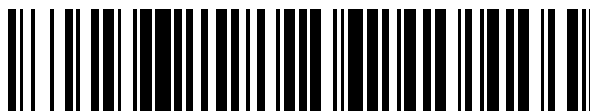


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 750 523**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 47/55</b>	(2007.01)	<b>C07D 215/26</b>	(2006.01)
<b>A61P 11/08</b>	(2006.01)	<b>C07D 401/12</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/13</b>	(2006.01)	<b>C07D 413/12</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4184</b>	(2006.01)	<b>C07D 453/02</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/439</b>	(2006.01)	<b>C07D 453/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4709</b>	(2006.01)	<b>C07D 249/18</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/475</b>	(2006.01)	<b>A61K 45/06</b>	(2006.01)
<b>C07D 213/75</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4704</b>	(2006.01)		
<b>C07C 271/38</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2013 PCT/EP2013/076973**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO14095920**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2013 E 13810937 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019 EP 2934594**

54 Título: **Derivados de ciclohexil y quinuclidinil carbamato que tienen actividades de agonista beta2 adrenérgicos y antagonistas muscarínicos M3**

30 Prioridad:

**18.12.2012 EP 12382513**  
**10.01.2013 US 201361750959 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**26.03.2020**

73 Titular/es:

**ALMIRALL, S.A. (100.0%)**  
**Ronda del General Mitre 151**  
**08022 Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**SOLE FEU, LAIA;**  
**CARRANCO MORUNO, INES;**  
**AIGUADE BOSCH, JOSE;**  
**PUIG DURAN, CARLOS y**  
**FONQUERNA POU, SILVIA**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 750 523 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

Derivados de ciclohexil y quinuclidinil carbamato que tienen actividades de agonista beta2 adrenérgicos y antagonistas muscarínicos M3

5

**Campo de la invención.**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que tienen doble actividad agonista  $\beta 2$  adrenérgico y antagonista muscarínico M3. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que las contienen, al proceso para su preparación y a su uso en terapias respiratorias.

10

**Antecedentes de la invención.**

Los agentes broncodilatadores desempeñan un papel destacado en el tratamiento de trastornos respiratorios como EPOC y asma. Los agonistas beta-adrenérgicos y los antagonistas muscarínicos colinérgicos son agentes broncodilatadores bien establecidos en uso clínico generalizado. Los agonistas beta-adrenérgicos utilizados actualmente por la vía inhalada incluyen agentes de acción corta como salbutamol (qid) o terbutalina (tid) y agentes de acción prolongada tales como salmeterol y formoterol (bid). Estos agentes producen broncodilatación a través de la estimulación de los receptores adrenérgicos en el músculo liso de las vías respiratorias, la reversión de las respuestas broncoconstrictoras a una variedad de mediadores, tales como acetilcolina. Los antagonistas muscarínicos inhalados actualmente utilizados incluyen el bromuro de ipratropio de acción corta o el bromuro de oxitropio (qid) y el tiotropio de acción prolongada (qd). Estos agentes producen broncodilatación al reducir el tono colinérgico vagal del músculo liso de las vías respiratorias. Además de mejorar la función pulmonar, estos agentes también mejoran la calidad de vida y reducen las exacerbaciones. Existe en la bibliografía clínica una serie de estudios que demuestran fuertemente que la administración de una combinación de un agonista beta-2 y un antagonista M3 es más eficaz para el tratamiento de la EPOC que cualquiera de los componentes solos (por ejemplo, van Noord, J.A., et al., Eur.Respir.J., 2005, 26, 214-222). Las composiciones farmacéuticas que contienen una combinación de ambos tipos de agentes broncodilatadores también son conocidas en la técnica para su uso en terapia respiratoria. Como ejemplo, el documento WO2009013244 describe una composición médica que contiene salmeterol como agente agonista beta-adrenérgico y tiotropio como agente antimuscarínico. El documento US 2012/0046467 A1 desvela compuestos de sal de amonio cuaternario que comprenden un grupo carbamato y un grupo bifenilo, para el tratamiento de enfermedades pulmonares crónicas.

15

20

25

30

Sería deseable una sola molécula que posea doble actividad en los receptores M3 muscarínicos y  $\beta 2$  adrenérgicos (MABA), tanto en términos de eficacia como de efectos secundarios en el tratamiento de la EPOC. También presentaría una ventaja relevante en términos de formulación en comparación con la combinación de dos componentes. También sería más fácil coformular con otros agentes terapéuticos tales como los antiinflamatorios inhalados, para crear combinaciones de terapia triple. Por lo tanto, existe la necesidad de nuevos compuestos que tengan actividad agonista del receptor beta2 y muscarínica y que sean adecuados para el tratamiento de enfermedades respiratorias, tales como asma y EPOC.

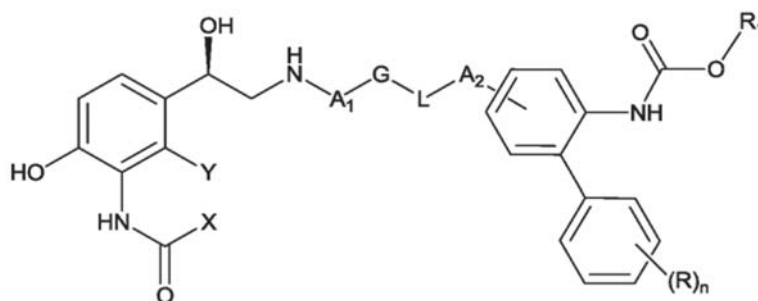
35

40

**Sumario de la invención.**

La invención proporciona nuevos compuestos que poseen actividades tanto agonistas del receptor adrenérgico  $\beta 2$  como antagonistas del receptor muscarínico. Por consiguiente, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

45



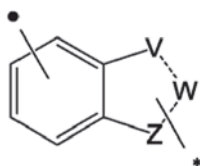
50

Fórmula (I)

en la que, R representa un átomo de hidrógeno y n tiene un valor de 1, A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> representan independientemente un enlace directo o un grupo alquileo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con un grupo metilo, X junto con Y forman el grupo -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-O-, L se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo, -O-, -NR<sup>c</sup>(CO)O-, -O(CH<sub>2</sub>)(CO)NR<sup>c</sup>-, -NR<sup>c</sup>(CO)-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NR<sup>c</sup>(CO)-, -NR<sup>c</sup>(CO)-, -CH<sub>2</sub>-NR<sup>c</sup>(CO)-, -(CO)NR<sup>c</sup>- y -NH(CO)NH-, en los que R<sup>c</sup>

55

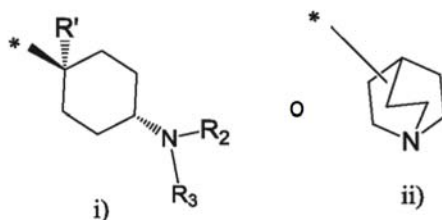
representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, G representa un enlace directo, un grupo fenileno, un grupo piridilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclohexilo o un grupo de fórmula:



5

Fórmula (Iwa)

10 en la que V y Z se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en -N-, -NH-, -C-, -O- y -S-, y W representa -N-, -NH-, -C- o un grupo -C(O)-, y en el que el grupo fenileno, grupo piridilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclohexilo y el grupo de fórmula (Iwa) están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o dos sustituyentes seleccionados entre un átomo de cloro, un grupo metilo y un grupo metoxi, R<sup>1</sup> representa un grupo de fórmula:



15

en la que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan independientemente entre un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo hexilo y un grupo propilo sustituido con un grupo fenilo y R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

20 La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona un compuesto de la invención tal como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

25 La invención también se dirige a los compuestos tal como se describen en el presente documento, para su uso en el tratamiento de una afección o enfermedad patológica asociada con las dobles actividades del receptor adrenérgico β<sub>2</sub> y del receptor muscarínico en las que la afección patológica o la enfermedad se selecciona de una enfermedad pulmonar, tal como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, parto prematuro, glaucoma, un trastorno neurológico, un trastorno cardíaco, inflamación, trastornos urológicos tales como la incontinencia urinaria y trastornos gastrointestinales tales como el síndrome del intestino irritable o la colitis espástica, preferentemente asma y  
30 enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

35 La invención también proporciona un producto de combinación que comprende (i) al menos un compuesto de la invención tal como se describe en el presente documento; y (ii) uno o más principios activos seleccionados del grupo que consiste en un corticosteroide y/o un inhibidor de PDE<sub>4</sub>, para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento del cuerpo humano o animal.

### Descripción detallada de la invención

40 Cuando se describen los compuestos, composiciones y métodos de la invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados, a menos que se indique otra cosa.

45 Como se usa en el presente documento, el término alquilo C<sub>1-6</sub> abarca radicales lineales o ramificados que tienen de 1 a 6, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, n-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

50 Como se usa en el presente documento, el término alquileno C<sub>1-C10</sub> abarca restos alquilo divalentes que tienen típicamente de 1 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquileno C<sub>1-C10</sub> incluyen radicales metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno.

Como se usa en el presente documento, la expresión alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> abarca restos de alqueno divalentes que tienen típicamente de 2 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono, más preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> incluyen radicales vinileno, propenileno, butenileno, pentenileno, hexenileno, heptenileno, octenileno.

5 Como se usa en el presente documento, la expresión alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> abarca restos alquino divalentes que tienen de 2 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono, más preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen propinileno, butinileno, heptinileno, octinileno.

10 Como se usa en el presente documento, la expresión alcoxi C<sub>1-4</sub> (o alquiloxi) abarca radicales que contienen oxígeno, lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos que tienen porciones alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. Los radicales alcoxi preferidos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, *i*-propoxi, n-butoxi, sec-butoxi y t-butoxi.

15 Como se usa en el presente documento, la expresión grupo cicloalquilo C<sub>4-6</sub> abarca anillos monocíclicos o policíclicos de radicales carbocíclicos saturados que tienen de 4 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 5 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Este es preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo.

20 Como se usa en el presente documento, la expresión radical arilo C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub> abarca típicamente un radical arilo monocíclico o policíclico C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>, preferiblemente C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>, más preferiblemente C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>. Los ejemplos de radicales arilo incluyen fenilo, naftilo, naftalenilo, antranilo y fenantrilo.

25 Como se usa en el presente documento, la expresión radical heteroarilo de 5 a 14 miembros abarca típicamente un sistema de anillos de 5 a 14 miembros que comprende al menos un anillo heteroaromático y que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, S y N. Un radical heteroarilo de 5 a 14 miembros puede ser un solo anillo o dos o más anillos condensados en los que al menos un anillo contiene un heteroátomo.

30 Los ejemplos incluyen piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furilo, benzofuranilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, pirrolilo, benzotiazolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolizínilo, cinolinilo, triazolilo, indolizínilo, indolinilo, isoindolinilo, isoindolilo, imidazolidinilo, pteridinilo, tiantrenilo, pirazolilo, 2H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo y los diversos radicales pirrolopiridilo.

35 Como se usa en el presente documento, la expresión radical heterocíclico de 3 a 14 miembros abarca típicamente un sistema de anillos carbocíclicos C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> no aromáticos, saturados o insaturados, en los que uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 de los átomos de carbono, preferiblemente 1 o 2 de los átomos de carbono, están reemplazados por un heteroátomo seleccionado entre N, O y S. Un radical heterocíclico puede ser un solo anillo o dos o más anillos condensados en los que al menos un anillo contiene un heteroátomo, y puede tener uno o más dobles enlaces.

40 Los ejemplos de radicales heterocíclicos de 3 a 14 miembros incluyen piperidilo, pirrolidilo, pirrolinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, triazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, imidazolidinilo, imidazolilo, oxiranilo, tianranilo, aziridinilo, oxetanilo, tiananilo, azetidínilo, 4,5-dihidro-oxazolilo, 2-benzofuran-1(3H)-ona, 1,3-dioxol-2-ona, tetrahidrofuranilo, 3-aza-tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1,4-azatianilo, oxepanilo, tiepanilo, azepanilo, 1,4-dioxepanilo, 1,4-oxatiepanilo, 1,4-oxaazepanilo, 1,4-ditiepanilo, 1,4-tiezepanilo, 1,4-diazepanilo, tropanilo, (1S,5R)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexilo, 3,4-dihidro-2H-piranilo, 5,6-dihidro-2H-piranilo, 2H-piranilo, 2,3-hidrobenzofuranilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridinilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo, isoindolinilo e indolinilo.

50 Como se usa en el presente documento, la expresión átomo de halógeno abarca átomos de cloro, flúor, bromo o yodo, típicamente un átomo de flúor, cloro o bromo. El término halo cuando usa como prefijo tiene el mismo significado.

55 También se incluyen dentro del alcance de la invención los isómeros, polimorfos, sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos, isótopos, solvatos y profármacos de los compuestos de fórmula (I). Cualquier referencia a un compuesto de fórmula (I) a lo largo de la presente memoria descriptiva incluye una referencia a cualquier isómero, polimorfo, una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido, isótopo, solvato o profármaco de tal compuesto de fórmula (I).

### Isómeros

60 Los compuestos que contienen uno o más centros quirales pueden usarse en una forma enantioméricamente o diastereoisoméricamente pura, en forma de mezclas racémicas y en forma de mezclas enriquecidas en uno o más estereoisómeros. Los compuestos de la presente invención según se describen y reivindican abarcan las formas racémicas de los compuestos, así como los enantiómeros individuales, diastereómeros y mezclas enriquecidas en estereoisómeros.

65 Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato usando, por ejemplo, cromatografía

líquida quiral a alta presión (HPLC). Como alternativa, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol o, en el caso en el que el compuesto contiene un resto ácido o básico, un ácido o base, tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos diastereoisómeros se convierten en el enantiómero o enantiómeros puros correspondientes por medios bien conocidos para un experto en la técnica. Los compuestos quirales de la invención (y sus precursores quirales) pueden obtenerse de forma enantioméricamente enriquecida mediante el uso de cromatografía, habitualmente HPLC, en una resina asimétrica con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, habitualmente heptano o hexano, que contiene del 0 al 50 % de isopropanol, típicamente del 2 al 20 %, y del 0 al 5 % de una alquilamina, típicamente 0,1 % de dietilamina. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida. Los conglomerados estereoisoméricos pueden separarse por técnicas convencionales conocidas para los expertos en la materia. Véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" de Ernest L. Eliel (Wiley, Nueva York, 1994).

Los compuestos de Fórmula (I) pueden mostrar los fenómenos de tautomerismo e isomerismo estructural. Los tautómeros existen como mezclas de un conjunto tautomérico en solución. En forma sólida, normalmente predomina un tautómero. Incluso aunque pueda describirse un tautómero, la presente invención incluye todos los tautómeros de los compuestos de Fórmula (I).

### Polimorfos

Los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas físicas, es decir formas amorfa y cristalina.

Además, los compuestos de la invención pueden tener la capacidad de cristalizarse en más de una forma, una característica que se conoce como polimorfismo. Los polimorfos pueden distinguirse por diversas propiedades físicas bien conocidas en la técnica, tales como patrón de difracción de rayos X, punto de fusión o solubilidad. Todas las formas físicas de los compuestos de la presente invención, incluyendo todas las formas polimórficas ("polimorfos") de los mismos, se incluyen dentro del alcance de la invención.

### Sales

Como se usa en el presente documento, la expresión sal farmacéuticamente aceptable se refiere a una sal preparada a partir de una base o un ácido, que es aceptable para su administración a un paciente, tal como un mamífero. Dichas sales pueden obtenerse a partir de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables y a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables.

Como se usa en el presente documento, la expresión sal farmacéuticamente aceptable abarca sales con un ácido o base farmacéuticamente aceptable. Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen tanto ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico, yodhídrico y nítrico; como ácidos orgánicos, por ejemplo ácido cítrico, fumárico, glucónico, glutámico, láctico, maleico, málico, mandélico, mícico, ascórbico, oxálico, pantoténico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, xinafoico (ácido 1-hidroxi-2-naftoico), napadisílico (ácido 1,5-naftalenodisulfónico), y similares. Se prefieren particularmente las sales obtenidas a partir de ácidos fumárico, bromhídrico, clorhídrico, acético, sulfúrico, metanosulfónico, xinafoico y tartárico.

Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, mangánicas, manganosas, potasio, sodio, cinc y similares. Se prefieren particularmente sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio.

Las sales obtenidas a partir de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluyendo alquilaminas, arilalquilaminas, heterocicilaminas, aminas cíclicas, aminas de origen natural, y similares, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletildiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

Otras sales preferidas de acuerdo con la invención son compuestos de amonio cuaternario en los que un equivalente de un anión (X<sup>-</sup>) se asocia con la carga positiva del átomo de N. X<sup>-</sup> puede ser un anión de diversos ácidos minerales, tales como, por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, o un anión de un ácido orgánico, tal como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, trifluoroacetato, metanosulfonato y *p*-toluenosulfonato. X<sup>-</sup> es preferiblemente un anión seleccionado entre cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, acetato, maleato, oxalato, succinato o trifluoroacetato. Más preferiblemente, X<sup>-</sup> es cloruro, bromuro, trifluoroacetato o metanosulfonato.

### N-óxidos

Como se usa en el presente documento, un N-óxido se forma a partir de las aminas o iminas básicas terciarias presentes en la molécula, usando un agente de oxidación conveniente.

### Isótopos

5 La invención también incluye compuestos marcados isotópicamente de la invención, en los que uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como  $^2\text{H}$  y  $^3\text{H}$ ,  
 10 carbono, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ , cloro, tal como  $^{36}\text{Cl}$ , flúor, tal como  $^{18}\text{F}$ , yodo, tal como  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ , nitrógeno, tales como  $^{13}\text{N}$  y  $^{15}\text{N}$ , oxígeno, tales como  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ , fósforo, tal como  $^{32}\text{P}$ , y azufre, tal como  $^{35}\text{S}$ . Algunos compuestos de la presente invención marcados isotópicamente, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radiactivos tritio,  $^3\text{H}$ , y carbono-14,  $^{14}\text{C}$ , son particularmente útiles para este propósito a la vista de su facilidad de incorporación y medios de detección disponibles. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio,  $^2\text{H}$ , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que dan como resultado mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación y, por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , puede ser útil en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor en el sustrato.

20 Los compuestos marcados con isótopos de la invención pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procesos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar de un reactivo no marcado empleado de otra manera.

25 Los compuestos marcados isotópicamente preferidos incluyen derivados deuterados de los compuestos de la invención. Como se usa en el presente documento, el término derivado deuterado abarca compuestos de la invención en los que en una posición particular, al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado por deuterio. El deuterio (D o  $^2\text{H}$ ) está presente a una abundancia natural de 0,015 %molar.

### 30 Solvatos

Los compuestos de la invención pueden existir en las formas tanto no solvatadas como solvatadas. El término solvato se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende un compuesto de la invención y una cantidad de una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables. El término hidrato se emplea cuando dicho disolvente es agua. Los ejemplos de formas de solvato incluyen, pero sin limitación, compuestos de la invención asociados con agua, acetona, diclorometano, 2-propanol, etanol, metanol, dimetilsulfóxido (DMSO), acetato de etilo, ácido acético, etanolamina o mezclas de los mismos. Se contempla específicamente que en la presente invención una molécula de disolvente puede asociarse a una molécula de los compuestos de la presente invención, tal como un hidrato.

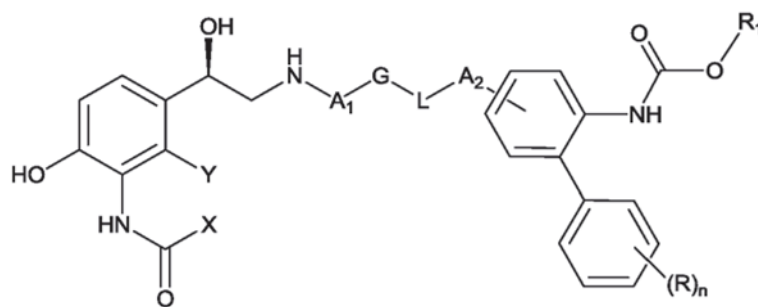
40 Así mismo, se contempla especialmente que en la presente invención, más de una molécula de disolvente puede asociarse con una molécula de los compuestos de la presente invención, tal como un dihidrato. Además, se contempla especialmente que en la presente invención, menos de una molécula de disolvente puede asociarse con una molécula de los compuestos de la presente invención, tal como un hemihidrato. Así mismo, los solvatos de la presente invención se contemplan como solvatos de compuestos de la presente invención que conservan la eficacia biológica de la forma no solvatada de los compuestos.

### Profármacos

50 También se describen profármacos de los compuestos de la invención. Por tanto, determinados derivados de los compuestos de la presente invención, derivados que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos, cuando se administran dentro o sobre el cuerpo, pueden convertirse en compuestos de la presente invención que tienen la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica. Dichos derivados se denominan "profármacos". Puede encontrarse información adicional sobre el uso de profármacos en Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y W. Stella) y Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

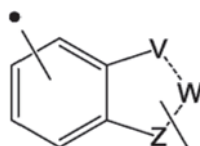
60 Los profármacos, por ejemplo, pueden producirse reemplazando funcionalidades adecuadas presentes en los compuestos de la presente invención con determinados restos conocidos para los expertos en la materia como "pro-restos" como se describe, por ejemplo, en Design of Prodrugs de H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables y derivados deuterados de los mismos:



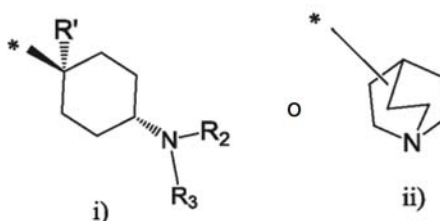
Fórmula (I)

- 5 En la que, R representa un átomo de hidrógeno y n tiene un valor de 1, A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> representan independientemente un enlace directo o un grupo alquileo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con un grupo metilo, X junto con Y forman el grupo -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-O-, L se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo, -O-, -NR<sup>c</sup>(CO)O-, -O(CH<sub>2</sub>)(CO)NR<sup>c</sup>-, -NR<sup>c</sup>(CO)-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NR<sup>c</sup>(CO)-, -CH<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>(CO)-, -NR<sup>c</sup>(CO)-, -(CO)NR<sup>c</sup>- y -NH(CO)NH-, en los que R<sup>c</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, G representa un enlace directo, un grupo fenileno, un grupo piridilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclohexilo o un grupo de fórmula:



Fórmula (Iwa)

- 15 En la que V y Z se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en -N-, -NH-, -C-, -O- y -S-, y W representa -N-, -NH-, -C- o un grupo -C(O)-, y en el que el grupo fenileno, grupo piridilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclohexilo y el grupo de fórmula (Iwa) están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o dos sustituyentes seleccionados entre un átomo de cloro, un grupo metilo y un grupo metoxi, R<sup>1</sup> representa un grupo de fórmula:



- 25 en la que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan independientemente entre un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo hexilo y un grupo propilo sustituido con un grupo fenilo y R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

Los compuestos individuales particulares de la invención incluyen:

- 30 (4-{3-[6-({(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]propil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,  
 (4-{4-[4-(2-({(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)etil)fenoxi]butil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo  
 (4-{3-[5-({(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-(metilamino)ciclohexilo,  
 35 (4-{3-[5-({(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,  
 (4-{3-[5-({(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-1-il]propil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,  
 (4-{4-[6-({(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]butil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,  
 40 (4-{3-[5-({(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo,  
 (4-{4-[3-({(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)fenoxi]butil}bifenil-2-

- il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,  
 (4-{4-[4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)fenoxi]butil}bifenil-2-  
 il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,  
 (4-{4-[4-(2-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)etil)fenoxi]butil}bifenil-2-  
 5 il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo,  
 (4-{4-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-1,3-benzoxazol-2-  
 il]butil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,  
 (4-{3-[3-(2-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)etil)fenoxi]propil}bifenil-2-  
 il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,  
 10 (4-{3-[[[2-cloro-4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-5-  
 metoxifenil]amino]carbonil]oxi]-propil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,  
 (4-{4-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-  
 il]butil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,  
 (4-{3-[4-(2-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)etil)fenoxi]propil}bifenil-2-  
 15 il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,  
 (4-{4-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-1,3-benzoxazol-2-  
 il]butil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,  
 (4-{4-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-  
 il]butil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo,  
 20 (5-{4-[4-(2-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)etil)fenoxi]butil}bifenil-2-  
 il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,  
 (5-{4-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-  
 il]butil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,  
 [4-(4-[4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)fenil]amino)-4-oxobutil}bifenil-  
 25 2-il]carbamato de *trans*-4-aminociclohexilo,  
 (4-{3-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-  
 il]propil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,  
 (4-{4-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-8-il)etil]amino)metil)-2-oxo-1,3-  
 benzoxazol-3(2H)-il]butil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,  
 30 (4-{3-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-  
 il]propil}bifenil-2-il)carbamato de *trans*-4-aminociclohexilo,  
 (4-{4-[6-(2-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)etil)-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-  
 il]butil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,  
 (4-{5-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-  
 35 il]pentil}bifenil-2-il)carbamato de *trans*-4-aminociclohexilo,  
 (4-{3-[6-(2-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)etil)-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-  
 il]propil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,  
 (4-{5-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-  
 il]pentil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,  
 40 [4-(4-[2-cloro-4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-5-metoxifenil]amino)-  
 4-oxobutil}bifenil-2-il)carbamato de *trans*-4-aminociclohexilo,  
 {4-[(6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)etil)fenil]amino}hexil]oxi]bifenil-2-il)carbamato de *trans*-  
 4-aminociclohexilo,  
 (5-{4-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-  
 45 il]butil}bifenil-2-il)carbamato de *trans*-4-aminociclohexilo,  
 (4-{4-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-  
 il]butil}bifenil-2-il)carbamato de *trans*-4-aminociclohexilo,  
 [5-(4-[4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)fenil]amino)-4-oxobutil}bifenil-  
 2-il]carbamato de *trans*-4-aminociclohexilo,  
 50 [4-(5-[4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)fenil]amino)-5-  
 oxopentil}bifenil-2-il)carbamato de *trans*-4-aminociclohexilo,  
 [4-(4-[4-(2-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)etil)fenil]amino)-4-oxobutil}bifenil-  
 2-il]carbamato de *trans*-4-aminociclohexilo,  
 (4-{4-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-5-metoxi-2-oxo-1,3-  
 55 benzoxazol-3(2H)-il]butil}bifenil-2-il)carbamato de *trans*-4-aminociclohexilo,  
 [4-(4-[4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)fenil]amino)-4-oxobutil}bifenil-  
 2-ilo]carbamato de *trans*-4-[metil(3-fenilpropil)amino]ciclohexilo,  
 [4-(3-[4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)fenil]amino)-3-  
 oxopropil}bifenil-2-il)carbamato de *trans*-4-aminociclohexilo,  
 60 [4-(4-[4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)fenil]amino)-4-oxobutil}bifenil-  
 2-il]carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,  
 (4-{4-[4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)fenil]amino)-4-  
 oxobutil}bifenil-2-il)carbamato de *trans*-4-aminociclohexilo,  
 [4-(4-[[*trans*-4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)ciclohexil]amino)-4-  
 65 oxobutil}bifenil-2-il]carbamato de *trans*-4-aminociclohexilo,  
 [4-(4-[4-(2-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)etil)fenil]amino)-4-



oxobutil)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo,  
 (4-{4-[(5-[[4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]fenil]amino}-5-oxopentil)(metil)amino]-4-oxobutil}bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo,  
 (4-{3-[[2-cloro-4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-5-metoxifenil]amino}-5-metoxifenil]amino}-3-oxopropil)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-amino-1-metilciclohexilo,  
 (4-{3-[[trans-4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)ciclohexil]amino}-3-oxopropil)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-amino-1-metilciclohexilo,  
 (4-{3-[[2-cloro-4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-5-metoxifenil]amino}-3-oxopropil)bifenil-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo,  
 (4-{2-[[2-cloro-4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-5-metoxifenil]amino}-5-metoxifenil]amino}etil)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo,  
 (4-{2-[[2-cloro-4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-5-metoxifenil]amino}carbonil]amino}etil)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo,  
 (4-{4-[[4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)fenoxi]butil}bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo,  
 (4-{4-[[trans-3-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)ciclobutil]amino}-4-oxobutil}bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo,  
 (4-{3-[[2-cloro-4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-5-metoxibenzoil]amino}propil)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo,  
 (4-{4-[[4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)bencil]amino}-4-oxobutil}bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo,  
 (4-{4-[[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)piridin-2-il]amino}-4-oxobutil}bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo,  
 (4-{4-[[2-cloro-4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-5-metoxifenil]amino}-4-oxobutil}bifenil-2-il]carbamato de trans-4-[hexil(metil)amino]ciclohexilo,  
 (4-{4-[[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)piridin-3-il]amino}-4-oxobutil}bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo,  
 (4-{3-((Trans-4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)ciclohexanocarboxamido}propil)-bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo,  
 (4-{3-[[2-cloro-4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-5-metoxifenil]amino}carbonil]amino}propil)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo,  
 (4-{4-[[2-cloro-4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-5-metoxibenzoil]amino}butil)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo,  
 (4-{4-[[4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)fenil]amino}-4-oxobutil}bifenil-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo,  
 (4-{3-[[trans-4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)ciclohexil]oxi]acetil(metil)amino}propil)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo,  
 (4-{4-[[2-cloro-4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-5-metoxifenil]amino}-4-oxobutil}bifenil-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo,  
 (4-{4-[[2-cloro-4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-5-metoxifenil]amino}-4-oxobutil}bifenil-2-il]carbamato de trans-4-amino-1-metilciclohexilo,  
 (4-{3-[[2-cloro-4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-5-metoxifenil]amino}etil]amino}propil)bifenil-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo,  
 (4-{4-[[2-cloro-4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-5-metoxibenzoil]amino}butil)bifenil-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo y  
 (4-{4-[[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)piridin-3-il]amino}-4-oxobutil}bifenil-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo,

y sus sales farmacéuticamente aceptables y derivados deuterados.

Son de particular interés los compuestos:

(4-{4-[[4-[[2-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)etil]fenoxi]butil}bifenil-2-il]carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,  
 (4-{4-[[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]butil}bifenil-2-il]carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,  
 (4-{4-[[3-[[2-cloro-4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)fenoxi]butil}bifenil-2-il]carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,  
 (4-{4-[[4-[[2-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)fenoxi]butil}bifenil-2-il]carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,  
 (4-{4-[[5-[[2-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-1,3-benzoxazol-2-il]butil}bifenil-2-il]carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,  
 (4-{3-[[2-cloro-4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-5-metoxifenil]amino}carbonil]oxi]-propil)bifenil-2-il]carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,

(4-{3-[4-(2-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)etil)fenoxi]propil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,  
 (4-{4-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]butil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo,  
 5 [4-(4-{[4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)fenil]amino}-4-oxobutil}bifenil-2-il)carbamato de *trans*-4-aminociclohexilo,  
 (4-{4-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-8-il)etil]amino)metil)-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]butil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,  
 10 (4-{5-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]pentil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,  
 [4-(4-{[2-cloro-4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-5-metoxifenil]amino}-4-oxobutil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo,  
 (4-{4-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]butil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo,  
 15 (4-{4-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-5-metoxi-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]butil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo,  
 [4-(4-{[4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)fenil]amino}-4-oxobutil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,  
 20 [4-(4-{[trans-4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)ciclohexil]amino}-4-oxobutil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo,  
 [4-(4-{[4-(2-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)propil)fenil]amino}-4-oxobutil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo,  
 (4-{3-[[2-cloro-4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-5-metoxifenoxi]acetil}(metil)amino]propil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo,  
 25 (4-{2-[[2-cloro-4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-5-metoxifenil]amino}carbonil]oxi]etil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo,  
 [4-(3-[[2-cloro-4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-5-metoxibenzoil]amino]propil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo,  
 30 [4-(4-[[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)piridin-3-il]amino]-4-oxobutil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo,  
 (4-(3-(trans-4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)ciclohexanocarboxamido]propil}-bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo,  
 [4-(4-[[2-cloro-4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-5-metoxibenzoil]amino]butil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo,  
 35 [4-(4-[[2-cloro-4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-5-metoxifenil]amino]-4-oxobutil}bifenil-2-il)carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo,  
 (4-{3-[[2-cloro-4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-5-metoxifenoxi]acetil}(metil)amino]propil}bifenil-2-il)carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo, y  
 40 [4-(4-[[2-cloro-4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-5-metoxibenzoil]amino]butil}bifenil-2-il)carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo,

y sus sales farmacéuticamente aceptables y derivados deuterados.

45 La invención también se dirige a un compuesto de la invención tal como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Según otra realización, la presente invención abarca composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la invención, tal como se describió anteriormente en el presente documento, en asociación con diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

50 En una realización de la presente invención, la composición farmacéutica comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales, en particular uno o más fármacos seleccionados del grupo que consiste en corticosteroides e inhibidores de PDE4.

55 También es una realización de la presente invención que la composición farmacéutica se formula para administración por inhalación.

Los compuestos de la presente invención tal como se definieron anteriormente en el presente documento también pueden combinarse con uno o más agentes terapéuticos adicionales, en particular uno o más fármacos seleccionados del grupo que consiste en corticosteroides e inhibidores de PDE4, para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento del cuerpo humano o animal.

60 La invención también está dirigida a compuestos de la presente invención para su uso en el tratamiento de una afección patológica o enfermedad asociada con las actividades tanto del receptor adrenérgico  $\beta_2$  como del receptor muscarínico, tales como una enfermedad pulmonar. En particular, la enfermedad pulmonar es asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La afección patológica o enfermedad también se puede aplicar dentro del alcance de la presente invención al tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en parto prematuro, glaucoma, trastornos neurológicos, trastornos cardíacos e inflamación, trastornos urológicos tales como la incontinencia urinaria y trastornos gastrointestinales como el síndrome del intestino irritable o la colitis espástica.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un paciente que necesita tratamiento.

El término "tratamiento" tal como se usa en el presente documento se refiere al tratamiento de una enfermedad o afección médica en un paciente humano que incluye:

(a) evitar que ocurra la enfermedad o afección médica, es decir, tratamiento profiláctico de un paciente;

(b) mejorar la enfermedad o afección médica, es decir, causar regresión de la enfermedad o afección médica en un paciente;

(c) suprimir la enfermedad o afección médica, es decir, ralentizar el desarrollo de la enfermedad o afección médica en un paciente; o

(d) aliviar los síntomas de la enfermedad o afección médica en un paciente.

La frase "enfermedad o afección asociada con las actividades del receptor adrenérgico  $\beta_2$  y muscarínico" incluye todos los estados y/o afecciones de enfermedad que se reconocen ahora o que se descubran en el futuro, que se asocian tanto con la actividad del receptor adrenérgico  $\beta_2$  como con la actividad del receptor muscarínico. Dichos estados patológicos incluyen, aunque sin limitación, enfermedades pulmonares, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (incluyendo bronquitis crónica y enfisema), así como trastornos neurológicos y trastornos cardíacos. También se sabe que la actividad del receptor adrenérgico  $\beta_2$  está asociada con el parto prematuro (véase la Publicación de Solicitud de Patente Internacional Número WO 98/09632), el glaucoma y algunos tipos de inflamación (véase la Publicación de Solicitud de Patente Internacional Número WO 99/30703 y la Publicación de Solicitud de Patente Número EP 1 078 629).

Por otro lado, la actividad del receptor M3 se asocia con trastornos del tracto gastrointestinal como el síndrome del intestino irritable (SII) (véase, por ejemplo, el documento US5397800), úlceras gastrointestinales, colitis espástica (véase, por ejemplo, el documento US 4556653); trastornos del tracto urinario tales como la incontinencia urinaria (véase, por ejemplo, J.Med.Chem., 2005, 48, 6597-6606), polaquiuria; cinetosis y bradicardia sinusal inducida vagalmente.

#### PROCEDIMIENTOS SINTÉTICOS GENERALES

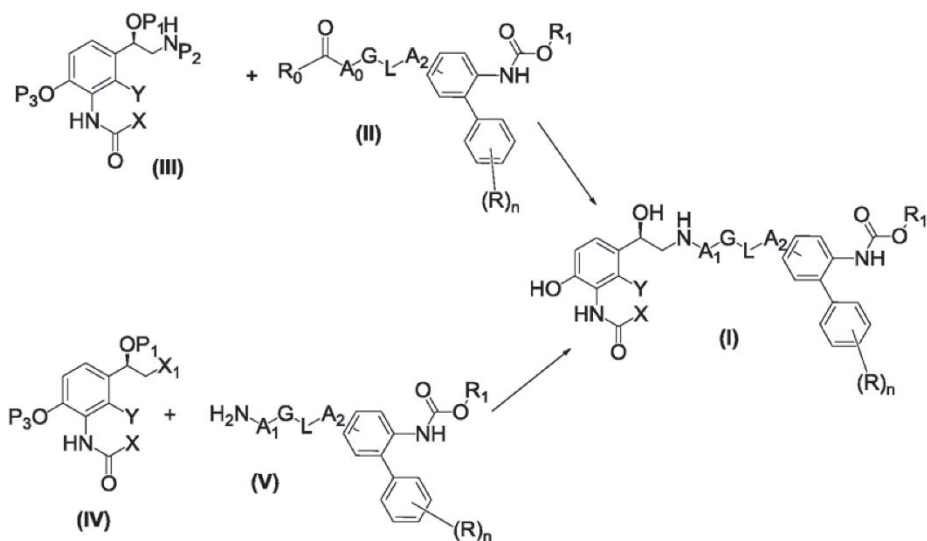
Los compuestos de la invención pueden prepararse usando métodos y procedimientos descritos en el presente documento, o usando métodos y procedimientos similares. Se apreciará que cuando se proporcionan las condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, proporciones molares de reactantes, disolventes, presiones, etc.). También pueden usarse otras condiciones de proceso a menos que se indique otra cosa. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o disolventes particulares usados, pero dichas condiciones pueden determinarse por un experto en la materia mediante procedimientos de optimización rutinarios.

