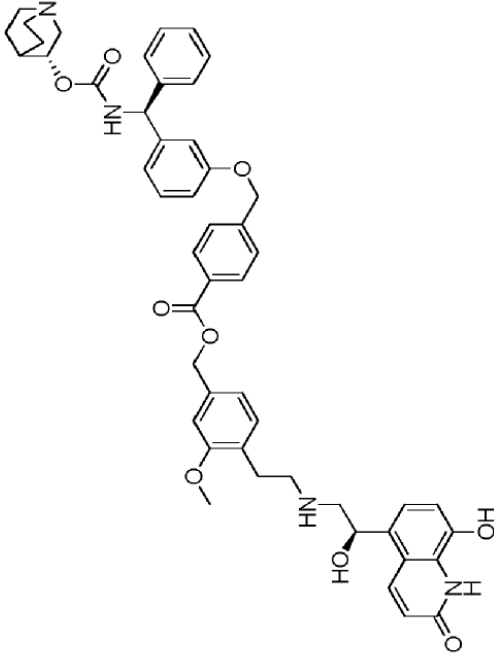
Se añadió una solución en agitación de **3-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(2,2-dimetoxietil)encilo** (0,100 g, 0,15 mmol) en acetona (5 ml) con ácido *para*-toluenosulfónico monohidrato (0,086 g, 0,45 mmol) y se agitó la mezcla a TA durante 1 hora. Se diluyó la mezcla de reacción con hidrogenocarbonato sódico saturado y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron los extractos orgánicos combinados (sulfato de magnesio), se filtraron y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 7; 3-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(2-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)encilo (Compuesto 18)

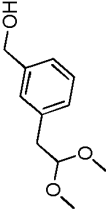
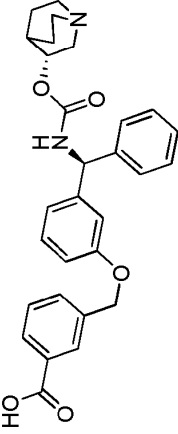
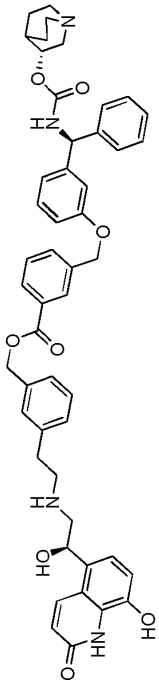
Se preparó el compuesto del título como se describe en el **ejemplo 1 etapa 11** con **3-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(2-oxoetil)encilo** sustituyendo a **4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 2-(4-formil-2-metil)fenoxi)etilo**.

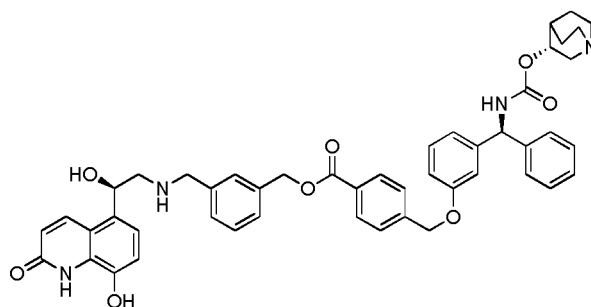
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,28-8,19 (m, 3 H); 8,17 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 8,05 (s, 1 H); 7,94 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,72 (d, J = 7,7 Hz, 1 H); 7,58-7,52 (m, 1 H); 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 2 H); 7,31-7,17 (m, 7 H); 7,10-7,02 (m, 2 H); 6,96-6,86 (m, 3 H); 6,51 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,81 (d, J = 9,0 Hz, 1 H); 5,33 (s, 2 H); 5,16 (s, 2 H); 5,07 (dd, J = 7,5, 4,8 Hz, 1 H); 4,57 (s, 1 H); 3,10 (s, 1 H); 2,86-2,65 (m, 8 H); 2,50 (m, 4 H); 1,90 (s, 1 H); 1,79 (s, 1 H); 1,46 (t, J = 49,4 Hz, 3 H).

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera análoga a la del **ejemplo 2** uniendo el alcohol requerido (preparado como se describe en el **ejemplo 2 etapas 1 a 3**) al ácido requerido como se describe en el **ejemplo 2 etapa 5** y el producto subsiguiente usado en el **ejemplo 2 etapas 6 y 7**.

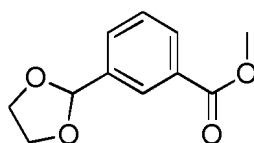
Comp.	Alcohol requerido	Ácido requerido	Estructura
<p style="text-align: center;">19</p>			
<p style="text-align: center;">20</p>			

(continuación)

Comp.	Alcohol requerido	Ácido requerido	Estructura
21			



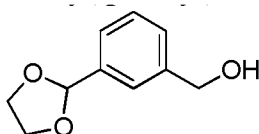
Etapa 1; 3-(1,3-dioxolan-2-il)benzoato de metilo



Se calentó a reflujo una mezcla de 3-formilbenzoato de metilo (2,5 g, 15,2 mmol), etilenglicol (4,2 ml, 75 mmol) y ácido *para*-toluenosulfónico monohidrato (0,29 g, 1,52 mmol) en tolueno (60 ml) a reflujo en condiciones Dean y Stark durante 4 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lavó de forma secuencial con hidrogenocarbonato sódico saturado y salmuera. Se secó la fase orgánica (sulfato de magnesio), se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (3,09 g, 98%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,05-7,95 (m, 2 H), 7,72 (d, 1 H), 7,61-7,52 (m, 1 H), 5,82 (s, 1 H), 4,11-3,94 (m, 4 H), 3,87 (s, 2 H).

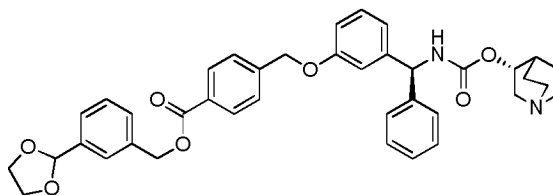
Etapa 2; (3-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)metanol



Se preparó el compuesto del título como se describe en el **ejemplo 2 etapa 3** con **3-(1,3-dioxolan-2-il) benzoato de metilo** sustituyendo a **4-(2,2-dimetoxietil) benzoato de metilo**.

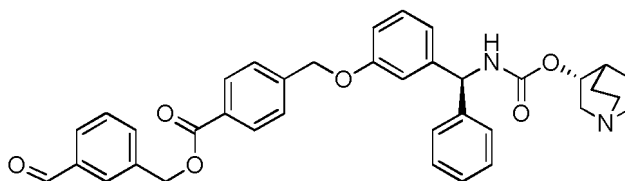
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,40 (s, 1 H), 7,37-7,27 (m, 3 H), 5,77-5,68 (m, 1 H), 5,21 (t, 1 H), 4,53-4,46 (m, 2 H), 4,09-3,90 (m, 4 H).

Etapa 3; 4-(((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 3-(1,3-dioxolan-2-il)bencilo



Se preparó el compuesto del título como se describe en el **ejemplo 1 etapa 10** con **(3-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)metanol** sustituyendo a **4-(2-hidroxi)etil)-3-metilbenzaldehído**.

Etapa 4; 4-(((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 3-formilbencilo



Se añadió una solución en agitación de **4-(((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 3-(1,3-dioxolan-2-il)bencilo** (0,32 g, 0,57 mmol) en THF (8 ml) con ácido clorhídrico acuoso 2 M (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y salmuera. El

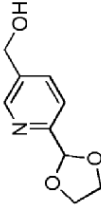
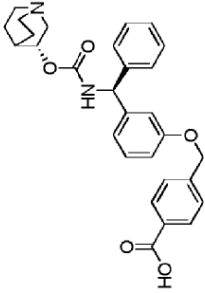
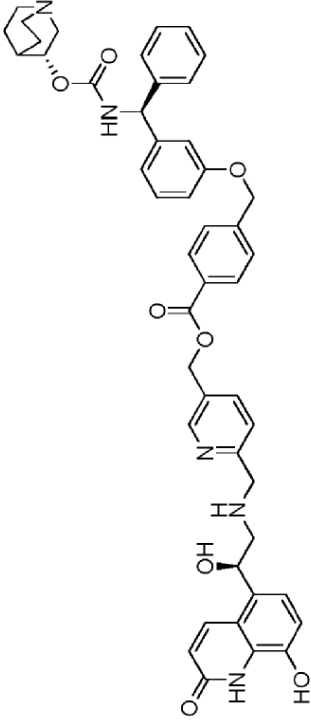
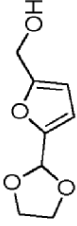
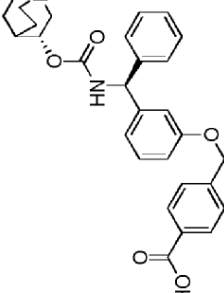
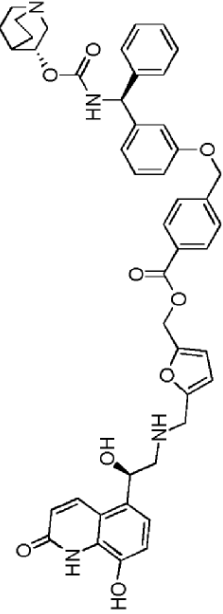
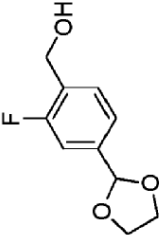
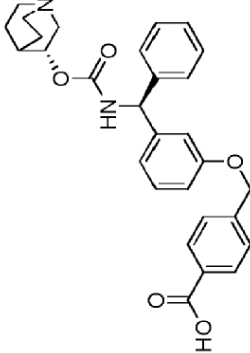
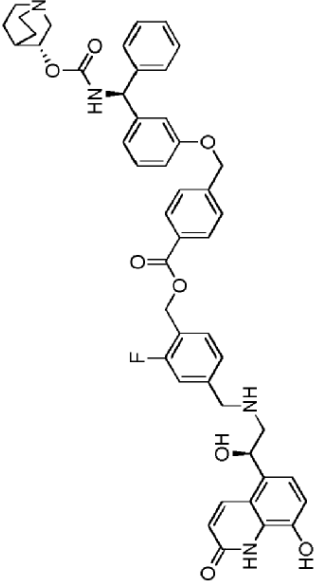
extracto orgánico se secó (sulfato de magnesio), se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas 5; 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 3-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)bencilo (Compuesto 22)

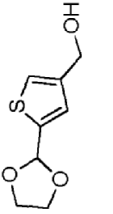
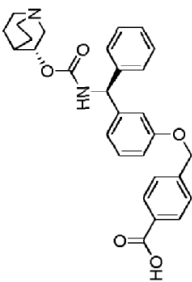
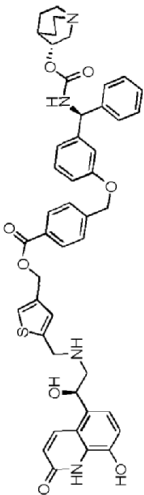
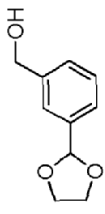
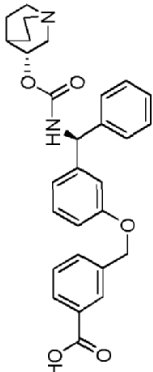
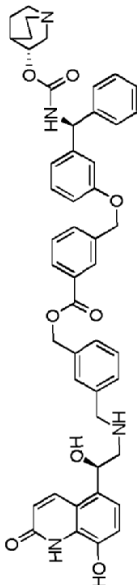
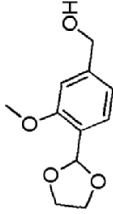
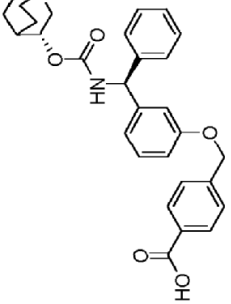
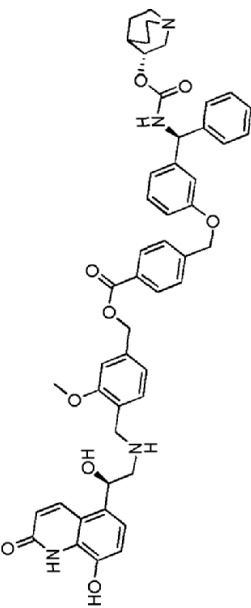
- 5 Se preparó el compuesto del título como se describe en el **ejemplo 1 etapa 11** con **4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 3-formilbencilo** sustituyendo a **4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 2-(4-formil-2-metil-fenoxi)etilo**.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,26 (s, 2 H); 8,17 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,48 (s, 1 H); 7,41-7,22 (m, 9 H); 7,13-7,07 (m, 2 H); 7,01-6,90 (m, 3 H); 6,51 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,86 (d, J = 8,6 Hz, 1 H); 5,39 (s, 2 H); 5,23 (s, 2 H); 5,12 (dd, J = 7,9, 4,3 Hz, 1 H); 4,63 (s, 1 H); 3,85 (s, 2 H); 3,17 (d, J = 14,5 Hz, 1 H); 2,83-2,67 (m, 7 H); 1,96 (m, 2 H); 1,66 (s, 1 H); 1,53 (s, 1 H); 1,39 (s, 1 H).