Además, como será evidente para los expertos en la materia, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para evitar que determinados grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular, así como las condiciones adecuadas para la protección y desprotección, son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores y su introducción y retirada en T. W. Greene y G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Tercera Edición, Wiley, Nueva York, 1999, y referencias citadas en ese documento.

Se proporcionan procesos para preparar compuestos de la invención como realizaciones adicionales de la invención y se ilustran mediante los siguientes procedimientos.

Una de las rutas más convenientes para la preparación de compuestos de fórmula (I) se representa en el Esquema 1.

Esquema 1

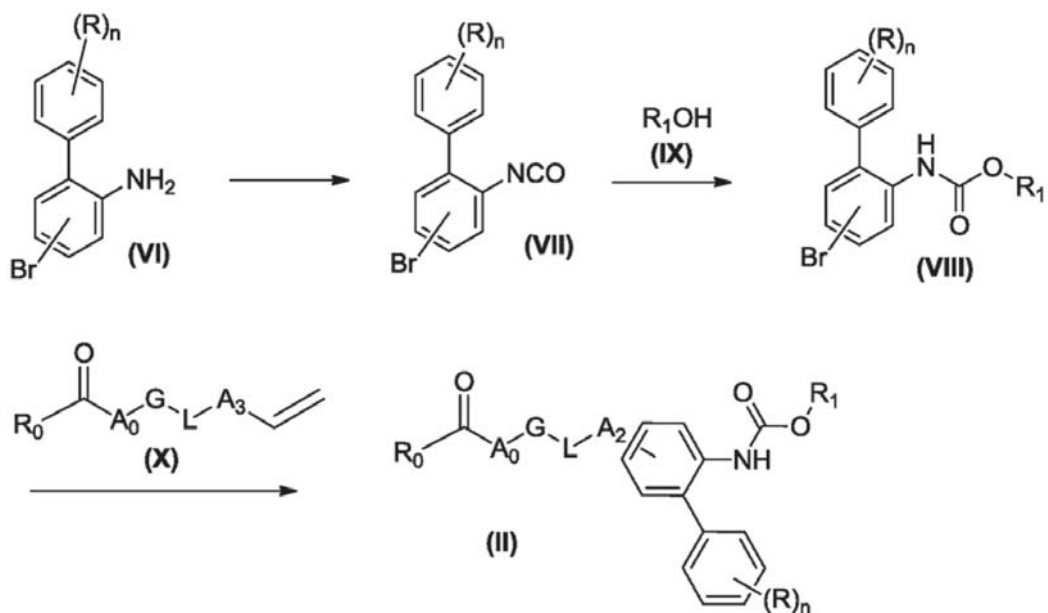


Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse haciendo reaccionar intermedios de fórmula (II) en la que A<sub>0</sub> representa un grupo que junto con el metileno adyacente recién formado proporciona el grupo A<sub>1</sub>, siendo R<sub>0</sub> hidrógeno  
 5 o un grupo alquilo inferior, con intermedios de fórmula (III) en la que X<sub>1</sub> representa un grupo saliente, tal como un átomo de halógeno, P<sub>1</sub> y P<sub>3</sub> representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo protector de oxígeno, tal como un silil o bencil éter y P<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, tal como, por ejemplo, un grupo bencilo. Esta reacción se realiza de la mejor forma en un disolvente o mezcla de disolventes como THF, metanol, diclorometano o DMSO a una temperatura entre 0 °C y 60 °C usando un hidruro de borohidruro  
 10 sódico o triacetoxiborohidruro sódico como agente de reducción.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) también pueden prepararse haciendo reaccionar intermedios de fórmula (V) con intermedios de fórmula (IV), en la que X<sub>1</sub>, P<sub>1</sub> y P<sub>3</sub> tienen el mismo significado que se ha desvelado  
 15 anteriormente, siguiendo el mismo procedimiento sintético; y retirando posteriormente cualquier grupo protector presente en el intermedio para proporcionar un compuesto de fórmula (I). Dichos procesos de desprotección implican, por ejemplo, un proceso de desililación, usando trifluorhidrato de trietilamina, TBAF, cloruro de hidrógeno u otros reactivos ácidos en un disolvente inerte como THF, en un intervalo de temperaturas entre 0 °C y 50 °C. La desprotección también podría realizarse mediante un proceso de desbencilación, por ejemplo, hidrogenando el  
 20 compuesto en presencia de un catalizador, tal como paladio sobre carbón, en un disolvente inerte como etanol o THF o una mezcla de disolventes. Esta reacción se realiza típicamente a una presión de hidrógeno entre 0,07 y 0,41 MPa (10 y 60 psi) y en un intervalo de temperaturas entre temperatura ambiente y 50 °C.

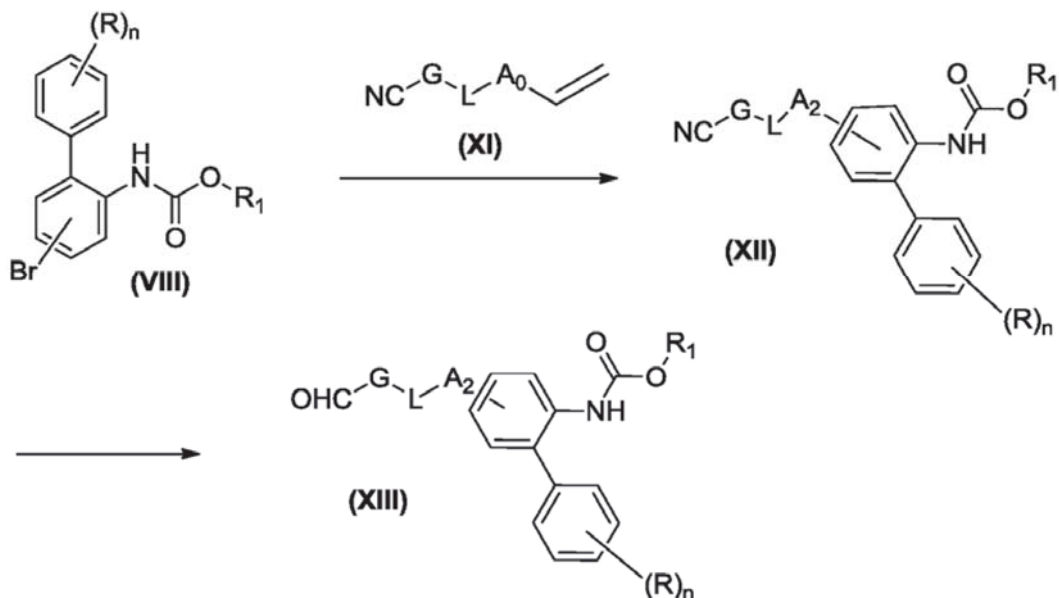
Los intermedios de fórmula (II) pueden prepararse como se representa en el Esquema 2, partiendo de compuestos de  
 25 bifenilamina conocidos (VI) a través de una conversión posterior en isocianatos (VII) (usando agentes de acilación como difosgeno) y los carbamatos (VIII) por tratamiento con un amino alcohol (IX) opcionalmente protegido. Después, los bromocarbamatos (VIII) se acoplan a un fragmento olefínico (X) mediante, por ejemplo, una reacción de Heck, realizada en presencia de una sal de paladio, una fosfina y una base, por ejemplo, acetato de paladio, tri-*o*-tolilfosfina y diisopropiletilamina, en un disolvente como acetonitrilo o THF, en un intervalo de temperaturas entre temperatura  
 30 ambiente y 120 °C.

Esquema 2



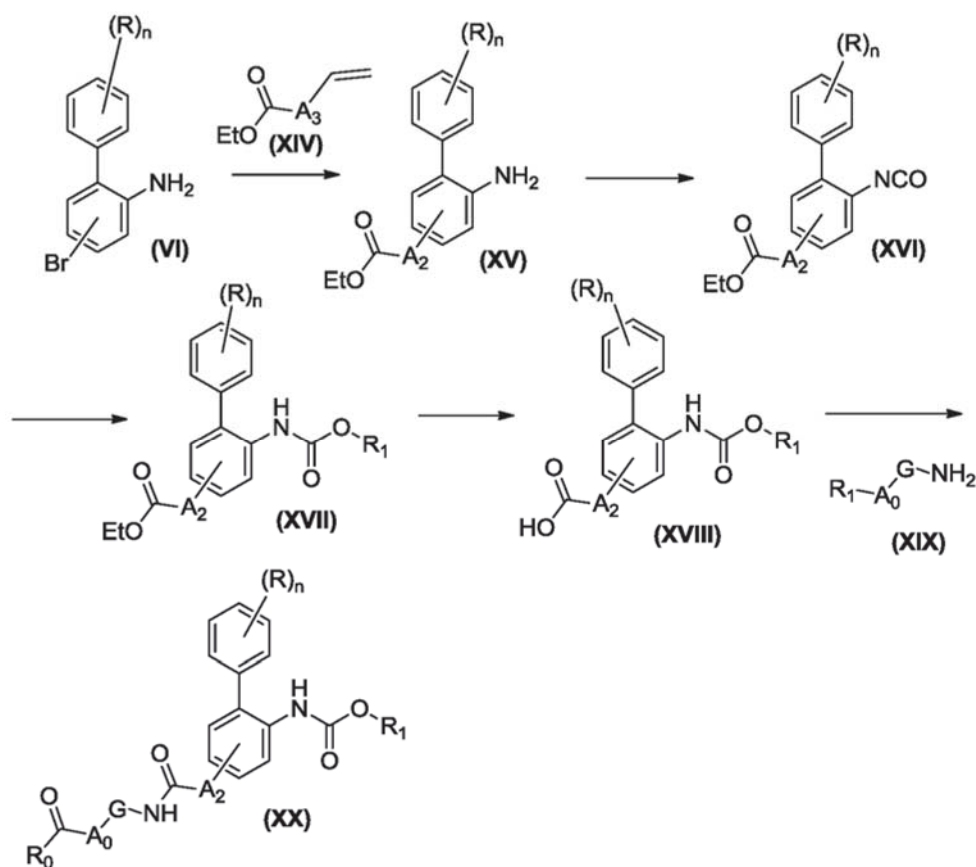
En el caso particular de que R<sub>0</sub> es un átomo de hidrógeno con A<sub>1</sub> = -CH<sub>2</sub>- y G un grupo arilo, los intermedios correspondientes (XIII) (teniendo A<sub>2</sub> un número de grupos metileno igual al de A<sub>3</sub> más 2) también podrían prepararse partiendo de los correspondientes (XII) mediante acoplamiento a los derivados de bromo (VIII) de un modo similar al descrito previamente y después convirtiendo los intermedios (XII) en los aldehídos (XIII) mediante reducción, por ejemplo, con una aleación de NiAl en ácido fórmico a una temperatura entre 50 °C y 100 °C, como se muestra en el Esquema 3:

10 Esquema 3



En otros casos particulares más, cuando G representa un grupo arilo y L las funcionalidades amida -NHCO- o carbamato -NHCOO-, es posible preparar los intermedios (II) construyendo el enlace de G-L en la última etapa como se desvela en los Esquemas 4 y 5:

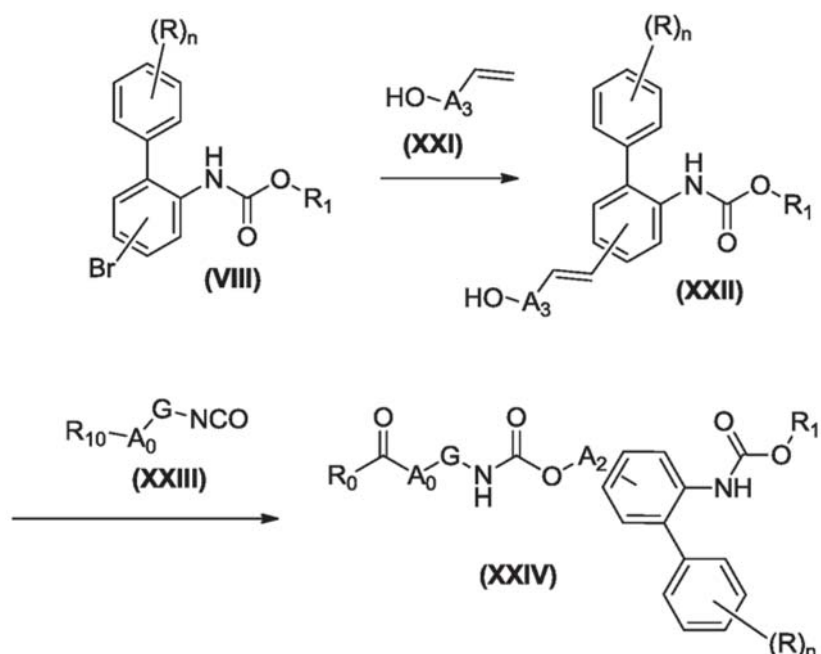
Esquema 4



Mediante un proceso de acoplamiento similar, como se ha descrito anteriormente para los compuestos (II), seguido de una hidrogenación del doble enlace carbono-carbono - catalizada por o hidróxido de paladio -es posible acceder a los intermedios (XV), siendo A<sub>2</sub> y A<sub>3</sub> como se han definido anteriormente. Después, las aminas (XV) se convierten fácilmente en los carbamatos (XVII) a través de los isocianatos (XVI) de acuerdo con los procesos descritos anteriormente para la preparación de los intermedios (VIII). Después de la hidrólisis de los ésteres (XVII) para dar los ácidos carboxílicos (XVIII), realizada por los métodos habituales como tratamiento con un álcali acuoso, sigue una etapa de acoplamiento con una amina (XIX) para dar los intermedios (XX). Este proceso se cataliza mediante un agente de acoplamiento, tal como HATU y una amina terciaria como diisopropil etil amina, en un disolvente como THF o cloruro de metileno a una temperatura entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente. R<sup>1</sup> representa el grupo -A<sub>0</sub>-CO-R<sub>0</sub> o un resto que podría convertirse en el a través de alguna transformación simple (por ejemplo, una desprotección de un alcohol sililado más una etapa de oxidación para el grupo carbonilo).

15

Esquema 5



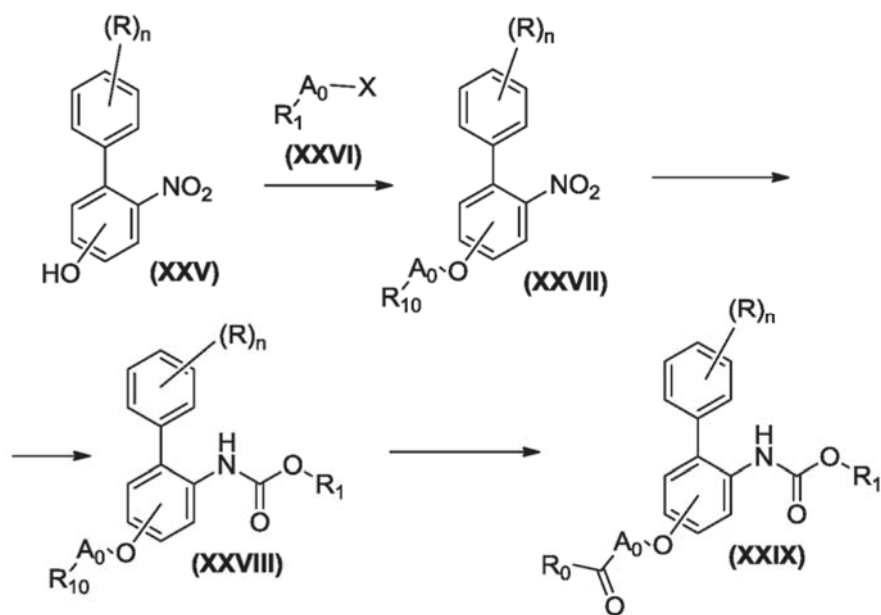
Los alcoholes (XXII) se preparan fácilmente a partir de los intermedios (VIII) mediante una reacción de acoplamiento de tipo Heck usando las mismas condiciones que se han descrito anteriormente para la síntesis de los intermedios (II).

5 Mediante la reacción de (XXII) con los isocianatos (XXIII) se obtienen los carbamatos (XXIV) usando a diversidad de disolventes inertes o sin ningún disolvente en absoluto, en un intervalo de temperaturas de temperatura ambiente a 150 °C. Aquí, R<sub>10</sub> tiene el mismo significado que en los intermedios (XIX) descritos anteriormente.

10 En caso de que A<sub>2</sub> y G sean enlaces directos y L un átomo de oxígeno, es posible preparar los intermedios correspondientes (XXIX) a través del proceso representado en el Esquema 6. Mediante alquilación directa de los fenoles conocidos (XXV) con los derivados (XXVI) (siendo X un grupo saliente) en presencia de una base como un carbonato alcalino o una amina terciaria, se preparan los intermedios (XXVII) (siendo R<sup>1</sup> como se ha definido anteriormente). Los compuestos (XXVII) se convierten a su vez en los carbamatos (XXVIII) a través de una reducción posterior en anilinas, la conversión en isocianatos y la reacción con alcoholes como se describe en el Esquema 2.

15 Después de algunas etapas de desprotección y/u oxidación, se obtienen fácilmente los intermedios (XXIX).

Esquema 6



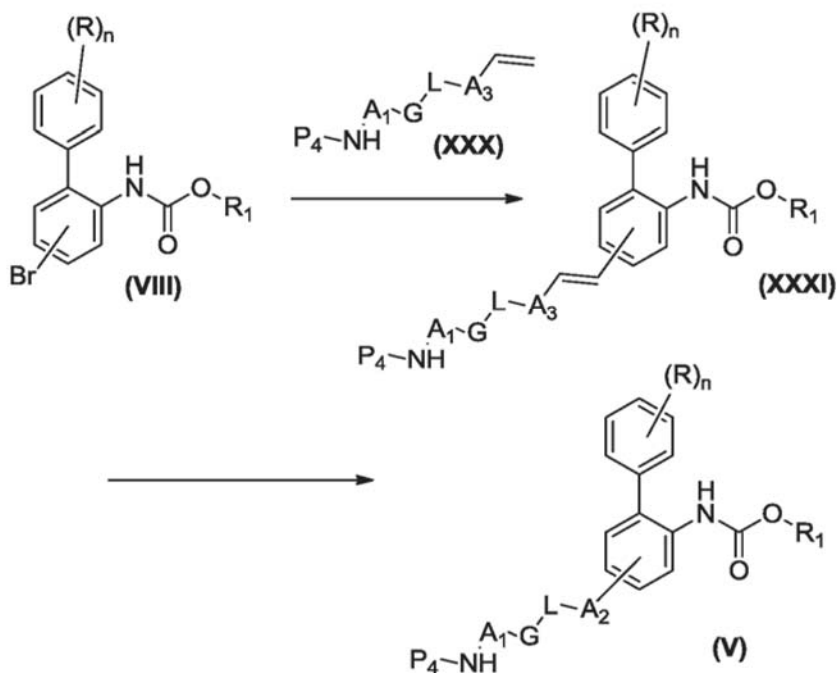
20

Finalmente, los intermedios (V) del Esquema 2 pueden prepararse, entre otros, como se representa en el Esquema 7, mediante acoplamiento de los intermedios mostrados (VIII) con los compuestos (XXX) en un modo de tipo Heck como

se ha descrito anteriormente, para dar las aminas protegidas (XXXI), siendo A<sub>3</sub> como se ha definido previamente y P<sub>4</sub> un grupo protector de amino. Mediante desprotección posterior (por ejemplo, hidrólisis de un grupo BOC en un medio ácido), se sintetizan de este modo los compuestos (V).

5

Esquema 7



### Ejemplos

10

**General.** Los reactivos, materiales de partida y disolventes se adquirieron de proveedores comerciales y se usaron según se recibieron. Concentración se refiere a evaporación al vacío usando un evaporador rotatorio Buchi. Los productos de reacción se purificaron, cuando fue necesario, por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (40-63 μm) con el sistema de disolventes indicado o usando condiciones de HPLC preparativa (véase más adelante la descripción de dos sistemas empleados). Los datos espectroscópicos se registraron en un espectrómetro Varian Gemini 300. Se realizaron HPLC-EM en un instrumento Gilson equipado con una bomba de pistón Gilson 321, un desgasificador de vacío Gilson 864, un manipulador de líquidos Gilson 215, un módulo de inyección Gilson 189, un controlador Gilson Valvemate 7000, un divisor 1/1000, una bomba de constitución Gilson 307, un detector de matriz de diodos Gilson 170 y un detector Thermoquest Finnigan aQa.

15

#### Sistema de HPLC 1:

sílice en columna de fase inversa C-18 de MERK, agua/acetonitrilo (sin tampón) como eluyentes usando un gradiente del 0 % al 100 %.

20

#### Intermedio 1.

#### 3-alil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-carbonitrilo

25

A una solución de 2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-carbonitrilo (210 mg, 1,31 mmol, ese producto se sintetizó mediante una mezcla de 6-bromo-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (2 g; 9,34 mmol) y cianuro de cobre (I) (1,42 g; 15,86 mmol) en 6 ml de DMF, calentada a 150 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 22 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió una solución de 1,55 g (31,6 mmol) de cianuro sódico en 32 ml de agua, seguido de 1 h de agitación. Este sistema se extrajo concienzudamente con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó y se concentró al vacío) en acetonitrilo (4 ml) se añadió carbonato potásico (362 mg, 2,62 mmol) y yoduro potásico (43 mg, 0,26 mmol) en un tubo cerrado herméticamente. Después, se añadió 3-bromoprop-1-eno (0,9 ml, 10,4 mmol) a la reacción. La mezcla se agitó durante una noche a 70 °C. El residuo sólido se filtró a través de Celite. El disolvente del filtrado se retiró a presión reducida y el material en bruto obtenido se trató con éter, dando un sólido (150 mg, rendimiento del 57 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LRMS (m/z): 201 (M+1)+.

30



**Intermedio 2****3-alil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-carbaldehído**

- 5 A una solución de 3-alil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-carbonitrilo (Intermedio 1; 150 mg, 0,75 mmol) en 1,64 ml de una solución de ácido fórmico al 75 % se añadió níquel-aluminio (121,9 mg, 1,42 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a 75 °C. Los sólidos se retiraron por filtración a través de Celite y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto obtenido se trató con éter, dando un sólido (140 mg; rendimiento del 92 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 10 LRMS (m/z): 204 (M+1)+.

**Intermedio 3.****(4-bromobifenil-2-il)amina**

- 15 A una solución de 5-bromo-2-yodoanilina (500 mg, 2,01 mmol) en dioxano (20 ml) se añadió carbonato potásico 4 M (1,68 ml). La mezcla se purgó en nitrógeno. Se añadieron ácido fenilborónico (250 mg, 2,01 mmol) y norbornilfosfina Pd II (50 mg) y la reacción se agitó durante 3 horas a 110 °C. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano/éter para dar el compuesto del título en forma de un sólido (220 mg, 53 %).
- 20 LRMS (m/z): 249 (M+1)+.

**Intermedio 4.****4-bromo-2-isocianatobifenilo**

- A una solución de trifosgeno (143,4 mg; 0,48 mmol) en 1 ml de tolueno se añadió gota a gota a 0 °C una solución de (4-bromobifenil-2-il)amina (Intermedio 3; 300 mg, 1,21 mmol) en 10 ml de tolueno. Una vez finalizó la adición, se añadió gota a gota trietilamina (0,325 ml, 2,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió pentano frío en la mezcla de reacción. La mezcla se filtró y el pentano del filtrado se redujo a presión reducida dando el compuesto del título en una solución de tolueno, que se usó en la siguiente etapa sin manipulación adicional.
- 30 LRMS (m/z): 289 (M+16)+; (alícuota en MeOH y detección de éster metílico).

**Intermedio 5.****(4-bromobifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

- 40 A una solución de sodio (R)-quinuclidin-3-ol (3,61 g, 24,1 mmol), formada previamente sometiendo a reflujo sodio con (R)-quinuclidin-3-ol a 125 °C durante 4 horas, en 10 ml de tolueno se añadió 4-bromo-2-isocianatobifenilo (6,63 g, 21,1 mmol). La mezcla se agitó 2 horas a 120 °C. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se repartió entre acetato de etilo y cloruro de hidrógeno 2 N. La fase acuosa se neutralizó y se extrajo dos veces con cloroformo. La fase orgánica se secó, se filtró y se evaporó, dando el compuesto del título en forma de un sólido (4,7 g, 48 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 45 LRMS (m/z): 402; 403 (M+1/M+2)+

**Intermedio 6.****{4-[(1E)-3-(6-formil-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)prop-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

- 50 A una mezcla de (4-bromobifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 5; 400 mg, 1 mmol) y 3-alil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-carbaldehído (Intermedio 2; 203 mg, 1 mmol) en acetonitrilo (3 ml), en un tubo cerrado herméticamente, se añadieron tri-*o*-tolilfosfina (304 mg, 1 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,34 ml, 2 mmol). La mezcla se desgasificó en una atmósfera de argón durante 5 minutos. Después, se añadió acetato de paladio (112 mg, 0,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 6 horas. El material en bruto se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (258 mg, 49 %).
- 55 LRMS (m/z): 524 (M+1)+
- 60

**Intermedio 7.****4-[(1E)-3-[6-({[(2R)-2-{{terc-butil(dimetil) silil}oxi}-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]prop-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

- 65

A una mezcla de {4-[(1E)-3-(6-formil-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)prop-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (258 mg, 0,44 mmol) y acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (175 mg, 0,44 mmol) (preparada de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931) en 10 ml de metanol se añadieron DIEA (0,116 ml, 0,97 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (282 mg, 1,33 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto obtenido se suspendió en cloroformo, el sólido se filtró y el disolvente se evaporó. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2) para dar el compuesto del título en forma de un sólido (255 mg, 60 %). LRMS (m/z): 843 (M+1)+

#### Intermedio 8.

#### **(4-{3-[6-(((2R)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]propil}bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

A una solución de (4-{(1E)-3-[6-(((2R)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]prop-1-en-1-il}bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 7; 79 mg, 0,06 mmol) en metanol (2 ml) se añadieron formiato amónico (77 mg, 1,22 mmol) e hidróxido de paladio (8 mg, 0,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 80 °C. El material en bruto se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto obtenido se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico. La fase orgánica se lavó con agua, se secó, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un sólido (10 mg, 13 %), que se usó en la etapa final sin purificación adicional. LRMS (m/z): 845 (M+1)+

#### Ejemplo 1.

#### **difluorhidrato de (4-{3-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]propil}bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

A una solución de (4-{3-[6-(((2R)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]propil}bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (10 mg, 0,01 mmol) en tetrahydrofurano (2 ml) se añadió trifluorhidrato de trietilamina (18 µl, 0,11 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se retiró y el residuo se trató con acetonitrilo, dando un sólido de color blanco como el compuesto del título (8 mg, 58 %).

LRMS (m/z): 730 (M+1)+

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 8,75 (s, 1H), 8,18 (d, 10,0 Hz, 1H), 7,56 - 7,01 (m, 10H), 6,93 (s, 1H), 6,49 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 5,20 (s a, 1H), 4,60 (s a, 1H), 3,91 (m, 4H), 3,03 - 2,64 (m, 8H), 1,97 (m, 3H), 1,67 (s, 4H), 1,12 (m, 3H).

#### Intermedio 9.

#### **{2-[4-(but-3-en-1-iloxi)fenil]etil}carbamato de *tert*-butilo**

A una solución de {2-(4-hidroxifenil)etil}carbamato de *tert*-butilo (Intermedio 20 descrito en la patente WO2009/068177 A1; 1,7 g, 7,29 mmol) en dimetilformamida (15 ml) se añadió 4-bromobut-1-eno (0,88 ml, 8,67 mmol) y carbonato potásico (1,21 g, 8,75 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano: éter para dar el compuesto del título en forma de un aceite (680 mg, 16 %).

LRMS (m/z): 292 (M+1)+

#### Intermedio 10.

#### **{4-[(1E)-4-(4-{2-[[*tert*-butoxicarbonil]amino]etil}-fenoxi)but-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo en forma de un sólido (26 mg, 39 %) a partir de {2-[4-(but-3-en-1-iloxi)fenil]etil}carbamato de *tert*-butilo (27 mg, 0,09 mmol), (4-bromobifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 5; 37 mg, 0,09 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (40 mg, 0,13 mmol), N,N-diisopropiletilamina (25 µl, 0,14 mmol) y acetato de paladio (16 mg, 0,07 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 6. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2).

LRMS (m/z): 612 (M+1)+

#### Intermedio 11.

#### **{4-[4-(4-{2-[[*tert*-butoxicarbonil]amino]etil}-fenoxi)butil]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo en forma de un sólido (367 mg, 71 %) a partir de {4-[(1E)-4-(4-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil}fenoxi)but-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 10; 490 mg, 0,8 mmol), formiato amónico (404 mg, 6,41 mmol) e hidróxido de paladio (112 mg, 0,8 mmol), siguiendo el procedimiento experimental

5 que se describe para el Intermedio 8, el material en bruto obtenido se usó sin purificación adicional.  
LRMS (m/z): 614 (M+1)+

#### Intermedio 12.

#### 10 (4-{4-[4-(2-aminoetil)fenoxi]butil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

Se disolvió {4-[4-(4-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil}fenoxi) butil]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 11; 367 mg, 0,6 mmol) en 6 ml de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto obtenido se purificó

15 por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:8:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido (255 mg, 83 %).  
LRMS (m/z): 514 (M+1)+

#### Intermedio 13.

#### 20 {4-[4-(4-{2-[(2R)-2-[8-(benciloxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il]-2-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)etil]amino]etil}fenoxi)-butil]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

A una solución de (4-{4-[4-(2-aminoetil)fenoxi]butil}-bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 12; 255 mg, 0,43 mmol) en dimetilacetamida (4 ml) se añadió 8-(benciloxi)-5-((1R)-2-bromo-1-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)etil)-quinolin-2(1H)-ona (documento US20040059116) (212 mg, 0,43 mmol), bicarbonato sódico (109 mg, 1,3 mmol) y yoduro sódico (98 mg, 0,65 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 24 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción y el sólido se recogió por filtración. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía

25 en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2) para dar el compuesto del título en forma de un sólido (132 mg, 33 %).  
LRMS (m/z): 922 (M+1)+

#### Intermedio 14.

#### 35 (4-{4-[4-(2-[(2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]etil}fenoxi)butil]-bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

Se disolvió {4-[4-(4-{2-[(2R)-2-[8-(benciloxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il]-2-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)etil]amino]etil}fenoxi) butil]bifenil-2-il} carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (17 mg, 0,02 mmol) en ácido acético (2 ml) y se sometió a un reactor de hidrogenación de flujo continuo H-Cube®. Condiciones empleadas: Presión: H2 completo, Flujo 1 ml/min, Tª 40 °C.

El disolvente se retiró a presión reducida, obteniendo la sal diacetato del compuesto del título (10 mg, 62 %).

LRMS (m/z): 832 (M+1)+

#### Ejemplo 2.

#### 50 difluorhidrato de (4-{4-[4-(2-[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]etil}fenoxi)butil]bifenil-2-il)-carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, sal difluorhidrato (24 mg, 56 %) a partir de (4-{4-[4-(2-[(2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]etil}fenoxi)butil]bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (45 mg, 0,05 mmol) y trifluorhidrato de trietilamina (44 µl, 0,27 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 716 (M+1)+

55 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 8,68 (s, 1H), 8,20 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,45 - 7,27 (m, 4H), 7,22 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 7,17 - 7,03 (m, 3H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,52 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,96 (s, 1H), 2,86 (s a, 3H), 2,67 (s, 7H), 2,46 - 2,33 (m, 2H), 1,82 (s a, 1H), 1,74 (s a, 3H), 1,58 (s a, 2H), 1,47 (s a, 2H), 1,29 (s a, 2H).

#### Intermedio 15.

#### (4-bromobifenil-2-il)carbamato de trans-4-(metil*tert*-butilamino)ciclohexilo

65 A una solución de 4-bromo-2-isocianatobifenilo (Intermedio 4; 227 mg 0,91 mmol) en 3 ml de tolueno anhidro se añadió una solución de metil hidroxi (di-2-tienil)acetato de (trans-4-hidroxiciclohexil)metilcarbamato de *tert*-butilo (Intermedio

3 del documento WO2011/141180A1; 278 mg, 1,21 mmol) en 5 ml de tolueno anhidro. La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 36 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano: éter para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (305 mg, 66 %).

5 LRMS (m/z): 504 (M+1)+

**Intermedio 16.**

**4-(alilamino)-3-nitrobenzonitrilo**

10 A una solución de 4-amino-3-nitrobenzonitrilo (5 g, 0,03 mol) en 12 ml de dimetilacetamida se añadió 3-bromoprop-1-eno (2,67 ml, 0,03 mol) y carbonato potásico (21,1 g, 0,153 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 75 °C. Se añadió agua y la fase orgánica se extrajo dos veces con éter. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto obtenido se cristalizó con éter de petróleo, dando el compuesto del

15 título en forma de un aceite (5,8 g, 93 %).

LRMS (m/z): 204 (M+1)+

**Intermedio 17.**

20 **4-(alilamino)-3-aminobenzonitrilo**

A una solución de 4-(alilamino)-3-nitrobenzonitrilo (Intermedio 16; 140 mg, 0,69 mmol) en etanol (8 ml) se añadió cloruro de estaño (II) (777 mg, 3,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 90 °C. La solución se basificó con hidróxido sodico 8 N y la solución obtenida se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo dos veces con acetato de etilo, la capa orgánica se secó, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo

25 en forma de un sólido (94 mg, 79 %).

LRMS (m/z): 174 (M+1)+

**Intermedio 18.**

30 **1-alil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carbonitrilo**

A una suspensión de 4-(alilamino)-3-aminobenzonitrilo (Intermedio 17, 1,5 g, 0,008 mol) en cloruro de hidrógeno (14,7 ml, 4 N) se añadió gota a gota, a 0 °C, una solución de nitrito sodico (0,9 g, 0,012 mol) en agua (7 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua en la mezcla y los extractos orgánicos se extrajeron con diclorometano. La capa orgánica se secó, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano: etanol (9:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido (1,2 g, 75 %).

35 de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua en la mezcla y los extractos orgánicos se extrajeron con diclorometano. La capa orgánica se secó, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano: etanol (9:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido (1,2 g, 75 %).

LRMS (m/z): 185 (M+1)+

40

**Intermedio 19.**

45 **{4-[(1E)-3-(5-ciano-1H-1,2,3-benzo-triazol-1-il)]prop-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de trans-4-(metilterc-butilamino)ciclohexilo**

Se obtuvo en forma de un sólido (132 mg, 84 %) a partir de (4-bromobifenil-2-il)carbamato de trans-4-(metilterc-butilamino)ciclohexilo (Intermedio 15; 250 mg, 0,5 mmol), 1 -alil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carbonitrilo (Intermedio 18; 91 mg, 0,49 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (151 mg, 0,5 mmol), acetato de paladio (55 mg, 0,24 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,17 ml, 0,99 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 6 y el material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano: éter.

50 de hexano: éter.

LRMS (m/z): 607 (M+1)+

**Intermedio 20.**

55 **{4-[3-(5-ciano-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)propil]bifenil-2-il}carbamato de trans-4-(metilterc-butilamino)ciclohexilo**

Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (110 mg, 81 %) a partir de {4-[(1E)-3-(5-ciano-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)]prop-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de trans-4-(metilterc-butilamino)ciclohexilo (Intermedio 19; 132 mg, 0,22 mmol), hidróxido de paladio (7 mg, 0,05 mmol) y formiato amónico (109 mg, 1,73 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 8. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano: éter.

60 de hexano: éter.

LRMS (m/z): 609 (M+1)+

65

**Intermedio 21.**

**{4-[3-(5-ciano-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)propil]bifenil-2-il}carbamato de trans-4-(metilamino)ciclohexilo**

Una solución de {4-[3-(5-ciano-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)propil]bifenil-2-il}carbamato de trans-4-(metilamino)ciclohexilo (Intermedio 20; 35 mg, 0,06 mmol) en 3 ml de cloruro de hidrógeno (4 N en dioxano) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto obtenido se trató con éter, dando un sólido de color blanco como el compuesto del título (29 mg, 90 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 509 (M+1)+

**Intermedio 22.****{4-[3-(5-formil-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)propil]bifenil-2-il}carbamato de trans-4-(metilamino)ciclohexilo**

Se obtuvo en forma de un sólido (110 mg con una pureza del 60 % según HPLC, 73 %) a partir de {4-[3-(5-ciano-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)propil]bifenil-2-il}carbamato de trans-4-(metilamino)ciclohexilo (Intermedio 21; 96 mg, 0,17 mmol), 75 % de ácido fórmico y níquel-aluminio (15 mg, 0,17 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 2. El material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin manipulación adicional.