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga a la del **ejemplo 3** uniendo el alcohol requerido (preparado como se describe en el **ejemplo 3 etapas 1 a 2**) al ácido requerido como se describe en el **ejemplo 3 etapa 3** y el producto posterior usado en el **ejemplo 3 etapas 4 y 5**.

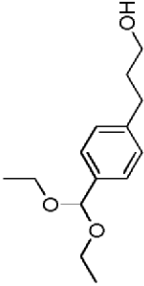
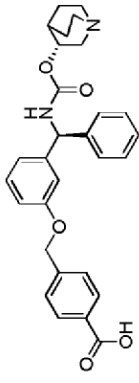
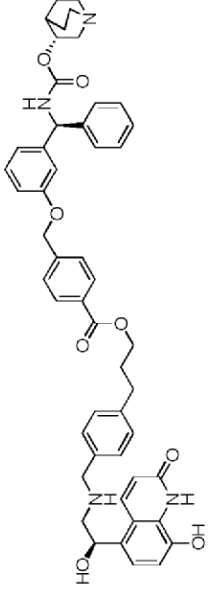
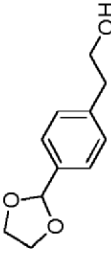
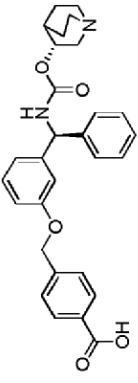
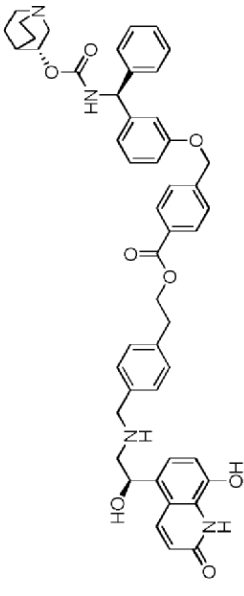
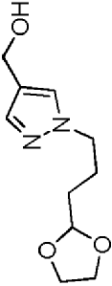
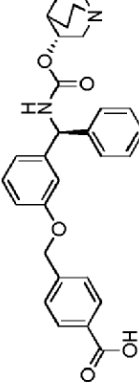
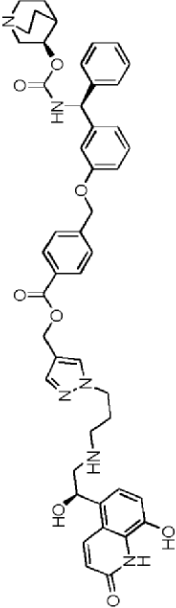
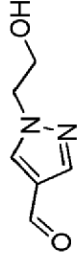
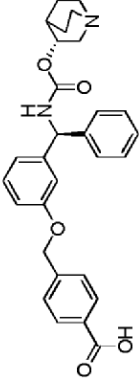
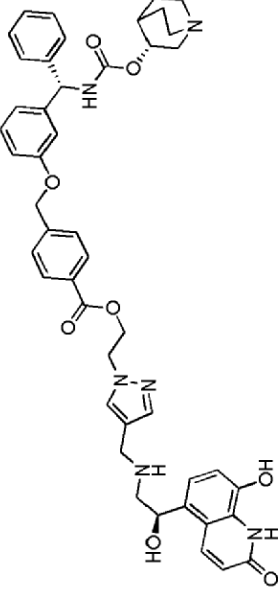
15

Comp.	Alcohol requerido	Ácido requerido	Estructura
23			
24			
25			

Estructura		Acido requerido		Alcohol requerido		Comp.
						26
						27
						28

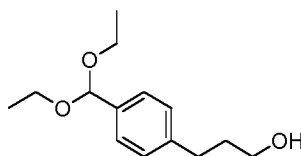
(continuación)		Estructura	
Comp.	Alcohol requerido	Acido requerido	
29			
30			
31			

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera análoga a la del ejemplo 3 uniendo el alcohol requerido (como se describe a continuación) al ácido requerido como se describe en el ejemplo 3 etapa 3 y el producto posterior usado en el ejemplo 3 etapas 4 y 5.

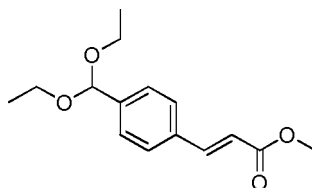
Comp.	Alcohol requerido	Ácido requerido	Estructura
32			
33			
34			
35			

La síntesis del alcohol requerido se detalla a continuación;

La síntesis del alcohol requerido para el **compuesto número 32; 3-(4-(dietoximetil)fenil)propan-1-ol**



Etapa 1; 3-(4-(dietoximetil)fenil)acrilato de (E)-metilo

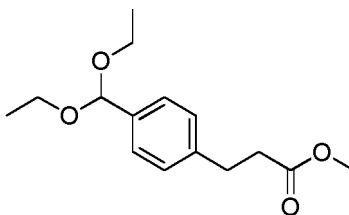


5

Se calentó una solución de 4-(dietoxi)benzaldehído (2,08 g, 10,0 mmol) y (trifenilfosforaniliden)acetato de metilo (3,68 g, 11,0 mmol) en tolueno (30 ml) a reflujo durante 18 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo al 0-15% en *iso*-hexano para proporcionar el compuesto del título (2,41 g, 91%).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,72 (d, *J* = 16 Hz, 1H); 7,54-7,48 (m, 4 H); 6,46 (d, *J* = 16 Hz, 1H); 5,51 (s, 1 H); 3,81 (s, 3 H); 3,65-3,50 (m, 4 H); 1,28-1,22 (m, 6 H).

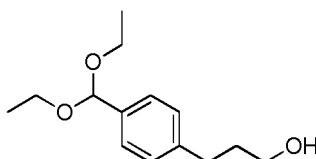
Etapa 2; 3-(4-(dietoximetil)fenil)propanoato de metilo



15 Se añadió 1-metil-1,4-ciclohexadieno (10,0 ml, 89 mmol) a una suspensión de **3-(4-(dietoximetil)fenil)acrilato de (E)-metilo** (2,41 g, 9,13 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (2,4 g) en etanol (40 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 60 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y la torta de filtro se lavó con más etanol. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,15 g, 89%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,40 (m, 2 H); 7,20-7,18 (m, 2 H); 5,46 (s, 1 H); 3,73 (s, 3 H); 3,70-3,48 (m, 4 H); 2,97-2,92 (m, 2 H); 2,69-2,60 (m, 2 H); 1,26-1,23 (m, 6 H).

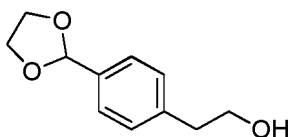
20 **Etapa 3; 3-(4-(dietoximetil)fenil)propan-1-ol**

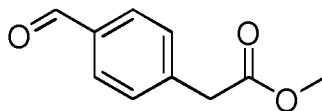


El compuesto del título se preparó como se describe en el **ejemplo 2 etapa 3** con **4-(2,2-dimetoxietil)benzoato de metilo** sustituyendo a **4-(2,2-dimetoxietil)benzoato de metilo**.

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H); 7,20-7,18 (m, 2 H); 5,47 (s, 1 H); 3,69-3,49 (m, 6 H); 2,73-2,69 (m, 2 H); 1,90-1,85 (m, 2 H); 1,28-1,24 (m, 6 H).

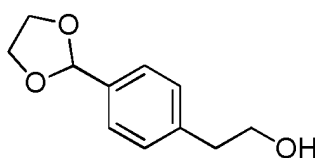
La síntesis del alcohol requerido para el **compuesto 33; 2-(4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)etanol**



Etapas 1; 2-(4-formilfenil)acetato de metilo

Se añadió cloruro de acetilo (5 ml) a una solución enfriada con hielo de ácido 4-(hidroximetil)fenilacético (5,78 g, 34,8 mmol) en metanol (200 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA en agitación a esta temperatura durante 42 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM (100 ml). Se añadió dióxido de manganeso (29,47 g, 339 mmol) y la suspensión resultante se agitó a TA durante 18 horas. La suspensión se filtró a través de celite y la torta de filtro se lavó con más DCM. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo al 0-25% en *iso*-hexano para proporcionar el compuesto del título (1,72 g, 28%).

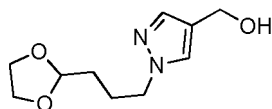
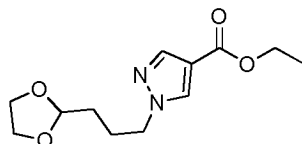
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,0 (s, 1 H); 7,87-7,83 (m, 2 H); 7,46 (d, *J* = 8 Hz, 2 H); 3,69-3,65 (m, 5 H).

Etapas 2; 2-(4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)etanol

Se disolvió **2-(4-formilfenil)acetato de metilo** (1,72 g, 9,66 mmol) en etilenglicol (2,3 ml) y ortoformiato de trietilo (1,8 ml). Se añadió tribromuro de tetrabutilamonio (0,048 g) y la reacción se agitó a TA durante 1 hora. Se añadió más tribromuro de tetrabutilamonio (0,434 g) y la reacción se agitó durante 1 hora. 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. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo al 0-15% en *iso*-hexano para proporcionar 2-(4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)acetato de metilo impuro (0,84 g). Este material se disolvió en THF (15 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota una solución de hidruro de litio y aluminio (1,0 M en THF, 6,00 ml, 6,00 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA durante 18 horas. La mezcla se trató secuencialmente con agua (0,228 ml), hidróxido sódico acuoso 2 M (0,228 ml) y agua (3 x 0,228 ml). La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se añadió sulfato de magnesio. La mezcla se agitó a TA durante 1 hora y después se filtró a través de celite. Se lavó la torta de filtro con más acetato de etilo y se combinaron los filtrados. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo al 0-40% en *iso*-hexano para proporcionar el compuesto del título (0,315 g, 17%).

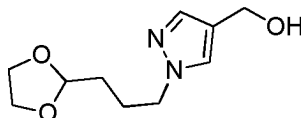
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 7,44-7,42 (m, 2 H); 7,26-7,24 (m, 2 H); 5,80 (s, 1 H); 4,17-4,00 (m, 4 H); 3,88-3,83 (m, 2 H); 2,89-2,87 (m, 2 H); 1,39-1,34 (m, 1 H).

La síntesis del alcohol requerido para el **compuesto número 34; (1-(3-(1,3-dioxolan-2-il)propil)-1H-pirazol-4-il)metanol**

**Etapas 1; 1-(3-(1,3-dioxolan-2-il)propil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**

Se añadió una solución enfriada en hielo de 1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (2,0 g, 14,3 mmol) en DMF (10 ml) con hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,68 g, 17,1 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA durante 20 minutos y se añadió 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano (2,84 g, 15,7 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 60 °C durante 16 horas. La reacción se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La fase orgánica se lavó con más salmuera, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo al 0-100% en *iso*-hexano para proporcionar el compuesto del título (2,14 g, 59%).

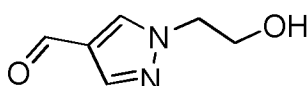
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,91 (d, *J* = 4,3 Hz, 2 H); 4,92-4,83 (m, 1 H); 4,33-4,25 (m, 4 H); 4,03-3,80 (m, 4 H); 2,29-2,22 (m, 2 H); 1,39-1,31 (m, 3 H).

Etapas 2; (1-(3-(1,3-dioxolan-2-il)propil)-1H-pirazol-4-il)metanol

El compuesto del título se preparó como en el **ejemplo 2 etapa 2** con **1-(3-(1,3-dioxolan-2-il)propil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo** sustituyendo a **4-(2-metoxivinil)benzoato de vinilo**.

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,69 (s, 1 H); 7,60-7,44 (m, 1 H); 4,94-4,84 (m, 1 H); 4,61-4,48 (m, 4 H); 4,06-3,82 (m, 4 H); 2,31-2,21 (m, 2 H); 1,70-1,64 (m, 1 H).

La síntesis del alcohol requerido para el **compuesto número 35; 1-(2-hidroxiethyl)-1H-pirazol-4-carbaldehído**

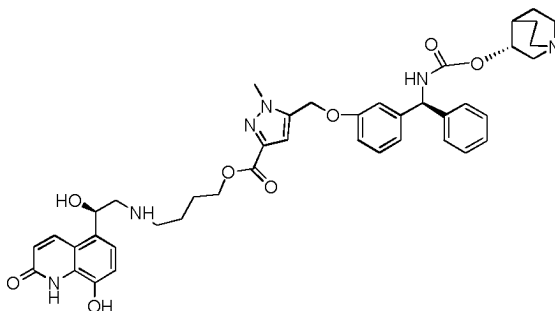
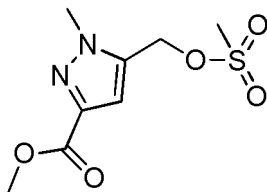


10 Se mezclaron 1H-pirazol-4-carboxaldehído (0,50 g, 5,21 mmol), 2-bromoetanol (1,30 g, 10,41 mmol) y carbonato potásico (0,79 g, 5,73 mmol) con acetonitrilo (5 ml) en un recipiente de microondas. Se calentó el recipiente de microondas a 150 °C en un microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo al 0-100% en *iso*-hexano para proporcionar el compuesto del título (0,50 g, 69%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,86 (s, 1 H); 8,02 (s, 1 H); 7,99 (s, 1 H); 4,33-4,25 (m, 2 H); 4,05 (t, J = 4,8 Hz, 2 H).

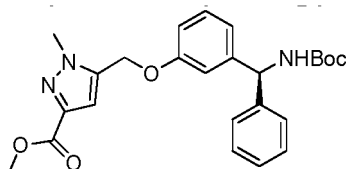
15 **Ejemplo 4**

1-metil-5-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)-1H-pirazol-3-carboxilato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo (Compuesto 36)

**Etapas 1; 1-metil-5-((metilsulfonil)oxi)metil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo**

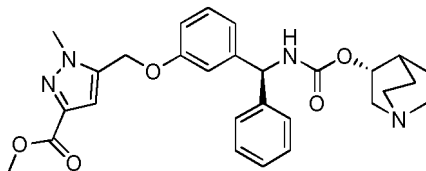
20 Se añadió una solución enfriada en hielo de 5-(hidroximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (0,60 g, 3,51 mmol) y trietilamina (1,22 ml, 8,77 mmol) en DCM (10 ml) con cloruro de metanosulfonilo (0,41 ml, 5,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 15 minutos y se retiró la refrigeración. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con DCM 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. El material en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El material en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas 2; 5-((3-(((terc-butoxicarbonil)amino) (fenil)metil)fenoxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de (S)-metilo

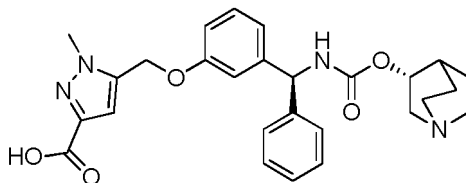
El compuesto del título se preparó como se describe en el **ejemplo 1 etapa 5** con **1-metil-5-(((metilsulfonyl)oxi)metil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo** sustituyendo a 4-(bromometil)benzoato de metilo.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,37-7,21 (m, 7 H); 6,92 (d, J = 7,7 Hz, 1 H); 6,87-6,81 (m, 3 H); 5,88 (s, 1 H); 5,25-4,98 (m, 1 H); 5,00 (s, 2 H); 4,05-3,91 (m, 3 H); 3,92 (s, 3 H); 1,44 (s, 9 H).

5 **Etapa 3; 1-metil-5-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo**



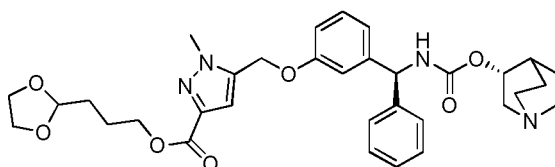
10 El compuesto del título se preparó como se describe en el **ejemplo 1 etapa 6** con **5-((3-(((terc-butoxicarbonil)amino)(fenil)metil)fenoxi)-metil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de (S)-metilo** sustituyendo a **4-((3-(((terc-butoxicarbonil)amino)(fenil)metil)fenoxi)metil)benzoato de metilo** y el producto de esta etapa se usó en el **ejemplo 1 etapa 7**.

Etapa 4; Ácido 1-metil-5-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)-1H-pirazol-3-carboxílico



15 El compuesto del título se preparó como se describe en el **ejemplo 1 etapa 8** con **1-metil-5-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)-metil)fenoxi)metil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo** sustituyendo a **benzoato de 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metilo**.

Etapa 5; 1-metil-5-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)-1H-pirazol-3-carboxilato de 3-(1,3-dioxolan-2-il)propilo

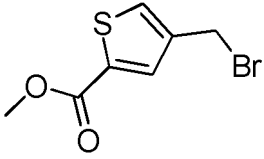
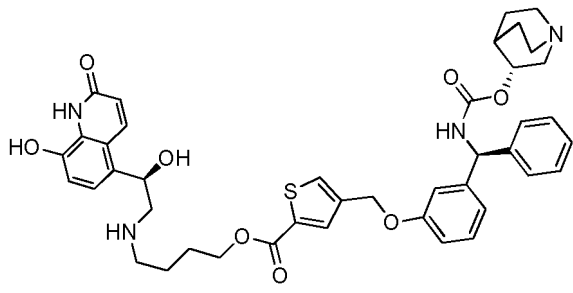
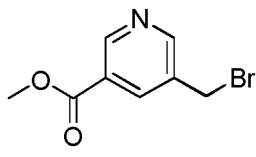
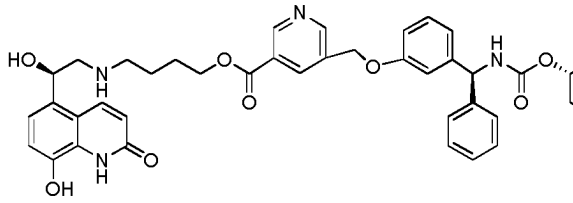


20 El compuesto del título se preparó como se describe en el **ejemplo 1 etapa 10** con **ácido 1-metil-5-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)-fenoxi)metil)-1H-pirazol-3-carboxílico** y **3-(1,3-dioxolan-2-il)propan-1-ol** sustituyendo a **ácido 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoico** y **4-(2-hidroxietoxi)-3-metilbenzaldehído** respectivamente.

25 **Etapa 6; 1-metil-5-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)-1H-pirazol-3-carboxilato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo (Compuesto 36)**

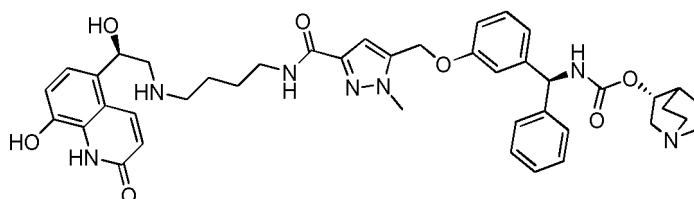
30 El compuesto del título se preparó como se describe en el **ejemplo 2 etapa 6** y la **etapa 7**.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,48-8,07 (m, 3 H); 8,18 (d, J = 9,93 Hz, 1 H); 7,33-7,19 (m, 6 H); 7,13-7,04 (m, 2 H); 7,00-6,90 (m, 3 H); 6,88 (s, 1 H); 6,51 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,83 (d, J = 8,56 Hz, 1 H); 5,32-5,03 (m, 3 H); 4,60 (s, 2 H); 4,26-4,19 (m, 2 H); 4,10-3,66 (m, 3 H); 3,20-3,08 (m, 1 H); 2,93-2,54 (m, 9 H); 2,06-1,28 (m, 8 H).

Los siguientes compuestos se prepararon como se describe en el **ejemplo 4** con el agente de alquilación adecuado en la **etapa 1 (1-metil-5-(((metilsulfonyl)oxi)metil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo** en el caso del **compuesto 36**) usado en la **etapa 2** y el producto usado en las siguientes etapas en el **ejemplo 4**.

Número de compuesto	Agente alquilante adecuado	Estructura
37		
38		

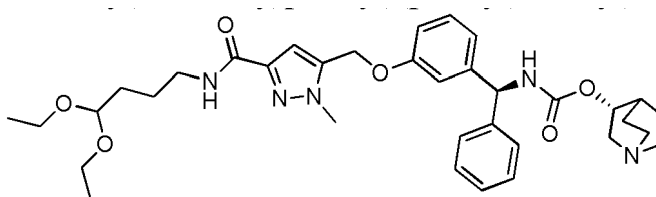
Ejemplo 5

((S)-3-((3-((4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (Compuesto 39)



5

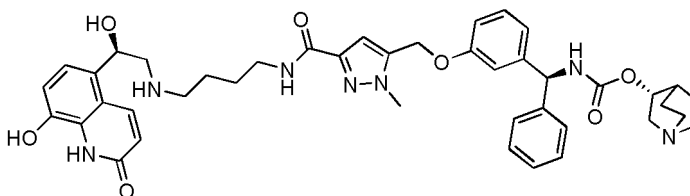
Etapla 1; ((S)-3-((3-((4,4-dietoxibutil)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo



Se añadió una solución en agitación de **ácido 1-metil-5-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-ilo)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)-1H-pirazol-3-carboxílico** (0,30 g, 0,61 mmol) en DMF (6 ml) con trietilamina (0,2 ml, 1,53 mmol), dietil acetal de 4-aminobutiraldehído (0,20 ml, 1,22 mmol), EDCI (0,18 g, 0,91 mmol) y *N*-óxido de 2-hidroxipiridina (0,09 g, 0,91 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 90 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con hidrogenocarbonato sódico saturado, salmuera, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el material diana en bruto (0,22 g, 57%) que se usó directamente sin purificación adicional.

15

Etapla 2; ((S)-3-((3-((4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (Compuesto 39)

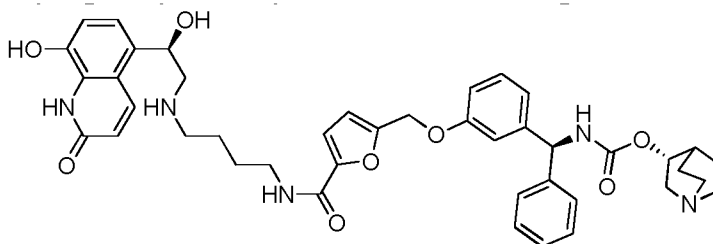


El compuesto del título se preparó como se describe en el **ejemplo 2 etapa 6** y la **etapa 7**.

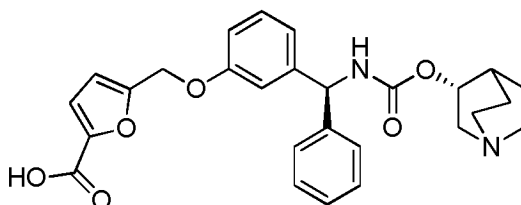
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,30 (s a, 1 H); 8,48-8,07 (m, 3 H); 8,21-8,10 (m, 2 H); 7,34-7,19 (m, 6 H); 7,15-7,04 (m, 2 H); 7,00-6,91 (m, 2 H); 6,75 (s, 1 H); 6,53 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,84 (d, J = 8,57 Hz, 1 H); 5,31-5,10 (m, 3 H); 4,61 (s, 1 H); 3,88 (s, 3 H); 3,31-2,97 (m, 3 H); 2,95-2,56 (m, 7 H); 1,94 (s, 1 H); 1,82 (s, 1 H); 1,73-1,16 (m, 9 H).