LRMS (m/z): 512 (M+1)+

**Intermedio 23.****(4-{3-[5-(((2R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-(metilamino)ciclohexilo**

Se obtuvo en forma de un sólido (20 mg, 24 %) a partir de {4-[3-(5-formil-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)propil]bifenil-2-il}carbamato de trans-4-(metilamino)ciclohexilo (90 mg, 0,1 mmol), acetato de ((1R)-2-amino-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (39 mg, 0,1 mmol) (preparada de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931), DIEA (26  $\mu$ , 0,15 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (63 mg, 0,3 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 7. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna de fase inversa usando agua y acetonitrilo como eluyentes.

LRMS (m/z): 831 (M+1)+

**Ejemplo 3.****difluorhidrato de (4-{3-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-(metilamino)ciclohexilo**

Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (3 mg, 37 %) a partir de (4-{3-[5-(((2R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-(metilamino)ciclohexilo (Intermedio 23; 10 mg, 0,01 mmol) y trifluorhidrato de trietilamina (10  $\mu$ l, 0,06 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 716 (M+1)+

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,30 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,46 - 7,29 (m, 2H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,09 (s a, 1H), 6,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,38 (s a, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,56 - 4,41 (m, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,56 - 3,41 (m, 2H), 3,26 - 3,04 (m, 3H), 2,68 (s a, 2H), 2,41 (s, 2H), 2,07 (m, 3H), 1,41 (s, 2H).

**Intermedio 24.****1-alil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carbaldehído**

Se obtuvo en forma de un sólido (0,45 g, 35 %) a partir de 1-alil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carbonitrilo (Intermedio 18; 1 g, 0,005 mol), 75 % de ácido fórmico y níquel-aluminio (0,72 g, 0,008 mol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 2. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano: éter.

LRMS (m/z): 188 (M+1)+

**Intermedio 25.****{4-[(1E)-3-(5-formil-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)prop-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo en forma de un sólido (165 mg, 58 %) a partir de (4-bromobifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 5; 200 mg, 0,39 mmol), 1-alil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carbaldehído (Intermedio 24; 180 mg, 0,48 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (120 mg, 0,39 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,79 mmol) y acetato

de paladio (65 mg, 0,20 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 6. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:8:1)

LRMS (m/z): 508 (M+1)+

5

#### Intermedio 26.

**(4-((1E)-3-[5-(((2R)-2-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]prop-1-en-1-il)bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

10

Se obtuvo en forma de una espuma (113 mg, 51 %) a partir de {4-((1E)-3-(5-formil-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)prop-1-en-1-il)bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 25; 165 mg, 0,23 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (76 mg, 0,23 mmol) (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931), DIEA (60 µl, 0,34 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (144 mg, 0,38 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 7. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:8:1)

15

LRMS (m/z): 827 (M+1)+

20

#### Intermedio 27.

**(4-{3-[5-(((2R)-2-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

25

Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (85 mg, 85 %) a partir de (4-((1E)-3-[5-(((2R)-2-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]prop-1-en-1-il)bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 26; 113 mg, 0,12 mmol), formiato amónico (143 mg, 2,32 mmol) e hidróxido de paladio (14 mg, 0,1 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 8. El material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30

LRMS (m/z): 829 (M+1)+

#### Ejemplo 4.

**difluorhidrato de (4-{3-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

35

Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (57 mg, 88 %) a partir de (4-{3-[5-(((2R)-2-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (85 mg, 0,08 mmol) y trifluorhidrato de trietilamina (83 µl, 0,51 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Ejemplo 1.

40

LRMS (m/z): 754 (M+1)+

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 8,70 (s, 1H), 8,13 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (s a, 3H), 7,22 (s, 1H), 7,10 (s a, 2H), 6,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,98 (s, 2H), 2,68 (s a, 6H), 2,25 (s, 3H), 1,84 (s, 2H), 1,59 (s, 4H), 1,32 (s, 2H).

45

#### Intermedio 28.

##### 1-alil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo

50

A una solución de 4-(alilamino)-3-aminobenzonitrilo (Intermedio 17; 97 mg, 0,54 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió trifosgeno (80 mg, 0,27 mmol) y trietilamina (0,113 ml, 0,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La capa orgánica se lavó con agua y bicarbonato, se secó, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo en forma de una goma (90 mg, 66 %), y se usó en la siguiente etapa sin manipulación adicional.

55

LRMS (m/z): 201 (M+1)+

#### Intermedio 29.

##### 1-alil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-carbaldehído

60

Se obtuvo en forma de un sólido (280 mg, 25 %) a partir de 1-alil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo (Intermedio 28; 600 mg, 0,003 mol), 75 % de ácido fórmico y níquel-aluminio (283 mg, 0,003 mol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 2. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano: etanol

65

LRMS (m/z): 203 (M+1)+

**Intermedio 30.****{4-[(1E)-3-(5-formil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-1-il)]prop-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo en forma de un sólido (590 mg, 65 %) a partir de 1-alil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carbaldehído (Intermedio 29; 280 mg, 1,38 mmol), (4-bromobifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 5; 650 mg, 1,62 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (120 mg, 0,39 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,79 mmol) y acetato de paladio (65 mg, 0,20 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 6. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:8:1).  
LRMS (m/z): 523 (M+1)+

**Intermedio 31.****(4-[(1E)-3-[5-([(2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-1-il]prop-1-en-1-il]bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo en forma de un sólido (416 mg, 52 %) a partir de {4-[(1E)-3-(5-formil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-1-il)]prop-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 30, 590 mg, 0,9 mmol), acetato de 5-[(1R)-2-amino-1-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)etil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (400 mg, 1,01 mmol) (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931), DIEA (0,137 ml, 0,26 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (700 mg, 3,3 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 7. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:8:1).  
LRMS (m/z): 842 (M+1)+

**Intermedio 32.****(4-{3-[5-([(2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-1-il]propil]bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo en forma de un sólido (194 mg, 49 %) a partir de (4-[(1E)-3-[5-([(2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-1-il]prop-1-en-1-il]bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 31; 415 mg, 0,417 mmol), formiato amónico (570 mg, 9,04 mmol) e hidróxido de paladio (45 mg, 0,32 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 8. El material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.  
LRMS (m/z): 844 (M+1)+

**Ejemplo 5.****difluorhidrato de (4-{3-[5-([(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-1-il]propil]bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (123 mg, 62 %) a partir de (4-{3-[5-([(2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-1-il]propil]bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (198 mg, 0,23 mmol) y trifluorhidrato de trietilamina (187 µl, 1,17 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 769 (M+1)+

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 10,88 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,10 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,36 (s a, 4H), 7,27 - 6,80 (m, 8H), 6,47 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,11 (s a, 1H), 4,50 (s a, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,04 (s, 2H), 2,80 - 2,55 (m, 7H), 2,42 (s, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,78 (s a, 2H), 1,56 (s, 2H), 1,46 (s, 2H), 1,30 (s, 1H).

**Intermedio 33.****1-alil-1H-indolo-5-carbaldehído**

A una solución de 1H-indolo-5-carbaldehído (200 mg, 1,38 mmol) en dimetilformamida (2 ml) se añadió, a 0 °C, hidruro sódico (61 mg, 2,54 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante 30 minutos a 0 °C. Después, se añadió 3-bromoprop-1-eno (0,180 ml, 2,08 mmol) en la mezcla de reacción. La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua y los extractos orgánicos se extrajeron con hexano. La capa orgánica se secó, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un aceite (251 mg, 92 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 186 (M+1)+

**Intermedio 34.****{4-[(1E)-3-(5-formil-1H-indol-1-il)]prop-1-en-1-il}bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

- 5 Se obtuvo en forma de un sólido (278 mg, 78 %) a partir de 1-alil-1H-indolo-5-carbaldehído (Intermedio 33; 110 mg, 0,59 mmol), (4-bromobifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 5; 300 mg, 0,59 mmol), tri-  
o-tolilfosfina (180 mg, 0,59 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,2 ml, 1,15 mmol) y acetato de paladio (65 mg, 0,20 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 6. El material en bruto  
10 obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:8:1).  
LRMS (m/z): 506 (M+1)+

Intermedio 35.

- 15 **(4-[(1E)-3-[5-([(2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-1H-indol-1-il]prop-1-en-1-il}bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

- Se obtuvo en forma de un sólido (164 mg, 38 %) a partir de {4-[(1E)-3-(5-formil-1H-indol-1-il)]prop-1-en-1-il}bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (275 mg, 0,47 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[(*tert*-  
20 butil(dimetil)-silil]oxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (188 mg, 0,48 mmol) (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931), DIEA (0,13 ml, 0,75 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (300 mg, 1,42 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 7. El material en bruto obtenido se purificó  
por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2)  
LRMS (m/z): 825 (M+1)+

25

**Intermedio 36.****(4-{3-[5-([(2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-1H-indol-1-il]propil}bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

- 30 Se obtuvo en forma de un sólido (123 mg, 47 %) a partir de (4-[(1E)-3-[5-([(2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-  
hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-1H-indol-1-il]prop-1-en-1-il}bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-  
azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (287 mg, 0,31 mmol), formiato amónico (197 mg, 3,12 mmol) e hidróxido de paladio (23 mg, 0,16 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 8. El material en bruto  
35 obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2)  
LRMS (m/z): 827 (M+1)+

**Ejemplo 6 (ejemplo de referencia).**

- 40 **difluorhidrato de (4-{3-[5-([(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-1H-indol-1-il]propil}bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

- 45 Se obtuvo en forma de un sólido (56 mg, 52 %) a partir de ((4-{3-[5-([(2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-  
oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]-amino)metil]-1H-indol-1-il]propil}bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-  
ilo (123 mg, 0,15 mmol) y trifluorhidrato de trietilamina (187 µl, 1,17 mmol), siguiendo el procedimiento experimental  
que se describe para el Ejemplo 1.  
LRMS (m/z): 712 (M+1)+  
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 8,83 (s, 1H), 8,23 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,67 (s a, 1H), 7,73 - 7,42 (m, 5H), 7,41 - 7,17 (m,  
50 4H), 7,08 (s a, 2H), 6,62 - 6,47 (m, 2H), 6,45 (d, J = 9,98 Hz, 1H), 5,30 (s a, 1H), 4,65 (s a, 1H), 4,37-4,34 (m, 2H),  
4,10 (s a, 2H), 3,20 (s a, 2H), 2,93 (s, 1H), 2,79 (s a, 3H), 2,57 - 2,28 (m, 2H), 1,98 (s a, 2H), 1,72 (s a, 4H), 1,43 (s a,  
2H), 1,19 (s a, 2H).

**Intermedio 37.**

55

**3-but-3-en-1-il-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-carbonitrilo**

- A una solución de 2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-carbonitrilo (véase experimento en el Intermedio 1; 1,2 g, 0,0075 mol) en dimetilformamida (10 ml) se añadió 4-bromobut-1-eno (1,21 g, 0,009 mol) y carbonato potásico (1,24 g, 0,009 mol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 horas. El producto en bruto se filtró y el filtrado se  
60 evaporó. El material en bruto obtenido se trató con éter y hexano, dando un sólido que se filtró. El sólido obtenido  
(1,02 g, 63 %) era el producto deseado y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.  
LRMS (m/z): 215 (M+1)+

- 65 **Intermedio 38.**



**3-but-3-en-1-il-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-carbaldehído**

Se obtuvo en forma de un sólido (280 mg, 22 %) a partir de 3-but-3-en-1-il-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-carbonitrilo (Intermedio 37; 1 g, 0,004 mol), 75 % de ácido fórmico y níquel-aluminio (440 mg, 0,005 mol) siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 2. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano:diclorometano. LRMS (m/z): 218 (M+1)+

**Intermedio 39.**

**{4-[(1E)-4-(6-formil-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)]but-1-en-1-il}bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo en forma de una espuma (650 mg, 83 %) a partir de 3-but-3-en-1-il-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-carbaldehído (Intermedio 38; 270 mg, 1 mmol), (4-bromobifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 5; 270 mg, 1,25 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (303 mg, 1 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,347 ml, 2 mmol) y acetato de paladio (164 mg, 0,5 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 6. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:8:1). LRMS (m/z): 538 (M+1)+

**Intermedio 40.**

**(4-[(1E)-4-[6-([(2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil) silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)]but-1-en-1-il}bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo en forma de un sólido (200 mg, 23 %) a partir de {4-[(1E)-4-(6-formil-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)]but-1-en-1-il}bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 39; 650 mg, 1,21 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[(*tert*-butil(dimetil) silil]oxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (331 mg, 0,99 mmol) (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931), DIEA (0,25 ml, 1,49 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (630 mg, 2,97 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 7. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2) LRMS (m/z): 857 (M+1)+

**Intermedio 41.**

**(4-[(1E)-4-[6-([(2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil) silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)]but-1-en-1-il}bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo en forma de un sólido (200 mg, 84 %) a partir de (4-[(1E)-4-[6-([(2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil) silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)]but-1-en-1-il}bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 40; 200 mg, 0,23 mmol), formiato amónico (294 mg, 4,67 mmol) e hidróxido de paladio (26 mg, 0,19 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 8. El material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LRMS (m/z): 859 (M+1)+

**Ejemplo 7.**

**difluorhidrato de (4-{4-[6-([(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]}butil} bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo en forma de un sólido (95 mg, 55 %) a partir de (4-[(1E)-4-[6-([(2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil) silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)]but-1-en-1-il}bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 41; 200 mg, 0,23 mmol) y trifluorhidrato de trietilamina (186 µl, 1,17 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Ejemplo 1. LRMS (m/z): 744 (M+1)+

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 8,64 (s, 1H), 8,14 (s a, 1H), 7,5-7,1 (m, 11H), 6,90 (s, 1H), 6,47 (s a, 1H), 5,05 (s a, 1H), 4,47 (s a, 1H), 4,01-3,8 (m, 5H), 3,15 - 2,86 (m, 2H), 2,63 (s, 4H), 2,41 - 2,21 (m, 1H), 2,07 (s, 2H), 1,67 (s a, 5H), 1,17 (s a, 4H).

**Intermedio 42.**

**(trans-4-hidroxiclohexil)carbamato de bencilo**

Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (5,27 g, 84 %) a partir de trans-4-aminociclohexanol (3,8 g, 0,025 mol), cloroformiato de bencilo (3,9 ml, 0,027 ml) y carbonato sódico (5,8 g, 0,054 mol) siguiendo el procedimiento

experimental que se describe en J.Med.Chem., 1987, 30,2,313. El material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 250 (M+1)+

#### 5 Intermedio 43.

##### (4-bromobifenil-2-il)carbamato de trans-4-bencil-aminociclohexilo

10 A una solución de 4-bromo-2-isocianatobifenilo (1,88 g, 0,007 mol) en tolueno (5 ml) se añadió (trans-4-hidroxiciclohexil)carbamato de bencilo (Intermedio 42; 2,27 g, 0,009 mol) en tolueno (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 7 horas a 90 °C. El disolvente se retiró a presión reducida dando un aceite, que se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano:éter. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (1,7 g, 47 %)

LRMS (m/z): 524 (M+1)+

15

#### Intermedio 44.

##### {4-[(1E)-3-(5-formil-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)prop-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de trans-4-bencilaminociclohexilo

20

Se obtuvo en forma de un sólido (500 mg, 59 %) a partir de (4-bromobifenil-2-il)carbamato de trans-4-*terc*-butilaminociclohexilo (Intermedio 43; 700 mg, 1,34 mmol), 1-alil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carbaldehído (Intermedio 24; 455 mg, 1,34 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (407 mg, 1,34 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,46 ml, 2,67 mmol) y acetato de paladio (221 mg, 0,67 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 6. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano:éter. LRMS (m/z): 630 (M+1)+

25

#### Intermedio 45.

##### 30 (4-[(1E)-3-[5-([(2R)-2-[(*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]prop-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de trans-4-bencilaminociclohexilo

Se obtuvo en forma de un sólido (150 mg, 20 %) a partir de {4-[(1E)-3-(5-formil-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)prop-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de trans-4-*terc*-butilaminociclohexilo (Intermedio 44; 500 mg, 0,79 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[(*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)etil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (265 mg, 0,79 mmol) (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931), DIEA (0,2 ml, 1,19 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (505 mg, 2,38 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 7. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2)

35

40

LRMS (m/z): 949 (M+1)+

#### Intermedio 46.

##### 45 (4-{3-[5-([(2R)-2-[(*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-1H-1,2,3-benzo-triazol-1-il]propil}bifenil-2-il}carbamato de trans-4-aminociclohexilo

Se obtuvo en forma de un sólido (150 mg, 99 %) a partir de (4-[(1E)-3-[5-([(2R)-2-[(*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]-amino)metil]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]prop-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de trans-4-bencilaminociclohexilo (150 mg, 0,16 mmol), formiato amónico (199 mg, 3,16 mmol) e hidróxido de paladio (18 mg, 0,13 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 8. El material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

50

LRMS (m/z): 817 (M+1)+

#### Ejemplo 8.

55

##### difluorhidrato de (4-{3-[5-([(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil}bifenil-2-il}carbamato de trans-4-aminociclohexilo

Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (23 mg, 17 %) a partir de (4-{3-[5-([(2R)-2-[(*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)-metil]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil}bifenil-2-il}carbamato de trans-4-aminociclohexilo (150 mg, 0,18 mmol) y trifluorhidrato de trietilamina (186 µl, 1,17 mmol) siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Ejemplo 1. El material en bruto obtenido se purificó mediante una fase inversa usando como eluyentes metanol y agua.

60

LRMS (m/z): 702 (M+1)+

65

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,28 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,47 - 7,26 (m, 6H), 7,20 (dd, J = 20,7, 8,0 Hz, 2H), 7,03 (dd, J = 20,4, 7,8 Hz, 2H), 6,58 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,36 (s,

1H), 4,79 (s, 2H), 4,49 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,10 (s a, 2H), 2,77 - 2,60 (m, 2H), 2,39 (s, 2H), 2,00 (s a, 2H), 1,55 - 1,22 (m, 4H).

**Intermedio 47.**

5

**3-(but-3-en-1-iloxi)benzaldehído**

A una solución de 3-hidroxibenzaldehído (2,5 g, 0,02 mol) en dimetilacetamida (20 ml) se añadió 4-bromobut-1-eno (2,19 ml, 0,022 mol) y carbonato de cesio (10 g, 0,03 mol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 48 horas en un tubo cerrado herméticamente. El precipitado se filtró y se lavó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y el disolvente orgánico se retiró a presión reducida. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano:éter, y el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (2,1 g, 58 %). LRMS (m/z): 177 (M+1)+

15 **Intermedio 48.**

**{4-[(1E)-4-(3-formilfenoxi)but-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo en forma de un sólido (207 mg, 88 %) a partir de 3-(but-3-en-1-iloxi)benzaldehído (Intermedio 47; 79 mg, 0,45 mmol), (4-bromobifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 5; 225 mg, 0,56 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (136 mg, 0,45 mmol), N,N-diisopropiletilamina (156 µl, 0,9 mmol) y acetato de paladio (74 mg, 0,22 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 6. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2).  
LRMS (m/z): 497 (M+1)+

**Intermedio 49.**

**(4-[(1E)-4-[3-({(2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]fenoxi]but-1-en-1-il]bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo en forma de un sólido (160 mg, 41 %) a partir de {4-[(1E)-4-(3-formilfenoxi)but-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 48; 207 mg, 0,42 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[*terc*-butil(dimetil)-silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (139 mg, 0,42 mmol) (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931), DIEA (0,1 ml, 0,63 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (265 mg, 1,25 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 7. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2).  
LRMS (m/z): 816 (M+1)+

40

**Intermedio 50.**

**(4-{4-[3-({(2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]fenoxi]butil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

45

Se obtuvo en forma de un sólido (53 mg, 33 %) a partir de (4-[(1E)-4-[3-({(2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]fenoxi]but-1-en-1-il]bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 49; 160 mg, 0,2 mmol), formiato amónico (217 mg, 3,45 mmol) e hidróxido de paladio (19 mg, 0,14 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 8. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2).  
LRMS (m/z): 818 (M+1)+

50

**Ejemplo 9.**

55

**difluorhidrato de (4-{4-[3-({(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]fenoxi]butil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (31 mg, 63 %) a partir de (4-{4-[3-({(2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]fenoxi]butil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 50; 54 mg, 0,07 mmol) y trifluorhidrato de trietilamina (53 µl, 0,33 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Ejemplo 1.  
LRMS (m/z): 703 (M+1)+; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 8,66 (s, 1H), 8,11 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,38 (m, 5H), 7,20 (s a, 3H), 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,46 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,12 - 2,95 (m, 2H), 2,67 (s a, 5H), 2,08 (s a, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,57 (s a, 2H), 1,46 (s, 1H), 1,29 (s, 1H), 1,09 (s, 1H)

65

**Intermedio 51.****4-(but-3-en-1-iloxi)benzaldehído**

5 A una solución de 4-hidroxibenzaldehído (2 g, 0,016 mol) en dimetilformamida (14 ml) se añadió 4-bromobut-1-eno (2,4 ml, 0,024 mol) y carbonato potásico (3,7 g, 0,026 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a 60 °C. Se añadió agua en la reacción y el material en bruto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó varias veces con agua. Los extractos orgánicos se secaron, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida, dando un sólido (1,97 g, 68 %) como el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 LRMS (m/z): 177 (M+1)+

**Intermedio 52.****4-[(1E)-4-(4-formilfenoxi)but-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo en forma de un aceite (207 mg, 65 %) a partir de 4-(but-3-en-1-iloxi)benzaldehído (Intermedio 51; 99 mg, 0,56 mmol), (4-bromobifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 5; 225 mg, 0,45 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (170 mg, 0,56 mmol), N,N-diisopropiletilamina (195 µl, 1,12 mmol) y acetato de paladio (63 mg, 0,28 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 6. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2).

20 LRMS (m/z): 497 (M+1)+

**Intermedio 53.****4-[(1E)-4-[4-[(2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil) silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]metil]fenoxi]but-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo en forma de un sólido (96 mg, 24 %) a partir de 4-[(1E)-4-(4-formilfenoxi)but-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 52; 205 mg, 0,41 mmol), acetato de 5-[(1R)-2-amino-1-[(*tert*-butil(dimetil) silil]oxi)etil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (207 mg, 0,37 mmol) (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931), DIEA (0,1 ml, 0,62 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (263 mg, 1,24 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 7. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2)

30 LRMS (m/z): 816 (M+1)+

**Intermedio 54.****4-[4-[4-[(2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil) silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]metil]fenoxi]butil]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo en forma de un sólido (70 mg, 48 %) a partir de 4-[(1E)-4-[4-[(2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil) silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]metil]fenoxi]but-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 53; 96 mg, 0,09 mmol), formiato amónico (56 mg, 0,89 mmol) e hidróxido de paladio (11 mg, 0,08 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 8.

45 LRMS (m/z): 818 (M+1)+

**Ejemplo 10.****4-[4-[4-[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]metil]fenoxi]butil]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo en forma de un sólido (8 mg, 27 %) a partir de 4-[4-[4-[(2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil) silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]metil]fenoxi]butil]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 54; 70 mg, 0,04 mmol) y trifluorhidrato de trietilamina (35 µl, 0,21 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Ejemplo 1. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2)

55 LRMS (m/z): 703 (M+1)+

60 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,23 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,31 (s a, 5H), 7,18-7,16 (m, 5H), 6,91-6,89 (m, 4H), 6,58 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,75-3,71 (m, 6H), 3,60 (s, 1H), 3,12 (s, 1H), 2,73 (s, 6H), 2,56 (s, 1H), 1,63 - 1,04 (m, 5H).

**Intermedio 55.****[2-(4-hidroxifenil)etil]carbamato de *tert*-butilo**

A una solución de 4-(2-aminoetil)fenol (2 g, 0,014 mol) en una mezcla de agua y dioxano (30 ml/15 ml) se añadió carbonato potásico (2 g, 0,014 mol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (3,18 g, 0,014 mol) en dioxano (15 ml). La mezcla se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. El producto en bruto se repartió entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó con bicarbonato y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3,3 g, 99 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.  
LRMS (m/z): 238 (M+1)+

10 **Intermedio 56.**

**{2-[4-(but-3-en-1-ilo)fenil]etil}carbamato de *terc*-butilo**

Se obtuvo en forma de un aceite (680 mg, 16 %) a partir de [2-(4-hidroxifenil)etil]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio 55; 1,73 g, 0,007 mol), 4-bromobut-1-eno (0,88 ml, 0,008 mol) y carbonato potásico (1,21 g, 0,008 mol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 51 y el material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano: éter.  
LRMS (m/z): 292 (M+1)+

20 **Intermedio 57.**

**{4-[(1E)-4-(4-{2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]etil}fenoxi)but-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de *trans*-4-*terc*-butilaminociclohexilo**

Se obtuvo en forma de un sólido (246 mg, 50 %) a partir de {2-[4-(but-3-en-1-ilo)fenil]etil}carbamato de *terc*-butilo (194 mg, 0,67 mmol), (4-bromobifenil-2-il)carbamato de *trans*-4-bencil-aminociclohexilo (Intermedio 43; 350 mg, 0,67 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (203 mg, 0,67 mmol), N,N-diisopropiletilamina (233 µl, 1,34 mmol) y acetato de paladio (110 mg, 0,33 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 6. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo: etanol  
LRMS (m/z): 734 (M+1)+

**Intermedio 58.**

**{4-[(1E)-4-[4-(2-aminoetil)fenoxi]but-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de *trans*-4-*terc*-butilaminociclohexilo**

A una solución de {4-[(1E)-4-(4-{2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]etil}fenoxi)but-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de *trans*-4-*terc*-butilaminociclohexilo (Intermedio 57; 240 mg, 0,33 mmol) se añadió cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano (2,04 ml, 8,18 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2). El compuesto del título obtuvo en forma de un sólido (135 mg, 65 %).  
LRMS (m/z): 634 (M+1)+

**Intermedio 59.**

**{4-[(1E)-4-(4-{2-[(2R)-2-[8-(benciloxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il]-2-[(*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)etil]amino]etil}fenoxi)but-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de *trans*-4-*terc*-butilaminociclohexilo**

Se obtuvo en forma de un sólido (145m, 75 %) a partir de (4-[(1E)-4-[4-(2-aminoetil)fenoxi]but-1-en-1-il]bifenil-2-il)carbamato de *trans*-4-*terc*-butilaminociclohexilo (100 mg, 0,16 mmol), 8-(benciloxi)-5-((1R)-2-bromo-1-[(*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)etil]quinolin-2(1H)-ona (documento US20040059116) (77 mg, 0,16m mol), bicarbonato sódico (39 mg, 0,47 mmol) y yoduro sódico (35 mg, 0,24 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 13 y el material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.  
LRMS (m/z): 1042 (M+1)+

**Intermedio 60.**

**{4-[4-[4-(2-[(2R)-2-[(*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)etil]fenoxi]butil]bifenil-2-il}carbamato de *trans*-4-aminociclohexilo**

Se disolvió {4-[(1E)-4-(4-{2-[(2R)-2-[8-(benciloxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il]-2-[(*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)etil]amino]etil}fenoxi)but-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de *trans*-4-*terc*-butilaminociclohexilo (Intermedio 59; 16 mg) en MeOH (2 ml) y se sometió dos veces a un reactor de hidrogenación de flujo continuo H-Cube®. Condiciones empleadas: Presión: H2 completo, Flujo 1 ml/min, Tª 35 °C. El disolvente se retiró a presión reducida y el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (5 mg, 33 %), que se usó en la etapa final sin manipulación adicional.

LRMS (m/z): 820 (M+1)+

#### Ejemplo 11.

#### 5 difluorhidrato de (4-{4-[4-(2-[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)etil]fenoxi]butil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo

Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (4 mg, 84 %) a partir de (4-{4-[4-(2-[(2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)etil]fenoxi]butil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo (Intermedio 60; 5 mg, 33 %) y trifluorhidrato de trietilamina (6 µl, 0,04 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 705 (M+1)+

10 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 8,55 (s a, 1H), 7,34-7,33 (m, 7H), 7,04 - 7,02 (m, 4H), 6,86 (s a, 3H), 6,42 (s a, 1H), 5,41 (s a, 1H), 4,44 - 4,22 (m, 1H), 3,95 (s, 1H), 2,82-2,70 (m, 6H), 2,10 - 1,65 (m, 4H), 1,22 (s a, 4H), 1,07 (s a, 4H), 0,98  
15 - 0,65 (m, 3H).

#### Intermedio 61.

#### 20 3-amino-4-hidroxibenzoato de metilo

Se puso cloruro de hidrógeno (1,25 M en Metanol, 100 ml) en un reactor a 0 °C. Después, se añadió ácido en porciones ácido 3-amino-4-hidroxibenzoico (5 g, 0,032 mol). La mezcla de reacción se agitó 5 minutos a 0 °C y 24 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato saturado. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y el disolvente se retiró a presión  
25 reducida para obtener el compuesto del título en forma de un sólido (5,38 g, 98 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 168 (M+1)+

#### 30 Intermedio 62.

#### 2-but-3-en-1-il-1,3-benzoxazol-5-carboxilato de metilo

Un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación se cargó con 3-amino-4-hidroxibenzoato de metilo (498 mg, 2,98 mmol) en xilenos (15 ml). Se añadieron sucesivamente trietilamina (0,46 ml, 3,3 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de piridina (256 mg, 1,02 mmol) y la mezcla se agitó 5 min hasta la disolución (casi) completa de los materiales de partida. Se añadió gota a gota cloruro de pent-4-enoílo (0,35 ml, 3,3 mmol) a la mezcla enfriada (baño de hielo/agua), y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de haber realizado la primera  
35 etapa, el matraz se acopló a un sistema de condensador Dean-Stark y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche (fijación de T = 170 °C). La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato saturado, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar 540 mg (70 %) de un sólido de color pardo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 232 (M+1)+

#### 45 Intermedio 63.

#### (2-but-3-en-1-il-1,3-benzoxazol-5-il)metanol

Un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación se cargó con 2-but-3-en-1-il-1,3-benzoxazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 62; 540 mg, 2,34 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano anhidro y en una atmósfera de argón. La mezcla se enfrió con un baño de hielo/agua y se añadió cuidadosamente hidruro de litio y aluminio. La solución se agitó a 0 °C durante 30 min y después durante 30 min más a ta. La reacción se interrumpió mediante la  
50 adición cuidadosa de n:n:3n (donde n es la masa de LiAlH<sub>4</sub>), que es 100 µl de H<sub>2</sub>O:100 µl de NaOH 4 N:300 µl de H<sub>2</sub>O, y después se agitó 15 min a ta. El sólido formado se filtró y la solución resultante se concentró a presión reducida para dar 450 mg (90 %) de un aceite de color pardo oscuro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 204 (M+1)+

#### Intermedio 64.

#### 60 2-but-3-en-1-il-1,3-benzoxazol-5-carbaldehído

Un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación se cargó con (2-but-3-en-1-il-1,3-benzoxazol-5-il)metanol (Intermedio 63; 430 mg, 2,12 mmol) en DCM húmedo. Se añadió en porciones peryodinano de Dess-Martin (1,03 g, 2,44 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se interrumpió mediante la adición de soluciones de bicarbonato saturado (un pequeño burbujeo) y tiosulfato, y se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó con más solución de bicarbonato (dos veces), salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se

concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna normal (gradiente de acetato de etilo en hexanos, 0-10-25-40 %) para dar 300 mg (67 %) en forma de un aceite de color pardo.  
LRMS (m/z): 202 (M+1)+

#### 5 Intermedio 65.

##### **{4-[(1E)-4-(5-formil-1,3-benzoxazol-2-il)]but-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo en forma de una goma de color naranja (287 mg, 81 %) a partir de 2-but-3-en-1-il-1,3-benzoxazol-5-carbaldehído (Intermedio 64; 150 mg, 0,75 mmol), (4-bromobifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 5; 300 mg, 0,75 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (226 mg, 0,74 mmol), N,N-diisopropiletilamina (260 µl, 1,49 mmol) y acetato de paladio (84 mg, 0,37 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 6. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2). LRMS (m/z): 522 (M+1)+

#### 15 Intermedio 66.

##### **(4-[(1E)-4-[5-({(2R)-2-({*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-1,3-benzoxazol-2-il]but-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo en forma de un sólido (240 mg, 28 %) a partir de {4-[(1E)-4-(5-formil-1,3-benzoxazol-2-il)]but-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 65; 418 mg, 0,8 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-({*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (316 mg, 0,80 mmol) (preparada de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931) y triacetoxiborohidruro sódico (510 mg, 2,41 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 7. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2) LRMS (m/z): 841 (M+1)+

#### 30 Intermedio 67.

##### **(4-[4-[5-({(2R)-2-({*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-1,3-benzoxazol-2-il]butil]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación se cargó con 4-[(1E)-4-[5-({(2R)-2-({*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-1,3-benzoxazol-2-il]but-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 66; 137 mg, 0,16 mmol) en MeOH (5 ml). El matraz se cargó con argón y después se añadió Pd/C (145 mg, 0,14 mmol) empleando una corriente en cono de argón para evitar la ignición del disolvente. El matraz se acopló con un adaptador en T con ajuste rápido con una salida a un globo de hidrógeno y la otra a una línea de vacío. El matraz se vació conectándolo al vacío y después se cargó con hidrógeno. Esta operación se repitió dos veces. La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadieron 40 mg más de Pd/C empleando el procedimiento descrito previamente. La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 h. El Pd/C se retiró por filtración y la solución se concentró a presión reducida. El sólido se disolvió de nuevo en 5 ml de MeOH y se añadieron 71 mg de Pd/C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5,5 h. El sólido se filtró a través de una capa de Celite y se concentró a presión reducida para dar 50 mg de un aceite/goma de color verde oscuro/pardo. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando como eluyentes 40:2:0,2 de CHCl<sub>3</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH para dar el compuesto del título en forma de una goma de color amarillo pálido (12 mg, 7 %).  
LRMS (m/z): 843 (M+1)+

#### 50 Ejemplo 12.

##### **difluorhidrato de (4-[4-[5-({(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-1,3-benzoxazol-2-il]butil]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo en forma de un sólido (8 mg, 80 %) a partir de (4-[4-[5-({(2R)-2-({*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-1,3-benzoxazol-2-il]butil]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 67; 12 mg, 0,01 mmol) y trifluorhidrato de trietilamina (25 µl, 0,15 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Ejemplo 1.  
LRMS (m/z): 730 (M+1)+

60 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,76 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50 - 7,29 (m, 5H), 7,23 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,18 - 6,98 (m, 3H), 6,80 - 6,68 (m, 2H), 4,23 (s, 1H), 3,37 - 3,33 (m, 5H), 3,30-3,26 (m, 5H), 3,16 - 2,89 (m, 5H), 2,83 - 2,67 (m, 2H), 2,62 - 2,42 (m, 2H), 2,12 (s, 1H), 2,07 - 1,86 (m, 3H), 1,80 (s a, 2H), 1,44 - 1,22 (m, 2H), 1,23 - 1,05 (m, 1H).

#### 65 Intermedio 68.

##### **{2-[3-(benciloxi)fenil]etil}carbamato de *tert*-butilo**

A una solución de 2-(3-(benciloxi)fenil)etanamina (500 mg, 2,2 mmol) en dioxano (25 ml) se añadió a 0 °C una solución de hidróxido sódico (88 mg, 2,2 mmol) en agua (2 ml). Después, se añadió gota a gota una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (488 mg, 2,24 mmol) en dioxano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y 4

5 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto obtenido se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna eluyendo con hexano:acetato de etilo (15:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido (329 mg, 45 %).

LRMS (m/z): 328 (M+1)+

10

#### Intermedio 69.

#### [2-(3-hidroxifenil)etil]carbamato de *terc*-butilo

15 Un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación se cargó con {2-[3-(benciloxi)fenil]etil}carbamato de *terc*-butilo (Intermedio 68; 1,43 g, 0,004 mol) en MeOH (50 ml). El matraz se cargó con argón y después se añadió Pd/C (143 mg, 0,001 mol) empleando una corriente en cono de argón para evitar la ignición del disolvente. El matraz se acopló con un adaptador en T con ajuste rápido con una salida a un globo de hidrógeno y la otra a una línea de vacío. El matraz se vació conectándolo al vacío y después se cargó con hidrógeno. Esta operación se repitió dos

20 veces. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El sólido se filtró a través de una capa de Celite y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (980 mg, 98 %).

LRMS (m/z): 238 (M+1)+

#### Intermedio 70.

#### {2-[3-(aliloxi)fenil]etil}carbamato de *terc*-butilo

30 A una suspensión de [2-(3-hidroxifenil)etil]carbamato de *terc*-butilo (500 mg, 2,11 mol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió carbonato potásico (437 mg, 3,16 mmol) y 3-bromoprop-1-eno (0,22 ml, 2,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se repartió entre éter y agua. La capa orgánica se lavó con más cantidad de agua, se secó, se filtró y se evaporó, dando un material en bruto, que se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano:éter. El compuesto del título se obtuvo en forma de una goma (488 mg, 83 %).

35 LRMS (m/z): 278 (M+1)+

#### Intermedio 71.

#### {4-[(1E)-3-(3-{2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino] etil}fenoxi)prop-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

40 Se obtuvo en forma de un sólido (125 mg, 28 %) a partir de {2-[3-(aliloxi)fenil]etil}carbamato de *terc*-butilo (207 mg, 0,75 mmol), (4-bromobifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 5; 300 mg, 0,75 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (227 mg, 0,75 mmol), N,N-diisopropiletanamina (261 µl, 1,49 mmol) y acetato de paladio (84 mg, 0,37 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 6. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2).

LRMS (m/z): 598 (M+1)+

#### Intermedio 72.

#### {4-[3-(3-{2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino] etil}fenoxi)propil]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

55 Se obtuvo en forma de un sólido (161 mg, 53 %) a partir de {4-[(1E)-3-(3-{2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]etil}fenoxi)prop-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 71; 300 mg, 0,5 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 60. El material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 600 (M+1)+

60

#### Intermedio 73.

#### {4-[3-(3-(2-aminoetil)fenoxi)propil]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

65 Se obtuvo en forma de un sólido (82 mg, 61 %) a partir de {4-[3-(3-{2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]etil}fenoxi)propil]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 72;



161 mg, 0,27 mmol) y cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 1,5 ml), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 58. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2).

LRMS (m/z): 500 (M+1)+

5

#### Intermedio 74.

**{4-[3-(3-{2-[(2R)-2-[8-(benciloxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il]-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]etil]amino]etil}fenoxi)propil]bifenil-2-il]carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

10

Se obtuvo en forma de un sólido (52 mg, 34 %) a partir de (4-{3-[3-(2-aminoetil)fenoxi]propil]bifenil-2-il]carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 73; 84 mg, 0,17 mmol), 8-(benciloxi)-5-((1R)-2-bromo-1-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)quinolin-2(1H)-ona (documento US20040059116) (82 mg, 0,17 mmol), bicarbonato sódico (42 mg, 0,50 mmol) y yoduro sódico (38 mg, 0,24 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 13 y el material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2).

15

LRMS (m/z): 908 (M+1)+

#### Intermedio 75.

20

**(4-{3-[3-(2-[(2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]etil]fenoxi]propil]bifenil-2-il]carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

25

Una solución de {4-[3-(3-{2-[(2R)-2-[8-(benciloxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il]-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]etil]amino]etil}fenoxi)propil]bifenil-2-il]carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (52 mg, 0,06 mmol) en metanol (3 ml) se sometió tres veces a un reactor de hidrogenación de flujo continuo H-Cube®. Condiciones empleadas: Presión: H<sub>2</sub> completo, Flujo 1 ml/min, T<sup>a</sup> 60 °C. El disolvente se retiró a presión reducida y el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (23 mg, 49 %), que se usó en la etapa final sin manipulación adicional.

30

LRMS (m/z): 818 (M+1)+

#### Ejemplo 13.

35

**difluorhidrato de (4-{3-[3-(2-[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]etil]fenoxi]propil]bifenil-2-il]carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

40

Se obtuvo en forma de un sólido (11 mg, 55 %) a partir de (4-{3-[3-(2-[(2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]etil]fenoxi]propil]bifenil-2-il]carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (23 mg, 0,03 mmol) y trifluorhidrato de trietilamina (100 µl, 0,61 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 703 (M+1)+

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 8,72 (s, 1H), 8,15 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,56 (s a, 1H), 7,46-7,28 (m, 5H), 7,29 - 7,04 (m, 3H), 6,95 (s a, 1H), 6,83 (s, 2H), 6,56 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,27 - 5,14 (m, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,21 - 3,03 (m, 2H), 3,02 - 2,89 (m, 2H), 2,75 (s a, 4H), 2,36 (s, 1H), 2,27 (s, 1H), 2,18 (s, 1H), 2,07 - 2,05 (m, 4H), 1,88 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,35 (s, 2H), 1,11 (s, 1H).

45

#### Intermedio 76.

50

**{4-[(1E)-3-hidroxi-1-en-1-il]bifenil-2-il]carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo en forma de una goma (282 mg, 32 %) a partir de prop-2-en-1-ol (168 mg, 2,89 mmol), (4-bromobifenil-2-il]carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 5; 658 mg, 1,64 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (300 mg, 0,99 mmol), N,N-diisopropiletilamina (572 µl, 3,28 mmol) y acetato de paladio (110 mg, 0,49 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 6. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2).

55

LRMS (m/z): 379 (M+1)+

#### Intermedio 77.

60

**[4-(3-hidroxi)propil]bifenil-2-il]carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Una solución de {4-[(1E)-3-hidroxi-1-en-1-il]bifenil-2-il]carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 76; 282 mg, 0,75 mmol) en ácido acético (10 ml) se sometió tres veces a un reactor de hidrogenación de flujo continuo H-Cube®. Condiciones empleadas: Presión: H<sub>2</sub> completo, Flujo 1 ml/min, T<sup>a</sup> 30 °C. El disolvente se retiró a presión reducida y el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (79 mg, 62 %), que se usó en la etapa final sin manipulación adicional.

65

LRMS (m/z): 381 (M+1)+

**Intermedio 78.**

5 **(4-{3-[[[4-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-2-cloro-5-metoxifenil]amino}carbonil]oxi]propil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

10 A una solución de [4-(3-hidroxi)propil]bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 77; 20 mg, 0,05 mmol) y diisopropiletildiamina (18 µl, 0,1 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió una solución de *terc*-butil[(5-cloro-4-isocianato-2-metoxibencil)oxi]dimetilsilano (Intermedio 59 del documento WO2011/141180A1; 30 mg, 0,09 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 80 °C. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (9,9 mg, 26 %). LRMS (m/z): 709 (M+1)+

15 **Intermedio 79.**

20 **(4-{3-[[[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil]amino}carbonil]oxi]propil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

25 A una solución de (4-{3-[[[4-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-2-cloro-5-metoxifenil]amino} carbonil]oxi] propil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 78; 9,9 mg, 0,01 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió trifluorhidrato de trietilamina (14 µl, 0,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 24 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El material en bruto obtenido se trató con acetonitrilo para obtener el compuesto del título en forma de una goma (4 mg, 48 %) y se usó en la siguiente etapa sin manipulación adicional. LRMS (m/z): 595 (M+1)+

**Intermedio 80.**

30 **{4-[3-[[[2-cloro-4-formil-5-metoxifenil] amino]carbonil]oxi]propil]bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

35 Se obtuvo en forma de una espuma (37 mg, 63 %) a partir de (4-{3-[[[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil]amino]carbonil]oxi]propil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 79; 50 mg, 0,08 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (39 mg, 0,09 mmol) siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 64. El material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LRMS (m/z): 593 (M+1)+

**Intermedio 81.**

40 **(4-{3-[[[4-({[(2R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil]-2-cloro-5-metoxifenil]amino}carbonil]oxi]propil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

45 Se obtuvo en forma de un sólido (74 mg, 62 %) a partir de {4-[3-[[[2-cloro-4-formil-5-metoxifenil]amino]carbonil]oxi]propil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 80; 37 mg, 0,06 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[terc-butil(dimetil)-silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (25 mg, 0,07 mmol) (preparada de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931) y triacetoxiborohidruro sódico (40 mg, 0,19 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 7. El material en bruto obtenido se usó en la etapa final sin purificación adicional. LRMS (m/z): 911 (M+1)+

50 **Ejemplo 14.**

55 **difluorhidrato de (4-{3-[[[2-cloro-4-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil]-5-metoxifenil] amino}carbonil]oxi]propil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

60 Se obtuvo en forma de un sólido (6 mg, 24 %) a partir de (4-{3-[[[4-({[(2R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil]-2-cloro-5-metoxifenil]amino}carbonil]oxi]propil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 81; 56 mg, 0,03 mmol) y trifluorhidrato de trietilamina (83 µl, 0,5 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Ejemplo 1. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna de fase inversa usando agua y acetonitrilo como eluyentes. LRMS (m/z): 797 (M+1)+

65 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,17 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,43 - 7,23 (m, 5H), 7,22 - 7,12 (m, 4H), 7,09 (s a, 1H), 6,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,60 - 4,53 (m, 1H), 4,25 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,69 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,86 - 2,60 (m, 4H), 2,00 (s a, 2H), 1,89 (s a, 2H), 1,82 (s a, 2H), 1,67 (s a, 1H), 1,53 (s a, 1H), 1,37 (s a, 1H), 1,26 (d, J = 24,5 Hz, 2H).

**Intermedio 82.****1-but-3-en-1-il-1H-indolo-5-carbaldehído**

5 A una solución de 1H-indolo-5-carbaldehído (500 mg, 3,44 mmol) en dimetilformamida (5 ml) se añadió, a 0 °C, hidruro  
sódico (124 mg, 5,17 mmol) y la solución se agitó durante algunos minutos. Después, se añadió 4-bromobut-1-eno  
(0,524 ml, 5,16 mmol) en la solución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se vertió agua  
10 en la mezcla y el material en bruto se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó varias veces con agua, se  
secó, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite (510 mg,  
59 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.  
LRMS (m/z): 200 (M+1)+

**Intermedio 83.****{4-[(1E)-4-(5-formil-1H-indol-1-il)]but-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

15 Se obtuvo en forma de una espuma (320 mg, 94 %) a partir de 1-but-3-en-1-il-1H-indolo-5-carbaldehído (217 mg,  
0,76 mmol), (4-bromobifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 5; 250 mg, 0,62 mmol), tri-  
o-tolilfosfina (150 mg, 0,49 mmol), N,N-diisopropiletilamina (300 µl, 1,72 mmol) y acetato de paladio (29 mg,  
20 0,13 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 6. El material en bruto  
obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de  
cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2).  
LRMS (m/z): 520 (M+1)+

**Intermedio 84.****(4-[(1E)-4-[5-([(2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil) silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-1H-indol-1-il]but-1-en-1-il]bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

25 Se obtuvo en forma de una espuma (185 mg, 25 %) a partir de {4-[(1E)-4-(5-formil-1H-indol-1-il)]but-1-en-1-il]bifenil-2-  
il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 83; 320 mg, 0,62 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-  
{*tert*-butil(dimetil)-silil]oxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (278 mg, 0,70 mmol) (preparada de acuerdo con la  
30 preparación 8 del documento US20060035931) y triacetoxiborohidruro sódico (449 mg, 2,12 mmol), siguiendo el  
procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 7. El material en bruto obtenido se purificó por  
35 cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2).  
LRMS (m/z): 839 (M+1)+

**Intermedio 85.****(4-{4-[5-([(2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil) silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-1H-indol-1-il]butil]bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

40 Se obtuvo en forma de una sal diacetato sólida (123 mg, 77 %) a partir de (4-[(1E)-4-[5-([(2R)-2-[(*tert*-  
butil(dimetil) silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-1H-indol-1-il]but-1-en-1-il]bifenil-2-  
45 il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 84; 160 mg, 0,19 mmol), siguiendo el procedimiento  
experimental que se describe para el Intermedio 77 y el material en bruto obtenido se usó en la etapa final sin  
purificación adicional.  
LRMS (m/z): 841 (M+1)+

**Ejemplo 15 (ejemplo de referencia).****difluorhidrato de (4-{4-[5-([(2R)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-1H-indol-1-il]butil]bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

55 Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (49 mg, 27 %) a partir de (4-{4-[5-([(2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil) silil]oxi)-  
2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-1H-indol-1-il]butil]bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-  
azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 85; 225 mg, 0,23 mmol) y trifluorhidrato de trietilamina (162 µl, 0,99 mmol),  
siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Ejemplo 1.

60 LRMS (m/z): 726 (M+1)+  
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 8,83 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,66 - 7,40 (m, 5H), 7,41 - 7,15 (m,  
4H), 7,08 (s a, 2H), 6,75 - 6,64 (m, 1H), 6,56 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,37 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H),  
4,10 (s, 2H), 3,20 (s, 2H), 2,93 (s, 2H), 2,79 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,98 (s, 2H), 1,72 (s, 4H), 1,43 (s a, 2H), 1,14 (s a,  
1H), 1,00 (s, 1H).

**Intermedio 86.**

**3-but-3-en-1-il-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-carbaldehído**

A una solución de 2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-6-carbaldehído (120 mg, 0,67 mmol) en una mezcla de acetonitrilo:tetrahidrofurano (5:2) se añadió 4-bromobut-1-eno (361 mg, 2,68 mmol), yoduro potásico (22 mg, 0,13 mmol) y carbonato potásico (185 mg, 1,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 70 °C. La mezcla se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano: éter.

LRMS (m/z): 234 (M+1)+

**Intermedio 87.****{4-[(1E)-4-(6-formil-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)but-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo en forma de una espuma (114 mg, 55 %) a partir de 3-but-3-en-1-il-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-carbaldehído (87 mg, 0,37 mmol), (4-bromobifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 5; 150 mg, 0,37 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (114 mg, 0,37 mmol), N,N-diisopropiletilamina (130 µl, 0,75 mmol) y acetato de paladio (49 mg, 0,15 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 6. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2). LRMS (m/z): 554 (M+1)+

**Intermedio 88.****(4-[(1E)-4-[6-({(2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil) siliil)oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino}metil)-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il]but-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo en forma de una espuma (168 mg, 79 %) a partir de {4-[(1E)-4-(6-formil-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)but-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 87; 114 mg, 0,21 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[(*tert*-butil(dimetil) siliil)oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (69 mg, 0,21 mmol) (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931), triacetoxiborohidruro sódico (131 mg, 0,62 mmol) y diisopropiletilamina (0,054 ml, 0,31 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 7. El material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 873 (M+1)+

**Intermedio 89.****(4-[4-[6-({(2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil) siliil)oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino}metil)-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il]butil]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo en forma de una espuma (83 mg, 23 %) a partir de (4-[(1E)-4-[6-({(2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil) siliil)oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino}metil)-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il]but-1-en-1-il]bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 88; 200 mg, 0,23 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 77. El material en bruto obtenido se usó en la etapa final sin manipulación adicional.

LRMS (m/z): 875 (M+1)+

**Ejemplo 16.****difluorhidrato de (4-[4-[6-({(2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil) siliil)oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino}metil)-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il]butil]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (8,4 mg, 11 %) a partir de (4-[4-[6-({(2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil) siliil)oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino}metil)-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il]butil]bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 89; 83 mg, 0,09 mol) y trifluorhidrato de trietilamina (42 µl, 0,26 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Ejemplo 1 y el material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna de fase inversa, eluyendo con una mezcla de metanol y agua.

LRMS (m/z): 760 (M+1)+

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,26 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 5,1 Hz, 5H), 7,29 - 7,13 (m, 4H), 7,12 (s, 1H), 6,99 (s a, 2H), 6,61 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,76 - 4,59 (m, 2H), 4,07 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 3,67 - 3,53 (m, 1H), 3,45 (s, 1H), 3,33 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,23 - 2,95 (m, 3H), 2,68 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,07-2,05 (m, 4H), 1,77 (s, 3H), 1,26 (s a, 4H), 1,25 - 1,07 (m, 2H).

**Intermedio 90.****{2-[4-(aliloxi)fenil]etil}carbamato de *tert*-butilo**

Se obtuvo en forma de un sólido (291 mg, 62 %) a partir de [2-(4-hidroxifenil)etil]carbamato de *terc*-butilo (Intermedio 20, descrito en la patente WO2009/068177 A1; 400 mg, 1,69 mmol), 3-bromoprop-1-eno (0,29 ml, 3,37 mmol) y carbonato potásico (466 mg, 3,37 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 6. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano: éter.

LRMS (m/z): 278 (M+1)+

#### Intermedio 91.

**{4-[(1E)-3-(4-{2-[(*terc*butoxicarbonil)amino]etil}fenoxi)prop-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo en forma de un sólido (105 mg, 28 %) a partir de {2-[4-(aliloxi)fenil]etil}carbamato de *terc*-butilo (Intermedio 90; 173 mg, 0,62 mmol), (4-bromobifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 5; 250 mg, 0,62 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (190 mg, 0,62 mmol), N,N-diisopropiletilamina (220 µl, 1,26 mmol) y acetato de paladio (70 mg, 0,31 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 6. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2). LRMS (m/z): 598 (M+1)+

#### Intermedio 92.

**{4-[3-(4-{2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino] etil}fenoxi)propil]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo en forma de una espuma (150 mg, 68 %) a partir de {4-[(1E)-3-(4-{2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]etil}fenoxi)prop-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 91; 220 mg, 0,37 mmol) y paladio sobre carbón (10 %; 44 mg, 0,04 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 67. El material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 600 (M+1)+

#### Intermedio 93.

**(4-{3-[4-(2-aminoetil)fenoxi]propil]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo en forma de una goma (51 mg, 41 %) a partir de {4-[3-(4-{2-[(*terc*butoxicarbonil)amino]etil}fenoxi)propil]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 92; 150 mg, 0,25 mol) y cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 1,5 ml, 6 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 58. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2). LRMS (m/z): 500 (M+1)+

#### Intermedio 94.

**{4-[3-(4-{2-[(2R)-2-[8-(benciloxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il]-2-[(*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)etil]amino]etil}fenoxi)propil]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo en forma de un sólido (20 mg, 21 %) a partir de (4-{3-[4-(2-aminoetil)fenoxi]propil]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 93; 50 mg, 0,1 mmol), 8-(benciloxi)-5-((1R)-2-bromo-1-[(*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)etil]quinolin-2(1H)-ona (documento US20040059116) (50 mg, 0,1 mmol), bicarbonato sódico (26 mg, 0,31 mmol) y yoduro sódico (23 mg, 0,15 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 13. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2).

LRMS (m/z): 908 (M+1)+

#### Intermedio 95.

**(4-{3-[4-(2-[(2R)-2-[(*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]etil}fenoxi)propil]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Una solución de {4-[3-(4-{2-[(2R)-2-[8-(benciloxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il]-2-[(*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)etil]amino]etil}fenoxi)propil]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 94; 20 mg, 0,02 mmol) en ácido acético (8 ml) se sometió una vez a un reactor de hidrogenación de flujo continuo H-Cube®. Condiciones empleadas: Presión: 20 bares, Flujo 1 ml/min, Tª 40 °C. El disolvente se retiró a presión reducida y el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (16 mg, 88 %), que se usó en etapa final sin manipulación adicional.

LRMS (m/z): 818 (M+1)+

**Ejemplo 17.**

5 **difluorhidrato de (4-{3-[4-(2-[[2R]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}etil]fenoxi]propil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (5 mg, 40 %) a partir de (4-{3-[4-(2-[[2R]-2-[[*terc*butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}etil]fenoxi]propil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 95; 16 mg, 0,05 mmol) y trifluorhidrato de trietilamina (14 µl, 0,09 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 703 (M+1)+

10 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,34 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,97 (s a, 2H), 7,38 (s a, 6H), 7,14-7,12 (m, 4H), 6,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,20 (s a, 1H), 3,98 (s a, 2H), 3,58 - 3,43 (m, 2H), 2,97 (s a, 3H), 2,84-2,70 (m, 4H), 2,62 - 2,46 (m, 2H), 2,06 (s a, 3H), 1,94 (s, 1H), 1,89 (s, 1H), 1,77 - 1,66 (m, 1H), 1,64 - 1,50 (m, 2H), 1,39 (s, 2H), 1,28 (s, 1H).

**Intermedio 96.**

20 **2-but-3-en-1-il-1,3-benzoxazol-6-carboxilato de metilo**

Se obtuvo en forma de un aceite de color pardo (1,32 g, 86 %) a partir de 4-amino-3-hidroxibenzoato de metilo (1 g, 5,98 mmol), trietilamina (0,92 ml, 6,6 mmol), 4-metilbencenosulfonato de piridina (0,45 g, 1,79 mmol), cloruro de pent-4-enoilo (0,7 ml, 6,32 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 62 y el material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 232 (M+1)+

**Intermedio 97.**

30 **(2-but-3-en-1-il-1,3-benzoxazol-6-il)metanol**

Se obtuvo en forma de un aceite de color pardo oscuro (311 mg, 47 %) a partir de 2-but-3-en-1-il-1,3-benzoxazol-6-carboxilato de metilo (646 mg, 2,79 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 63 y el material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 LRMS (m/z): 204 (M+1)+

**Intermedio 98.**

40 **2-but-3-en-1-il-1,3-benzoxazol-6-carbaldehído**

Se obtuvo en forma de un aceite de color pardo (294 mg, 86 %) a partir de (2-but-3-en-1-il-1,3-benzoxazol-6-il)metanol (311 mg, 1,53 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (746 mg, 1,76 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 64. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo:hexano.

45 LRMS (m/z): 202 (M+1)+

**Intermedio 99.**

50 **{4-[(1E)-4-(6-formil-1,3-benzoxazol-2-il)but-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo en forma de una goma de color naranja (280 mg, 68 %) a partir de 2-but-3-en-1-il-1,3-benzoxazol-6-carbaldehído (Intermedio 98; 150 mg, 0,75 mmol), (4-bromobifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 5; 300 mg, 0,75 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (227 mg, 0,75 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,26 ml, 1,49 mmol) y acetato de paladio (84 mg, 0,37 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 6. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2). LRMS (m/z): 522 (M+1)+

**Intermedio 100.**

60 **(4-[(1E)-4-[6-[[2R]-2-[[*terc*-butil(dimetil) silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil]-1,3-benzoxazol-2-il]but-1-en-1-il]bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo en forma de una goma de color amarillo/naranja (262 mg, 29 %) a partir de {4-[(1E)-4-(6-formil-1,3-benzoxazol-2-il)but-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (280 mg, 0,54 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[*terc*-butil(dimetil)-silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (212 mg, 0,54 mmol) (preparada de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931) y triacetoxiborohidruro sódico (341 mg, 1,61 mmol),

65

siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 7. El material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 841 (M+1)+

#### 5 Intermedio 101.

##### **(4-{4-[6-({(2R)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-1,3-benzoxazol-2-il]butil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

10 Se obtuvo en forma de una goma (50 mg, 96 %) a partir de (4-{{(1E)-4-[6-({(2R)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-1,3-benzoxazol-2-il]but-1-en-1-il}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 100; 132 mg, 0,08 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 77 y el material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 843 (M+1)+

15

#### Ejemplo 18.

##### **(4-{4-[6-({(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-1,3-benzoxazol-2-il]butil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

20

Se obtuvo en forma de un sólido (3 mg, 4 %) a partir de (4-{{4-[6-({(2R)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-1,3-benzoxazol-2-il]butil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 101; 160 mg, 0,09 mmol) y trifluorhidrato de trietilamina (14 µl, 0,09 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Ejemplo 1. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2).

25

LRMS (m/z): 728 (M+1)+

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,26 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,52 - 7,27 (m, 6H), 7,18-7,05 (m, 5H), 6,99 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,37 - 5,25 (m, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,64 - 3,50 (m, 1H), 3,25 - 2,95 (m, 4H), 2,77 (dd, J = 25,9, 18,3 Hz, 3H), 2,15 (s, 1H), 1,95-1,9 (m, 5H), 1,80 (s a, 4H), 1,31 (s a, 4H), 1,22 - 1,07 (m, 2H).

30

#### Intermedio 102.

##### **1H-1,2,3-benzotriazol-5-carboxilato de etilo**

35 A una solución de ácido 1H-benzo[d][1.2.3]triazol-5-carboxílico (5 g, 0,03 mol) en etanol (60 ml) se añadió ácido sulfúrico (7,35 ml, 0,13 mol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 8 horas. El disolvente se retiró y el material en bruto se basificó hasta pH 7-8, después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5 g, 85 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

40

LRMS (m/z): 192 (M+1)+

#### Intermedio 103.

##### **2-but-3-en-1-il-2H-1,2,3-benzotriazol-5-carboxilato de etilo**

45

Se obtuvo en forma de una espuma (2,5 g, 39 %) a partir de 1H-1,2,3-benzotriazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 102; 5 g, 0,026 mol), 4-bromobut-1-eno (3,19 ml, 0,031 mol) y carbonato potásico (7,23 g, 0,052 mol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 51. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano:éter.

50

LRMS (m/z): 246 (M+1)+

#### Intermedio 104.

##### **(2-but-3-en-1-il-2H-1,2,3-benzotriazol-5-il)metanol**

55

Se obtuvo en forma de un aceite (1,5 g, 90 %) a partir de 2-but-3-en-1-il-2H-1,2,3-benzotriazol-5-carboxilato de etilo (Intermedio 103; 2 g, 0,008 mol) e hidruro de litio y aluminio (370 mg, 0,009 mol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 63 y el material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

60

LRMS (m/z): 204 (M+1)+

#### Intermedio 105.

##### **2-but-3-en-1-il-2H-1,2,3-benzotriazol-5-carbaldehído**

65

Se obtuvo en forma de un aceite (300 mg, 32 %) a partir de (2-but-3-en-1-il-2H-1,2,3-benzotriazol-5-il)metanol

(Intermedio 104; 750 mg, 3,69 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (1,72 g, 4,06 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 64 y el material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 202 (M+1)+

5

#### Intermedio 106.

#### **{4-[(1E)-4-(5-formil-2H-1,2,3-benzotriazol-2-il)but-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

10

Se obtuvo en forma de un sólido (345 mg, 76 %) a partir de 2-but-3-en-1-il-2H-1,2,3-benzotriazol-5-carbaldehído (Intermedio 105; 219 mg, 1,09 mmol), (4-bromobifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 5; 350 mg, 0,87 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (265 mg, 0,87 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,304 ml, 1,74 mmol) y acetato de paladio (144 mg, 0,44 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 6. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2).

15

LRMS (m/z): 522 (M+1)+

#### Intermedio 107.

20

#### **(4-[(1E)-4-[5-([(2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil) silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2H-1,2,3-benzotriazol-2-il]but-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

25

Se obtuvo en forma de un sólido (244 mg, 44 %) a partir de {4-[(1E)-4-(5-formil-2H-1,2,3-benzotriazol-2-il)but-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 106; 345 mg, 0,66 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[(*tert*-butil(dimetil)-silil]oxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (221 mg, 0,66 mmol) (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931), triacetoxiborohidruo sódico (420 mg, 1,98 mmol) e isopropil etilendiamina (173 µl, 1,74 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 7. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2). LRMS (m/z): 841 (M+1)+

30

#### Intermedio 108.

35

#### **(4-[4-[5-([(2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil) silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2H-1,2,3-benzotriazol-2-il]butil]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

40

Se obtuvo como una sal diacetato (239 mg, 84 %) a partir de (4-[(1E)-4-[5-([(2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil) silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2H-1,2,3-benzotriazol-2-il]but-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 107; 240 mg, 0,29 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 77. El material en bruto obtenido se usó en la etapa final sin purificación adicional. LRMS (m/z): 843 (M+1)+

#### Ejemplo 19 (ejemplo de referencia).

45

#### **(4-[4-[5-([(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2H-1,2,3-benzotriazol-2-il]butil]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

50

Se obtuvo en forma de un sólido (60 mg, 26 %) a partir de (4-[4-[5-([(2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil) silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2H-1,2,3-benzotriazol-2-il]butil]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 108; 242 mg, 0,29 mmol) y trifluorhidrato de trietilamina (230 µl, 1,44 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Ejemplo 1. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2). LRMS (m/z): 728 (M+1)+

55

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 8,56 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,41 -7,23 (m, 6H), 7,16 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 7,07 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 5,04 (dd, *J* = 7,8, 4,4 Hz, 1H), 4,73 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,44 (s, 1H), 3,85 (s, 2H), 2,97 (d, *J* = 14,6 Hz, 3H), 2,65 - 2,63 (m, 8H), 2,30 (s, 1H), 2,08 - 1,97 (m, 2H), 1,73 (s, 1H), 1,61 - 1,51 (m, 2H), 1,39 (s, 1H), 1,28 - 1,13 (m, 1H).

60

#### Intermedio 109.

#### **{4-[4-(6-formil-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)butil]bifenil-2-il}carbamato de trans-4-*tert*-butilaminociclohexilo**

65

Se obtuvo en forma de un sólido (233 mg, 60 %) a partir de 3-but-3-en-1-il-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-carbaldehído (Intermedio 38; 150 mg, 0,69 mmol), (4-bromobifenil-2-il)carbamato de trans-4-bencil-aminociclohexilo (Intermedio 43; 300 mg, 0,57 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (174 mg, 0,57 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,199 ml,



1,15 mmol) y acetato de paladio (95 mg, 0,29 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 6. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano:éter.

LRMS (m/z): 662 (M+1)+

5

#### Intermedio 110.

#### (4-((1E)-4-[6-(((2R)-2-[[*tert*-butil(dimetil) silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]but-1-en-1-il]bifenil-2-il)carbamato de trans-4-*tert*-butilaminociclohexilo

10

Se obtuvo en forma de un aceite (50 mg, 69 %) a partir de {4-[4-(6-formil-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)butil]bifenil-2-il}carbamato de trans-4-*tert*-butilaminociclohexilo (Intermedio 109; 358 mg, 0,54 mol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[*tert*-butil(dimetil)-silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (163 mg, 0,49 mmol) (preparada de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931) y triacetoxiborohidruro sódico (575 mg, 2,71 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 7. El material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15

LRMS (m/z): 979 (M+1)+

#### Intermedio 111.

20

#### (4-{4-[6-(((2R)-2-[[*tert*-butil(dimetil) silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]butil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo

25

Se obtuvo en forma de una espuma (130 mg, 92 %) a partir de (4-((1E)-4-[6-(((2R)-2-[[*tert*-butil(dimetil) silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]but-1-en-1-il]bifenil-2-il)carbamato de trans-4-*tert*-butilaminociclohexilo (Intermedio 110; 140 mg, 0,14 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 77 y el material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LRMS (m/z): 847 (M+1)+

30

#### Ejemplo 20.

#### difluorhidrato de (4-{4-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]butil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo

35

Se obtuvo en forma de un sólido (21 mg, 35 %) a partir de (4-{4-[6-(((2R)-2-[[*tert*-butil(dimetil) silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]butil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo (Intermedio 111; 70 mg, 0,08 mmol) y trifluorhidrato de trietilamina (230 µl, 1,44 mmol) siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 732 (M+1)+

40

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 8,55 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 7,46 - 7,26 (m, 6H), 7,13-7,09 (m, 5H), 6,87 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 2,82 (s, 1H), 2,63 (s a, 4H), 2,08 (s a, 3H), 1,85-1,7 (m, 4H), 1,60 (s, 2H), 1,26 (s, 3H).

#### Intermedio 112.

45

#### (5-bromobifenil-2-il)amina

A una solución de bifenil-2-amina (2,5 g, 0,015 mol) en dimetilformamida (5 ml) se añadió, a 0 °C, una solución de N-bromosuccinimida (3,16 g, 0,018 mol) en dimetilformamida (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se vertió agua en la mezcla y el material en bruto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano:éter, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (2,6 g, 71 %).

50

LRMS (m/z): 249 (M+1)+

55

#### Intermedio 113.

#### 5-bromo-2-isocianatobifenilo

60

Se obtuvo como una solución en tolueno (550 mg, 98 %) a partir de (5-bromobifenil-2-il)amina (Intermedio 112; 500 mg, 2,02 mmol), trifosgeno (239 mg, 0,81 mmol) y trietilamina (0,56 ml, 4,04 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 4.

LRMS (m/z): 289 (M+16)+; (alícuota en MeOH y detección de éster metílico).

65

#### Intermedio 114.

**(5-bromobifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo en forma de un sólido (1,29 g, 37 %) a partir de 5-bromo-2-isocianatobifenilo (Intermedio 113; 1,88 g, 6,8 mmol) y sodio (R)-quinuclidin-3-ol (1 g, 6,7 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 5 y el material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.  
LRMS (m/z): 402; 403 (M+1/M+2)+

**Intermedio 115.****10 {5-[(1E)-4-(4-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil}fenoxi)but-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo en forma de una espuma (1,29 g, 50 %) a partir de (5-bromobifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 114; 450 mg, 1,12 mmol), {2-[4-(but-3-en-1-ilo)fenil]etil}carbamato de *tert*-butilo (Intermedio 9; 326 mg, 1,12 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (341 mg, 1,12 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,39 ml, 2,23 mmol) y acetato de paladio (125 mg, 0,56 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 6. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2). LRMS (m/z): 612 (M+1)+

**20 Intermedio 116.****(5-[(1E)-4-(4-(2-aminoetil)fenoxi)but-1-en-1-il]bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo como un sólido (120 mg, 65 %) a partir de {5-[(1E)-4-(4-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil}fenoxi)but-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 115; 130 mg, 0,21 mmol) y cloruro de hidrógeno (2 M en éter dietílico, 1,59 ml), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 58 y el material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.  
LRMS (m/z): 512 (M+1)+

**30 Intermedio 117.****35 {5-[(1E)-4-(4-{2-[(2R)-2-[8-(benciloxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il]-2-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)etil]amino]etil}fenoxi)but-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo como un sólido (92 mg, 7 %) a partir de {5-[(1E)-4-(4-(2-aminoetil)fenoxi)but-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 116; 120 mg, 0,23 mmol), 8-(benciloxi)-5-[(1R)-2-bromo-1-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)etil]quinolin-2(1H)-ona (US20040059116) (66 mg, 0,14 mmol), bicarbonato sódico (69 mg, 0,82 mmol) y yoduro sódico (61 mg, 0,41 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 13. El material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.  
LRMS (m/z): 920 (M+1)+

**Intermedio 118.****45 (5-{4-[4-(2-[(2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]etil}fenoxi)butil]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo en forma de un sólido (46 mg, 68 %) a partir de {5-[(1E)-4-(4-{2-[(2R)-2-[8-(benciloxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il]-2-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)etil]amino]etil}fenoxi)but-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 117; 71 mg, 0,08 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 77 y el material en bruto obtenido se usó en la etapa final sin manipulación adicional.  
LRMS (m/z): 832 (M+1)+

**Ejemplo 21.****55 difluorhidrato de (5-{4-[4-(2-[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]etil}fenoxi)butil]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo en forma de un sólido (25 mg, 68 %) a partir de {5-[(1E)-4-(4-{2-[(2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]etil}fenoxi)butil]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 118; 46 mg, 68 %) y trifluorhidrato de trietilamina (39 µl, 0,24 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Ejemplo 1.  
LRMS (m/z): 717 (M+1)+

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 8,67 (s, 1H), 8,18 (s a, 1H), 7,38 (s, 5H), 7,29 - 7,12 (m, 3H), 7,07 (s a, 2H), 6,93 (s a, 1H), 6,82 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,50 (s a, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,94 (s a, 2H), 3,03 (s a, 2H), 2,84 (s a, 4H), 2,67 (s, 4H), 2,08 (s a, 2H), 1,76 -1,6 (m, 4H), 1,57 (s, 1H), 1,46 (s a, 2H), 1,29 (s a, 2H), 1,02 (s a, 2H).

**Intermedio 119.**

5 **{5-[(1E)-4-(6-formil-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)but-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

10 Se obtuvo en forma de una espuma (480 mg, 53 %) a partir de (5-bromobifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 114; 554 mg, 1,38 mmol), 3-but-3-en-1-il-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-carbaldehído (Intermedio 38; 300 mg, 1,38 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (336 mg, 1,1 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,48 ml, 2,76 mmol) y acetato de paladio (124 mg, 0,37 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 6. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2).  
LRMS (m/z): 538 (M+1)+

**Intermedio 120.**

15 **(5-[(1E)-4-[6-(((2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil) silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]but-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

20 Se obtuvo como un sólido (316 mg, 51 %) a partir de {5-[(1E)-4-(6-formil-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)but-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 119; 170 mg, 0,43 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[*terc*-butil(dimetil)-silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (321 mg, 0,54 mmol) (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931) y triacetoxiborohidruro sódico (274 mg, 1,29 mmol) siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 7. El material en bruto obtenido se usó en la siguiente  
25 etapa sin purificación adicional. LRMS (m/z): 979 (M+1)+

**Intermedio 121.**

30 **(5-{4-[6-(((2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]butil}bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

35 Se obtuvo en forma de un sólido (138 mg, 39 %) a partir de (5-[(1E)-4-[6-(((2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]but-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 120; 316 mg, 0,37 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 67. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2).  
LRMS (m/z): 859 (M+1)+

**Ejemplo 22.**

40 **(5-{4-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]butil}bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

45 Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (28 mg, 42 %) a partir de (5-{4-[6-(((2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]butil}bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 121; 77 mg, 0,09 mmol) y trifluorhidrato de trietilamina (73  $\mu$ l, 0,45 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Ejemplo 1. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2).

50 LRMS (m/z): 744 (M+1)+

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,28 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,41-7,30 (m, 5H), 7,24 (s a, 2H), 7,15-7,05 (m, 5H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,66 - 4,56 (m, 1H), 3,88 (s a, 2H), 3,82 (s a, 2H), 3,22 (s a, 2H), 3,06 (s a, 2H), 2,99 (s, 1H), 2,92 - 2,64 (m, 3H), 1,96 - 1,63 (m, 3H), 1,57 (s, 1H), 1,40 (s, 1H), 1,37 - 1,22 (m, 3H), 1,15 (s a, 2H), 0,89 (s, 1H).