5 Ejemplo 6

((S)-3-((5-((4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil)carbamoil)furan-2-il)metoxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (Compuesto 40)



Etapa 1; Ácido 5-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-ilo)carbonil)amino)-metil)fenoxi)metil)furan-2-carboxílico

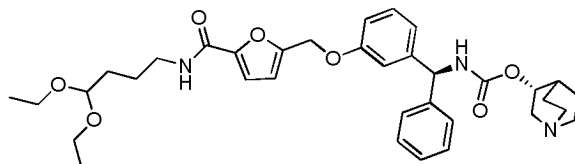


10

El compuesto del título se preparó como se describe en el **ejemplo 4 etapa 2** con 5-(bromometil)furan-2-carboxilato de metilo sustituyendo a 1-metil-5-(((metilsulfonyl)oxi)metil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo seguido del procedimiento del **ejemplo 4 etapa 3**. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2; ((S)-3-((5-((4,4-dietoxibutil)carbamoil)furan-2-il)metoxi)fenil)(fenil)metil)-carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo

15



El compuesto del título se preparó como se describe en el **ejemplo 5 etapa 1** con **ácido 5-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-ilo)carbonil)amino)metil)fenoxi)-metil)furan-2-carboxílico** sustituyendo a **ácido 1-metil-5-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-ilo)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)-1H-pirazol-3-carboxílico**. El producto de reacción en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20

Etapa 3; ((S)-3-((5-((4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil)carbamoil)furan-2-il)metoxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (Compuesto 40)

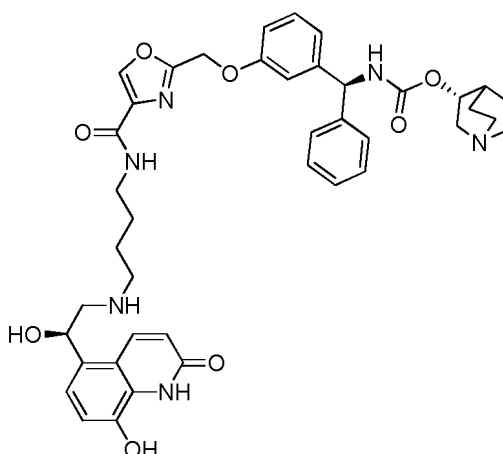
El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el **ejemplo 5 etapa 2**. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,38 (s a, 1 H); 8,46-8,39 (m, 1 H); 8,33-8,21 (m, 3 H); 8,18 (d, J = 9,93 Hz, 1 H); 7,34-7,19 (m, 6 H); 7,11 (d, J = 8,15 Hz, 1 H); 7,05 (t, J = 3,66 Hz, 2 H); 6,99-6,89 (m, 3 H); 6,69 (d, J = 3,44 Hz, 1 H); 6,54 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,84 (d, J = 8,95 Hz, 1 H); 5,20 (dd, J = 8,44, 4,14 Hz, 1 H); 5,08 (s, 2 H); 4,60 (s, 1 H); 3,28-3,01 (m, 3 H); 2,88 (d, J = 8,88 Hz, 2 H); 2,79 (s, 6 H); 1,93 (s, 1 H); 1,88-1,73 (m, 1 H); 1,74-1,15 (m, 7 H).

25

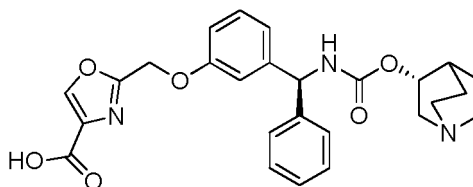
Ejemplo 7

((S)-3-((4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil)carbamoil)oxazol-2-il)metoxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (Compuesto 41)

30

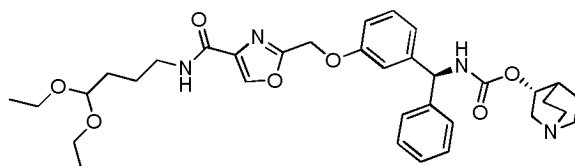


Etapa 1; Ácido 2-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)oxazol-4-carboxílico



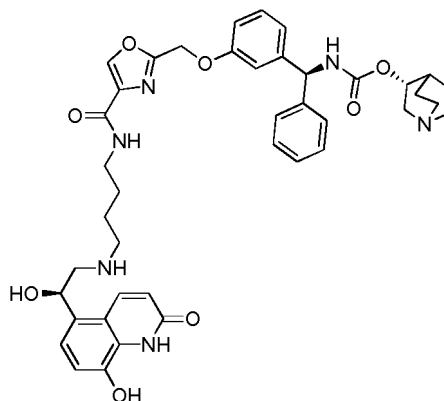
5 El compuesto del título se preparó como se describe en el **ejemplo 4 etapa 2** con 2-(clorometil)-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo sustituyendo a 1-metil-5-(((metilsulfonyl)oxi)metil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo seguido del procedimiento del **ejemplo 4 etapa 3**. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2; ((S)-3-((4-((4,4-dietoxibutil)-carbamoil)oxazol-2-il)metoxi)fenil)(fenil)metil)-carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo



10 El compuesto del título se preparó como se describe en el **ejemplo 5 etapa 1** con **ácido 2-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)-fenoxi)metil)oxazol-4-carboxílico** sustituyendo a **ácido 1-metil-5-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)-amino)metil)fenoxi)metil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico**. El producto de reacción en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 **Etapa 3; ((S)-3-((4-((4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil)carbamoil)oxazol-2-il)metoxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo**



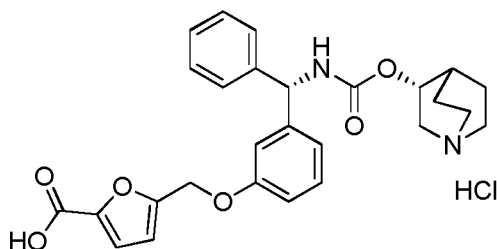
El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el **ejemplo 5 etapa 2**. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,31 (s a, 1 H); 8,61 (s, 1 H); 8,37 (t, J = 6,01 Hz, 1 H); 8,37-8,17 (m, 2 H); 8,17 (d, J = 9,92 Hz, 1 H); 7,33-7,19 (m, 6 H); 7,10 (d, J = 8,15 Hz, 1 H); 7,05-6,86 (m, 4 H); 6,53 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,83 (d, J = 8,65 Hz, 1 H); 5,25-5,14

(m, 3 H); 4,59 (s, 1 H); 3,23 (d, J = 6,27 Hz, 2 H); 3,21-3,06 (m, 1 H); 2,86-2,52 (m, 8 H); 1,92 (s, 1 H); 1,80 (s, 1 H); 1,71-1,16 (m, 8 H).

Ejemplo 8

5 **Clorhidrato de cloruro de (R)-3-((S)-3-((5-((4-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)butoxi)carbonil)furán-2-il)metoxi)fenil)(fenil)metilcarbamoiloxi)-1-(2-oxo-2-(tiofen-2-il)etil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Compuesto 42)**

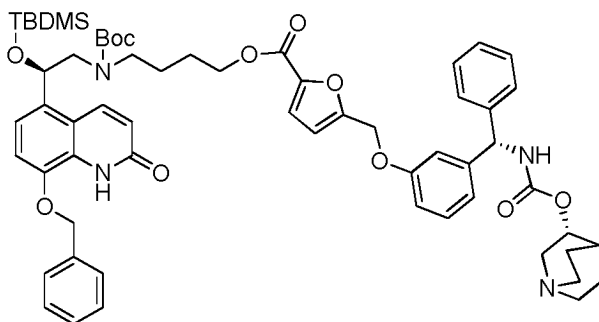
Etapas 1: clorhidrato de ácido 5-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonilamino)-metil)fenoxi)metil)furán-2-carboxílico



10 El ácido 5-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonilamino)-metil)fenoxi)metil)furán-2-carboxílico preparado como se describe en el ejemplo 6 etapa 1 se purificó adicionalmente por cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con gradiente del eluyente A: Agua/ACN 95/5 + HCOOH al 0,1% y Eluyente B: ACN/agua 95/5 + HCOOH al 0,1%. Se dispersó formiato del ácido 5-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonilamino)metil)fenoxi)metil)furán-2-carboxílico (1:1) (8,36 g, 16,12 mmol) en dioxano (50 ml) y después se añadió HCl 4 M en dioxano (16,12 ml, 64,5 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a ta durante 10 min hasta su completa disolución. La solución antes mencionada se vertió en 500 ml de Et₂O con agitación vigorosa para dar un precipitado de color blanco que se recogió por filtración. Después de secarlo al vacío, se aisló clorhidrato de ácido 5-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonilamino)metil)fenoxi)metil)furán-2-carboxílico (8,2 g, 15,98 mmol, 99% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,90 - 13,34 (s a, 1 H), 10,10 (s a, 1 H), 8,43 (d, J = 9,26 Hz, 1 H), 7,13 - 7,42 (m, 7 H), 7,04 (m, 1 H), 6,86 - 7,00 (m, 2 H), 6,72 (d, J = 3,53 Hz, 1 H), 5,83 (d, J = 9,26 Hz, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 4,61 - 4,95 (m, 1 H), 3,57 - 3,75 (m, 1 H), 2,95 - 3,27 (m, 5 H), 2,22 (m, 1 H), 1,65 - 2,10 (m, 4 H)

25 **Etapas 2: 5-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonilamino)metil)fenoxi)-metil)furán-2-carboxilato de 4-(((R)-2-(8-(benciloxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-(terc-butildimetilsililoxi)etil)(terc-butoxi-carbonil)amino)butilo**



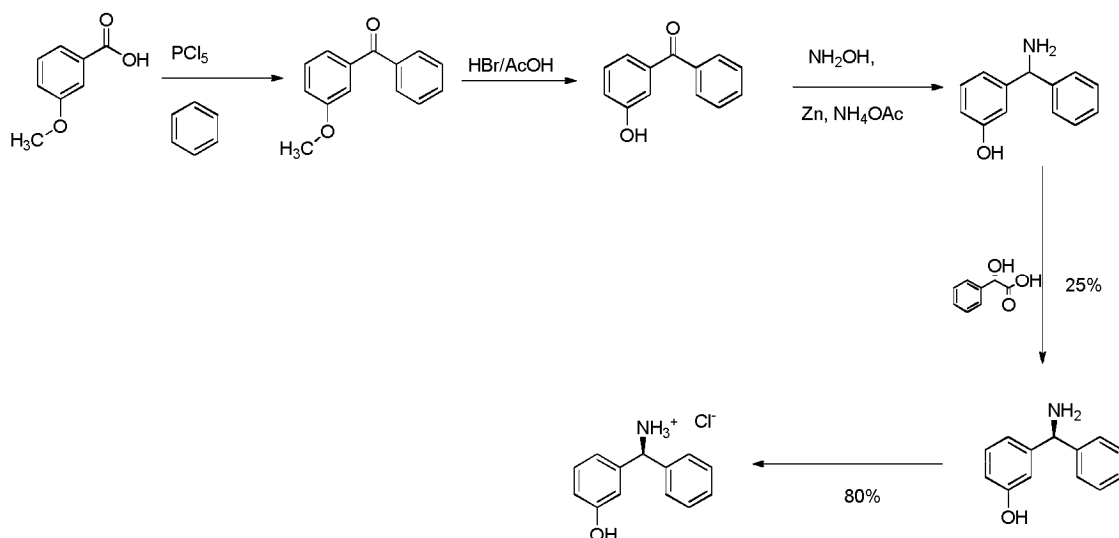
30 Se disolvieron clorhidrato de ácido 5-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonilamino)metil)fenoxi)metil)furán-2-carboxílico (3,09 g, 6,03 mmol) y 2-(8-(benciloxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-(terc-butildimetilsililoxi)etil(4-hidroxibutil)carbomato de (R)-terc-butilo (véase Preparación de clorhidrato de (R)-5-(2-amino-1-hidroxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona, etapa 3) (3 g, 5,03 mmol) en 15 ml de DMF, después se añadió EDC (1,445 g, 7,54 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió DMAP (0,307 g, 2,51 mmol) disuelto en 7 ml de DMF gota a gota a 0 °C y la mezcla se agitó 5 min a 0 °C, 30 min a ta y se calentó a 50 °C durante 3 h y después se dejó durante una noche a ta. La reacción se repartió entre AcOEt (300 ml) y salmuera (600 ml). La capa orgánica se lavó dos veces con una mezcla 1:1 agua/salmuera (2 x 300 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (300 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar una espuma de color blanco. La espuma se trituró en 300 ml de 95/5 Hexano/AcOEt durante 3 h y el precipitado se recogió por filtración. Se obtuvo un segundo cultivo por dilución con hexano de las aguas madre. Se obtuvo 5-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonilamino)metil)fenoxi)metil)furán-2-carboxilato de 4-(((R)-2-(8-(benciloxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-(terc-butildimetilsililoxi)etil)(terc-butoxicarbonil)amino)butilo (4,3 g de los 2 cultivos combinados, 4,07 mmol, 81% de rendimiento) en forma de un polvo de color blanco.