**Intermedio 122.****4-(2-aminobifenil-4-il)butanoato de etilo**

60 A una solución de (4-bromobifenil-2-il)amina (Intermedio 3; 941 mg, 3,79 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió acetato de paladio (9 mg, 0,04 mmol) y 2-diciclohexilamino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (31 mg, 0,08 mmol). Después, se añadió gota a gota bromuro de (4-etoxi-4-oxobutil)cinc (II) (9,1 ml, 4,55 mmol) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió éter etílico en la mezcla y los extractos orgánicos se extrajeron con hexano. La capa orgánica se lavó con agua, se secó, se filtró y el disolvente se  
65 retiró a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (1,04 g, 97 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 284 (M+1)+

**Intermedio 123.**

5 **4-(2-((((trans)-4-(((benciloxi)carbonil)amino)ciclohexil)oxi)carbonil) amino)-[1,1'-bifenil]-4-il)butanoato de etilo**

10 A una solución de trifosgeno (0,4 g, 1,35 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió gota a gota, a 0 °C, una solución de 4-(2-aminobifenil-4-il)butanoato de etilo (Intermedio 122; 1,04 g, 3,67 mmol), una vez finalizó la adición se añadió trietilamina (1,02 ml, 7,32 mmol). La mezcla se agitó 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró parcialmente a presión reducida sin calentamiento y se añadió hexano para precipitar las sales, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El isocianato correspondiente se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml) y se añadió en una solución de (trans-4-hidroxiciclohexil)carbamato de bencilo (Intermedio 42; 0,96 g, 3,85 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla se agitó durante 24 horas a 70 °C. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano:éter, dando el compuesto del título en forma de un sólido (1,39 g, 68 %).

15 LRMS (m/z): 559 (M+1)+

**Intermedio 124.**

20 **ácido 4-(2-((((trans)-4-(((benciloxi)carbonil)amino)ciclohexil)oxi)carbonil)amino)-[1,1'-bifenil]-4-il)butanoico**

25 A una solución de 4-(2-((((trans)-4-(((benciloxi)carbonil)amino)ciclohexil)oxi) carbonil)amino)-[1,1'-bifenil]-4-il)butanoato de etilo (Intermedio 123; 394 mg, 0,71 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió hidróxido sódico (2 M, 2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto obtenido se diluyó con agua y se acidificó con cloruro de hidrógeno 2 N hasta pH 2-3. Después, el material en bruto se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se secó, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (370 mg, 90 %).

30 LRMS (m/z): 531 (M+1)+

30 **Intermedio 125.**

**(4-(4-((4-formilfenil)amino)-4-oxobutil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de trans-4-(((benciloxi)carbonil)amino)ciclohexilo**

35 A una solución de ácido 4-(2-((((trans)-4-(((benciloxi)carbonil)amino)ciclohexil)oxi) carbonil)amino)-[1,1'-bifenil]-4-il)butanoico (Intermedio 124; 378 mg, 0,32 mmol) se añadió 4-aminobenzaldehído (80 mg, 0,66 mmol) y diisopropiletildiamina (0,32 ml, 1,86 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió HATU (306 mg, 0,80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se repartió entre cloroformo y agua, la capa orgánica se lavó varias veces con agua, se secó, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano:éter, dando el compuesto del título en forma de un sólido (198 mg, 50 %). LRMS (m/z): 634 (M+1)+

40

**Intermedio 126.**

45 **(4-(4-(((R)-2-((tercbutildimetilsilil)oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)fenil)amino)-4-oxobutil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de trans-4-(((benciloxi)carbonil)amino)ciclohexilo**

50 Se obtuvo como un sólido (250 mg, 98 %) a partir de (4-(4-((4-formilfenil)amino)-4-oxobutil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de trans-4-(((benciloxi)carbonil)amino)ciclohexilo (Intermedio 125; 198 mg, 0,31 mmol), acetato de 5-(((1R)-2-amino-1-((terc-butil(dimetil)-silil)oxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (105 mg, 0,27 mmol) (preparada de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931) y triacetoxiborohidruo sódico (199 mg, 0,92 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 7. El material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LRMS (m/z): 953 (M+1)+

55

**Intermedio 127.**

60 **[4-(4-[[4-(((2R)-2-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]fenil]amino)-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo**

65 Se obtuvo como un sólido (338 mg, 88 %) a partir de (4-(4-(((R)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)fenil)amino)-4-oxobutil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de trans-4-(((benciloxi)carbonil)amino)ciclohexilo (Intermedio 126; 418 mg, 0,44 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 77 y el material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 819 (M+1)+

### Ejemplo 23.

5 **difluorhidrato de [4-(4-{[4-((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]fenil]amino}-4-oxobutil)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo**

Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (140 mg, 56 %) a partir de [4-(4-{[4-((2R)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]fenil]amino}-4-oxobutil)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo (Intermedio 127; 338 mg, 0,34 mmol) y trifluorhidrato de trietilamina (276 µl, 1,69 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 704 (M+1)+

10 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 8,55 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,45 - 7,26 (m, 5H), 7,27 - 7,10 (m, 5H), 7,03 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,44 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 5,02 (s a, 1H), 4,68 - 4,53 (m, 2H), 4,4-4,3 (m, 4H), 3,68 (s, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,59 (s a, 4H), 2,34 (s, 6H), 1,87 (s a, 4H), 1,80 (s a, 4H), 1,20-1,1 (m, 4H).

### Intermedio 128.

#### 2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-carbonitrilo

20 Una mezcla de 5-bromobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (1 g, 4,67 mmol) y cianuro de cobre (I) (0,71 g, 7,93 mmol) en 3 ml de DMF se calentó a 150 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 22 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió una solución de 1,55 g (31,6 mmol) de cianuro sódico en 32 ml de agua, seguido de 1 h de agitación. El sistema se extrajo concienzudamente con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó y se concentró al vacío para proporcionar 1,04 de la mezcla en bruto, que se llevó hacia adelante sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 161 (M+1)+

### Intermedio 129.

30 **2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-carbaldehído**

Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (1,05 g, 82 %) a partir de 2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-carbonitrilo (Intermedio 128; 1,09 g, 6,81 mmol) y níquel-aluminio (121,9 mg, 1,42 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 2. El material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin manipulación adicional.

LRMS (m/z): 164 (M+1)+

### Intermedio 130.

40 **3-alil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-carbaldehído**

Se obtuvo en forma de un aceite (580 mg, 39 %) a partir de 2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-carbaldehído (Intermedio 129; 1,19 g, 0,007 mol), carbonato potásico (2,02 g, 0,014 mmol), yoduro potásico (240 mg, 1,46 mmol) y 3-bromoprop-1-eno (1,98 ml, 0,022 mol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 129. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano:éter.

LRMS (m/z): 204 (M+1)+

### Intermedio 131.

50 **{4-[(1E)-3-(5-formil-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)prop-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo en forma de un sólido (542 mg, 90 %) a partir de 3-alil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-carbaldehído (Intermedio 130; 200 mg, 0,98 mmol), (4-bromobifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 5; 400 mg, 1 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (303 mg, 1 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,347 ml, 1,99 mmol) y acetato de paladio (165 mg, 0,5 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 6. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2).

LRMS (m/z): 553 (M+1)+

### Intermedio 132.

65 **(4-[(1E)-3-[5-((2R)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]prop-1-en-1-il]bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo en forma de una espuma (750 mg, 94 %) a partir de {4-[(1E)-3-(5-formil-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)prop-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 131; 552 mg, 1,05 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (374 mg, 0,95 mmol) (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931) y triacetoxiborohidruro sódico (670 mg, 3,16 mmol) siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 7. El material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LRMS (m/z): 843 (M+1)+

#### Intermedio 133.

**(4-{3-[5-(((2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]propil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo en forma de una espuma (28 mg, 14 %) a partir de (4-[(1E)-3-[5-(((2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]prop-1-en-1-il]bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 132; 200 mg, 0,24 mmol) y paladio sobre carbón (10 %, 20 mg), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 67. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2).

LRMS (m/z): 845 (M+1)+

#### Ejemplo 24.

**difluorhidrato de (4-{3-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]propil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo en forma de un sólido (20 mg, 92 %) a partir de (4-{3-[5-(((2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]propil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 133; 28 mg, 0,03 mmol) y trifluorhidrato de trietilamina (30 µl, 0,18 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 730 (M+1)+

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,27 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,47 - 7,26 (m, 6H), 7,23 - 7,03 (m, 6H), 6,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 2,99 (s, 1H), 2,97 - 2,77 (m, 3H), 2,75 (s, 2H), 2,16 (s, 2H), 2,00 (s, 1H), 1,84 (s a, 3H), 1,58 (s a, 3H), 1,28 (s, 1H), 1,15 (s a, 2H).

#### Intermedio 134.

**(4-[(1E)-4-[6-(((2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-8-il)etil]amino)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]but-1-en-1-il]bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo (256 mg, 67 %) a partir de 8-[(R)-2-amino-1-(*terc*-butil(dimetil)silil)oxi]-etil-5-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (preparación descrita en el intermedio 65 del documento WO2008149110; 123 mg, 0,36 mmol), {4-[(1E)-4-(6-formil-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)but-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 39; 210 mg, 0,33 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (231 mg, 1,09 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 7. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2).

LRMS (m/z): 861 (M+1)+

#### Intermedio 135.

**(4-{4-[6-(((2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-8-il)etil]amino)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]butil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (218 mg, 60 %) a partir de (4-[(1E)-4-[6-(((2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-8-il)etil]amino)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]but-1-en-1-il]bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 134; 256 mg, 0,3 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 77 y el material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 863 (M+1)+

#### Ejemplo 25.

**difluorhidrato de (4-{4-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-8-il)etil]amino)metil)-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]butil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

**ilo**

Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (64 mg, 48 %) a partir de (4-{4-[6-(((2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-8-il)etil]amino)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]butil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 135; 218 mg, 0,18 mmol) y trifluorhidrato de trietilamina (30 µl, 0,18 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Ejemplo 1. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna de fase inversa usando como eluyentes acetonitrilo y metanol.

LRMS (m/z): 745 (M+1)+

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 9,96 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,48 - 7,16 (m, 10H), 7,12 (s a, 1H), 6,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,98 - 4,91 (m, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,86 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,18 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 2,88 - 2,69 (m, 4H), 2,63 (s a, 2H), 1,90 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 1,74 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 1,62 (d, J = 6,1 Hz, 4H), 1,40 (s, 2H).

**Intermedio 136.**

**(4-((E)-3-(5-formil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)prop-1-enil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de trans-4-(((benciloxi)carbonil)amino)ciclohexilo**

Se obtuvo en forma de una espuma (250 mg, 81 %) a partir de 3-alil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-carbaldehído (Intermedio 130; 100 mg, 0,49 mmol), (4-bromobifenil-2-il)carbamato de trans-4-bencilaminociclohexilo (Intermedio 43; 250 mg, 0,48 mmol), tri-*o*-toliilfosfina (150 mg, 0,49 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,166 ml, 0,95 mmol) y acetato de paladio (82 mg, 0,25 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 6. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano:éter:etanol.

LRMS (m/z): 646 (M+1)+

**Intermedio 137.**

**(4-((E)-3-(5-(((R)-2-((*terc*butildimetilsilil)oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)prop-1-enil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de trans-4-(((benciloxi)carbonil)amino)ciclohexilo**

Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (331 mg, 89 %) a partir de (4-((E)-3-(5-formil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)prop-1-enil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de trans-4-(((benciloxi)carbonil)amino)ciclohexilo (Intermedio 136; 250 mg, 0,39 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[*terc*-butil(dimetil)-silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (160 mg, 0,41 mmol) (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931) y triacetoxiborohidruro sódico (250 mg, 1,118 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 7. El material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 965 (M+1)+

**Intermedio 138.**

**(4-{3-[5-(((2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]propil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo**

Se obtuvo en forma de una espuma (128 mg, 45 %) a partir de (4-((E)-3-(5-(((R)-2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)prop-1-enil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de trans-4-(((benciloxi)carbonil)amino)ciclohexilo (Intermedio 137; 331 mg, 0,34 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 77. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano:éter:etanol.

LRMS (m/z): 833 (M+1)+

**Ejemplo 26.**

**difluorhidrato de (4-{3-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]propil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo**

Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (100 mg, 90 %) a partir de (4-{3-[5-(((2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]propil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo (Intermedio 138; 128 mg, 0,15 mmol) y trifluorhidrato de trietilamina (125 µl, 0,77 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 718 (M+1)+

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 8,57 (s, 1H), 8,12 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,45 - 7,28 (m, 2H), 7,28 - 6,99 (m, 6H), 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,85 (s, 1H), 3,77 (s a, 2H), 2,7-2,65 (m, 4H), 2,44 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,27 (s a, 2H), 2,01 (s a, 1H), 1,80 (s a, 3H), 1,23 (s a, 2H).

**Intermedio 139.****1-but-3-en-1-il-1H-indolo-5-carbaldehído**

5 Se obtuvo en forma de un aceite (510 mg, 59 %) a partir de 1H-indolo-5-carbaldehído (500 mg, 3,44 mmol), 4-bromobut-1-eno (0,524 ml, 5,16 mmol) e hidruro sódico (60 %, 124 mg, 5,17 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 33. El material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 200 (M+1)+

10

**Intermedio 140.****(4-((E)-4-(5-formil-1H-indol-1-il)but-1-enil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de trans-4-(((benciloxi)carbonil)amino)ciclohexilo**

15

Se obtuvo en forma de una espuma (232 mg, 51 %) a partir de 1-but-3-en-1-il-1H-indolo-5-carbaldehído (Intermedio 139; 159 mg, 0,8 mmol), (4-bromobifenil-2-il)carbamato de trans-4-bencilaminociclohexilo (Intermedio 43; 350 mg, 0,67 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (203 mg, 0,67 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,233 ml, 1,34 mmol) y acetato de paladio (110 mg, 0,33 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 6. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano:éter:etanol.

LRMS (m/z): 646 (M+1)+

20

**Intermedio 141.**

25

**(4-((E)-4-(5-(((R)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-1H-indol-1-il)but-1-enil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de trans-4-(((benciloxi)carbonil)amino)ciclohexilo**

Se obtuvo en forma de un sólido (173 mg, 50 %) a partir de (4-((E)-4-(5-formil-1H-indol-1-il)but-1-enil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de trans-4-(((benciloxi)carbonil)amino)ciclohexilo (Intermedio 140; 232 mg, 0,36 mmol), acetato de 5-(((1R)-2-amino-1-{{*terc*-butil(dimetil)-silil}oxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (121 mg, 0,36 mmol) (preparada de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931) y triacetoxiborohidruro sódico (383 mg, 1,81 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 7. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano:éter:etanol.

30

35

LRMS (m/z): 961 (M+1)+

**Intermedio 142.****(4-{4-[5-(((2R)-2-{{*terc*-butil(dimetil)silil}oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-1H-indol-1-il]butil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo**

40

Se obtuvo como un sólido (120 mg, 77 %) a partir de (4-((E)-4-(5-(((R)-2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-1H-indol-1-il)but-1-enil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de trans-4-(((benciloxi)carbonil)amino)ciclohexilo (Intermedio 141; 170 mg, 0,18 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 77 y el material en bruto obtenido se usó en la etapa final sin purificación adicional.

45

LRMS (m/z): 829 (M+1)+

**Ejemplo 27 (ejemplo de referencia).****(4-{4-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-1H-indol-1-il]butil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo**

50

Se obtuvo en forma de un sólido (42 mg, 41 %) a partir de (4-{4-[5-(((2R)-2-{{*terc*-butil(dimetil)silil}oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-1H-indol-1-il]butil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo (Intermedio 142; 120 mg, 0,14 mmol) y trifluorhidrato de trietilamina (116 µl, 0,72 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Ejemplo 1. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2).

55

LRMS (m/z): 714 (M+1)+

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 8,06 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,45-7,3 (m, 7H), 7,17 (s a, 3H), 7,06 (s a, 3H), 6,86 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,21-4,1 (m, 4H), 3,78 (s a, H), 3,17 (s a, 2H), 2,76 - 2,54 (m, 3H), 1,88 - 1,66 (m, 4H), 1,53 (s, 2H), 1,39 - 1,10 (m, 3H).

60

**Intermedio 143.****3-but-3-en-1-il-6-[(E)-2-metoxivinil]-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona**

65



A una solución de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (5 g, 0,014 mol) en tetrahidrofurano anhidro (25 ml) se añadió gota a gota, 0 °C, una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en tolueno, 15 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos y después se añadió una solución de 3-but-3-en-1-il-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-carbaldehído (Intermedio 38; 1,26 gm 0,005 mol) en tetrahidrofurano anhidro (25 ml) en la mezcla y se dejó en agitación durante 30 minutos a 0 °C y 20 horas a temperatura ambiente. Se vertió una solución saturada de cloruro de amonio en la mezcla y los extractos orgánicos se extrajeron con acetato de etilo, se secaron, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano:éter, dando el compuesto del título en forma de un sólido (0,68 g, 48 %).

LRMS (m/z): 246 (M+1)+

#### Intermedio 144.

#### (4-((1E)-4-[6-((E)-2-metoxivinil)-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]but-1-en-1-il)bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

Se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo (557 mg, 66 %) a partir de 3-but-3-en-1-il-6-((E)-2-metoxivinil)-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (Intermedio 143; 367 mg, 1,5 mmol), (4-bromobifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 5; 600 mg, 1,5 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (364 mg, 1,2 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,521 ml, 2,99 mmol) y acetato de paladio (134 mg, 0,4 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 6. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2).

LRMS (m/z): 566 (M+1)+

#### Intermedio 145.

#### (4-((1E)-4-[2-oxo-6-(2-oxoetil)-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]but-1-en-1-il)bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

A una solución de (4-((1E)-4-[6-((E)-2-metoxivinil)-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]but-1-en-1-il)bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 144; 100 mg, 0,18 mmol) en dioxano (1 ml) se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 0,11 ml, 0,44 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos y después se vertió en la mezcla una solución saturada fría de bicarbonato y los extractos orgánicos se extrajeron con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato al 4 %, se secó, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. Se obtuvo el compuesto del título (85 mg, 81 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 568/584 (M+16/M+32)+

#### Intermedio 146.

#### (4-((1E)-4-[6-(2-((2R)-2-((terc-butil(dimetil) silil)oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]but-1-en-1-il)bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

A una solución de (4-((1E)-4-[2-oxo-6-(2-oxoetil)-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]but-1-en-1-il)bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 145; 85 mg, 0,14 mmol) en diclorometano (4 ml) se añadió acetato de 5-((1R)-2-amino-1-((terc-butil(dimetil) silil)oxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (55 mg, 0,14 mmol) (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931) y se añadió metanol hasta la disolución completa de la mezcla, después se añadió cianoborohidruro sódico (0,4 mmol). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto obtenido se trató con cloroformo, dando una espuma como el compuesto del título (102 mg, 45 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 871 (M+1)+

#### Intermedio 147.

#### (4-[4-[6-(2-((2R)-2-((terc-butil(dimetil) silil)oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]butil]bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

Se obtuvo como una mezcla en bruto (76 mg) que se recogió en la etapa final sin purificación, a partir de (4-((1E)-4-[6-(2-((2R)-2-((terc-butil(dimetil) silil)oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]but-1-en-1-il)bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (56 mg, 0,04 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 77.

LRMS (m/z): 873 (M+1)+

#### Ejemplo 28.

#### difluorhidrato de (4-[4-[6-(2-((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]butil]bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (33 mg, 21 %) a partir de (4-{4-[6-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)etil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]butil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 147; 400 mg, 0,2 mmol) y trifluorhidrato de trietilamina (116 µl, 0,72 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Ejemplo 1. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna de fase inversa usando como eluyentes acetonitrilo y metanol.

LRMS (m/z): 758 (M+1)+

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 8,64 (s, 1H), 8,16 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,45 - 7,27 (m, 4H), 7,20 (s a, 3H), 7,18-7,0 (m, 3H), 6,92 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,49 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,01 (s a, 1H), 4,45 (s a, 1H), 3,84 (s a, 2H), 3,04 - 2,91 (m, 2H), 2,73 (s a, 2H), 2,63 (s a, 2H), 2,57 (s a, 1H), 2,44 (s a, 2H), 1,76 (s a, 3H), 1,61 (s a, 3H), 1,4-1,3 (m, 4H), 1,31 - 1,24 (m, 4H).

#### Intermedio 148.

#### 15 2-oxo-3-pent-4-en-1-il-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-carbaldehído

Se obtuvo en forma de un sólido (460 mg, 65 %) a partir de 2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-carbaldehído (500 mg, 3,07 mmol), 5-bromopent-1-eno (2,28 g, 0,015 mol) y carbonato potásico (423 mg, 3,07 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 9. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano: éter.

LRMS (m/z): 232 (M+1)+

#### Intermedio 149.

#### 25 (4-((E)-5-(6-formil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)pent-1-enil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de trans-4-(((benciloxi)carbonil)amino)ciclohexilo

Se obtuvo en forma de un sólido (221 mg, 49 %) a partir de 2-oxo-3-pent-4-en-1-il-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-carbaldehído (Intermedio 148; 170 mg, 0,74 mmol), (4-bromobifenil-2-il)carbamato de trans-4-bencilaminociclohexilo (Intermedio 43; 350 mg, 0,67 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (203 mg, 0,67 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,233 ml, 1,34 mmol) y acetato de paladio (75 mg, 0,33 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 6. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano: éter: etanol. LRMS (m/z): 674 (M+1)+

#### 35 Intermedio 150.

#### 40 (4-((E)-5-(6-(((R)-2-((*tert*butildimetilsilil)oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)pent-1-enil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de trans-4-(((benciloxi)carbonil)amino)ciclohexilo

Se obtuvo en forma de una espuma (147 mg, 45 %) a partir de (4-((E)-5-(6-formil-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)pent-1-enil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de trans-4-(((benciloxi)carbonil)amino)ciclohexilo (Intermedio 146; 221 mg, 0,33 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[*tert*-butil(dimetil)-silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (110 mg, 0,33 mmol) (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931) y triacetoxiborohidruro sódico (347 mg, 1,64 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 7. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano:éter:etanol.

LRMS (m/z): 993 (M+1)+

#### 50 Intermedio 151.

#### (4-{5-[6-(((2R)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]pentil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo

Se obtuvo en forma de una espuma (51 mg, 42 %) a partir de (4-((E)-5-(6-(((R)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)pent-1-enil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de trans-4-(((benciloxi)carbonil)amino)ciclohexilo (Intermedio 150; 140 mg, 0,14 mmol) en metanol, siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 77 y el material en bruto obtenido se usó en la etapa final sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 861 (M+1)+

#### Ejemplo 29.

#### 65 difluorhidrato de (4-{5-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]pentil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo

Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (30 mg, 38 %) a partir de (4-{5-[6-(((2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]pentil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo (Intermedio 151; 51 mg, 0,06 mmol) y trifluorhidrato de trietilamina (48 µl, 0,3 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Ejemplo 1.

5 LRMS (m/z): 746 (M+1)+

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 8,55 (s, 1H), 8,11 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,4-7,2 (m, 4H), 7,18-7,0 (m, 6H), 6,89 (s, 2H), 6,44 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,75 (s a, 3H), 2,08 (s a, 6H), 1,71 (d, J = 69,8 Hz, 8H), 1,26 (s a, 6H).

10 **Intermedio 152.**

**3-alil-6-[(E)-2-metoxivinil]-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona**

Se obtuvo en forma de una espuma (148 mg, 27 %) a partir de 3-alil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-carbaldehído (Intermedio 2; 485 mg, 2,39 mmol), cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (4,1 g, 0,012 mmol) y bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en tolueno, 12 ml), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 143.

15 LRMS (m/z): 232 (M+1)+

**Intermedio 153.**

**(4-((1E)-3-[6-[(E)-2-metoxivinil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]prop-1-en-1-il}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo en forma de una espuma (308 mg, 80 %) a partir de 3-alil-6-[(E)-2-metoxivinil]-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (Intermedio 152; 148 mg, 0,64 mmol), (4-bromobifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 5; 257 mg, 0,64 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (156 mg, 0,51 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,223 ml, 1,28 mmol) y acetato de paladio (85 mg, 0,26 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 6. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2).

25 LRMS (m/z): 552 (M+1)+

**Intermedio 154.**

**(4-((1E)-3-[2-oxo-6-(2-oxoetil)-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]prop-1-en-1-il}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

La mezcla en bruto obtenida (209 mg) en la preparación anterior se usó en la siguiente etapa sin manipulación adicional y se obtuvo a partir de (4-((1E)-3-[6-[(E)-2-metoxivinil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]prop-1-en-1-il}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 153; 200 mg, 0,36 mmol) y cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 0,185 ml), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 145.

40 LRMS (m/z): 538 (M+1)+

**Intermedio 155.**

**(4-((1E)-3-[6-(2-(((2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)etil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]prop-1-en-1-il}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo en forma de una espuma (40 mg, 14 %) a partir de (4-((1E)-3-[2-oxo-6-(2-oxoetil)-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]prop-1-en-1-il}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 154; 92 mg, 0,16 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (63 mg, 0,16 mmol) (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931) y cianoborohidruro sódico (25 mg, 0,4 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 146 y el material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2).

50 LRMS (m/z): 857 (M+1)+

**Intermedio 156.**

**(4-{3-[6-(2-(((2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)etil)-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]propil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo como una sal diacetato (83 mg, 40 %) a partir de (4-((1E)-3-[6-(2-(((2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)etil)-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]prop-1-en-1-il}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 155; 370 mg, 0,22 mmol) y paladio sobre carbón (10 %; 30 mg) en una mezcla de metanol:ácido acético (2:1), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 67. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna de fase inversa usando como eluyentes acetonitrilo y metanol. LRMS (m/z): 859 (M+1)+

60  
65

**Ejemplo 30.**

**difluorhidrato de (4-{3-[6-(2-[[{(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}etil)-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]propil]bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (66 mg, 93 %) a partir de (4-{3-[6-(2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}etil)-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]propil]bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 156; 83 mg, 0,08 mmol) y trifluorhidrato de trietilamina (45 µl, 0,28 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 744 (M+1)+

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 8,69 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 7,42-7,3 (m, 5H), 7,19 (dd, *J* = 20,1, 8,1 Hz, 5H), 7,11 - 7,04 (m, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,05 (s a, 2H), 2,89 (s a, 2H), 2,81 (s a, 4H), 2,66 (m, 6H), 2,37 (s a, 2H), 2,03 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,56 (s a, 2H), 1,46 (s a, 2H), 1,27 (s a, 2H).

**Intermedio 157.**

**{4-[(1E)-5-(6-formil-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)]pent-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo en forma de una espuma (244 mg, 81 %) a partir de 2-oxo-3-pent-4-en-1-il-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-carbaldehído (Intermedio 148; 120 mg, 0,52 mmol), (4-bromobifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 5; 220 mg, 0,5 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (150 mg, 0,49 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,175 ml, 1 mmol) y acetato de paladio (55 mg, 0,24 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 6. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2).

LRMS (m/z): 552 (M+1)+

**Intermedio 158.**

**(4-[(1E)-5-[6-[[{(2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]pent-1-en-1-il]bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo como un sólido (262 mg, 50 %) a partir de {4-[(1E)-5-(6-formil-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)]pent-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 157; 244 mg, 0,44 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (190 mg, 0,48 mmol) (preparada de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931) y triacetoxiborohidruro sódico (285 mg, 1,34 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 7. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2).

LRMS (m/z): 871 (M+1)+

**Intermedio 159.**

**(4-{5-[6-[[{(2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]pentil]bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo como una sal diacetato (158 mg, 53 %) a partir de (4-[(1E)-5-[6-[[{(2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]pent-1-en-1-il]-bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 158; 262 mg, 0,3 mmol) y paladio sobre carbón (10 %, 35 mg), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 67. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2).

LRMS (m/z): 873 (M+1)+

**Ejemplo 31.**

**difluorhidrato de (4-{5-[6-[[{(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]pentil]bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (124 mg, 99 %) a partir de (4-{5-[6-[[{(2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]pentil]bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 159; 155 mg, 0,16 mmol) y trifluorhidrato de trietilamina (80 µl, 0,49 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 758 (M+1)+

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 8,69 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,45 - 7,27 (m, 6H), 7,27 - 7,13 (m, 4H), 7,12 -

7,02 (m, 2H), 6,90 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 6,46 (d,  $J = 9,9$  Hz, 1H), 5,12 - 5,05 (m, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,81 (s a, 4H), 3,08 (dd,  $J = 13,9, 8,3$  Hz, 2H), 2,67 (dd,  $J = 10,1, 7,7$  Hz, 6H), 2,57 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 2,42 (d,  $J = 14,1$  Hz, 2H), 1,66 - 1,53 (m, 4H), 1,48 (s, 2H), 1,35 (s, 3H).

5 **Intermedio 160.**

**[4-(4-([4-([terc-butil (dimetil)silil]oxi)metil)-2-cloro-5-metoxifenil]amino)-4-oxobutil)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-(benciloxi)carbonilaminociclohexilo**

10 Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (99 mg, 83 %) a partir de ácido 4-(2-((((trans)-4-  
(((benciloxi)carbonil)amino)ciclohexil)oxi)carbonil)amino)-[1,1'-bifenil]-4-il)butanoico (Intermedio 124; 78 mg,  
0,15 mmol), 4-([terc-butildimetilsilil]oxi)metil)-2-cloro-5-metoxianilina (Intermedio 39 del documento  
WO2011/141180A1; 50 mg, 0,17 mmol), diisopropiletildiamina (77  $\mu$ l, 0,44 mmol) y HATU (73 mg, 0,19 mmol),  
15 siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 125 y el material en bruto obtenido se usó  
en la siguiente etapa sin purificación adicional.  
LRMS (m/z): 683 (catión tropilio)+

**Intermedio 161.**

20 **[4-(4-([2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil]amino)-4-oxobutil)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-(benciloxi)carbonilaminociclohexilo**

A una solución de [4-(4-([4-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil)- 2-cloro-5-metoxifenil]amino)-4-oxobutil)bifenil-2-  
il]carbamato de trans-4-(benciloxi)carbonilaminociclohexilo (Intermedio 160; 99 mg, 0,12 mmol) en tetrahidrofurano  
25 anhidro (1 ml) se añadió trifluorhidrato de trietilamina (100  $\mu$ l, 0,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó a  
temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto obtenido se  
repartió entre cloruro de metileno y bicarbonato al 4 %. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó, se  
filtró y el disolvente se retiró a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de una espuma (78 mg, 91 %),  
que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.  
30 LRMS (m/z): 701 (M+1)+

**Intermedio 162.**

35 **(4-(4-([2-cloro-4-formil-5-metoxifenil]amino)-4-oxobutil)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-(benciloxi)carbonilaminociclohexilo**

Se obtuvo en forma de una espuma (81 mg, 80 %) a partir de [4-(4-([2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil]amino)-4-  
oxobutil)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-(benciloxi)carbonilaminociclohexilo (Intermedio 161; 78 mg, 0,11 mmol) y  
40 peryodinano de Dess-Martin (57 mg, 0,13 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el  
Intermedio 64 y el material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.  
LRMS (m/z): 699 (M+1)+

**Intermedio 163.**

45 **[4-(4-([4-([[(2R)-2-([terc-butil (dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil] amino)metil]-2-cloro-5-metoxifenil]amino)-4-oxobutil)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-(benciloxi)carbonilaminociclohexilo**

Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (30 mg, 25 %) a partir de (4-(4-([2-cloro-4-formil-5-metoxifenil]-amino)-  
4-oxobutil)-bifenil-2-il)-carbamato de trans-4-(benciloxi)carbonilaminociclohexilo (Intermedio 162; 81 mg, 0,12 mmol),  
50 acetato de 5-((1R)-2-amino-1-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (46 mg, 0,12 mmol)  
(preparada de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931) y triacetoxiborohidruro sódico (74 mg,  
0,35 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 7. El material en bruto  
obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano:éter  
etilico:etanol.  
55 LRMS (m/z): 508 (M/2)+

**Intermedio 164.**

60 **[4-(4-([4-([[(2R)-2-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-cloro-5-metoxifenil]amino)-4-oxobutil)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo**

Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (22 mg, 84 %) a partir de [4-(4-([4-([[(2R)- 2-([terc-  
butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-cloro-5-metoxifenil]amino)-4-  
oxobutil)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-(benciloxi)carbonilaminociclohexilo (Intermedio 163; 30 mg, 0,03 mmol) y  
65 paladio sobre carbón (10 %; 3 mg), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 67, y  
el material en bruto obtenido se usó en la etapa final sin manipulación adicional.

LRMS (m/z): 883 (M+1)+

### Ejemplo 32.

#### 5 difluorhidrato de [4-(4-{[2-cloro-4-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-5-metoxifenil]amino}-4-oxobutil)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo

Se obtuvo en forma de un sólido (17 mg, 80 %) a partir de [4-(4-{[2-cloro-4-({[(2R)-2-*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-2-cloro-5-metoxifenil]amino)-4-oxobutil)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo (Intermedio 164; 20 mg, 0,02 mmol) y trifluorhidrato de trietilamina (80 µl, 0,49 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 769 (M+1)+

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 9,52 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,22 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,50 - 7,06 (m, 10H), 7,02 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,48 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,17 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,99 (d, J = 10,3 Hz, 4H), 2,74 - 2,57 (m, 2H), 2,04 - 1,71 (m, 4H), 1,49 - 1,15 (m, 4H).

### Intermedio 165.

#### 2-nitrobifenil-4-ol

A una solución de 4-yodo-3-nitrofenol (1 g, 0,0037 mol) en dioxano (10 ml) se añadió carbonato potásico (2 g, 0,014 mol) y ácido fenilborónico (0,6 g, 0,0049 mol), la mezcla se puso en una atmósfera de nitrógeno y después se añadió norbornilfosfina Pd II (0,11 g, 0,002 mol) en la mezcla de reacción, que se agitó durante 2 horas a 90 °C. La mezcla se filtró a través de Celite y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se repartió entre acetato de etilo y agua, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un sólido (890 mg, 95 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 216 (M+1)+

### 30 Intermedio 166.

#### *tert*-butil(dimetil){6-[(2-nitrobifenil-4-il)oxi]hexil}oxi)silano

A una solución de 2-nitrobifenil-4-ol (Intermedio 165; 890 mg, 3,64 mmol) se añadió (6-bromohexiloxi)*tert*-butil(dimetil)silano (1,6 mg, 5,7 mmol) y carbonato potásico (760 mg, 5,5 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 horas. Se añadió acetato de etilo en la mezcla y la capa orgánica se lavó varias veces con agua, se secó, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano:éter etílico, dando el compuesto del título en forma de un sólido (1,5 g, 93 %). LRMS (m/z): 430 (M+1)+

40

### Intermedio 167.

#### {4-[(6-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)hexil]oxi]bifenil-2-il}amina

A una solución de *tert*-butil(dimetil){6-[(2-nitrobifenil-4-il)oxi]hexil}oxi)silano (Intermedio 166; 3,53 g, 0,008 mol) en metanol (20 ml) se añadió paladio sobre carbón (10 %, 0,1 g). La mezcla de reacción se sometió a hidrogenación con un globo de hidrógeno durante una noche a temperatura ambiente. El catalizador se retiró por filtración a través de Celite y el disolvente se retiró a presión reducida, dando el compuesto del título, un aceite (1,52 g, 46 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 400 (M+1)+

### Intermedio 168.

#### *tert*-butil{6-[(2-isocianatobifenil-4-il)oxi]hexil}oxi)dimetilsilano

Se obtuvo como una solución de tolueno (4,2 ml, 400 mg; 93 %) a partir de {4-[(6-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)hexil]oxi]bifenil-2-il}amina (Intermedio 167; 400 mg, 1 mmol), trifosgeno (120 mg, 0,4 mmol) y trietilamina (279 µl, 2 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 4 y el material en bruto obtenido se usó como una solución del compuesto del título en tolueno.

LRMS (m/z): 426 (M+1)+

### Intermedio 169.

65 (4-((6-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)hexil)oxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de trans-4-((benciloxi)carbonil)amino)ciclohexilo

Se obtuvo en forma de un sólido (117 mg, 37 %) a partir de (trans-4-hidroxiciclohexil)carbamato de bencilo (117 mg, 0,47 mmol) y *tert*-butil(6-[(2-isocianatobifenil-4-il)oxi]hexil)oxi)-dimetilsilano (200 mg, 0,47 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 43 y el material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano:éter etílico: etanol.