40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,64 (s a, 1 H), 8,32 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,57 (d, J = 7,50 Hz, 2 H), 7,12 -

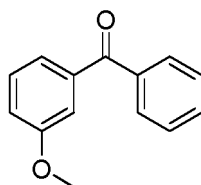
hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)butoxi)carbonil)furan-2-il)metoxi)fenil)(fenil)-metilcarbamoiloxi)-1-(2-oxo-2-(tiofen-2-il)etil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (96 mg, 0,101 mmol, 68,1% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido obtenido mediante la trituración del residuo con EtOH y Et₂O.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,87 - 10,55 (s a, 1 H), 8,52 (d, J = 9,26 Hz, 1 H), 8,33 (s, 2 H), 8,11 - 8,20 (m, 2 H), 8,05 (d, J = 3,53 Hz, 1 H), 7,17 - 7,46 (m, 7 H), 6,87 - 7,10 (m, 5 H), 6,74 (d, J = 3,53 Hz, 1 H), 6,48 (d, J = 9,70 Hz, 1 H), 5,84 (d, J = 9,26 Hz, 1 H), 4,93 - 5,23 (m, 6 H), 4,23 (t, J = 6,39 Hz, 2 H), 3,98 - 4,12 (m, 2 H), 3,52 - 3,75 (m, 4 H), 2,57 - 2,80 (m, 4 H), 2,32 (m, 1 H), 1,86 - 2,23 (m, 4 H), 1,60 - 1,77 (m, 2 H), 1,44 - 1,57 (m, 2 H)

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



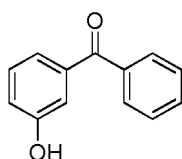
Etapas 1; (3-metoxifenil)(fenil)metanona



- 15 A la mezcla de pentacloruro de fósforo (3763 g, 18,1 mol) en 7500 ml de benceno, se le añadió ácido 3-metoxi benzoico (2500 g, 16,4 mol) en porciones. La mezcla se agitó durante 50 minutos hasta que se homogeneizó. La formación del cloruro de ácido se controló por TLC. Después de que se completara, la mezcla se enfrió a 10 °C, se cubrió el reactor con papel de aluminio y se añadió tricloruro de aluminio (4820 g, 36,1 mol) en porciones (la temperatura interna se mantuvo a máximo 30 °C). La agitación se continuó durante 18 horas a TA. La reacción se controló por TLC (AcOEt:hex 1:9). Después de que se completara, la mezcla de reacción se vertió en hielo y se diluyó con AcOEt (7 l). Después la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con AcOEt (2 x 10 l, 1 x 6 l).
- 20 Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 x 3 l) a pH~6-7, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (15 l), se secaron (sulfato sódico), se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite en bruto. El producto se purificó por destilación al vacío (130-139 °C, 2 mbar) para obtener el compuesto del título (2637 g 76%) en forma de un aceite de color amarillo claro.

- 25 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃); δ 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).

Etapas 2; (3-hidroxifenil)(fenil)metanona

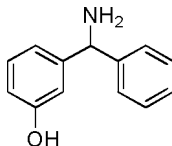


- 30 Se disolvieron 1458 g (6,9 mol) de (3-metoxifenil)(fenil)metanona en 2090 ml de AcOH. A la solución se le añadieron 2320 ml (20,6 mol) de HBr al 48 % y la mezcla se agitó a 90 °C durante 18 horas. La reacción se controló por TLC (AcOEt:hex 1:9). Después de que se completara la reacción, se enfrió la mezcla a TA y se vertió en hielo con agitación. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó produciendo el compuesto del título en forma

de un sólido de color blanco (1234 g, 91%).

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃); δ 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 (s a, 1 H).

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



5

Se disolvió **(3-hidroxifenil)(fenil)metanona** (400 g, 2 mol) en metanol (4 l). Se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (168 g, 2,4 mol) y acetato sódico (331 g, 4 mol) a la reacción resultante. La mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar a TA se evaporó el disolvente a presión reducida, después 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 sódico acuoso saturado, salmuera, se secaron (sulfato sódico), se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo en bruto (1085 g) se usó en la siguiente etapa sin purificación.

10

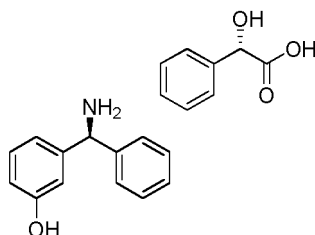
La oxima en bruto, 362 g, (287 g, 1,3 mol de oxima pura según análisis) se disolvió en etanol (860 ml) y amoniaco acuoso al 25% (3000 ml). A esta mezcla se le añadió acetato de amonio (52 g, 0,7 mol) seguido de la adición en porciones de polvo de cinc (440 g, 6,7 mol) para mantener una temperatura interna que no excediera de 40 °C. La mezcla se agitó sin calentamiento durante 18 horas, después se filtró a través de una capa de celite. La torta de filtro se lavó con acetato de etilo. El filtrado se recogió y se separaron las capas formadas. 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).

15

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆); δ 9,25 (s a, 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 (s a, 2 H).

20

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



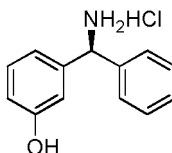
25

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

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

30

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



35

Se suspendió **(S)-mandelato (S)-3-(amino(fenil)metil)fenol** (1027 g, 2,9 mol) en acetato de etilo. Se añadió gota a gota una solución de hidrogenocarbonato sódico (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 en forma de cristales de color amarillo claro.

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 durante 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, la torta de filtro se lavó con éter y se secó. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-

ES 2 670 686 T3

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, CH).

Comp.	Procedimiento CLEM/HPLC	Datos de RMN a 400 MHz	Sal
1	A	(DMSO- d_6): δ 8,29-8,20 (m, 2 H); 8,10 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,32-7,18 (m, 6 H); 7,17-7,01 (m, 4 H); 6,98-6,85 (m, 4 H); 6,47 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,81 (s, 1 H); 5,17 (s, 2 H); 5,09 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz, 1 H); 4,60 (d, J = 16,8 Hz, 3 H); 4,31 (d, J = 5,0 Hz, 2 H); 3,71 (s, 2 H); 3,12 (m, 1 H); 2,81-2,52 (m, 6 H); 2,09 (s, 4 H); 1,92 (s, 1 H); 1,69-1,26 (m, 4 H).	Formiato
2	C	(DMSO- d_6): δ 10,31 (s a, 1 H); 8,26-8,19 (m, 2 H); 8,10 (d, J = 9,92 Hz, 1 H); 7,96 (d, J = 8,07 Hz, 2 H); 7,56 (d, J = 8,01 Hz, 2 H); 7,31-7,16 (m, 8 H); 7,07-7,00 (m, 2 H); 6,97-6,85 (m, 5 H); 6,47 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,81 (d, J = 9,03 Hz, 1 H); 5,17 (s, 2 H); 5,06 (dd, J = 7,90, 4,39 Hz, 1 H); 4,62-4,58 (m, 3 H); 4,34-4,29 (m, 2 H); 3,70 (s, 2 H); 3,16-3,04 (m, 1 H); 2,75-2,57 (m, 5 H); 2,34-2,31 (m, 1 H); 1,94-1,74 (m, 2 H); 1,64-1,28 (m, 4 H).	Formiato
3	A	(DMSO- d_6): δ 8,25 (s, 2 H); 8,12 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,95 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,37 (d, J = 2,0 Hz, 1 H); 7,32-7,14 (m, 8 H); 7,08-7,02 (m, 2 H); 6,98-6,86 (m, 3 H); 6,47 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 8,0 Hz, 1 H); 5,17 (s, 2 H); 5,06 (dd, J = 7,9, 4,4 Hz, 1 H); 4,65-4,54 (m, 3 H); 4,41 (d, J = 4,8 Hz, 2 H); 3,69 (s, 2 H); 3,11 (d, J = 13,0 Hz, 1 H); 2,77-2,55 (m, 5 H); 1,91 (s, 1 H); 1,79 (s, 1 H); 1,63-1,31 (m, 4 H).	Formiato
4	A	(DMSO- d_6): δ 8,32-8,20 (m, 2 H); 8,11 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,96 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,32-7,17 (m, 6 H); 7,10-6,82 (m, 8 H); 6,47 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,81 (s, 1 H); 5,18-5,06 (m, 3 H); 4,58 (m, 3 H); 4,30 (s, 2 H); 3,76 (s, 2 H); 3,71 (s, 3 H); 3,14 (m, 1 H); 2,81-2,63 (m, 6 H); 1,93 (s, 1 H); 1,81 (s, 1 H); 1,73-1,25 (m, 4 H).	Formiato
5	C	(DMSO- d_6): δ 8,27 (s, 2 H); 8,12 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,96 (d, J = 7,9 Hz, 2 H); 7,58-7,52 (m, 3 H); 7,34-7,11 (m, 8 H); 7,09-7,00 (m, 2 H); 6,97-6,85 (m, 3 H); 6,47 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 5,81 (s, 1 H); 5,16 (s, 2 H); 5,07 (dd, J = 8,0, 4,5 Hz, 1 H); 4,61 (s, 3 H); 4,41 (s, 2 H); 3,70 (s, 2 H); 3,12 (d, J = 11,3 Hz, 1 H); 2,81-2,51 (m, 5 H); 1,92 (s, 1 H); 1,80 (s, 1 H); 1,59 (s, 1 H); 1,48 (s, 2 H); 1,35 (s, 2 H).	Formiato
6	C	(DMSO- d_6): δ 10,32 (s, 1 H); 8,33-8,16 (m, 2 H); 8,14 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,96 (d, J = 8,1 Hz, 2 H); 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,30-7,16 (m, 7 H); 7,15-7,01 (m, 4 H); 6,97-6,85 (m, 3 H); 6,47 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,81 (d, J = 9,1 Hz, 1 H); 5,17 (s, 2 H); 5,05 (dd, J = 7,8, 4,5 Hz, 1 H); 4,69-4,55 (m, 3 H); 4,44-4,39 (m, 2 H); 3,85-3,74 (m, 2 H); 3,24-3,07 (m, 1 H); 2,81-2,40 (m, 7 H); 1,92 (s, 1 H); 1,80 (s, 1 H); 1,70-1,26 (m, 3 H).	Formiato
7	C	(DMSO- d_6): δ 10,32 (s, 1 H); 8,25 (s, 2 H); 8,21-8,08 (m, 3 H); 7,99 (d, J = 8,1 Hz, 2 H); 7,58-7,44 (m, 4 H); 7,40 (d, J = 7,9 Hz, 1 H); 7,30-7,16 (m, 6 H); 7,08-6,82 (m, 6 H); 6,46 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,81 (d, J = 9,1 Hz, 1 H); 5,16 (s, 2 H); 5,10 (dd, J = 7,9, 4,6 Hz, 1 H); 4,78 (s, 2 H); 4,58 (s, 1 H); 4,51 (s, 2 H); 4,14 (t, J = 3,4 Hz, 2 H); 3,19-3,08 (m, 1 H); 2,87-2,62 (m, 7 H); 1,91 (s, 1 H); 1,79 (s, 1 H); 1,68-1,25 (m, 3 H).	Formiato
8	C	(DMSO- d_6): δ 10,31 (s, 1 H); 8,23 (s, 2 H); 8,13 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,96 (d, J = 8,1 Hz, 2 H); 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 1 H); 7,31-7,17 (m, 6 H); 7,09-7,02 (m, 3 H); 6,96-6,86 (m, 4 H); 5,81 (d, J = 9,1 Hz, 1 H); 5,17 (s, 2 H); 5,04 (dd, J = 7,7, 4,4 Hz, 1 H); 4,59 (s, 3 H); 4,36 (d, J = 4,8 Hz, 2 H); 3,75 (s, 2 H); 3,10 (m, 1 H); 2,75-2,61 (m, 8 H); 1,90 (s, 1 H); 1,78 (s, 1 H); 1,62-1,29 (m, 3 H).	Formiato