5 LRMS (m/z): 675 (M+1)+

#### Intermedio 170.

#### (4-((6-hidroxihexil)oxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de trans-4-(((benciloxi)carbonil)amino)ciclohexilo

10 Se obtuvo en forma de una espuma (103 mg, 98 %) a partir de (4-((6-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)hexil)oxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de trans-4-(((benciloxi)carbonil)amino)-ciclohexilo (Intermedio 169; 120 mg, 0,18 mmol) y trifluorhidrato de trietilamina (80 µl, 0,49 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Ejemplo 1. El material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 LRMS (m/z): 561 (M+1)+

#### Intermedio 171.

#### (4-((6-oxohexil)oxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de trans-4-(((benciloxi)carbonil)amino)ciclohexilo

20 Se obtuvo en forma de una espuma (83 mg, 98 %) a partir de (4-((6-hidroxihexil)oxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de trans-4-(((benciloxi)carbonil)amino)ciclohexilo (Intermedio 170; 120 mg, 0,18 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (63 mg, 0,15 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 64 y el material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 LRMS (m/z): 559 (M+1)+

#### Intermedio 172.

#### (4-((6-(((R)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil) amino)hexil)oxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de trans-4-(((benciloxi)carbonil)amino)ciclohexilo

30 Se obtuvo en forma de un sólido (30 mg, 58 %) a partir de (4-((6-oxohexil)oxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de trans-4-(((benciloxi)carbonil)amino)ciclohexilo (Intermedio 171; 20 mg, 0,04 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[*tert*-butil(dimetil)-silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (14 mg, 0,04 mmol) (preparada de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931) y triacetoxiborohidruro sódico (40 mg, 0,19 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 7. La mezcla en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 LRMS (m/z): 879 (M+1)

#### 40 Intermedio 173.

#### {4-[[6-[[{(2R)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}hexil)oxi]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo

45 Se obtuvo en forma de una espuma (30 mg, 41 %) a partir de (4-((6-(((R)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de trans-4-(((benciloxi)carbonil)amino)ciclohexilo (Intermedio 172; 81 mg, 0,09 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 77 pero usando metanol como disolvente en lugar de ácido acético. El material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LRMS (m/z): 744 (M+1)

50

#### Ejemplo 33.

#### difluorhidrato de {4-[[6-[[{(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}hexil)oxi]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo

55 Se obtuvo en forma de un sólido (18 mg, 71 %) a partir de {4-[[6-[[{(2R)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}hexil)-oxi]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo (Intermedio 173; 30 mg, 0,04 mmol) y trifluorhidrato de trietilamina (80 µl, 0,49 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Ejemplo 1.

60 LRMS (m/z): 629 (M+1)+

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,36 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,41 (s a, 2H), 7,45-7,25 (m, 4H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,91 (s a, 1H), 4,54 (s a, 1H), 4,04 (s a, 2H), 3,18 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,06 (s a, 2H), 2,04 (s a, 4H), 1,83 (s a, 4H), 1,46 (s a, 6H), 1,36 - 1,26 (m, 2H).

65

#### Intermedio 174.

**(trans-4-hidroxiciclohexil)carbamato de *terc*-butilo**

A una solución de trans-4-aminociclohexanol (15 g, 0,13 mol) en acetonitrilo (250 ml) se añadió en porciones dicarbonato de *di**terc*-butilo (31 g, 0,14 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El sólido se filtró y se lavó con hexano/acetato de etilo, obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (23,7 g, 84 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,35 (s a, 1H), 3,60 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 2,05-1,78 (m, 4H), 1,60 (s, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,38 - 1,26 (m, 2H), 1,26 - 1,06 (m, 2H).

**Intermedio 175.****(5-bromobifenil-2-il)carbamato de trans-4-*terc*-butilaminociclohexilo**

Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (890 mg, 85 %) a partir de 5-bromo-2-isocianatobifenilo (Intermedio 113; 552 mg, 2,01 mmol) y (trans-4-hidroxiciclohexil)-carbamato de *terc*-butilo (Intermedio 174; 433 mg, 2,01 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 43 y el material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 490 (M+1)+

**Intermedio 176.****{5-[(1E)-4-(6-formil-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)]but-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de trans-4-*terc*-butilaminociclohexilo**

Se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo (235 mg, 33 %) a partir de (5-bromobifenil-2-il)carbamato de trans-4-*terc*-butilaminociclohexilo (Intermedio 175; 530 mg, 1,08 mmol), 3-but-3-en-1-il-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-carbaldehído (Intermedio 38; 235 mg, 1,08 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (263 mg, 0,86 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,377 ml, 2,16 mmol) y acetato de paladio (69 mg, 0,31 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 6. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano:éter:etanol.

LRMS (m/z): 626 (M+1)+

**Intermedio 177.****(5-{4-[6-({(2R)-2-({*terc*-butil(dimetil)silil}oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]butil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-*terc*-butilaminociclohexilo**

Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (179 mg, 50 %) a partir de {5-[(1E)-4-(6-formil-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)]but-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de trans-4-*terc*-butilaminociclohexilo (Intermedio 176; 230 mg, 0,37 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-({*terc*-butil(dimetil)-silil}oxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (145 mg, 0,37 mmol) (preparada de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931) y triacetoxiborohidruro sódico (234 mg, 1,1 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 7. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano:éter:etanol.

LRMS (m/z): 945 (M+1)+

**Intermedio 178.****(5-{4-[6-({(2R)-2-({*terc*-butil(dimetil)silil}oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]butil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-*terc*-butilaminociclohexilo**

Se obtuvo en forma de una espuma (129 mg, 69 %) a partir de (5-{4-[6-({(2R)-2-({*terc*-butil(dimetil)silil}oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]butil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-*terc*-butilaminociclohexilo (Intermedio 177; 174 mg, 0,18 mmol) y paladio sobre carbón (10 %, 20 mg), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 67 y la mezcla en bruto obtenida se usó en la etapa final sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 947 (M+1)+

**Ejemplo 34.****diclorhidrato de (5-{4-[6-({(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]butil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo**

Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (19 mg, 33 %) a partir de (5-{4-[6-({(2R)-2-({*terc*-butil(dimetil)silil}oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]butil}bifenil-2-il)carbamato



de *trans*-4-*terc*-butilaminociclohexilo (Intermedio 178; 74 mg, 0,08 mmol) y cloruro de hidrógeno (4 N en dioxano; 3 ml), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 21. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna de fase inversa usando como eluyentes acetonitrilo y metanol.

LRMS (m/z): 732 (M+1)+

5 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 8,52 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,45 - 7,26 (m, 5H), 7,27 - 7,08 (m, 5H), 7,05 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 5,04 (s a, 1H), 4,32 (s a, 2H), 4,12 (s a, 2H), 3,83 (s a, 2H), 3,73 (s a, 2H), 3,17 (s a, 4H), 2,63 (s a, 2H), 2,44 (s a, 2H), 1,77 (s a, 4H), 1,23 (s a, 4H).

10 **Intermedio 179.**

**4-(but-3-en-1-ilamino)-3-nitrobenzonitrilo**

15 Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (2 g, 67 %) a partir de 4-amino-3-nitrobenzonitrilo (2,5 g, 0,015 mol), 4-bromobut-1-eno (1,33 ml, 0,014 mol) y carbonato potásico (10,5 g, 0,076 mol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 9 y el material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano:éter.

LRMS (m/z): 218 (M+1)+

20 **Intermedio 180.**

**3-amino-4-(but-3-en-1-ilamino)benzonitrilo**

25 A una solución de 4-(but-3-en-1-ilamino)-3-nitrobenzonitrilo (Intermedio 179; 2 g, 0,009 mol) en etanol (20 ml) se añadió cloruro de estaño (II) (11,1 g, 0,049 mol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 4 horas. El disolvente se retiró parcialmente y se añadió hidróxido sódico para precipitar las sales, que se filtraron. El disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,6 g, 92 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LRMS (m/z): 188 (M+1)+

30 **Intermedio 181.**

**1-but-3-en-1-il-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carbonitrilo**

35 Se disolvió 3-amino-4-(but-3-en-1-ilamino)benzonitrilo (Intermedio 180; 1 g, 5,34 mmol) en cloruro de hidrógeno (5 N, 9,6 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de nitrito sódico (0,55 g, 8,01 mmol) en agua (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua en la mezcla y el material en bruto se extrajo con cloroformo. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto obtenido se cristalizó con pentano, dando el compuesto del título en forma de un sólido (0,84 g, 79 %).

LRMS (m/z): 199 (M+1)+

40 **Intermedio 182.**

**1-but-3-en-1-il-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carbaldehído**

45 Se obtuvo en forma de un aceite (167 mg, 33 %) a partir de 1-but-3-en-1-il-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carbonitrilo (Intermedio 181; 350 mg, 1,77 mmol) en ácido fórmico al 80 % y níquel-aluminio (391 mg, 4,4 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 2 y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano:éter.

LRMS (m/z): 202 (M+1)+

50 **Intermedio 183.**

**(4-bromobifenil-2-il)carbamato de *trans*-4-*terc*-butilaminociclohexilo**

55 Se obtuvo en forma de un sólido (1,2 g, 64 %) a partir de 4-bromo-2-isocianatobifenilo (Intermedio 4; 1,05 g, 3,83 mmol) y (trans-4-hidroxíciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (Intermedio 174; 0,82 g, 3,83 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 43 y el material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LRMS (m/z): 490 (M+1)+

60 **Intermedio 184.**

**{4-[(1E)-4-(5-formil-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)but-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de *trans*-4-*terc*-butilaminociclohexilo**

65 Se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo (130 mg, 42 %) a partir de (4-bromobifenil-2-il)carbamato de *trans*-4-*terc*-butilaminociclohexilo (Intermedio 183; 250 mg, 0,51 mmol), 1-but-3-en-1-il-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carbaldehído (Intermedio 182; 161 mg, 0,8 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (155 mg, 0,51 mmol), N,N-diisopropiletilamina

(0,177 ml, 1,02 mmol) y acetato de paladio (57 mg, 0,25 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 6. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano:éter:etanol.

LRMS (m/z): 610 (M+1)+

5

#### Intermedio 185.

**(4-((1E)-4-[5-(((2R)-2-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]but-1-en-1-il)bifenil-2-il)carbamato de trans-4-*tert*-butilaminociclohexilo**

10

Se obtuvo en forma de un sólido (81 mg, 41 %) a partir de {4-[(1E)-4-(5-formil-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)but-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de trans-4-*tert*-butilaminociclohexilo (Intermedio 184; 130 mg, 0,21 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (145 mg, 0,37 mmol) (preparada de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931) y triacetoxiborohidruro sódico (234 mg, 1,1 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 7. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano:éter:etanol.

15

LRMS (m/z): 929 (M+1)+

#### Intermedio 186.

20

**(4-((4-[5-(((2R)-2-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]butil)bifenil-2-il)carbamato de trans-4-*tert*-butilaminociclohexilo**

25

Se obtuvo como un sólido (74 mg, 73 %) a partir de (4-((1E)-4-[5-(((2R)-2-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]but-1-en-1-il)bifenil-2-il)carbamato de trans-4-*tert*-butilaminociclohexilo (Intermedio 185; 85 mg, 0,09 mmol) y paladio sobre carbón (10 %, 10 mg), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 67 y el material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30

LRMS (m/z): 931 (M+1)+

#### Ejemplo 35.

**(4-((4-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]butil)bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo**

35

Se obtuvo como un sólido (8 mg, 12 %) a partir de (4-((4-[5-(((2R)-2-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]butil)bifenil-2-il)carbamato de trans-4-*tert*-butilaminociclohexilo (Intermedio 186; 85 mg, 0,09 mmol) y cloruro de hidrógeno (4 N en dioxano; 5 ml), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 21. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2).

40

LRMS (m/z): 716 (M+1)+

45

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,25 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,44 - 7,27 (m, 5H), 7,14 (s a, 2H), 6,99 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,94 - 6,86 (m, 1H), 6,55 - 6,48 (m, 1H), 5,23 - 5,16 (m, 1H), 4,75 (dd, J = 14,0, 7,2 Hz, 2H), 4,45 (s, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,84 (dd, J = 10,5, 7,8 Hz, 1H), 3,65 - 3,54 (m, 1H), 2,95 - 2,72 (m, 2H), 2,66 (s, 1H), 2,12 - 1,99 (m, 2H), 1,91 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 1,67 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,43 - 1,22 (m, 5H).

#### Intermedio 187.

50

#### 4-(6-aminobifenil-3-il)butanoato de etilo

Se obtuvo en forma de un aceite de color naranja (1 g, 87 %) a partir de (5-bromobifenil-2-il)amina (Intermedio 112; 1 g, 4,03 mmol), acetato de paladio (9,05 mg, 0,04 mmol), 2-diciclohexilamino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (33 mg, 0,08 mmol) y bromuro de (4-etoxi-4-oxobutil)cinc (II) (9,67 ml, 4,84 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 122 y el material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

55

LRMS (m/z): 284 (M+1)+

#### Intermedio 188.

60

**4-(6-(((trans-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)oxi)carbonil)amino)bifenil-3-il)butanoato de etilo**

Se obtuvo en forma de un sólido (0,94 g, 51 %) a partir de 4-(6-aminobifenil-3-il)butanoato de etilo (Intermedio 187; 1 g, 3,53 mmol), (trans-4-hidroxiciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (Intermedio 174; 0,8 g, 3,71 mmol), trifosgeno (0,42 g, 1,41 mmol) y trietilamina (0,983 ml, 7,05 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 123 y el material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo

65

con una mezcla de hexano:éter:etanol.  
LRMS (m/z): 525 (M+1)+

**Intermedio 189.**

5

**ácido 4-(6-[[({trans-4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]ciclohexil)oxi] carbonil]amino)-bifenil-3-il)butanoico**

Se obtuvo en forma de un sólido (880 mg, 98 %) a partir de 4-(6-[[({trans-4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]ciclohexil)oxi] carbonil]amino)-bifenil-3-il)butanoato de etilo (Intermedio 188; 940 mg, 1,79 mmol) e hidróxido sódico (2 N, 4,48 ml), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 124 y el material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.  
LRMS (m/z): 497 (M+1)+

**Intermedio 190.**

15

**(5-{4-[(4-formilfenil)amino]-4-oxobutil}-bifenil-2-il)carbamato de *terc*-butil-trans-4-aminociclohexilo**

Se obtuvo en forma de un sólido (740 mg, 69 %) a partir de ácido 4-(6-[[({trans-4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]ciclohexil)oxi] carbonil]amino)-bifenil-3-il)butanoico (Intermedio 189; 880 mg, 1,77 mmol), 4-aminobenzaldehído (236 mg, 1,95 mmol), diisopropiletildiamina (0,925 ml, 5,32 mmol) y HATU (1 g, 2,66 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 125 y el material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.  
LRMS (m/z): 600 (M+1)+

**Intermedio 191.**

**[5-(4-[[4-[[({(2R)-2-[(*terc*-butil(dimetil)silil)oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]fenil]-amino)-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de *terc*-butil-trans-4-aminociclohexilo**

Se obtuvo en forma de un sólido (770 mg, 68 %) a partir de (5-{4-[(4-formilfenil)amino]-4-oxobutil}bifenil-2-il)carbamato de *terc*-butil-trans-4-aminociclohexilo (Intermedio 190; 740 mg, 1,23 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[(*terc*-butil(dimetil)silil)oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (413 mg, 1,23 mmol) (preparada de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931) y triacetoxiborohidruro sódico (784 mg, 3,7 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 7. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano:éter:etanol. LRMS (m/z): 919 (M+1)+

**Ejemplo 36.**

**[5-(4-[[4-[[({(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]fenil]-amino)-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo**

Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (110 mg, 18 %) a partir de [5-(4-[[4-[[({(2R)-2-[(*terc*-butil(dimetil)silil)oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]fenil]-amino)-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de *terc*-butil-trans-4-aminociclohexilo (Intermedio 191; 770 mg, 0,84 mmol) y cloruro de hidrógeno (8 N en dioxano, 8 ml), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 21 y el material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2).  
LRMS (m/z): 704 (M+1)+  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 8,56 (s, 1H), 8,09 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 28,1 Hz, 5H), 7,20 (dd, J = 25,0, 16,9 Hz, 4H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 2,69 (d, J = 20,4 Hz, 3H), 2,64 (s, 5H), 2,33 (s, 2H), 1,91 (s, 2H), 1,79 (s, 4H), 1,21 (s, 4H).

**Intermedio 192.**

**(4E)-5-(2-[[({trans-4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]ciclohexil)oxi]-carbonil]amino)-bifenil-4-il)pent-4-enoato de metilo**

Se obtuvo en forma de un sólido (0,57 g, 44 %) a partir de (4-bromobifenil-2-il)carbamato de trans-4-*terc*-butilaminociclohexilo (Intermedio 183; 1,2 g, 2,45 mmol), pent-4-enoato de metilo (0,36 ml, 2,94 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (0,8 g, 2,63 mmol), N,N-diisopropiletildiamina (0,85 ml, 4,88 mmol) y acetato de paladio (280 mg, 1,25 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 6. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano:éter.  
LRMS (m/z): 523 (M+1)+

**Intermedio 193.**

**ácido (4E)-5-(2-(((trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)oxi) carbonil]amino)bifenil-4-il)pent-4-enoico**

Se obtuvo en forma de un sólido (599 mg, 97 %) a partir de (4E)-5-(2-(((trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)oxi) carbonil]amino)bifenil-4-il)pent-4-enoato de metilo (Intermedio 192; 570 mg, 1,09 mmol) e hidróxido sódico (2 N, 4,5 ml), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 124 y el material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LRMS (m/z): 509 (M+1)+

**Intermedio 194.****(4-((1E)-5-[(4-formilfenil)amino]-5-oxopent-1-en-1-il)bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo**

Se obtuvo en forma de un sólido (400 mg, 88 %) a partir de ácido (4E)-5-(2-(((trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)oxi) carbonil]amino)bifenil-4-il)pent-4-enoico (Intermedio 193; 300 mg, 0,59 mmol), 4-aminobenzaldehído (80 mg, 0,66 mmol), diisopropiletildiamina (0,31 ml, 1,78 mmol) y HATU (340 mg, 0,89 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 125 y el material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LRMS (m/z): 612 (M+1)+

**Intermedio 195.****[4-((1E)-5-[(4-(((2R)-2-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)fenil]amino)-5-oxopent-1-en-1-il)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo**

Se obtuvo en forma de un sólido (60 mg, 12 %) a partir de (4-((1E)-5-[(4-formilfenil)amino]-5-oxopent-1-en-1-il)bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo (Intermedio 194; 400 mg, 0,52 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (175 mg, 0,52 mmol) (preparada de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931) y triacetoxiborohidruro sódico (333 mg, 1,57 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 7. El material en bruto obtenido se purificó dos veces por cromatografía en columna con gel de sílice, en primer lugar, eluyendo con una mezcla de hexano:éter:etanol y en segundo, en una fase inversa usando como eluyentes acetonitrilo y metanol. LRMS (m/z): 931 (M+1)+

**Intermedio 196.****[4-(5-[(4-(((2R)-2-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)fenil]amino)-5-oxopentil)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo**

Se obtuvo como una mezcla en bruto (60 mg) a partir de [4-((1E)-5-[(4-(((2R)-2-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)fenil]amino)-5-oxopent-1-en-1-il)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo (Intermedio 195; 60 mg, 0,06 mmol) y paladio sobre carbón (10 %, 10 mg), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 67 y la mezcla en bruto obtenida se llevó hacia adelante sin purificación. LRMS (m/z): 933 (M+1)+

**Ejemplo 37.****diclorhidrato de [4-(5-[(4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)fenil]amino)-5-oxopentil)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo**

Se obtuvo como una sal de color blanco (55 mg, 97 %) a partir de [4-(5-[(4-(((2R)-2-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)fenil]amino)-5-oxopentil)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo (Intermedio 196; 65 mg, 0,07 mmol) y cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 2 ml), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 21. LRMS (m/z): 718 (M+1)+

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 8,12 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,92 (s a, 3H), 7,60 (s a, 2H), 7,48 - 7,25 (m, 5H), 7,14 (s a, 3H), 6,96 (s a, 1H), 6,53 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,43 - 5,32 (m, 1H), 4,29 (s a, 1H), 4,11 (s a, 2H), 3,24 (s a, 4H), 2,96 (s a, 2H), 2,60 (s a, 2H), 2,34 (s a, 2H), 1,87 (s a, 3H), 1,61 (s a, 3H), 1,21 (s a, 3H).

**Intermedio 197.****(4-[4-[(4-2-(((2R)-2-[8-(benciloxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il]-2-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)etil)-terc-butilamino)etil]fenil]carbamatoamino]-4-oxobutil]bifenil-2-il)carbamato de N-bencil-trans-4-aminociclohexilo**

Se obtuvo en forma de un sólido (124 mg, 50 %) a partir de ácido 4-(2-((((trans-4-(((benciloxi)carbonil)amino)ciclohexil)oxi) carbonil]amino)-[1,1'-bifenil]-4-il)butanoico (Intermedio 124; 85 mg, 0,16 mmol), [2-(4-aminofenil)etil]((2R)-2-[8-(benciloxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il]-2-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)etil)carbamato de terc-butilo (Intermedio 121 del documento WO2009106351A1; 101 mg, 0,16 mmol), diisopropiletildiamina (55 µl,

0,32 mmol) y HATU (132 mg, 0,35 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 125. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2). LRMS (m/z): 579 (M/2)

### 5 Ejemplo 38.

**diclorhidrato de [4-(4-[[4-(2-[[2(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)etil]fenil]amino)-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo**

10 A una solución de (4-{4-[[4-(2-[[2(R)-2-(8-(benciloxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)etil]-*tert*-butilamino]-etil]fenil]carbamatoamino]-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de N-bencil-trans-4-aminociclohexilo (Intermedio 197; 125 mg, 0,08 mmol) se añadió cloruro de hidrógeno (5 N, 165 µl) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 horas, después se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 420 µl). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto obtenido se disolvió con una mezcla de ácido acético y metanol (2:1) y se añadió paladio sobre carbón (10 %). La mezcla de reacción se sometió a una atmósfera de hidrógeno con un globo y se agitó 24 h a temperatura ambiente. El catalizador se filtró a través de Celite y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar un material en bruto, que se trató con cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano; 2 ml) y se agitó 24 h a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice en una fase inversa usando como eluyentes acetonitrilo y metanol. El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo (61 mg, 30 %)

15 LRMS (m/z): 718 (M+1)+  
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 8,59 (s, 1H), 8,24 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,4-7,3 (m, 5H), 7,26 - 7,08 (m, 2H), 7,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,34 (s a, 2H), 3,17 (s a, 2H), 3,04 - 2,71 (m, 5H), 2,48 - 2,26 (m, 6H), 2,06 - 1,74 (m, 3H), 1,33 (s a, 4H).

20  
25

### Intermedio 198.

#### 2-amino-4-metoxifenol

30 A una solución de 4-metoxi-2-nitrofenol (5 g, 0,029 mol) en metanol (250 ml) se añadió paladio sobre carbón (10 %, 0,5 g). La mezcla se sometió a una atmósfera de globo de H<sub>2</sub> durante el fin de semana a temperatura ambiente. El catalizador se filtró a través de Celite y el disolvente se retiró a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (4,85 g, 93 %).

35 LRMS (m/z): 140 (M+1)+

### Intermedio 199.

#### 5-metoxi-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona

40 Una mezcla de 2-amino-4-metoxifenol (Intermedio 198; 4,8 g, 0,027 mol) y urea (2,65 g, 0,044 mol) se calentó a 180 °C durante 2 horas. Se vertió cloruro de hidrógeno 1 N (70 ml) en la mezcla y el material en bruto se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un sólido (4,5 g, 99 %).

45 LRMS (m/z): 166 (M+1)+

### Intermedio 200.

#### 6-bromo-5-metoxi-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona

50 A una solución de 5-metoxi-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (Intermedio 199; 4,5 g, 0,027 mol) en ácido acético (16 ml) se añadió gota a gota, a 15 °C, bromuro de ácido (33 % en ácido acético; 12,5 ml, 0,069 mol) y peróxido de hidrógeno (3,6 ml, 0,035 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente 2 horas. Se vertió agua en la mezcla y el material en bruto se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se retiró a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un sólido (5,5 g, 82 %).

55 LRMS (m/z): 245 (M+1)+

### Intermedio 201.

#### 5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-carbaldehído

60 A una solución de 6-bromo-5-metoxi-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (Intermedio 200; 1 g, 4,1 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) se añadió gota a gota, a -78 °C, bromuro de metil magnesio 3 M en éter dietílico (1,5 ml, 4,5 mmol), después se añadieron lentamente 35 ml de tetrahidrofurano anhidro. Una vez la temperatura fue de nuevo -78 °C, se añadió *tert*-butillitio (1,7 M en pentano, 8,7 ml, 14,7 mmol) en la mezcla. Después de algunos minutos, se añadió dimetilformamida (1,9 ml, 24,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió

65

agua lentamente en la mezcla y el tetrahidrofurano se evaporó parcialmente. Se añadió acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua, se secó, se filtró y se evaporó a sequedad. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano:éter, dando el compuesto del título en forma de un sólido (310 mg, 39 %).

5 LRMS (m/z): 194 (M+1)+

#### Intermedio 202.

#### 3-but-3-en-1-il-5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-carbaldehído

10 Se obtuvo como una espuma (267 mg, 68 %) a partir de 5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-carbaldehído (Intermedio 201; 307 mg, 1,59 mmol), 4-bromobut-1-eno (200 µl, 1,97 mmol) y carbonato potásico (220 mg, 1,59 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 9. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano:éter.

15 LRMS (m/z): 248 (M+1)+

#### Intermedio 203.

#### {4-[(1E)-4-(6-formil-5-metoxi-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)but-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de N-bencilcarbamato-trans-4-aminociclohexilo

20 Se obtuvo como una espuma (194 mg, 69 %) a partir de (4-bromobifenil-2-il)carbamato de trans-4-bencilaminociclohexilo (Intermedio 43; 540 mg, 1,03 mmol), 3-but-3-en-1-il-5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-carbaldehído (Intermedio 202; 267 mg, 1,08 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (314 mg, 1,03 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,360 ml, 2,07 mmol) y acetato de paladio (115 mg, 0,51 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 6. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano:éter. LRMS (m/z): 690 (M+1)+

#### Intermedio 204.

#### (4-[(1E)-4-[6-([(2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]-amino)metil]-5-metoxi-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]but-1-en-1-il]bifenil-2-il)carbamato de N-bencilcarbamato-trans-4-aminociclohexilo

30 Se obtuvo en forma de un sólido (328 mg, 61 %) a partir de {4-[(1E)-4-(6-formil-5-metoxi-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)but-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de N-bencilcarbamato-trans-4-aminociclohexilo (Intermedio 203; 369 mg, 0,53 mmol), acetato de 5-[(1R)-2-amino-1-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)etil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (211 mg, 0,54 mmol) (preparada de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931) y triacetoxiborohidruro sódico (345 mg, 1,63 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 7. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice en una fase inversa usando acetonitrilo y metanol como eluyentes.

40 LRMS (m/z): 504 (M/2)

#### Intermedio 205.

#### (4-[4-[6-([(2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-5-metoxi-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]butil]bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo

50 Se obtuvo en forma de una espuma (214 mg, 75 %) a partir de (4-[(1E)-4-[6-([(2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-5-metoxi-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]but-1-en-1-il]bifenil-2-il)carbamato de N-bencilcarbamato-trans-4-aminociclohexilo (Intermedio 204; 328 mg, 0,33 mmol) y paladio sobre carbón (10 %, 80 mg), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 67 y el material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2).

55 LRMS (m/z): 877 (M+1)+

#### Ejemplo 39.

#### difluorhidrato de (4-[4-[6-([(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-5-metoxi-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]butil]bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo

60 Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (180 mg, 92 %) a partir de (4-[4-[6-([(2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-5-metoxi-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]butil]bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo (Intermedio 205; 214 mg, 0,24 mmol) y trifluorhidrato de trietilamina (140 µl, 0,86 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Ejemplo 1.

65 LRMS (m/z): 762 (M+1)+

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,25 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,48 - 7,28 (m, 6H), 7,27 - 7,11 (m, 2H), 7,11 - 6,91 (m, 4H), 6,62 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,39 (s a, 1H), 4,48 (s a, 1H), 4,29 (s a, 2H), 3,92 (s a, 3H), 3,19 (s a, 2H), 3,06 (s a, 2H), 2,72 (s a, 2H), 2,01 (s a, 3H), 1,86 (s a, 2H), 1,73 (s a, 4H), 1,5-1,4 (m, 4H).

5 **Intermedio 206.**

**trans-4-[metil(3-fenilpropil)amino]ciclohexanol**

10 Se obtuvo en forma de un aceite (1,3 g, 97 %) a partir de trans-4-(metilamino)ciclohexanol (0,7 g, 5,42 mmol), 3-fenilpropanal (0,78 ml, 5,92 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (344 mg, 1,63 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 7 y el material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.  
LRMS (m/z): 248 (M+1)+

15 **Intermedio 207.**

**4-(2-{{{trans-4-[metil(3-fenilpropil)amino]ciclohexil}oxi]carbonil}amino}bifenil-4-il)butanoato de etilo**

20 Se obtuvo en forma de una espuma (350 mg, 16 %) a partir de 4-(2-aminobifenil-4-il)butanoato de etilo (Intermedio 122; 1 g, 3,53 mmol), trans-4-[metil(3-fenilpropil)amino]ciclohexanol (Intermedio 206; 0,87 g, 3,53 mmol), trifosgeno (0,42 g, 1,41 mmol) y trietilamina (0,98 ml, 7,05 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 123 y el material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano:éter:etanol.  
LRMS (m/z): 557 (M+1)+

25

**Intermedio 208.**

**ácido 4-(2-{{{trans-4-[metil(3-fenilpropil)amino]ciclohexil}oxi]carbonil}amino}bifenil-4-il)butanoico**

30 Se obtuvo en forma de un sólido (330 mg, 98 %) a partir de 4-(2-{{{trans-4-[metil(3-fenilpropil)amino]ciclohexil}oxi]carbonil}amino}bifenil-4-il)butanoato de etilo (Intermedio 207; 350 mg, 0,63 mg) y monohidrato de hidróxido de litio (79 mg, 1,89 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 124 y el material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.  
LRMS (m/z): 529 (M+1)+

35

**Intermedio 209.**

**(4-{4-[(4-formilfenil)amino]-4-oxobutil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-[metil(3-fenilpropil)amino]ciclohexilo**

40 Se obtuvo en forma de un aceite (143 mg, 36 %) a partir de ácido 4-(2-{{{trans-4-[metil(3-fenilpropil)amino]ciclohexil}oxi]carbonil}amino}bifenil-4-il)butanoico (Intermedio 208; 330 mg, 0,62 mmol), 4-aminobenzaldehído (83 mg, 0,69 mmol), diisopropiletilendiamina (0,326 ml, 1,87 mmol) y HATU (356 mg, 0,94 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 125 y el material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.  
LRMS (m/z): 632 (M+1)+

45

**Intermedio 210.**

**[4-(4-{4-{{{(2R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]-amino}metil}fenil}amino)-4-oxobutil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-[metil(3-fenilpropil)amino]ciclohexilo**

50

55 Se obtuvo en forma de un sólido (70 mg, 33 %) a partir de (4-{4-[(4-formilfenil)amino]-4-oxobutil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-[metil(3-fenilpropil)amino]ciclohexilo (Intermedio 209; 141 mg, 0,22 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[terc-butil(dimetil)-silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (211 mg, 0,54 mmol) (preparada de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931) y triacetoxiborohidruro sódico (345 mg, 1,63 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 7. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2).  
LRMS (m/z): 951 (M+1)+

60

**Ejemplo 40**

**difluorhidrato de [4-(4-{4-{{{(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil}amino}metil}fenil}amino)-4-oxobutil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-[metil(3-fenilpropil)amino]ciclohexilo**

65

Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (13 mg, 21 %) a partir de [4-(4-{4-{{{(2R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-

2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil]fenil]amino}-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-[metil(3-fenilpropil)amino]ciclohexilo (Intermedio 210; 70 mg, 0,07 mmol) y trifluorhidrato de trietilamina (60  $\mu$ l, 0,37 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Ejemplo 1 y el material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna en una fase inversa usando acetonitrilo y metanol como eluyentes.

5 LRMS (m/z): 877 (M+1)+

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,24 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 4H), 7,48 - 7,08 (m, 14H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,20 (s a, 1H), 4,42 (s a, 2H), 3,80 (s a, 2H), 2,93 - 2,68 (m, 4H), 2,52 (ddd, J = 29,8, 18,3, 7,5 Hz, 6H), 2,26 (s, 3H), 2,04 (s a, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,80 (s a, 4H), 1,31 (d, J = 9,5 Hz, 4H).

10 **Intermedio 211.**

**(2E)-3-(4-cloro-3-nitrofenil)acrilato de metilo**

15 A una solución de ácido (E)-3-(4-cloro-3-nitrofenil)acrílico (1 g, 4,39 mmol) en una mezcla de metanol/diclorometano anhidro (8 ml-4 ml) se añadió, a -78 °C, cloruro de tionilo (200  $\mu$ l, 2,75 mmol) y la mezcla se agitó durante 4,5 h a 45 °C. El disolvente se retiró a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,05 g, 99 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 242 (M+1)+

20 **Intermedio 212.**

**(2E)-3-(2-nitrobifenil-4-il)acrilato de metilo**

25 A una solución de (2E)-3-(4-cloro-3-nitrofenil)acrilato de metilo (Intermedio 211; 1,05 g, 4,35 mmol) en dioxano (40 ml) se añadió, en una atmósfera de nitrógeno, ácido fenilborónico (1,06 g, 8,69 mmol), carbonato de cesio (2 M, 6,6 ml, 13,2 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno]dicloropaladio (II) (complejo con diclorometano; 192 mg, 0,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó 4 h a 80 °C. El catalizador se filtró a través de Celite y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo: hexano para obtener el compuesto del título en forma de un sólido (1,3 g, 98 %).

30 LRMS (m/z): 284 (M+1)+

**Intermedio 213.**

**3-(2-aminobifenil-4-il)propanoato de metilo**

35 A una solución de (2E)-3-(2-nitrobifenil-4-il)acrilato de metilo (Intermedio 212; 1,3 g, 4,73 mmol) en metanol (15 ml) se añadió paladio sobre carbón (10 %, 500 mg). La mezcla en bruto se sometió a una atmósfera de globo de H<sub>2</sub> durante 2,5 h a temperatura ambiente. El catalizador se filtró a través de Celite y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano:éter para obtener el compuesto del título en forma de un sólido (714 mg, 59 %).

40 LRMS (m/z): 256 (M+1)+

**Intermedio 214.**

45 **3-(2-isocianatobifenil-4-il)propanoato de metilo**

Se obtuvo en forma de un sólido (764 mg, 97 %) a partir de 3-(2-aminobifenil-4-il)propanoato de metilo (Intermedio 213; 710 mg, 2,78 mmol), trifosgeno (330 mg, 1,11 mmol) y trietilamina (0,77 ml, 5,56 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 4 y el material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin manipulación adicional.

50 LRMS (m/z): 281 (M+16; HPLC alícuota con MeOH).

**Intermedio 215.**

55 **3-(2-(((trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)oxi)carbonil]-amino)bifenil-4-il)propanoato de metilo**

Se obtuvo en forma de un sólido (1,1 g, 85 %) a partir de (trans-4-hidroxiciclohexil)carbamato de terc-butilo (640 mg, 2,97 mmol) y 3-(2-isocianatobifenil-4-il)propanoato de metilo (Intermedio 214; 710 mg, 2,7 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 123. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano:éter.

60 LRMS (m/z): 497 (M+1)+

**Intermedio 216.**

65 **ácido 3-(2-(((trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)oxi)carbonil]amino)-bifenil-4-il)propanoico**



Se obtuvo en forma de un sólido (1,07 g, 96 %) a partir de 3-(2-(((trans-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)oxi)carbonil)amino)bifenil-4-il)propanoato de metilo (Intermedio 215; 1,1 g, 2,3 mmol) e hidróxido de litio (290 mg, 6,91 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 124 y el material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 LRMS (m/z): 483 (M+1)+

#### Intermedio 217.

#### [4-(3-[[4-(hidroximetil)fenil]amino]-3-oxopropil)bifenil-2-il]carbamato de *tert*-butil-trans-4-aminociclohexilo

10 Se obtuvo en forma de una espuma (470 mg) a partir de ácido 3-(2-(((trans-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)oxi)carbonil)amino)bifenil-4-il)propanoico (Intermedio 216; 300 mg, 0,62 mmol), (4-aminofenil)metanol (92 mg, 0,75 mmol), diisopropiletildiamina (0,33 ml, 1,89 mmol) y HATU (307 mg, 0,81 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 125 y el material en bruto obtenido se llevó hacia adelante sin purificación.

15 LRMS (m/z): 588 (M+1)+

#### Intermedio 218.

#### (4-(3-[[4-(formilfenil)amino]-3-oxopropil]-bifenil-2-il)carbamato de *tert*-butil-trans-4-aminociclohexilo

20 A una solución de [4-(3-[[4-(hidroximetil)fenil]-amino]-3-oxopropil)bifenil-2-il]carbamato de *tert*-butil-trans-4-aminociclohexilo (Intermedio 217; 365 mg, 0,62 mmol) en cloroformo (6 ml) se añadió óxido de manganeso activado (430 mg, 4,95 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 45 °C. La mezcla se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de una espuma naranja (390 mg, 96 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 LRMS (m/z): 586 (M+1)+

#### Intermedio 219.

#### [4-(3-[[4-(((2R)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]fenil]amino)-3-oxopropil)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo

30 Se obtuvo en forma de un sólido de color gris (518 mg, 95 %) a partir de (4-(3-[[4-(formilfenil)amino]-3-oxopropil]bifenil-2-il)carbamato de *tert*-butil-trans-4-aminociclohexilo (Intermedio 218; 390 mg, 0,6 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (250 mg, 0,63 mmol) (preparada de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931) y triacetoxiborohidruro sódico (385 mg, 1,82 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 7. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2).

40 LRMS (m/z): 905 (M+1)+

#### Ejemplo 41.

#### diclorhidrato de [4-(3-[[4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]fenil]amino)-3-oxopropil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo

45 Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (380 mg, 84 %) a partir de [4-(3-[[4-(((2R)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]fenil]amino)-3-oxopropil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo (Intermedio 219; 515 mg, 0,57 mmol) y cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 5 ml), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 21.

50 LRMS (m/z): 690 (M+1)+

55 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 10,52 (s a, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,77 (s a, 1H), 9,10 (s a, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,23 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 8,12 (s a, 2H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,46 - 7,16 (m, 6H), 7,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,32 (s a, 2H), 4,14 (s a, 2H), 3,07 - 2,80 (m, 4H), 2,69 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,86 (d, J = 31,8 Hz, 4H), 1,50 - 1,12 (m, 4H).

#### Intermedio 220.

#### 4-[2-(((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi)carbonil)amino]bifenil-4-il]butanoato de etilo

60 Se obtuvo en forma de un aceite (503 mg) a partir de 4-(2-aminobifenil-4-il)butanoato de etilo (Intermedio 122; 300 mg, 1,06 mmol), (R)-quinuclidin-3-ol (135 mg, 1,06 mmol), trifosgeno (126 mg, 0,42 mmol) y trietilamina (0,3 ml, 2,16 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 123 y el material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

65 LRMS (m/z): 437 (M+1)+

**Intermedio 221.****ácido 4-[2-(((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi)carbonil)amino]bifenil-4-il]butanoico**

5 Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo-naranja (608 mg) a partir de 4-[2-(((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi)carbonil)amino]bifenil-4-il]butanoato de etilo (Intermedio 220; 503 mg, 1,04 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (130 mg, 3,1 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 124 y el material en bruto obtenido se llevó hacia adelante sin manipulación adicional.

LRMS (m/z): 409 (M+1)+

10

**Intermedio 222.****(4-[4-[(4-formilfenil)amino]-4-oxobutil]-bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

15 A una solución de ácido 4-[2-(((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi)carbonil)amino]bifenil-4-il]butanoico (Intermedio 221; 360 mg, 0,75 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió, en una atmósfera de nitrógeno, cloruro de oxalilo (100 µl, 1,15 mmol) y una gota de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto (319 mg, 0,66 mmol) se recogió en la siguiente etapa sin manipulación adicional. Se disolvió en diclorometano (5 ml) y se añadieron 4-aminobenzaldehído (115 mg, 0,95 mmol) y trietilamina (0,24 ml, 1,72 mmol) en la mezcla. La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y 6 horas a 45 °C. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2), dando el compuesto del título en forma de un sólido (22 mg, 4 %).

LRMS (m/z): 512 (M+1)+

25

**Intermedio 223.****[4-(4-[[4-(((2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]fenil]amino)-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

30 Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (17 mg, 40 %) a partir de (4-[4-[(4-formilfenil)amino]-4-oxobutil]bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 222; 22 mg, 0,03 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (16 mg, 0,04 mmol) (preparada de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931) y triacetoxiborohidruro sódico (30 mg, 0,14 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 7. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2).

LRMS (m/z): 831 (M+1)+

35

**Ejemplo 42.**

40

**difluorhidrato de [4-(4-[[4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]fenil]amino)-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

45 Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (4 mg, 40 %) a partir de [4-(4-[[4-(((2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]fenil]amino)-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 223; 17 mg, 0,01 mmol) y trifluorhidrato de trietilamina (25 µl, 0,15 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Ejemplo 1 y el material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna en una fase inversa usando acetonitrilo y metanol como eluyentes.

LRMS (m/z): 716 (M+1)+

50

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,25 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,69 - 7,54 (m, 2H), 7,42-7,25 (m, 7H), 7,22 (s a, 2H), 7,01 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 6,62 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,33 (s a, 1H), 4,68 (s a, 1H), 4,12 (s a, 1H), 3,51 - 3,32 (m, 2H), 3,12 (s a, 4H), 2,86 (s a, 1H), 2,74 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,44 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,20 - 1,84 (m, 3H), 1,72 (d, J = 38,8 Hz, 2H), 1,31 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 0,88 (d, J = 9,2 Hz, 2H).

55

**Intermedio 224.****ácido 4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]benzoico**

60 A una solución de ácido 4-aminobenzoico (1 g, 7,29 mmol) en una mezcla de dioxano:agua (20 ml:10 ml) se añadió hidróxido sódico (2 M, 35 ml). La mezcla se agitó hasta la disolución completa y después se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (3,18 g, 14,57 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó 24 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se acidificó con cloruro de hidrógeno 5 N. El precipitado obtenido se filtró y se lavó con agua para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,23 g, 71 %).

LRMS (m/z): 238 (M+1)+

65

**Intermedio 225.**

**[4-(metilamino)fenil]metanol**

A una solución de ácido 4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]benzoico (Intermedio 224; 500 mg, 2,11 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió lentamente hidruro de litio y aluminio (450 mg, 11,86 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1,5 horas. El hidruro se destruyó y el disolvente se retiró a presión reducida, dando un material en bruto, que se purificó mediante una fase inversa usando acetonitrilo y metanol como eluyentes. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite (159 mg, 55 %).

LRMS (m/z): 139 (M+1)+

**Intermedio 226.****(4-{4-[[4-(hidroximetil)fenil](metil)-amino]-4-oxobutil]bifenil-2-il)carbamato de *terc*-butil-trans-4-aminociclohexilo**

Se obtuvo en forma de una espuma (78 mg, 15 %) a partir de [4-(metilamino)fenil]metanol (130 mg, 0,95 mmol), ácido 4-(2-[[[trans-4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]ciclohexil]oxi]carbonil]-amino)bifenil-4-il)butanoico (sintetizado como el Intermedio 189; 400 mg, 0,81 mmol), diisopropiletildiamina (0,421 ml, 2,42 mmol) y HATU (613 mg, 1,61 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 125 y el material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano:éter.

LRMS (m/z): 616 (M+1)+

**Intermedio 227.****(4-{4-[[4-(formilfenil)(metil)amino]-4-oxobutil]-bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo**

Se obtuvo en forma de una espuma (66 mg, 85 %) a partir de (4-{4-[[4-(hidroximetil)fenil](metil)amino]-4-oxobutil]bifenil-2-il)carbamato de *terc*-butil-trans-4-aminociclohexilo (Intermedio 226; 78 mg, 0,13 mmol) y óxido de manganeso (110 mg, 1,27 mmol) siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 218 y el material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 614 (M+1)+

**Intermedio 228.****(4-{4-[[4-[[{(2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]-oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil]fenil]-(metil)amino]-4-oxobutil]bifenil-2-il)carbamato de *terc*-butil-trans-4-aminociclohexilo**

Se obtuvo en forma de un sólido (16 mg, 16 %) a partir de (4-{4-[[4-(formilfenil)(metil)amino]-4-oxobutil]bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo (Intermedio 227; 66 mg, 0,11 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[*terc*-butil(dimetil)-silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (36 mg, 0,11 mmol) (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931), cianoborohidruro sódico (17 mg, 0,27 mmol) y dietiletlenamina (19 µl, 0,11 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 7. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo: metanol (9:1).

LRMS (m/z): 933 (M+1)+

**Ejemplo 43.****diclorhidrato de (4-{4-[[4-[[{(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil]fenil](metil)amino]-4-oxobutil]-bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo**

Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (10 mg, 81 %) a partir de (4-{4-[[4-[[{(2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil]fenil](metil)amino]-4-oxobutil]bifenil-2-il)carbamato de *terc*-butil-trans-4-aminociclohexilo (Intermedio 228; 16 mg, 0,02 mmol) y cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 1 ml) siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 21.

LRMS (m/z): 718 (M+1)+

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 10,52 (s a, 1H), 9,70 (s a, 1H), 9,18 (s a, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,21 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,51 - 7,22 (m, 6H), 7,22 - 7,07 (m, 3H), 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,49 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,54 (d, J = 14,8 Hz, 4H), 3,18 (s, 2H), 2,92 (d, J = 20,2 Hz, 4H), 2,04 (d, J = 31,0 Hz, 2H), 2,01-1,59 (m, 4H), 1,5-1,02 (m, 4H).

**Intermedio 229.****trans-4-aminociclohexanocarboxilato de etilo**

Se añadió cloruro de hidrógeno (7 ml) a una suspensión del clorhidrato del ácido (1R,4R)-4-aminociclohexanocarboxílico (6,32 g, 0,035 mol) en etanol (100 ml) y la mezcla se agitó y se calentó a 60 °C y se dejó

durante una noche. La mezcla se evaporó al vacío, destilando azeotrópicamente el agua con más cantidad de etanol y finalmente tolueno para dar el producto del título en forma de un sólido de color blanco (7,2 g, 98 %).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 4,05 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 2,95 (s a, 1H), 2,30 - 2,15 (m, 1H), 2,02 - 1,88 (m, 4H), 1,43 - 1,28 (m, 4H), 1,22 - 1,13 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

5

#### Intermedio 230.

##### (trans-4-aminociclohexil)metanol

10 Una suspensión de trans-4-aminociclohexanocarboxilato de etilo (Intermedio 229; 7,2 g, 0,034 mol) en tetrahidrofurano (200 ml) se añadió en porciones irregulares a 0 °C a hidruro de litio y aluminio (1 M en tetrahidrofurano) y se agitó 1 h a 0 °C, el baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla agitada se enfrió en un baño de hielo y, muy cuidadosamente, se añadieron lentamente agua (6,9 ml), NaOH al 15 % (21 ml) y agua (21 ml). Después de agitar 30 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de una capa fina

15 (1 cm) de Celite y la torta de filtro se lavó con tetrahidrofurano. El filtrado combinado y los lavados se evaporaron para dar un sólido de color blanco como el compuesto del título (4,4 g, 99 %).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 3,18 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,42 (m, 1H), 1,79 - 1,60 (m, 4H), 1,30 - 1,13 (m, 1H), 1,05 - 0,72 (m, 4H).

20 **Intermedio 231.**

##### [4-(4-[(trans-4-(hidroximetil)ciclohexil]amino)-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo

25 Se obtuvo en forma de un aceite (455 mg, 92 %) a partir de (trans-4-aminociclohexil)metanol (Intermedio 230; 114 mg, 0,89 mmol), ácido 4-(2-[(trans-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclohexil]oxi)carbonil]amino)bifenil-4-il)butanoico (sintetizado como Intermedio 189; 400 mg, 0,81 mmol), diisopropiletildiamina (0,421 ml, 2,42 mmol) y HATU (613 mg, 1,61 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 125 y el material en bruto obtenido se recogió para la siguiente etapa sin purificación.

LRMS (m/z): 608 (M+1)+

30

#### Intermedio 232.

##### (4-(4-[(trans-4-formilciclohexil)amino]-4-oxobutil)-bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo

35 Se obtuvo en forma de un aceite (525 mg, 85 %) a partir de [4-(4-[(trans-4-(hidroximetil)ciclohexil]amino)-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo (Intermedio 231; 550 mg, 0,9 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (422 mg, 0,99 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 64.

LRMS (m/z): 606 (M+1)+

40 **Intermedio 233.**

##### [4-(4-[(trans-4-(((2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)ciclohexil]amino)-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo

45 Se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (246 mg, 34 %) a partir de (4-(4-[(trans-4-formilciclohexil)amino]-4-oxobutil]bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo (Intermedio 232; 525 mg, 0,87 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)etil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (260 mg, 0,78 mmol) (preparada de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931) y triacetoxiborohidruro sódico (826 mg, 3,9 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 7. El material en bruto obtenido se purificó por

50 cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo: metanol (9:1).

LRMS (m/z): 925 (M+1)+

#### EJEMPLO 44.

55 **diclorhidrato de [4-(4-[(trans-4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)ciclohexil]amino)-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo**

60 Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (125 mg, 66 %) a partir de [4-(4-[(trans-4-(((2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)ciclohexil]amino)-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo (Intermedio 233; 245 mg, 0,27 mmol) y cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano; 3,31 ml), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 21.

LRMS (m/z): 710 (M+1)+

65 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 8,68 (s, 1H), 8,32 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 8,03 (s, 2H), 7,78 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (m, 4H), 7,30 - 7,13 (m, 3H), 7,04 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,51 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,38 (s a, 2H), 3,58 - 3,52 (m, 2H), 3,04 (s a, 3H), 2,89 (s a, 2H), 2,61 (s a, 2H), 2,12 (s a, 4H), 1,90 (m, 6H), 1,50 - 1,26 (m, 4H), 1,13 (m, 4H).

**Intermedio 234.****1-(4-nitrofenil)propan-2-ol**

5 A una solución de 1-(4-nitrofenil)propan-2-ona (500 mg, 2,79 mmol) en metanol (9 ml) se añadió en porciones, a 0 °C, borohidruro sódico (106 mg, 2,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró a presión reducida a temperatura ambiente y el material en bruto obtenido se repartió entre éter y agua. La capa orgánica se lavó con cloruro de amonio, se secó, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un sólido (500 mg, 98 %).

10 LRMS (m/z): 182 (M+1)+

**Intermedio 235.****1-(4-aminofenil)propan-2-ol**

15 A una solución de 1-(4-nitrofenil)propan-2-ol (Intermedio 234; 500 mg, 2,76 mmol) en etanol se añadió paladio sobre carbón (10 %, 30 mg). La mezcla se sometió a una presión de globo de H<sub>2</sub> durante 2 horas. El catalizador se filtró a través de celite y el filtrado se evaporó, dando un material en bruto, que era el compuesto deseado (412 mg, 98 %).

20 LRMS (m/z): 152 (M+1)+

**Intermedio 236.****[4-(4-[[4-(2-hidroxi)propil]fenil]amino)-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de *tert*-butil-trans-4-aminociclohexilo**

25 Se obtuvo en forma de una espuma (305 mg, 98 %) a partir de 1-(4-aminofenil)propan-2-ol (Intermedio 235; 74 mg, 0,79 mmol), ácido 4-(2-[[[(trans-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclohexil]oxi) carbonil]amino]bifenil-4-il)butanoico (sintetizado como Intermedio 189; 200 mg, 0,4 mmol), diisopropiletilendiamina (0,21 ml, 1,21 mmol) y HATU (199 mg, 0,52 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 125 y el material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 LRMS (m/z): 630 (M+1)+

**Intermedio 237.****[4-(4-oxo-4-[[4-(2-oxopropil)fenil]amino]-butil]bifenil-2-il]carbamato de *tert*-butil-trans-4-aminociclohexilo**

35 Se obtuvo en forma de un aceite (275 mg, 97 %) a partir de [4-(4-[[4-(2-hidroxi)propil]fenil]amino)-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de *tert*-butil-trans-4-aminociclohexilo (Intermedio 236; 254 mg, 0,4 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (190 mg, 0,45 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 64 y el material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

40 LRMS (m/z): 628 (M+1)+

**Intermedio 238.****[4-(4-[[4-(2-[[2-(*tert*-butil(dimetil)-sili]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)propil]fenil]amino)-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de *tert*-butil-trans-4-aminociclohexilo**

45 Se obtuvo en forma de un sólido (127 mg, 33 %) a partir de [4-(4-oxo-4-[[4-(2-oxopropil)fenil]amino]butil]bifenil-2-il]carbamato de *tert*-butil-trans-4-aminociclohexilo (Intermedio 237; 253 mg, 0,4 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[*tert*-butil(dimetil)-sili]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (170 mg, 0,43 mmol) (preparada de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931) y triacetoxiborohidruro sódico (275 mg, 1,3 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 7. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo: metanol: amonio (40:4:0,2).

50 LRMS (m/z): 947 (M+1)+

**Ejemplo 45.****diclorhidrato de [4-(4-[[4-(2-[[2-(*tert*-butil(dimetil)-sili]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)propil]fenil]amino)-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo**

60 Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (22 mg, 20 %) a partir de [4-(4-[[4-(2-[[2-(*tert*-butil(dimetil)-sili]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)propil]fenil]amino)-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de *tert*-butil-trans-4-aminociclohexilo (Intermedio 238; 127 mg, 0,13 mmol) y cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 3,35 ml), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 21 y el material en bruto obtenido se purificó mediante una fase inversa usando agua y metanol como eluyentes.

65 LRMS (m/z): 732 (M+1)+

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD3OD) δ 8,40 - 8,30 (m, 1H), 7,54 - 7,29 (m, 8H), 7,26 - 7,06 (m, 5H), 6,97 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 5,27 (s a, 1H), 4,49 (s a, 1H), 3,18 (s a, 2H), 3,12 - 2,81 (m, 4H), 2,74 (s a, 4H), 2,42 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,03 (d, *J* = 14,1 Hz, 4H), 1,4-1,25 (m, 4H), 1,16 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

5 **Intermedio 239.**

**ácido 5-(metilamino)pentanoico**

10 A 1-metilpiperidin-2-ona (3,8 g, 0,034 mol) se añadió cloruro de hidrógeno (5 N, 19 ml). La mezcla se agitó durante el fin de semana a 150 °C. El disolvente se retiró a presión reducida a 50-60 °C, dando un sólido, que se trató con éter. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (5,08 g, 88 %) y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.  
LRMS (m/z): 132 (M+1)+

15 **Intermedio 240.**

**ácido 5-[(*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino]pentanoico**

20 A una solución de ácido 5-(metilamino)pentanoico (Intermedio 239; 3,7 g, 0,022 mol) en dioxano/agua (60 ml, 2/1) se añadió hidróxido sódico (1 N, 45 ml) y, a 0 °C, se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (5,4 g, 0,024 mol). La mezcla de reacción se agitó 10 minutos a 0 °C y durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente orgánico se retiró y la fase acuosa se acidificó y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida, obteniendo un aceite, que se trató con pentano a baja temperatura para conseguir un sólido de color blanco como el compuesto del título (4,4 g, 80 %)  
25 LRMS (m/z): 230 (M+1)-

**Intermedio 241.**

**(5-[[4-(hidroximetil)fenil]amino]-5-oxopentil)metilcarbamato de *tert*-butilo**

30 A una solución de ácido 5-[(*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino]pentanoico (Intermedio 240; 1,4 g, 6,05 mmol) en dimetilformamida (10 ml) se añadió DIEA (3,14 ml, 18,1 mmol) y HATU (2,99 g, 7,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó 1 hora a temperatura ambiente. Después, se añadió (4-aminofenil)metanol (820 mg, 6,6 mmol) en la mezcla y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en 150 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida, dando un material en bruto, que se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo: hexano. LRMS (m/z): 337 (M+1)+

40 **Intermedio 242.**

**N-[4-(hidroximetil)fenil]-5-(metilamino)pentanamida**

45 A una solución de (5-[[4-(hidroximetil)fenil]amino]-5-oxopentil)metilcarbamato de *tert*-butilo (Intermedio 241; 812 mg, 2,41 mmol) en tetrahidrofurano (16 ml) se añadió cloruro de hidrógeno (acuoso 2,5 N, 5,8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, se añadieron 3 equiv. más de cloruro de hidrógeno y la reacción se agitó 24 horas a temperatura ambiente. La fase acuosa se saturó con bicarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. El disolvente orgánico se retiró a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un sólido (377 mg, 66 %).  
50 LRMS (m/z): 237 (M+1)+

**Intermedio 243.**

**(4-[4-[(5-[[4-(hidroximetil)fenil]amino]-5-oxopentil)(metil)amino]-4-oxobutil]bifenil-2-il)carbamato de *tert*-butil-trans-4-aminociclohexilo**

55 Se obtuvo en forma de un aceite (126 mg, 44 %) a partir de N-[4-(hidroximetil)fenil]-5-(metilamino)pentanamida (Intermedio 242; 104 mg, 0,44 mmol), ácido 4-(2-[[[trans-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclohexil]oxi]carbonil]amino}bifenil-4-il)butanoico (sintetizado como Intermedio 189; 200 mg, 0,4 mmol), DIEA (0,21 ml, 1,21 mmol) y HATU (229 mg, 0,60 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 125 y el material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo: etanol (9:1).  
60 LRMS (m/z): 715 (M+1)+

65 **Intermedio 244.**

**(4-[4-[(5-[[4-(formilfenil)amino]-5-oxopentil)(metil)amino]-4-oxobutil]bifenil-2-il)carbamato de *tert*-butil-trans-4-**

**aminociclohexilo**

Se obtuvo en forma de un aceite (125 mg, 98 %) a partir de (4-{4-[(5-{[4-(hidroximetil)fenil]amino}-5-oxopentil)(metil)amino]-4-oxobutil}bifenil-2-il)carbamato de *terc*-butil-trans-4-aminociclohexilo (Intermedio 243; 126 mg, 0,18 mmol) y peryodinato de Dess-Martin (82 mg, 0,19 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 64 y el material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LRMS (m/z): 713 (M+1)+

**Intermedio 245.**

**(4-{4-[(5-{[4-(((2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)-silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-fenil]amino]-5-oxopentil)(metil)amino]-4-oxobutil}bifenil-2-il)carbamato de *terc*-butil-trans-4-aminociclohexilo**

Se obtuvo en forma de un sólido (160 mg, 88 %) a partir de (4-{4-[(5-{[4-(formilfenil)amino]-5-oxopentil)(metil)amino]-4-oxobutil}bifenil-2-il)carbamato de *terc*-butil-trans-4-aminociclohexilo (Intermedio 244; 125 mg, 0,18 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[*terc*-butil(dimetil)-silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (58 mg, 0,18 mmol) (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931) y triacetoxiborohidruro sódico (185 mg, 0,88 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 7, y el material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LRMS (m/z): 515 (M/2)+

**Ejemplo 46.**

**diclorhidrato de (4-{4-[(5-{[4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)fenil]amino]-5-oxopentil)(metil) amino]-4-oxobutil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo**

Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (18 mg, 23 %) a partir de (4-{4-[(5-{[4-(((2R)-2-[[*terc*butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)fenil]amino]-5-oxopentil)(metil)amino]-4-oxobutil}bifenil-2-il)carbamato de *terc*-butil-trans-4-aminociclohexilo (Intermedio 245; 100 mg, 0,1 mmol) y cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 4,85 ml), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 21 y el material en bruto obtenido se purificó mediante una fase inversa usando agua y metanol como eluyentes.

LRMS (m/z): 732 (M+1)+

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 10,49 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 10,10 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,15 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,99 (s a, 3H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,54 - 7,27 (m, 6H), 7,27 - 7,04 (m, 4H), 6,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,15 (s a, 1H), 5,43 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,00 (d, J = 14,7 Hz, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,80 (s a, 2H), 2,66 - 2,55 (m, 4H), 2,53 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,31 (s a, 4H), 2,00 - 1,70 (m, 5H), 1,53 (s a, 4H), 1,42 - 1,17 (m, 4H).

**Intermedio 246.****5-cloro-4-hidroxi-2-metoxibenzoato de metilo**

A una solución de ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoico (10 g, 0,048 mol) en agua (50 ml) se añadió HBF<sub>4</sub> (48 % en agua, 16,2 ml, 0,12 mol) y cloruro de acetilo (2,24 ml, 0,031 mol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0 °C, se añadió gota a gota nitrito sódico (3,76 g, 0,054 mol) en agua (30 ml). La reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 30 minutos. Después, el sólido se filtró y se trató con ácido acético (500 ml). La mezcla se calentó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió y se dejó reposar sin manipulación adicional durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto obtenido se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se trató con hidróxido sódico (150 ml) durante 90 minutos a temperatura ambiente y durante una noche a 45 °C. El producto en bruto se extrajo con diclorometano y se purificó sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/etanol (100/0 a 0/100) para dar el compuesto del título en forma de una espuma (1,1 g, 10 %)

LRMS (m/z): 217 (M+1)+

**Intermedio 247.****2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenol**

A una solución de 5-cloro-4-hidroxi-2-metoxibenzoato de metilo (Intermedio 246; 1,1 g, 5,08 mmol) en THF (30 ml) se añadió gota a gota, a 0 °C, hidruro de litio y aluminio (1 M en THF, 9,65 ml). La mezcla de reacción se agitó 10 minutos a 0 °C, 1 hora a temperatura ambiente y 30 minutos a 65 °C. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió cuidadosamente una solución saturada de L-tartrato (100 ml). Después, se añadió acetato de etilo y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida para dar un material en bruto, que se purificó sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo/etanol (100/0 a 0/100) para dar el compuesto del título en forma de una espuma (460 mg, 450 %)

LRMS (m/z): 189 (M+1)+

**Intermedio 248.**

5 **[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenoxi]acetato de etilo**

A una solución de 2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenol (Intermedio 247; 459 mg, 2,43 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió bromoacetato de etilo (0,26 ml, 2,43 mmol) y carbonato potásico (420 mg, 3,04 mmol) en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se agitó 2 horas a 90 °C. El sólido se filtró, se lavó con acetonitrilo y el disolvente del filtrado se retiró a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (640 mg, 85 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 275 (M+1)+

**Intermedio 249.**

15 **ácido [2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenoxi]acético**

A una solución de [2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenoxi]acetato de etilo (Intermedio 248; 640 mg, 2,33 mmol) en THF (20 ml) se añadió agua (20 ml) e hidróxido de litio (391 mg, 9,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y la fase acuosa se acidificó hasta pH ácido y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color rojo (550 mg, 95 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 247 (M+1)+

**Intermedio 250.**

**[4-(3-hidroxi)propil]bifenil-2-il]carbamato de *tert*-butil-trans-4-aminociclohexilo**

30 A una solución de 3-(2-[[[trans-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclohexil]oxi] carbonil]amino]bifenil-4-il)propanoato de metilo (Intermedio 215; 260 mg, 0,52 mmol) en tetrahidrofurano (7 ml) se añadió, a -10 °C, borohidruro de litio (2,6 ml, 5,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó 6 horas a temperatura ambiente. Se añadió cuidadosamente cloruro de amonio saturado en la mezcla y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de una espuma (210 mg, 85 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 469 (M+1)+

**Intermedio 251.**

40 **[4-(3-oxopropil]bifenil-2-il]carbamato de *tert*-butil-trans-4-aminociclohexilo**

Se obtuvo en forma de un aceite (184 mg, 88 %) a partir de [4-(3-hidroxi)propil]bifenil-2-il]carbamato de *tert*-butil-trans-4-aminociclohexilo (Intermedio 250; 210 mg, 0,45 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (230 mg, 0,54 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 64 y el material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 466 (M+1)+

**Intermedio 252.**

50 **{4-[3-(metilamino)propil]bifenil-2-il]carbamato de *tert*-butil-trans-4-aminociclohexilo**

A una solución de [4-(3-oxopropil]bifenil-2-il]carbamato de *tert*-butil-trans-4-aminociclohexilo (Intermedio 251; 210 mg, 0,45 mmol) en metanol (5 ml) se añadió metanamina (225 µl, 0,45 mmol) y DIEA (80 µl, 0,46 mmol). La solución se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se añadió cianoborohidruro sódico (71 mg, 1,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante el fin de semana a temperatura ambiente. El disolvente se retiró y el material en bruto obtenido se trató con cloroformo, el sólido se filtró y el filtrado se evaporó, dando un material en bruto que se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo: metanol: amonio (40:4:0,2). El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma (82 mg, 37 %).

LRMS (m/z): 482 (M+1)+

**Intermedio 253.**

**(4-[3-[[[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenoxi]acetil](metil)amino]propil]bifenil-2-il]carbamato de *tert*-butil-trans-4-aminociclohexilo**

65 El compuesto del título se obtuvo (22 mg, 18 %) a partir de {4-[3-(metilamino)propil]bifenil-2-il]carbamato de *tert*-butil-



trans-4-aminociclohexilo (Intermedio 252; 82 mg, 0,17 mmol), ácido [2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenoxi]acético (Intermedio 249; 42 mg, 0,17 mmol), HBTU (65 mg, 0,17 mmol) y DIEA (120 µl, 0,69 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 125 y el material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano:acetato de etilo.

5 LRMS (m/z): 711 (M+1)+

#### Intermedio 254.

#### 10 (4-{3-[[[2-cloro-4-formil-5-metoxifenoxi]-acetil](metil)amino]propil}bifenil-2-il)carbamato de *terc*-butil-trans-4-aminociclohexilo

Se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo (22 mg, 90 %) a partir de (4-{3-[[[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenoxi]acetil](metil)amino]propil}bifenil-2-il)carbamato de *terc*-butil-trans-4-aminociclohexilo (Intermedio 253; 22 mg, 0,03 mmol) y óxido de manganeso (30 mg, 0,35 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 218 y el material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 LRMS (m/z): 695 (M+1)+

#### Intermedio 255.

#### 20 (4-{3-[[[4-({(2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil) silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-cloro-5-metoxifenoxi]acetil](metil)amino]propil}bifenil-2-il)carbamato de *terc*-butil-trans-4-aminociclohexilo

Se obtuvo en forma de un sólido (12 mg, 37 %) a partir de (4-{3-[[[2-cloro-4-formil-5-metoxifenoxi]acetil](metil)amino]propil}bifenil-2-il)carbamato de *terc*-butil-trans-4-aminociclohexilo (Intermedio 254; 22 mg, 0,03 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[*terc*-butil(dimetil)-silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (11 mg, 0,03 mmol) (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931), cianoborohidruro sódico (5 mg, 0,08 mmol) y DIEA (6 µl, 0,03 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 7 y el material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo: etanol.

30 LRMS (m/z): 513 (M/2)+

#### Ejemplo 47.

#### 35 diclorhidrato de (4-{3-[[[2-cloro-4-({(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-5-metoxifenoxi]acetil](metil)-amino]propil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo

Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (7 mg, 73 %) a partir de (4-{3-[[[4-({(2R)-2-[[*terc*butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-etilamino)metil]-2-cloro-5-metoxifenoxi]acetil](metil)amino]propil} bifenil-2-il)carbamato de *terc*-butil-trans-4-aminociclohexilo (Intermedio 255; 12 mg, 0,01 mmol) y cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 0,1 ml), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 21. LRMS (m/z): 813 (M+1)+; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,23 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,49 - 7,23 (m, 5H), 7,23 - 6,99 (m, 6H), 6,77 (s, 1H), 6,69 (d, J = 10Hz, 1H), 5,47 - 5,34 (s a, 1H), 5,01 (s a, 1H), 4,48 (s a, 1H), 4,20 (s a, 2H), 3,96 - 3,82 (m, 2H), 3,70 (s a, 2H), 3,51 (s a, 2H), 3,13 (d, J = 20,5 Hz, 3H), 3,00 (s a, 2H), 2,72 (s a, 3H), 2,57 (s a, 2H), 1,97 (s a, 4H), 1,42 (s a, 4H).

45

#### Intermedio 256.

#### (4-Bromo-3-nitrofenil)acetato de etilo

50 Un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación se cargó con ácido nítrico fumante (10,5 ml, 0,25 mol) y se enfrió a -10 °C, se añadió gota a gota (4-bromofenil)acetato de etilo (4,00 g, 16,45 mmol). Después de agitar durante 1 h a -10 °C, la reacción se vertió en hielo, después de agitar 30 min, se añadió cloroformo. La capa orgánica se secó, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida para dar 3,05 g (64 %) de un aceite de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

55 LRMS (m/z): 286,288 (M-1,M+1)-

#### Intermedio 257.

#### 60 (2-Nitrobifenil-4-il)acetato de etilo

A una solución de (4-bromo-3-nitrofenil)acetato de etilo (Intermedio 256; 3,05 g, 10,59 mmol) en dioxano (8 ml) y (12 ml) se añadió en una atmósfera de nitrógeno ácido fenilborónico (1,55 g, 12,70 mmol), carbonato de cesio (10,35 g, 31,76 mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfina)-ferroceno]dicloropaladio (II) (complejo con diclorometano; 0,26 g, 0,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó 3 h a 80 °C. El catalizador se filtró a través de Celite y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano: éter dietílico para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2,39 g,

65

79 %).  
LRMS (m/z): 284 (M-1)-

**Intermedio 258.**

5 **(2-Aminobifenil-4-il)acetato de etilo**

Se obtuvo (2,12 g, 99 %) a partir de (2-nitrobifenil-4-il)acetato de etilo (Intermedio 257; 2,39 g, 8,38 mmol) y paladio sobre carbón (10 %, 250 mg) en EtOH, siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 67. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo: hexano. LRMS (m/z): 256 (M+1)+

**Intermedio 259.**

15 **(2-isocianatobifenil-4-il)acetato de etilo**

A una solución de trifosgeno (0,60 g, 2,04 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió gota a gota, a 0 °C, una solución de (2-aminobifenil-4-il)acetato de etilo (Intermedio 258; 1,30 g, 5,09 mmol) en diclorometano (30 ml), una vez finalizó la adición se añadió trietilamina (1,42 ml, 10,18 mmol). La mezcla se agitó 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró parcialmente a presión reducida sin calentar y se añadió pentano para precipitar las sales, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó para obtener el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin manipulación adicional.

**Intermedio 260.**

25 **(2-(((trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)oxi)carbonil)amino) bifenil-4-il)acetato de etilo**

A una solución de (2-isocianatobifenil-4-il)acetato de etilo (Intermedio 259) en tolueno (20 ml) se añadió (trans-4-hidroxiciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (Intermedio 174; 1,10 g, 5,9 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas a 90 °C. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano:éter, dando el compuesto del título en forma de un sólido (1,12 g, 44 %).  
LRMS (m/z): 495 (M-1)-

35 **Intermedio 261.**

**[4-(2-hidroxietil)bifenil-2-il]-carbamato de trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexilo**

A una solución de (2-(((trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)oxi) carbonil)amino)bifenil-4-il)acetato de etilo (Intermedio 260; 1,0 g, 2,02 mmol) en THF (30 ml) se añadió gota a gota, a -5 °C, una solución de borohidruro de litio (2 M en THF, 10,07 ml) y EtOH (4 ml). La mezcla de reacción se agitó 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió cuidadosamente cloruro de amonio saturado en la mezcla y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,9 g, 98 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.  
LRMS (m/z): 453 (M-1)-

**Intermedio 262.**

50 **metanosulfonato de 2-(2-(((trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)oxi)carbonil)amino) bifenil-4-il)etilo**

Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (56 µl, 0,72 mmol) a una solución de [4-(2-hidroxietil)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexilo (Intermedio 261; 0,3 g, 0,66 mmol) y trietilamina (183 µl, 1,32 mmol) en diclorometano a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El producto en bruto se repartió entre diclorometano y bicarbonato sódico al 4 %, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (340 mg, 96 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.  
LRMS (m/z): 533 (M+1)+, 531 (M-1)-

**Intermedio 263.**

60 **{4-[2-(metilamino)etil] bifenil-2-il}carbamato de trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexilo**

Se añadió metilamina (1,70 ml, 3,40 mmol) a una solución de metanosulfonato de 2-(2-(((trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)oxi)carbonil)amino)bifenil-4-il)etilo (Intermedio 262; 351 mg, 0,64 mmol) en tolueno, la mezcla se agitó durante 4 horas a 110 °C. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo: etanol:amonio

(40:8:1), dando el compuesto del título (0,30 mg, 97 %).  
LRMS (m/z): 469 (M+1)+, 467 (M-1)-

**Intermedio 264.**

5 **(4-{2-[[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenoxi]acetil]}(metil)amino]etil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]ciclohexilo**

10 El compuesto del título se obtuvo (401 mg, 62 %) a partir de (4-{2-[[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenoxi]acetil]}(metil)amino]etil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]ciclohexilo (Intermedio 263; 305 mg, 0,65 mmol), ácido [2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenoxi]acético (Intermedio 249; 161 mg, 0,65 mmol), HBTU (247 mg, 0,65 mmol) y DIEA (454 µl, 2,61 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 125 y el material en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 LRMS (m/z): 695 (M-1)-

**Intermedio 265.**

20 **(4-{2-[[2-cloro-4-formil-5-metoxifenoxi]acetil]}(metil)amino]etil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]ciclohexilo**

25 Se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo (427 mg, 85 %) a partir de (4-{2-[[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenoxi]acetil]}(metil)amino]etil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]ciclohexilo (Intermedio 264; 401 mg, 0,58 mmol) y óxido de manganeso (500 mg, 5,75 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 218 y el material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 694 (M+1)+, 692 (M-1)-

**Intermedio 266.**

30 **(4-{2-[[4-((2*R*)-2-[[*terc*-butil (dimetil) silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino} metil)-2-cloro-5-metoxifenoxi]acetil]}(metil)amino]etil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]ciclohexilo**

35 Se obtuvo (236 mg, 38 %) a partir de (4-{2-[[2-cloro-4-formil-5-metoxifenoxi]acetil]}(metil)amino]etil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]ciclohexilo (Intermedio 265; 427 mg, 0,62 mmol), acetato de 5-((1*R*)-2-amino-1-[[*terc*-butil(dimetil)-silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona (206 mg, 0,62 mmol) (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931) y triacetoxiborohidruro sódico (97 mg, 1,54 mmol) y DIEA (118 µl, 0,68 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 146. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo: metanol (9:1).