ES 2 670 686 T3

(continuación)

Comp.	Procedimiento CLEM/HPLC	Datos de RMN a 400 MHz	Sal
9	C	(DMSO-d ₆): δ 10,20 (s, 1 H); 8,29-8,20 (m, 2 H); 8,11 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,96 (d, J = 8,1 Hz, 2 H); 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,31-7,17 (m, 7 H); 7,09-7,01 (m, 2 H); 6,97-6,80 (m, 6 H); 6,46 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,81 (d, J = 9,1 Hz, 1 H); 5,17 (s, 2 H); 5,07 (dd, J = 7,9, 4,4 Hz, 1 H); 4,60 (m, 3 H); 4,33-4,28 (m, 2 H); 3,73 (s, 2 H); 3,11 (m, 1 H); 2,77-2,58 (m, 7 H); 1,90 (s, 1 H); 1,78 (s, 1 H); 1,66-1,25 (m, 3 H).	Formiato
10	D	(DMSO-d ₆): δ 10,34 (s, 1 H); 8,28 (d, J = 9,7 Hz, 1 H); 8,21 (s, 2 H); 8,12 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 8,00 (d, J = 8,1 Hz, 2 H); 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,32-7,19 (m, 6 H); 7,09-7,02 (m, 2 H); 7,00-6,87 (m, 5 H); 6,48 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,83 (d, J = 8,6 Hz, 1 H); 5,19 (s, 2 H); 5,15-5,09 (m, 1 H); 4,68-4,53 (m, 3 H); 4,08 (s, 2 H); 3,72 (s, 2 H); 3,32-3,16 (m, 1 H); 2,87-2,56 (m, 7 H); 2,21 (s, 6 H); 1,96 (s, 1 H); 1,84 (s, 1 H); 1,73-1,31 (m, 3 H).	Diformiato
11	A	(DMSO-d ₆): δ 10,29 (s a, 1 H); 8,27-8,19 (m, 2 H); 8,13 (d, J = 9,93 Hz, 1 H); 7,90 (d, J = 8,06 Hz, 2 H); 7,54 (d, J = 8,00 Hz, 2 H); 7,32-7,18 (m, 6 H); 7,09-7,02 (m, 2 H); 6,99-6,85 (m, 5 H); 6,45 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 7,84 Hz, 1 H); 5,16 (s, 2 H); 5,07 (dd, J = 7,64, 4,41 Hz, 1 H); 4,59 (s, 1 H); 4,53 (s, 2 H); 4,30 (s, 2 H); 3,74 (s, 3 H); 3,69 (s, 2 H); 3,13 (s, 1 H); 2,78-2,55 (m, 7 H); 1,92 (s, 1 H); 1,80 (s, 1 H); 1,67-1,29 (m, 3 H).	Formiato
12	A	(DMSO-d ₆): δ 10,31 (s a, 1 H); 8,24 (s, 3 H); 8,11 (d, J = 9,93 Hz, 1 H); 7,97 (d, J = 8,04 Hz, 2 H); 7,57 (d, J = 8,01 Hz, 2 H); 7,33-7,15 (m, 8 H); 7,04 (t, J = 5,55 Hz, 2 H); 6,96-6,85 (m, 3 H); 6,60 (d, J = 2,32 Hz, 1 H); 6,57-6,47 (m, 2 H); 5,81 (s, 1 H); 5,18 (s, 2 H); 5,08 (dd, J = 7,86, 4,61 Hz, 1 H); 4,60 (s, 3 H); 4,34 (s, 2 H); 3,73 (d, J = 3,93 Hz, 5 H); 3,13 (d, J = 12,40 Hz, 1 H); 2,77-2,62 (m, 6 H); 1,92 (s, 1 H); 1,80 (s, 1 H); 1,71-1,25 (m, 3 H).	Diformiato
13	A	(DMSO-d ₆): δ 10,29 (s a, 1 H); 8,30-8,20 (m, 3 H); 8,12 (d, J = 9,93 Hz, 1 H); 7,96 (d, J = 8,05 Hz, 2 H); 7,56 (d, J = 8,00 Hz, 2 H); 7,41 (s, 1 H); 7,32-7,18 (m, 6 H); 7,05 (d, J = 8,40 Hz, 2 H); 6,96-6,85 (m, 3 H); 6,82 (s, 1 H); 6,47 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 7,95 Hz, 1 H); 5,17 (s, 2 H); 5,03 (dd, J = 7,60, 4,58 Hz, 1 H); 4,63 (d, J = 5,03 Hz, 2 H); 4,58 (s, 1 H); 4,46 (d, J = 4,85 Hz, 2 H); 3,88-3,70 (m, 3 H); 3,63 (s, 2 H); 3,11 (d, J = 13,87 Hz, 1 H); 2,78-2,54 (m, 7 H); 1,90 (s, 1 H); 1,79 (s, 1 H); 1,46 (t, J = 49,22 Hz, 3 H).	Diformiato
14	B	(CH ₃ OH-d ₆): δ 8,55 (s, 1 H); 8,28 (d, J = 9,87 Hz, 1 H); 8,00 (d, J = 8,13 Hz, 2 H); 7,50 (d, J = 8,09 Hz, 2 H); 7,32-7,21 (m, 5 H); 7,16 (d, J = 8,16 Hz, 1 H); 7,06 (s, 2 H); 6,98 (d, J = 8,15 Hz, 1 H); 6,95-6,87 (m, 4 H); 6,59 (d, J = 9,84 Hz, 1 H); 5,88 (s, 1 H); 5,20-5,13 (m, 4 H); 4,90 (m, 1 H); 4,70-4,65 (m, 2 H); 4,43-4,39 (m, 2 H); 4,13-4,05 (c, J = 10,6 Hz, 2 H); 3,51-3,48 (m, 1 H); 3,19-3,13 (m, 2 H); 3,08 (d, J = 14,26 Hz, 2 H); 2,92-2,88 (m, 2 H); 2,26 (s, 1 H); 2,2-2,07 (m, 1 H); 2,0-1,68 (m, 3 H).	Formiato
15	A	(CH ₃ OH-d ₄): δ 8,53 (s, 2 H); 8,28 (d, J = 9,88 Hz, 1 H); 7,99 (d, J = 8,13 Hz, 2 H); 7,49 (d, J = 8,04 Hz, 2 H); 7,31-7,12 (m, 10 H); 7,01 (d, J = 8,15 Hz, 1 H); 6,96-6,88 (m, 3 H); 6,64 (d, J = 9,83 Hz, 1 H); 5,88 (s, 1 H); 5,31 (dd, J = 8,86, 4,22 Hz, 1 H); 5,14 (s, 2 H); 4,90 (m, 2 H); 4,71-4,66 (m, 2 H); 4,49-4,45 (m, 2 H); 4,01 (s, 2 H); 3,61-3,49 (m, 1 H); 3,25-3,16 (m, 2 H); 3,18-3,08 (m, 3 H); 3,04-2,98 (m, 1 H); 2,28 (s, 1 H); 2,21-2,1 (m, 1 H); 2,02-1,7 (m, 3 H).	Diformiato
16	A	(DMSO-d ₆): δ 10,29 (s a, 1 H); 8,30-8,19 (m, 2 H); 8,12 (d, J = 9,93 Hz, 1 H); 7,92 (d, J = 8,05 Hz, 2 H); 7,56 (d, J = 8,00 Hz, 2 H); 7,32-7,18 (m, 6 H); 7,11-7,02 (m, 2 H); 6,97-6,86 (m, 3 H); 6,63 (s, 2 H); 6,45 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 8,41 Hz, 1 H); 5,17 (s, 2 H); 5,10 (dd, J = 7,85, 4,46 Hz, 1 H); 4,59 (s, 1 H); 4,46 (d, J = 5,00 Hz, 2 H); 4,18 (t, J = 3,94 Hz, 2 H); 3,71 (s, 2 H); 3,65 (s, 6 H);	Formiato

ES 2 670 686 T3

(continuación)

Comp.	Procedimiento CLEM/HPLC	Datos de RMN a 400 MHz	Sal
		3,19-3,08 (m, 1 H); 2,77-2,62 (m, 7 H); 1,93 (s, 1 H); 1,81 (s, 1 H); 1,70-1,25 (m, 3 H).	
17	C	(DMSO-d ₆): δ 10,49 (s, 2 H); 9,84 (s, 1 H); 9,01 (s, 1 H); 8,77 (s, 1 H); 8,45 (d, J = 9,11 Hz, 1 H); 8,13 (d, J = 9,94 Hz, 1 H); 7,98 (d, J = 8,08 Hz, 2 H); 7,57 (d, J = 9,33 Hz, 3 H); 7,32-7,19 (m, 6 H); 7,13 (d, J = 8,19 Hz, 1 H); 7,03 (s, 1 H); 7,02-6,86 (m, 4 H); 6,57 (d, J = 9,87 Hz, 1 H); 6,17 (s, 1 H); 5,83 (d, J = 9,06 Hz, 1 H); 5,38 (d, J = 8,92 Hz, 1 H); 5,17 (s, 2 H); 4,88-4,83 (m, 1 H); 4,66 (s, 2 H); 4,53 (s, 2 H); 4,21-4,07 (m, 1 H); 3,87 (s, 3 H); 3,71-3,59 (m, 1 H); 3,33-2,92 (m, 7 H); 2,23 (s, 1 H); 2,06 (d, J = 13,09 Hz, 1 H); 1,90-1,72 (m, 3 H).	Ditrifluoroacetato
18	C	(DMSO-d ₆): δ 8,28-8,19 (m, 3 H); 8,17 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 8,05 (s, 1 H); 7,94 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,72 (d, J = 7,7 Hz, 1 H); 7,58-7,52 (m, 1 H); 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 2 H); 7,31-7,17 (m, 7 H); 7,10-7,02 (m, 2 H); 6,96-6,86 (m, 3 H); 6,51 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,81 (d, J = 9,0 Hz, 1 H); 5,33 (s, 2 H); 5,16 (s, 2 H); 5,07 (dd, J = 7,5, 4,8 Hz, 1 H); 4,57 (s, 1 H); 3,10 (s, 1 H); 2,86-2,65 (m, 8 H); 2,50 (m, 4 H); 1,90 (s, 1 H); 1,79 (s, 1 H); 1,46 (t, J = 49,4 Hz, 3 H).	Diformiato
19	C	(DMSO-d ₆): δ 8,29 (s, 1 H); 8,16 (s, 1 H); 7,96 (d, J = 8,00 Hz, 2 H); 7,57 (d, J = 7,98 Hz, 2 H); 7,46 (t, J = 7,83 Hz, 1 H); 7,32-7,17 (m, 7 H); 7,17-6,99 (m, 4 H); 6,96-6,85 (m, 3 H); 6,50 (d, J = 9,84 Hz, 1 H); 5,80 (s, 1 H); 5,37 (s, 2 H); 5,18 (s, 2 H); 5,03 (dd, J = 7,70, 4,49 Hz, 1 H); 4,56 (s, 1 H); 3,16 (s, 3 H); 2,86-2,69 (m, 7 H); 2,68 (s, 1 H); 2,33 (s, 1 H); 1,89 (s, 1 H); 1,78 (s, 1 H); 1,57 (s, 1 H); 1,46 (s, 1 H); 1,32 (s, 1 H).	Formiato
20	C	(DMSO-d ₆): δ 8,28 (s, 1 H); 8,23 (d, J = 9,5 Hz, 1 H); 8,17 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,31-7,17 (m, 6 H); 7,15 (d, J = 7,6 Hz, 1 H); 7,09-7,05 (m, 2 H); 7,03 (s, 1 H); 6,99-6,84 (m, 4 H); 6,51 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,81 (d, J = 9,2 Hz, 1 H); 5,32 (s, 2 H); 5,18 (s, 2 H); 5,10-5,03 (m, 1 H); 4,56 (s, 1 H); 3,79 (s, 3 H); 3,09 (m, 1 H); 2,82-2,65 (m, 11 H); 1,90 (d, J = 6,3 Hz, 1 H); 1,78 (s, 1 H); 1,58 (s, 1 H); 1,46 (s, 1 H); 1,33 (s, 1 H).	Formiato
21	B	(DMSO-d ₆): δ 8,28-8,19 (m, 3 H); 8,17 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 8,05 (s, 1 H); 7,95 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 1 H); 7,57-7,51 (m, 1 H); 7,33-7,17 (m, 10 H); 7,10-7,01 (m, 2 H); 6,96-6,85 (m, 3 H); 6,50 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,81 (d, J = 8,8 Hz, 1 H); 5,34 (s, 2 H); 5,16 (s, 2 H); 5,11-5,05 (m, 1 H); 4,58 (s, 1 H); 3,11 (m, 1 H); 2,95-2,60 (m, 11 H); 1,91 (s, 1 H); 1,79 (s, 1 H); 1,59 (s, 1 H); 1,48 (s, 1 H); 1,34 (s, 1 H).	Diformiato
22	B	(DMSO-d ₆): δ 8,26 (s, 2 H); 8,17 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,48 (s, 1 H); 7,41-7,22 (m, 9 H); 7,13-7,07 (m, 2 H); 7,01-6,90 (m, 3 H); 6,51 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,86 (d, J = 8,6 Hz, 1 H); 5,39 (s, 2 H); 5,23 (s, 2 H); 5,12 (dd, J = 7,9, 4,3 Hz, 1 H); 4,63 (s, 1 H); 3,85 (s, 2 H); 3,17 (d, J = 14,5 Hz, 1 H); 2,83-2,67 (m, 7 H); 1,96 (m, 2 H); 1,66 (s, 1 H); 1,53 (s, 1 H); 1,39 (s, 1 H).	Formiato
23	C	(DMSO-d ₆): δ 8,62 (d, J = 2,2 Hz, 1 H); 8,24 (s, 2 H); 8,16 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,86 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1 H); 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1 H); 7,31-7,17 (m, 6 H); 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,03 (s, 1 H); 6,95-6,84 (m, 3 H); 6,49 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,81 (d, J = 9,0 Hz, 1 H); 5,38 (s, 2 H); 5,18 (s, 2 H); 5,09 (dd, J = 7,8, 4,5 Hz, 1 H); 4,57 (s, 1 H); 3,88 (s, 2 H); 3,12 (m, 1 H); 2,82-2,60 (m, 7 H); 1,91 (s, 1 H); 1,79 (s, 1 H); 1,66-1,28 (m, 3 H).	Formiato
24	C	(DMSO-d ₆ @85°C): δ 8,22 (s, 2 H); 8,17 (d, J = 9,93 Hz, 1 H); 7,97-7,91 (m, 2 H); 7,54 (t, J = 7,70 Hz, 3 H); 7,31-7,19 (m, 6 H); 7,07 (d, J = 8,17 Hz, 1 H); 7,01 (s, 1 H); 6,95-6,86 (m, 3 H); 6,51-6,45	Formiato

ES 2 670 686 T3

(continuación)

Comp.	Procedimiento CLEM/HPLC	Datos de RMN a 400 MHz	Sal
		(m, 2 H); 6,23 (d, J = 3,12 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 8,64 Hz, 1 H); 5,28 (s, 2 H); 5,17 (s, 2 H); 5,03 (dd, J = 7,69, 4,73 Hz, 1 H); 4,60-4,57 (m, 1 H); 3,76 (s, 2 H); 3,07 (dd, J = 15,45, 8,55 Hz, 3 H); 2,82-2,76 (m, 1 H); 2,72-2,63 (m, 3 H); 2,62 (d, J = 4,93 Hz, 1 H); 2,59 (d, J = 4,88 Hz, 1 H); 1,89 (d, J = 3,93 Hz, 1 H); 1,58 (d, J = 8,96 Hz, 1 H); 1,49-1,47 (m, 1 H).	
25	C	(DMSO-d ₆): δ 8,30-8,18 (m, 2 H); 8,14 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,96 (d, J = 8,1 Hz, 2 H); 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,52-7,45 (m, 1 H); 7,31-7,15 (m, 8 H); 7,10-6,99 (m, 2 H); 6,95-6,84 (m, 3 H); 6,47 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,81 (d, J = 9,0 Hz, 1 H); 5,37 (s, 2 H); 5,18 (s, 2 H); 5,06 (dd, J = 7,8, 4,4 Hz, 1 H); 4,58 (s, 1 H); 3,78 (s, 2 H); 3,12 (m, 1 H); 2,76-2,57 (m, 7 H); 1,91 (s, 1 H); 1,79 (s, 1 H); 1,65-1,27 (m, 3 H).	Formiato
26	C	(DMSO-d ₆): δ 8,28-8,19 (m, 2 H); 8,10 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,96 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,39 (s, 1 H); 7,33-7,17 (m, 7 H); 7,08-6,97 (m, 3 H); 6,96-6,85 (m, 3 H); 6,46 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,81 (d, J = 9,0 Hz, 1 H); 5,31 (s, 2 H); 5,17 (s, 2 H); 5,07 (dd, J = 7,8, 4,5 Hz, 1 H); 4,58 (s, 1 H); 3,81 (s, 3 H); 3,75 (s, 2 H); 3,12 (m, 1 H); 2,79-2,63 (m, 7 H); 1,91 (s, 1 H); 1,79 (s, 1 H); 1,59 (s, 1 H); 1,48 (s, 1 H); 1,34 (s, 1H).	Formiato
27	C	(DMSO-d ₆): δ 8,23 (s, 3 H); 8,15 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,95 (d, J = 8,1 Hz, 2 H); 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 3 H); 7,30-7,17 (m, 7 H); 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,03 (s, 1 H); 6,96-6,86 (m, 3 H); 6,60 (s, 1 H); 6,49 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,81 (d, J = 8,8 Hz, 1 H); 5,29 (s, 2 H); 5,18 (s, 2 H); 5,06 (dd, J = 7,6, 4,6 Hz, 1 H); 4,58 (s, 1 H); 3,61 (s, 2 H); 3,12 (m, 1 H); 2,78-2,60 (m, 6 H); 1,91 (s, 1 H); 1,79 (s, 1 H); 1,59 (s, 1 H); 1,48 (s, 1 H); 1,35 (s, 1 H).	Diformiato
28	B	(DMSO-d ₆ /D ₂ O): δ 8,14 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 8,01 (d, J = 8,1 Hz, 2 H); 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 2 H); 7,35-7,22 (m, 8 H); 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 7,05-6,99 (m, 3 H); 6,97-6,93 (m, 1 H); 6,61 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,87-5,84 (m, 1 H); 5,58 (s, 2 H); 5,21 (s, 2 H); 4,95-4,88 (m, 1 H); 4,44 (s, 2 H); 3,75-3,63 (m, 1 H); 3,30-3,07 (m, 9 H); 2,27 (s, 1 H); 2,10-1,76 (m, 3 H)	Trifluoroacetato
29	B	(DMSO-d ₆): δ 8,23 (s, 3 H); 8,13 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,46 (s, 1 H); 7,32-7,18 (m, 6 H); 7,10-6,99 (m, 3 H); 6,97-6,84 (m, 3 H); 6,47 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,81 (d, J = 8,8 Hz, 1 H); 5,26 (s, 2 H); 5,18 (s, 2 H); 5,06 (dd, J = 7,8, 4,5 Hz, 1 H); 4,58 (s, 1 H); 3,92 (d, J = 2,6 Hz, 2 H); 3,12 (d, J = 14,2 Hz, 1 H); 2,77-2,65 (m, 6 H); 1,91 (s, 1 H); 1,80 (s, 1 H); 1,59 (s, 1 H); 1,48 (s, 2 H); 1,35 (s, 1 H).	Diformiato
30	A	(DMSO-d ₆): δ 8,27-8,19 (m, 3 H); 8,11 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 8,05 (s, 1 H); 7,94 (d, J = 7,7 Hz, 1 H); 7,72 (d, J = 7,7 Hz, 1 H); 7,57-7,51 (m, 1 H); 7,43 (s, 1 H); 7,35-7,16 (m, 9 H); 7,08-7,02 (m, 2 H); 6,96-6,85 (m, 3 H); 6,46 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,81 (d, J = 9,0 Hz, 1 H); 5,35 (s, 2 H); 5,16 (s, 2 H); 5,07 (dd, J = 8,0, 4,3 Hz, 1 H); 4,58 (s, 1 H); 3,79 (s, 2 H); 3,12 (m, 1 H); 2,77-2,63 (m, 7 H); 1,91 (s, 1 H); 1,80 (s, 1 H); 1,59 (s, 1 H); 1,48 (s, 1 H); 1,35 (s, 1 H).	Diformiato
31	C	(DMSO-d ₆): δ 10,53 (d, J = 7,72 Hz, 2 H); 9,59 (s, 1 H); 8,83 (s, 2 H); 8,49 (d, J = 9,18 Hz, 1 H); 8,13 (d, J = 9,95 Hz, 1 H); 8,07 (d, J = 8,14 Hz, 2 H); 7,64 (d, J = 8,14 Hz, 2 H); 7,51 (d, J = 7,73 Hz, 1 H); 7,39-7,25 (m, 6 H); 7,17 (t, J = 8,05 Hz, 2 H); 7,09-6,98 (m, 3 H); 6,96 (dd, J = 8,21, 2,42 Hz, 1 H); 6,62 (dd, J = 9,87, 2,00 Hz, 1 H); 6,23 (d, J = 3,80 Hz, 1 H); 5,88 (d, J = 9,09 Hz, 1 H); 5,46-5,35 (m, 2 H); 5,23 (s, 2 H); 4,93-4,88 (m, 1 H); 4,30 (d, J = 13,50 Hz, 2 H); 3,92 (s, 3 H); 3,71 (t, J = 10,79 Hz, 1 H); 3,38-3,09 (m, 6 H); 3,11 (s, 3 H); 2,28 (s, 1 H); 1,98-1,78 (m, 3 H).	Di-trifluoroacetato
32	C	(DMSO-d ₆): δ 10,29 (s, 1 H); 8,28-8,20 (m, 2 H); 8,11 (d, J = 9,92 Hz, 1 H); 7,96 (d, J = 8,06 Hz, 2 H); 7,56 (d, J = 7,98 Hz, 2 H);	Formiato

ES 2 670 686 T3

(continuación)

Comp.	Procedimiento CLEM/HPLC	Datos de RMN a 400 MHz	Sal
		7,32-7,15 (m, 10 H); 7,07-7,02 (m, 2 H); 6,96-6,85 (m, 3 H); 6,46 (d, J = 9,87 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 9,23 Hz, 1 H); 5,18 (s, 2 H); 5,06 (m, 1 H); 4,57 (m, 1 H); 4,29-4,22 (t, J = 6,34 Hz, 2 H); 3,72 (s, 2 H); 3,10 (m, 1 H); 2,75-2,60 (m, 7 H); 2,08-1,96 (m, 3 H); 1,90 (s, 1 H); 1,79 (s, 1 H); 1,62-1,26 (m, 4 H).	
33	A	(DMSO-d ₆): δ 8,30-8,18 (m, 2 H); 8,11 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,91 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,32-7,15 (m, 8 H); 7,07-7,01 (m, 2 H); 6,97-6,85 (m, 3 H); 6,46 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 9,2 Hz, 1 H); 5,16 (s, 2 H); 5,05 (dd, J = 8,0, 4,3 Hz, 1 H); 4,56 (s, 1 H); 4,50-4,42 (m, 2 H); 3,71 (s, 2 H); 3,10-2,98 (m, 3 H); 2,74-2,59 (m, 6 H); 1,99-1,32 (m, 8 H).	Formiato
34	A	(DMSO-d ₆): δ 8,29-8,18 (m, 2 H); 8,17 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,94 (d, J = 8,1 Hz, 2 H); 7,84 (s, 1 H); 7,57-7,50 (m, 3 H); 7,31-7,17 (m, 6 H); 7,08 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,02 (s, 1 H); 6,96-6,90 (m, 2 H); 6,88 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1 H); 6,51 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,81 (d, J = 9,0 Hz, 1 H); 5,21 (s, 2 H); 5,16 (s, 2 H); 5,10-5,04 (m, 1 H); 4,63-4,53 (m, 1 H); 4,17-4,10 (m, 2 H); 3,15-3,09 (m, 2 H); 2,75-2,48 (m, 8 H); 1,97-1,88 (m, 3 H); 1,85-1,72 (m, 1 H); 1,68-1,52 (m, 1 H); 1,55-1,40 (m, 1 H); 1,42-1,27 (m, 1 H).	Formiato
35	C	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO): δ 10,50 (s, 2 H); 9,66 (s, 1 H); 8,87 (s, 2 H); 8,46 (d, J = 9,2 Hz, 1 H); 8,08 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,95 (s, 1 H); 7,87 (d, J = 8,1 Hz, 2 H); 7,61 (s, 1 H); 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 2 H); 7,33-7,20 (m, 6 H); 7,10 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 7,04-6,93 (m, 3 H); 6,90 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1 H); 6,56 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 6,17 (s, 1 H); 5,84 (d, J = 9,1 Hz, 1 H); 5,30 (d, J = 9,4 Hz, 1 H); 5,15 (s, 2 H); 4,89-4,84 (m, 1 H); 4,57 (dd, J = 19,0, 5,3 Hz, 4 H); 4,10 (s, 3 H); 3,67 (t, J = 12,4 Hz, 2 H); 3,31-2,98 (m, 5 H); 2,24 (s, 1 H); 2,12-1,72 (m, 3 H).	Di-trifluoroacetato
36	A	(DMSO-d ₆): δ 8,48-8,07 (m, 3 H); 8,18 (d, J = 9,93 Hz, 1 H); 7,33-7,19 (m, 6 H); 7,13-7,04 (m, 2 H); 7,00-6,90 (m, 3 H); 6,88 (s, 1 H); 6,51 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,83 (d, J = 8,56 Hz, 1 H); 5,32-5,03 (m, 3 H); 4,60 (s, 2 H); 4,26-4,19 (m, 2 H); 4,10-3,66 (m, 3 H); 3,20-3,08 (m, 1 H); 2,93-2,54 (m, 9 H); 2,06-1,28 (m, 8 H).	Diformiato
37	C	(DMSO-d ₆): δ 8,30-8,20 (m, 2 H); 8,18 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,93 (s, 1 H); 7,82 (d, J = 1,5 Hz, 1 H); 7,34-7,26 (m, 4 H); 7,28-7,18 (m, 2 H); 7,09 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 7,02 (s, 1 H); 6,94 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 6,88 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1 H); 6,51 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 5,16-5,11 (m, 1 H); 5,07 (s, 2 H); 4,58 (s, 1 H); 4,28-4,21 (m, 2 H); 3,11 (d, J = 11,1 Hz, 1 H); 2,85-2,58 (m, 7 H); 1,96-1,33 (m, 11 H)	Formiato
38	C	(DMSO-d ₆): δ 9,06 (d, J = 2,1 Hz, 1 H); 8,89 (d, J = 2,2 Hz, 1 H); 8,35 (s, 1 H); 8,36-8,16 (m, 3 H); 8,21-8,12 (m, 1 H); 7,32-7,18 (m, 7 H); 7,11-7,04 (m, 2 H); 6,99-6,89 (m, 3 H); 6,51 (dd, J = 9,8, 5,1 Hz, 1 H); 5,83 (d, J = 8,8 Hz, 1 H); 5,23 (s, 2 H); 5,14-5,07 (m, 1 H); 4,57 (s, 1 H); 4,36-4,29 (m, 2 H); 3,10 (m, 1 H); 2,82-2,70 (m, 6 H); 1,90 (s, 1 H); 1,81-1,71 (m, 4 H); 1,65-1,55 (m, 4 H); 1,48 (s, 1 H); 1,34 (s, 1 H).	Diformiato
39	C	(DMSO-d ₆): δ 10,30 (s a, 1 H); 8,48-8,07 (m, 3 H); 8,21-8,10 (m, 2 H); 7,34-7,19 (m, 6 H); 7,15-7,04 (m, 2 H); 7,00-6,91 (m, 2 H); 6,75 (s, 1 H); 6,53 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,84 (d, J = 8,57 Hz, 1 H); 5,31-5,10 (m, 3 H); 4,61 (s, 1 H); 3,88 (s, 3 H); 3,31-2,97 (m, 3 H); 2,95-2,56 (m, 7 H); 1,94 (s, 1 H); 1,82 (s, 1 H); 1,73-1,16 (m, 9 H).	Diformiato
40	C	(DMSO-d ₆): δ 10,38 (s a, 1 H); 8,46-8,39 (m, 1 H); 8,33-8,21 (m, 3 H); 8,18 (d, J = 9,93 Hz, 1 H); 7,34-7,19 (m, 6 H); 7,11 (d, J = 8,15 Hz, 1 H); 7,05 (t, J = 3,66 Hz, 2 H); 6,99-6,89 (m, 3 H); 6,69 (d, J = 3,44 Hz, 1 H); 6,54 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,84 (d, J = 8,95 Hz, 1 H); 5,20 (dd, J = 8,44, 4,14 Hz, 1 H); 5,08 (s, 2 H); 4,60 (s, 1 H); 3,28-	Diformiato

(continuación)

Comp.	Procedimiento CLEM/HPLC	Datos de RMN a 400 MHz	Sal
		3,01 (m, 3 H); 2,88 (d, J = 8,88 Hz, 2 H); 2,79 (s, 6 H); 1,93 (s, 1 H); 1,88-1,73 (m, 1 H); 1,74-1,15 (m, 7 H).	
41	B	(DMSO-d ₆): δ 10,31 (s a, 1 H); 8,61 (s, 1 H); 8,37 (t, J = 6,01 Hz, 1 H); 8,37-8,17 (m, 2 H); 8,17 (d, J = 9,92 Hz, 1 H); 7,33-7,19 (m, 6 H); 7,10 (d, J = 8,15 Hz, 1 H); 7,05-6,86 (m, 4 H); 6,53 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,83 (d, J = 8,65 Hz, 1 H); 5,25-5,14 (m, 3 H); 4,59 (s, 1 H); 3,23 (d, J = 6,27 Hz, 2 H); 3,21-3,06 (m, 1 H); 2,86-2,52 (m, 8 H); 1,92 (s, 1 H); 1,80 (s, 1 H); 1,71-1,16 (m, 8 H).	Formiato
42	C	(DMSO-d ₆) δ 9,87 - 10,55 (s a, 1 H), 8,52 (d, J=9,26 Hz, 1 H), 8,33 (s, 2 H), 8,11 - 8,20 (m, 2 H), 8,05 (d, J=3,53 Hz, 1 H), 7,17 - 7,46 (m, 7 H), 6,87 - 7,10 (m, 5 H), 6,74 (d, J=3,53 Hz, 1 H), 6,48 (d, J=9,70 Hz, 1 H), 5,84 (d, J=9,26 Hz, 1 H), 4,93 - 5,23 (m, 6 H), 4,23 (t, J=6,39 Hz, 2 H), 3,98 - 4,12 (m, 2 H), 3,52 - 3,75 (m, 4 H), 2,57 - 2,80 (m, 4 H), 2,32 (m, 1 H), 1,86 - 2,23 (m, 4 H), 1,60 - 1,77 (m, 2 H), 1,44 - 1,57 (m, 2 H)	Clorhidrato

Caracterización biológica

Ejemplo 14

Ensayo de unión de radioligando a receptor M3

- 5 Se incubaron membranas con receptor M3 humano (15 ug/pocillo) de Perkin Elmer con metil cloruro de escopolamina 0,52 nM, [*N*-metil-3H] con o sin compuestos de ensayo o una concentración de saturación de atropina (5 μM) para la determinación de la unión no específica. El ensayo se llevó a cabo en placas de polipropileno de 96 pocillos en un volumen de 250 ul. El tampón de ensayo usado fue Tris-HCl 50 mM, NaCl 154 mM (pH 7,4). La concentración final de ensayo de DMSO fue del 0,5% (v/v). Las placas se sellaron e incubaron durante 2 h a TA en un agitador orbital (a baja velocidad). Las membranas se recogieron en placas de filtro Unifilter GF/C de 96 pocillos con polietilenimina al 0,5% (v/v), usando un colector de filtro y se lavaron cuatro veces con 200 ul de tampón de ensayo. Las placas se secaron antes de la adición de 50 μl de microscint-0, se sellaron y después se leyeron en un contador de centelleo Trilux Microbeta. Los valores de CI50 se determinan a partir de curvas de competición usando un programa de ajuste de curvas no lineal. Los valores de Ki se calculan a partir de los valores de CI50 mediante la ecuación de Cheng y Prusoff.

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

Ejemplo 15

Ensayo de unión de radioligando a adrenergico receptor β₂

- 20 Se incubaron membranas con adrenergico receptor β₂ humano (7,5 ug/pocillo) de Perkin Elmer con 125-I cianopindolol 0,3 nM con o sin compuestos de ensayo o una concentración saturante de s-propranolol (2 μM) para la determinación de la unión no específica. El ensayo se llevó a cabo en placas de polipropileno de 96 pocillos en un volumen de 200 ul. El tampón de ensayo usado fue HEPES 25 mM, BSA al 0,5% (p/v), EDTA 1 mM, ácido ascórbico al 0,02% (v/v), (pH 7,4). La concentración final de ensayo de DMSO fue del 0,5% (v/v). Las placas se sellaron e incubaron durante 1 h a TA en un agitador orbital (a baja velocidad). Las membranas se recogieron en placas de filtro Unifilter GF/C de 96 pocillos con polietilenimina al 0,5% (v/v), usando un colector de filtro y se lavaron seis veces con 200 ul de tampón de lavado que contenía HEPES 10 mM y NaCl 500 mM. Las placas se secaron antes de la adición de 50 μl de microscint-0, se sellaron y después se leyeron en un contador de centelleo Trilux Microbeta. Los valores de CI50 se determinan a partir de curvas de competición usando un programa de ajuste de curvas no lineal. Los valores de Ki se calculan a partir de los valores de CI50 mediante la ecuación de Cheng y Prusoff. Los valores de Ki de la mayoría de los compuestos de los ejemplos son menores de 10 nM.

- 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)-fenoxi)metil)benzoato de 3-(4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)-metil)fenil)propilo;
 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)-fenoxi)metil)benzoato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)-metil)fenetilo;
 5 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)-amino)metil)fenoxi)metil)benzoato (1-(3-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)-propil)-1*H*-pirazol-4-il)metilo;
 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)-metil)fenoxi)metil)benzoato de 2-(4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)-metil)-1*H*-pirazol-1-il)etilo;
 10 1-metil-5-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)-metil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo;
 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)-tiofen-2-carboxilato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo;
 5-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)-nicotinato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo;
 15 ((S)-3-((3-((4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil)carbamoil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metoxi)-fenil)(fenil)metil)carbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo;
 ((S)-3-((5-((4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil)carbamoil)furan-2-il)metoxi)fenil)(fenil)-metil)carbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo;
 20 ((S)-3-((4-((4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil)carbamoil)oxazol-2-il)metoxi)fenil)(fenil)-metil)carbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo y clorhidrato de cloruro de (*R*)-3-((S)-3-((5-((4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butoxi)carbonil)furan-2-il)metoxi)fenil)(fenil)metilcarbamoiloxi)-1-(2-oxo-2-(tiofen-2-il)etil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano,

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

- 25 2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha definido en la reivindicación 1, con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.
3. Uso de un compuesto como se ha definido 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 ha definido en la reivindicación 1 con uno o más principios activos seleccionados entre las clases que consisten en beta2-agonistas, agentes antimuscarínicos, inhibidores de proteína cinasas activadas por mitógeno (P38 MAP cinasa), inhibidores de la subunidad de kappa-B cinasa del factor nuclear (IKK2), inhibidores de elastasa de neutrófilos humanos (HNE), inhibidores de fosfodiesterasa 4 (PDE4), moduladores de leucotrienos, agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE), agentes antitusivos, reguladores del moco, mucolíticos, expectorantes/reguladores 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 su administración por inhalación, tal como polvos inhalables, aerosoles medidores que contienen propulsor 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 mono o multidosis, un inhalador de dosis medida y un nebulizador de nebulización final.