40 LRMS (m/z): 508 (M/2)+

**Ejemplo 48.**

45 **diclorhidrato de (4-{2-[[2-cloro-4-((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-5-metoxifenoxi]acetil]}(metil)-amino]etil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo**

50 Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (99 mg, 80 %) a partir de (4-{2-[[4-((2*R*)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-2-cloro-5-metoxifenoxi]acetil]}(metil)-amino]etil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino] ciclohexilo (Intermedio 266; 158 mg, 0,16 mmol) y cloruro de hidrógeno (4 N en dioxano; 0,5 ml), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 21.

LRMS (m/z): 799 (M+1)+, 797 (M-1)-

55 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 10,80 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 9,34 (s a, 1H), 9,06 (s a, 1H), 8,93 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 8,21 (s a, 3H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (dd, *J* = 11,8, 5,4 Hz, 2H), 7,60 - 7,54 (m, 3H), 7,52 - 7,44 (m, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,8, 3,9 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,65 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,32 (s a, 1H), 5,26 (s a, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 4,03 (s, 2H), 3,92 - 3,73 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,25 (d, *J* = 31,6 Hz, 2H), 2,15 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,07 (s a, 2H), 1,73 - 1,48 (m, 4H).

60 **Intermedio 267**

***Terc*-butil[(5-cloro-4-isocianato-2-metoxibencil)oxi]dimetilsilano**

65 A una solución de 4-((*terc*-butildimetilsililoxi)metil)-2-cloro-5-metoxianilina (Intermedio 39 del documento WO2011/141180A1; 300 mg, 0,9 mmol) en 4 ml de diclorometano anhidro a 0 °C se añadió gota a gota una solución de trifosgeno (108 mg; 0,36 mmol) en 5 ml de diclorometano anhidro.

Una vez finalizó la adición, se añadió gota a gota trietilamina (280  $\mu$ l, 2,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta la mitad del volumen inicial y se añadieron 25 ml de pentano en la mezcla de reacción. El sólido se filtró y se lavó con más pentano y se secó para obtener el compuesto del título (307 mg, 79 %).

#### Intermedio 268

**(4-{2-[[[4-({(terc-Butil(dimetil) silil)oxi)metil]-2-cloro-5-metoxifenil]amino]carbonil}oxi]etil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexilo**

A una solución de terc-butil[(5-cloro-4-isocianato-2-metoxibencil)oxi]dimetilsilano (Intermedio 267; 150 mg, 0,46 mmol) en tolueno (5 ml) se añadió, a 0 °C, [4-(2-hidroxietil)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexilo (Intermedio 261, 294 mmol, 0,55 mmol) y trietilamina (75  $\mu$ l, 0,54 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna de fase inversa usando agua y acetonitrilo como eluyentes, dando el compuesto del título (170 mg, 47 %).

#### Intermedio 269

**(4-{2-[[[2-cloro-4-(hidroxi metil)-5-metoxifenoxi]acetil](metil)amino]etil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexilo**

A una solución de (4-{2-[[[4-({(terc-butyl(dimetil)silil)oxi)metil]-2-cloro-5-metoxifenil]amino]carbonil}oxi]etil} bifenil-2-il)carbamato de trans-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexilo (Intermedio 268; 238 mg, 0,30 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) se añadió gota a gota TBAF 1 M en THF (304  $\mu$ l, 0,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se repartió entre diclorometano y agua, la capa orgánica se lavó varias veces con agua, se secó, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (200 mg, 98 %).

#### Intermedio 270

**(4-{2-[[[2-cloro-4-formil-5-metoxi fenoxi]acetil](metil)amino]etil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexilo**

Un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación se cargó con (4-{2-[[[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxi fenoxi]acetil](metil)amino]etil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexilo (Intermedio 269; 200 mg, 0,3 mmol) en DCM. Se añadió en porciones peryodinano de Dess-Martin (139 mg, 0,33 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se interrumpió mediante la adición de bicarbonato saturado (un pequeño burbujeo) y se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó con más solución de bicarbonato (dos veces), salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (199 mg, 99 %). LRMS (m/z): 667 (M+1)<sup>+</sup>

#### Intermedio 271

**(4-{2-[[[4-({(2R)-2-[(terc-butyl(dimetil)silil)oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino} metil)-2-cloro-5-metoxifenil]amino]carbonil}oxi]etil}bifenil-2-il) carbamato de trans-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexilo**

A una mezcla de (4-{2-[[[2-cloro-4-formil-5-metoxifenoxi]acetil](metil)amino]etil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexilo (Intermedio 270; 199 mg, 0,3 mmol) y acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[(terc-butyl(dimetil)-silil)oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (99 mg, 0,3 mmol) (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931) en 5 ml de DCE/metanol (4:1) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (474 mg, 2,22 mmol). La mezcla se agitó durante un fin de semana a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se repartió entre acetato de etilo y agua, la capa orgánica se lavó con una solución de bicarbonato sódico y agua, se secó, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (160 mg, 54 %).

#### Ejemplo 49

**diclorhidrato de (4-{2-[[[2-cloro-4-({(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino} metil)-5-metoxifenil]amino] carbonil}oxi]etil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo**

Una solución de (4-{2-[[[4-({(2R)-2-[(terc-butyl(dimetil)silil)oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino} metil)-2-cloro-5-metoxifenil]amino]carbonil}oxi]etil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexilo (Intermedio 271; 110 mg, 0,11 mmol) en 2,8 ml de cloruro de hidrógeno (4 N en

dioxano) se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto obtenido se trató con acetonitrilo, dando un sólido de color blanco como el compuesto del título (60 mg, 54 %) LRMS (m/z): 771 (M+1)+

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 10,50 (s a, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,15 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 8,01 (s, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,48 - 7,16 (m, 10H), 7,11 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 5,41 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,32 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,96 (s, 6H), 1,84 (d, J = 29,6 Hz, 4H), 1,45 - 1,16 (m, 4H).

#### Intermedio 272.

#### 4-(but-3-en-1-iloxi)benzaldehído

A una solución de 4-hidroxibenzaldehído (0,30 g, 2,46 mmol) en DMF anhidra (3 ml) se añadieron carbonato potásico (1,65 g, 12 mmol) y 4-bromobut-1-eno (1,08 ml, 11,1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 28 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (30 ml) hasta la disolución completa del sólido. La fase acuosa se extrajo con éter (3 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (426 mg, 98 %).

LRMS (m/z): 177 (M+1)+

#### Intermedio 273.

#### {5-[(1E)-4-(4-formilfenoxi)but-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de trans-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexilo

Se obtuvo en forma de un aceite incoloro (82 mg de una pureza del 80 %, 22 %) a partir de (5-bromobifenil-2-il)carbamato de trans-4-terc-butilaminociclohexilo (Intermedio 175, 250 mg, 0,51 mmol), 4-(but-3-en-1-iloxi)benzaldehído (Intermedio 272, 99 mg, 0,56 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (68 mg, 0,22 mmol), N,N-diisopropiletilamina (180 µl, 1,03 mmol) y acetato de paladio (30 mg, 0,13 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 6 usando dioxano (3 ml) como disolvente. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano:éter.

LRMS (m/z): 585 (M+1)+

#### Intermedio 274.

#### (5-[(1E)-4-[4-[(2R)-2-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]metil]fenoxi]but-1-en-1-il]bifenil-2-il)carbamato de trans-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexilo

Se obtuvo en forma de un sólido de color beige (66 mg, 66 %) a partir de {5-[(1E)-4-(4-formilfenoxi)but-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de trans-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexilo (Intermedio 273, 81 mg, 0,11 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[(terc-butil(dimetil)-silil]oxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (44 mg, 0,11 mmol) (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931) y triacetoxiborohidruro sódico (140 mg, 0,66 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 7 sin DIEA y usando una mezcla 1:1 de metanol:tetrahidrofurano como disolvente (2 ml). El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo y cloroformo:metanol:hidróxido de amonio (40:4:0,2)

LRMS (m/z): 904 (M+1)+

#### Intermedio 275.

#### (5-[4-[4-[(2R)-2-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]metil]fenoxi]butil]bifenil-2-il)carbamato de trans-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexilo

A una solución de (5-[(1E)-4-[4-[(2R)-2-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]metil]fenoxi]but-1-en-1-il]bifenil-2-il)carbamato de trans-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexilo (Intermedio 274, 66 mg, 0,07 mmol) en metanol (1,5 ml) se añadió paladio sobre carbono (paladio al 10 % sobre carbono, 8,0 mg, 0,01 mmol) y la suspensión resultante se purgó con argón y después se cargó con hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se filtró, el sólido se lavó con una mezcla 1:1 de cloroformo:etanol y el filtrado se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma incolora (70 mg, 100 %)

LRMS (m/z): 906 (M+1)+

#### Ejemplo 50.

#### (4-[5-[4-[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]metil]fenoxi]pentil]bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo

Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (40 mg de una pureza del 95 %, 68 %) a partir de (5-[4-[4-[(2R)-2-

{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil]fenoxi]butil]bifenil-2-il)carbamato de trans-4-([*terc*-butoxicarbonil]amino)ciclohexilo (Intermedio 275, 66 mg, 0,01 mmol) y cloruro de hidrógeno (0,2 ml de una solución 4 M en dioxano, 0,8 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 21. LRMS (m/z): 692 (M+1)+

5 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 10,48 (s a, 2H), 9,59 (s a, 1H), 9,01 (s a, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,19 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 3,4 Hz, 2H), 7,53 - 7,29 (m, 5H), 7,18 (m, 3H), 7,02 - 6,88 (m, 2H), 6,53 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,12 (s a, 2H), 4,02 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,99 (m, 3H), 2,67 (s a, 2H), 2,01 - 1,64 (m, 6H), 1,48 - 1,15 (m, 4H).

#### 10 Intermedio 276

**[4-(4-([trans-3-(hidroximetil) ciclobutil]amino)-4-oxobutil]bifenil-2-il)carbamato de trans-4-([*terc*-butoxicarbonil]amino)ciclohexilo**

15 A una solución de ácido 4-(2-([trans-4-([*terc*-butoxicarbonil]amino)ciclohexil]oxi)carbonil]amino]bifenil-4-il)butanoico (sintetizado como el Intermedio 189; 550 mg, 1,11 mmol) en DMF (5 ml) se añadió ((1R,3R)-3-aminociclobutil)metanol (123 mg, 1,22 mmol) y diisopropiletildiamina (0,578 ml, 3,32 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió HATU (631 mg, 1,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se repartió entre acetato de etilo y agua, la capa orgánica se lavó varias veces con agua, se secó, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, dando el compuesto del título en forma de un sólido (120 mg, 18 %).

LRMS (m/z): 581 (M+1)+

#### 25 Intermedio 277

**(4-(4-([trans-3-formilciclobutil] amino]-4-oxobutil]bifenil-2-il)carbamato de trans-4-([*terc*-butoxicarbonil]amino)ciclohexilo**

30 Un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación se cargó con [4-(4-([trans-3-(hidroximetil)ciclobutil]amino)-4-oxobutil]bifenil-2-il)carbamato de trans-4-([*terc*-butoxicarbonil]amino)ciclohexilo (Intermedio 276; 120 mg, 0,21 mmol) en DCM (10 ml). Se añadió en porciones peryodinano de Dess-Martin (115 mg, 0,27 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición de bicarbonato saturado (un pequeño burbujeo) y se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó con más solución de bicarbonato (dos veces), salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (119 mg, 99 %).

LRMS (m/z): 578 (M+1)+

#### 40 Intermedio 278

**[4-(4-([trans-3-([(2R)-2-([*terc*-butil (dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]ciclobutil]amino)-4-oxobutil]bifenil-2-il)carbamato de trans-4-([*terc*-butoxicarbonil]amino)ciclohexilo**

45 Una mezcla de (4-(4-([trans-3-formilciclobutil]amino]-4-oxobutil]bifenil-2-il)carbamato de trans-4-([*terc*-butoxicarbonil]amino)ciclohexilo (Intermedio 277; 119 mg, 0,21 mmol) y acetato de 5-((1R)-2-amino-1-([*terc*-butil(dimetil)-silil]oxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (62 mg, 0,19 mmol) (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931) en 20 ml de DCE/metanol (4:1) se agitó durante 1 hora. Después, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (474 mg, 2,22 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución de bicarbonato sódico y agua, se secó, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice usando un medio básico, dando el compuesto del título en forma de un sólido (49 mg, 29 %).

LRMS (m/z): 897 (M+1)+

#### 55 Ejemplo 51

**diclorhidrato de [4-(4-([trans-3-([(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]ciclobutil]amino)-4-oxobutil]bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo**

60 Una solución de [4-(4-([trans-3-([(2R)-2-([*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]ciclobutil]amino)-4-oxobutil]bifenil-2-il)carbamato de trans-4-([*terc*-butoxicarbonil]amino)ciclohexilo (Intermedio 278; 49 mg, 0,05 mmol) en 2 ml de cloruro de hidrógeno (4 N en dioxano) se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto obtenido se trató con acetonitrilo y éter dietílico, dando un sólido de color blanco como el compuesto del título (15 mg, 40 %)

LRMS (m/z): 683 (M+1)+

65 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 10,74 (s a, 1H), 8,62 (s, 2H), 7,90 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 7,36 (dd, J = 16,3, 6,0 Hz, 3H), 7,27 - 7,05 (m, 3H), 6,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,53 - 5,27 (m, 3H), 4,32 (d, J = 3,4 Hz, 3H), 4,18

- 3,95 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,99 (d,  $J = 9,0$  Hz, 3H), 2,09 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 1,97 - 1,72 (m, 5H), 1,67 (d,  $J = 6,2$  Hz, 2H), 1,50 - 1,15 (m, 5H).

**Intermedio 279.**

5

**ácido 5-cloro-4-ciano-2-metoxibenzoico**

A una suspensión de ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoico (4,0 g, 19,8 mmol) en agua (66 ml) se añadió cloruro de hidrógeno concentrado (6,6 ml de una solución al 35 % en agua, 79,2 mmol) y la mezcla resultante se enfrió a 0 °C con agitación vigorosa. Después, se añadió gota a gota una solución de nitrito sódico (1,95 g, 28,3 mmol) en agua (6 ml) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 4 °C. Después de 5 min, se añadió lentamente la mezcla que contenía la sal diazonio, a través de un embudo de adición y manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C, a una solución agitada mecánicamente de cianuro de cobre (2,4 g, 26,8 mmol) y cianuro sódico (3,7 g, 75,5 mmol) en agua (20 ml, esta solución se preparó en el momento a partir de una suspensión del cianuro de cobre en agua y la adición lenta de cianuro sódico mientras se mantenía la temperatura por debajo de 40 °C y se dejaba enfriar a ta). Una vez finalizó la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se mantuvo con agitación vigorosa durante 4 horas. Después, se añadieron agua y cloruro de hidrógeno (5 N) a la mezcla y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Toda la mezcla se filtró para retirar los sólidos y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo adicionalmente dos veces con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron, se decoloraron con carbono activo, se filtraron y se concentraron a sequedad para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (3,0 g, 70 %).

LRMS (m/z): 210 (M-1)-

**Intermedio 280.**

25

**2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxibenzonitrilo**

A una solución de ácido 5-cloro-4-ciano-2-metoxibenzoico (Intermedio 279, 3,0 g, 14,2 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió lentamente, a 0 °C y en una atmósfera de argón, complejo de borano y sulfuro de dimetilo (2,7 ml, 28,4 mmol). Después de haber finalizado la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min y después se dejó calentar hasta ta y se agitó durante 3 horas. Después, se añadió lentamente agua (6 ml) y la mezcla se concentró a sequedad. El residuo se suspendió en acetato de etilo y se filtró. El sólido se lavó con más cantidad de acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se decoloraron con carbono activo, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento (2,3 g, 80 %).

LRMS (m/z): 215 (M+18[NH4+])+

**Intermedio 281.**

**ácido 2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxibenzoico**

40

A una suspensión de 2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxibenzonitrilo (Intermedio 280, 1,8 g, 9,1 mmol) en etanol (20 ml) en un tubo cerrado herméticamente se añadió NaOH (8 ml de una solución acuosa al 32 %, 64 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante una noche. Después, se añadió agua y la fase acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo, se acidificó con ácido clorhídrico (5 N) hasta pH = 2 y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron a sequedad para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,3 g, 66 %).

LRMS (m/z): 215 (M-1)-

**Intermedio 282.**

50

**[4-(3-[[benciloxi]carbonil]-amino)propil)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-[[terc-butoxicarbonil]amino]ciclohexilo**

ácido 4-(2-[[trans-4-[[terc-butoxicarbonil]amino]ciclohexil]oxi]carbonil]amino)bifenil-4-il)butanoico (sintetizado como Intermedio 189; 5 g, 10,1 mmol) se suspendió en tolueno (70 ml) y se enfrió a -10 °C en una atmósfera de nitrógeno. A esta suspensión, se añadieron difenilfosforilazida (2,16 ml, 10,1 mmol) y trietilamina (1,95 ml, 14,1 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 50 °C, se añadió fenilmetanol (2,9 ml, 28,2 mmol) y después se calentó de nuevo a 110 °C durante una noche. El disolvente se retiró y se añadieron agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó dos veces por cromatografía en columna con gel de sílice y eluyendo con una mezcla de hexano:éter. El compuesto del título se obtuvo (4,7 g de una pureza del 87 %, 66 %) en forma de un sólido de color beige. LRMS (m/z): 603 (M+1)+

**Intermedio 283.**

65

**[4-(3-aminopropil)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-[[terc-butoxicarbonil]amino]ciclohexilo**

A una solución de [4-(3-[[benciloxi]-carbonil] amino)propil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-[[*terc*-butoxicarbonil]amino]ciclohexilo (Intermedio 282, 3,7 g, 6,1 mmol) en una mezcla de etanol (20 ml) y metanol (5 ml) se añadió paladio sobre carbono (0,65 g de una suspensión al 10 %, 0,61 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante una noche. La suspensión se filtró a través de una capa de Celite® y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con hexano y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento (2,5 g, 82 %).  
LRMS (m/z): 468 (M+1)+

#### 10 Intermedio 284.

**[4-(3-[[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxibenzoil]amino]propil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-[[*terc*-butoxicarbonil]amino]ciclohexilo**

A una solución de ácido 2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxibenzoico (Intermedio 281, 240 mg, 1,11 mmol) y [4-(3-aminopropil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-[[*terc*-butoxicarbonil]amino]ciclohexilo (Intermedio 284, 622 mg, 1,33 mmol) en DMF (10 ml) se añadieron secuencialmente diisopropiletildiamina (0,77 ml, 4,43 mmol) y HATU (843 mg, 2,22 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Después de 3 horas, el disolvente se retiró y el residuo restante se suspendió en agua y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla hexano:éter:metanol como eluyente, y el material en bruto obtenido se purificó adicionalmente sobre gel de sílice modificado C18, usando una mezcla de agua:metanol como eluyente para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (70 mg, 10 %). LRMS (m/z): 667 (M+1)+

#### 25 Intermedio 285.

**(4-(3-[[2-cloro-4-formil-5-metoxibenzoil]amino]propil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-[[*terc*-butoxicarbonil]amino]ciclohexilo**

Se obtuvo en forma de un aceite de color negro (70 mg, 100 %) a partir de [4-(3-[[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxibenzoil]amino]propil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-[[*terc*-butoxicarbonil]amino]ciclohexilo (Intermedio 284, 70 mg, 0,11 mmol) y dióxido de manganeso (91 mg, 1,1 mmol) en cloroformo (6 ml), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 218 y el material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.  
LRMS (m/z): 665 (M+1)+

#### Intermedio 286.

**[4-(3-[[4-[[[(2R)-2-[[*terc*-butil-(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]-metil]-2-cloro-5-metoxibenzoil]amino]propil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-[[*terc*-butoxicarbonil]amino]ciclohexilo**

Se obtuvo en forma de un sólido de color beige (25 mg, 24 %) a partir de (4-(3-[[2-cloro-4-formil-5-metoxibenzoil]amino]propil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-[[*terc*-butoxicarbonil]amino]ciclohexilo (70 mg, 0,11 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[*terc*-butil(dimetil)-silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (35 mg, 0,10 mmol) (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931), cianoborohidruro sódico (13 mg, 0,21 mmol) y DIEA (38 µl, 0,22 mmol) en MeOH (3 ml), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 7. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo y cloroformo:metanol:hidróxido de amonio (40:4:0,2).  
LRMS (m/z): 464 (M/2+1-56 (*terc*-butilo))+, 927 (M+1-56(*terc*-butilo))+

#### Ejemplo 52.

**[4-(3-[[2-cloro-4-[[[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]metil]-5-metoxibenzoil]amino]propil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo**

Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (15 mg de una pureza del 90 %, 69 %) a partir de [4-(3-[[4-[[[(2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]metil]-2-cloro-5-metoxibenzoil]amino]propil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-[[*terc*-butoxicarbonil]amino]ciclohexilo (25 mg, 0,03 mmol) y cloruro de hidrógeno (0,1 ml de una solución 4 M en dioxano, 0,4 mmol) en dioxano (2 ml), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 21. LRMS (m/z): 768 (M+1)+  
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 10,55 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 9,40 (s a, 1H), 9,03 (s a, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,61 (t, J = 12,9 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 8,07 - 7,89 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,51 - 7,35 (m, 4H), 7,31 - 7,25 (m, 2H), 7,20 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,50 (ddd, J = 10,3, 7,7, 3,7 Hz, 1H), 4,45 - 4,32 (m, 1H), 4,32 - 4,21 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,38-3,25 (m, 2H), 3,23 - 3,12 (m, 1H), 3,12 - 2,94 (m, 2H), 2,85 - 2,64 (m, 2H), 2,10 - 1,71 (m, 6H), 1,55 - 1,21 (m, 4H).



**Intermedio 287.****4-alilfenol**

5 A una solución de 1-alil-4-metoxibenceno (2,0 g, 13,5 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadió, a 0 °C y en una atmósfera de nitrógeno, tribromuro de boro (15 ml de una solución 1 M en diclorometano, 15,0 mmol) y la reacción se agitó durante 3 horas a 0 °C y durante una noche a ta. La mezcla de reacción se vertió una mezcla de hielo-agua y las fases resultantes se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (4 veces) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El aceite obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice usando una mezcla de hexano:acetato de etilo como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro (0,73 g, 41 %).  
 10 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,05 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,07 - 5,76 (m, 1H), 5,09 - 5,04 (m, 1H), 5,02 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 3,32 (d, J = 6,7 Hz, 2H).

**Intermedio 288.****4-(4-alilfenoxi)benzaldehído**

20 Se disolvieron 4-fluorobenzaldehído (0,16 ml, 1,5 mmol) y 4-alilfenol (200 mg, 1,5 mmol) en DMF (5 ml). A esta solución, se añadió carbonato potásico (412 mg, 2,98 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con NaOH acuoso (2 N), agua y salmuera, se secó, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice usando una mezcla de hexano:éter como eluyente para proporcionar el compuesto del título en forma de un  
 25 aceite incoloro (224 mg, 63 %).  
 LRMS (m/z): 239 (M+1)+

**Intermedio 289.**

30 **(4-((1E)-3-[4-(4-formilfenoxi)fenil]prop-1-en-1-il)bifenil-2-il)carbamato de trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexilo**

Se obtuvo en forma de una espuma de color parduzco (263 mg, 100 %) a partir de (4-bromobifenil-2-il)carbamato de trans-4-*terc*-butilaminociclohexilo (Intermedio 183, 200 mg, 0,41 mmol), 4-(4-alilfenoxi)benzaldehído (Intermedio 288, 97 mg, 0,41 mmol), tri-*o*-toliifosfina (125 mg, 0,41 mmol), N,N-diisopropiletilamina (142 µl, 0,82 mmol) y acetato de paladio (46 mg, 0,20 mmol) en acetonitrilo (2 ml), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 6. El material en bruto obtenido se usó sin purificación adicional.  
 35 LRMS (m/z): 645 (M-1)-

**Intermedio 290.**

**[4-((1E)-3-[4-[4-(((2R)-2-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)-amino)metil]fenoxi]fenil]prop-1-en-1-il)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexilo**

45 Se obtuvo en forma de un sólido de color beige (171 mg de una pureza del 80 %, 35 %) a partir de (4-((1E)-3-[4-(4-formilfenoxi)fenil] prop-1-en-1-il)bifenil-2-il)carbamato de trans-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexilo (263 mg, 0,41 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-((*terc*-butil(dimetil)-silil)oxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (136 mg, 0,41 mmol) (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931), cianoborohidruro sódico (64 mg, 1,02 mmol) y DIEA (85 µl, 0,49 mmol) en MeOH (2 ml), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 7. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo y cloroformo:metanol:hidróxido de amonio (40:4:0,2) y el residuo se purificó de nuevo usando una mezcla de hexano:éter:etanol como eluyente.

**Intermedio 291.**

**[4-(3-[4-[4-(((2R)-2-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino]metil]fenoxi]fenil]propil)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexilo**

60 Se obtuvo en forma de una espuma beige (184 mg de una pureza del 80 %, 86 %) a partir de [4-((1E)-3-[4-[4-(((2R)-2-((*terc*-butil(dimetil)silil)-oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino]metil]fenoxi]fenil]-prop-1-en-1-il)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclohexilo (171 mg, 0,18 mmol) y paladio sobre carbono (paladio al 10 % sobre carbono, 20 mg, 0,02 mmol) en una atmósfera de hidrógeno en metanol (20 ml). El producto en bruto se usó sin purificación adicional.

65

**Ejemplo 53 (ejemplo de referencia).**

**[4-(3-{4-[4-((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]fenoxi}fenil)propil)-bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo**

5 Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (111 mg, 71 %) a partir de [4-(3-{4-[4-((2R)-2-*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]fenoxi}fenil)propil)-bifenil-2-il]carbamato de trans-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexilo (184 mg, 0,19 mmol) y cloruro de hidrógeno (0,7 ml de una solución 4 M en dioxano, 2,8 mmol) en dioxano (2 ml), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 21.

10 LRMS (m/z): 753 (M+1)+

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 10,55 (s a, 2H), 9,67 (s a, 1H), 9,12 (s a, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,24 (dd, J = 9,9, 3,3 Hz, 1H), 8,07 (s a, 2H), 7,60 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 2H), 7,49 - 7,35 (m, 4H), 7,31 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,25 (s a, 1H), 7,19 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,09 - 6,91 (m, 5H), 6,58 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,51 (dd, J = 6,2, 1,8 Hz, 1H), 4,45 - 4,29 (m, 1H), 4,21 (s a, 2H), 3,15 - 2,90 (m, 3H), 2,68 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,05 - 1,79 (m, 6H), 1,50 - 1,18 (m, 4H).

**Intermedio 292.****4-([4-(2-((trans-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)-oxi)carbonil]amino)-bifenil-4-il)butanoil]amino)metil]benzoato de metilo**

A una solución de ácido 4-(2-((trans-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)oxi)carbonil]amino)-bifenil-4-il)butanoico (sintetizado como el Intermedio 189; 200 mg, 0,40 mmol) en DMF (4 ml), se añadieron diisopropiletildiamina (0,28 ml, 1,61 mmol) y HATU (382 mg, 1,00 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió clorhidrato de 4-(aminometil)benzoato de metilo (90 mg, 0,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se repartió entre diclorometano y agua, la capa orgánica se lavó con agua varias veces y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna de fase inversa con gel de sílice modificado C18, eluyendo con una mezcla de agua:acetonitrilo, dando el compuesto del título en forma de una espuma incolora (189 mg, 71 %). LRMS (m/z): 645 (M+1)+

**Intermedio 293.****[4-(4-([4-(hidroximetil)-bencil]amino)-4-oxobutil)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexilo**

A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (16 mg, 0,42 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 ml) se añadió, a 0 °C y en una atmósfera de argón, una solución de 4-([4-(2-((trans-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)oxi)carbonil]amino)-bifenil-4-il)butanoil]amino)metil]benzoato de metilo (Intermedio 292, 189 mg, 0,29 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y la agitación se mantuvo durante una noche. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición secuencial de H<sub>2</sub>O (20 µl), NaOH (4 N, 20 µl) y H<sub>2</sub>O (60 µl), y se agitó durante 30 min a ta. El sólido formado se filtró, se lavó con diclorometano y la solución resultante se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de fase inversa con gel de sílice modificado C18, eluyendo con una mezcla de agua:acetonitrilo, para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma incolora (95 mg, 50 %). LRMS (m/z): 617 (M+1)+

**Intermedio 294.****(4-(4-([4-(formilbencil)amino)-4-oxobutil)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexilo**

Se obtuvo en forma de una espuma de color parduzco (99 mg de una pureza del 90 %, 94 %) a partir de [4-(4-([4-(hidroximetil)-bencil]amino)-4-oxobutil)-bifenil-2-il]carbamato de trans-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexilo (Intermedio 293, 95 mg, 0,15 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (80 mg, 0,19 mmol) en DCM (2 ml), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 64 y el material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LRMS (m/z): 615 (M+1)+

**Intermedio 295.****[4-(4-([4-((2R)-2-*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]-amino)metil]bencil]amino)-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexilo**

65 Se obtuvo en forma de un sólido de color beige (83 mg, 56 %) a partir de (4-(4-([4-(formilbencil)amino)-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-ciclohexilo (Intermedio 294, 98 mg, 0,16 mmol), acetato de 5-

((1R)-2-amino-1-[[*terc*-butil(dimetil)-siliil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (63 mg, 0,16 mmol) (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931), cianoborohidruro sódico (26 mg, 0,41 mmol) y DIEA (28 µl, 0,16 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 7. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol.

5 LRMS (m/z): 933 (M+1)+

#### Ejemplo 54.

10 **diclorhidrato de [4-(4-[[4-((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]bencil]amino)-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo**

Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (55 mg de una pureza del 92 %, 72 %) a partir de [4-(4-[[4-((2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)siliil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]bencil]amino)-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-[[*terc*-butoxicarbonil]amino]ciclohexilo (Intermedio 295; 83 mg, 0,09 mmol) y cloruro de hidrógeno (0,45 ml de una solución 4 M en dioxano, 1,8 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 21.

15 LRMS (m/z): 719 (M+1)+

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 10,54 (s a, 1H), 9,78 (s a, 1H), 9,16 (s a, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,47 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,10 (s a, 3H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,49 - 7,28 (m, 7H), 7,25 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,23 (s a, 1H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,52 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,43 - 4,28 (m, J = 9,5 Hz, 3H), 4,21 (s a, 2H), 3,10 - 2,87 (m, 3H), 2,61 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,25 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,02 - 1,79 (m, 6H), 1,52 - 1,21 (m, 4H).

#### Intermedio 296.

25 **(5-aminopiridin-2-il)metanol**

A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (302 mg, 7,96 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 ml) se añadió, a 0 °C y en una atmósfera de argón, una solución de 6-aminonicotinato de etilo (602 mg, 3,62 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a ta. Después de 5 horas, la reacción se interrumpió después mediante la adición secuencial de H<sub>2</sub>O (0,3 ml), NaOH (4 N, 0,3 ml) y H<sub>2</sub>O (0,6 ml), y la agitación se continuó durante 30 min a ta. El sólido formado se filtró, se lavó con diclorometano y la solución resultante se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con éter y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma incolora (500 mg de una pureza del 90 %, 100 %). El compuesto se usó sin purificación adicional.

35 LRMS (m/z): 125 (M+1)+

#### Intermedio 297.

40 **[4-(4-[[6-(hidroximetil)piridin-3-il]amino]-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-[[*terc*-butoxicarbonil]amino]ciclohexilo**

Se obtuvo en forma de una espuma incolora (244 mg de una pureza del 58 %, 58 %) a partir de ácido 4-(2-[[4-[[*terc*-butoxicarbonil]amino]ciclohexil]oxi]carbonil]amino]bifenil-4-il]butanoico (sintetizado como Intermedio 189; 200 mg, 0,40 mmol), (5-aminopiridin-2-il)metanol (Intermedio 296, 73 mg, 0,53 mmol) diisopropiletildiamina (85 µl, 0,49 mmol) y HATU (170 mg, 0,45 mmol) en DMF (5 ml), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 292. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna usando una mezcla de cloroformo:metanol como eluyente.

45 LRMS (m/z): 603 (M+1)+

#### Intermedio 298.

50 **(4-(4-[[6-formilpiridin-3-il]amino]-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-[[*terc*-butoxicarbonil]amino]ciclohexilo**

Se obtuvo en forma de una espuma de color parduzco (145 mg de una pureza del 63 %, 27 %) a partir de [4-(4-[[6-(hidroximetil)piridin-3-il]amino]-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-[[*terc*-butoxicarbonil]amino]ciclohexilo (Intermedio 297, 243 mg, 0,24 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (175 mg, 0,41 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 64 y el material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

60 LRMS (m/z): 601 (M+1)+

#### Intermedio 299.

65 **[4-(4-[[6-((2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)siliil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]-amino)metil]piridin-3-il]amino)-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-[[*terc*-butoxicarbonil]amino]ciclohexilo**

5 Se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo (18 mg, 28 %) a partir de 4-([6-formilpiridin-3-il]amino)-4-oxobutil]-bifenil-2-il]carbamato de trans-4-([*terc*-butoxicarbonil]amino)ciclohexilo (Intermedio 298, 61 mg de una pureza del 65 %, 0,07 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[*terc*-butil(dimetil)-sili]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (22 mg, 0,07 mmol) (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931), cianoborohidruro sódico (11 mg, 0,18 mmol) y DIEA (12  $\mu$ l, 0,07 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 7. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol. LRMS (m/z): 920 (M+1)+

#### 10 Ejemplo 55.

##### **diclorhidrato de [4-(4-[[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]piridin-2-il]amino)-4-oxobutil] bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo**

15 Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (8 mg, 53 %) a partir de [4-(4-[[6-(((2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)sili]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]piridin-3-il]amino)-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-([*terc*-butoxicarbonil]amino)-ciclohexilo (Intermedio 299; 18 mg, 0,02 mmol) y cloruro de hidrógeno (0,15 ml de una solución 4 M en dioxano, 0,6 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 ml), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 21. LRMS (m/z): 705 (M+1)+

20 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO)  $\delta$  10,73 (s, 1H), 10,55 (s a, 2H), 9,84 (s a, 1H), 9,19 (s a, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,29 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,11 -7,97 (m, 3H), 7,50 - 7,31 (m, 5H), 7,30 - 7,22 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,53 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,37 (m, 2H), 4,23 (s a, 2H), 3,18 - 2,90 (m, 4H), 2,67 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,10 - 1,69 (m, 6H), 1,57 - 1,09 (m, 4H).

#### 25 Intermedio 300.

##### **trans-4-[[*terc*-butil(dimetil)sili]oxi]-N-metilciclohexanamina**

30 A una solución de trans-4-(metilamino)ciclohexanol (3,4 g, 26,32 mmol) en diclorometano (130 ml) se añadió imidazol (2,70 g, 39,66 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota cloruro de *terc*-butildimetilsililo (4,40 g, 29,19 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El producto en bruto se repartió entre agua y más diclorometano, la capa orgánica se lavó con una solución saturada de carbonato potásico, se secó, se filtró y se evaporó a sequedad. Se añadió pentano al material en bruto obtenido, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó, dando el compuesto del título (6,7 g, 99 %).

35 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3,60 - 3,43 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,31 - 2,18 (m, 1H), 1,83 (ddd, J = 16,2, 8,9, 3,6 Hz, 4H), 1,41 - 1,17 (m, 2H), 1,13 - 0,92 (m, 2H), 0,83 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

#### Intermedio 301.

##### **40 trans-4-[[*terc*-butil(dimetil)sili]oxi]-N-hexil-N-metilciclohexanamina**

Se obtuvo (1,53 g, 97 %) a partir de trans-4-[[*terc*-butil(dimetil)sili]oxi]-N-metilciclohexanamina (Intermedio 300; 1,00 g, 4,11 mmol), hexanal (0,55 ml, 4,58 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (2,60 g, 12,27 mmol) en dicloroetano (25 ml), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 146.

45 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO)  $\delta$  3,53 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,84 (d, J = 3,1 Hz, 2H), 1,94 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 1,85 - 1,72 (m, 3H), 1,60 - 1,34 (m, 4H), 1,23 (s, 9H), 0,02 - -0,02 (m, 6H).

#### Intermedio 302.

##### **50 4-(2-[[[(trans-4-[hexil(metil)amino]ciclohexil]oxi)carbonil]amino] bifenil-4-il]butanoato de etilo**

A una solución de trifosgeno (0,29 g, 0,96 mmol) en tolueno (8 ml) se añadió gota a gota a 0 °C una solución de 4-(2-aminobifenil-4-il]butanoato de etilo (Intermedio 122; 0,69 g, 2,42 mmol), una vez finalizó la adición se añadió trietilamina (0,67 ml, 4,84 mmol). La mezcla se agitó 4 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró parcialmente a presión reducida sin calentamiento y se añadió hexano para precipitar las sales, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El isocianato correspondiente con trans-4-[[*terc*-butil(dimetil)sili]oxi]-N-hexil-N-metilciclohexanamina (570 mg, 2,67 mmol) se agitaron durante una noche a 110 °C. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2), dando el compuesto del título (174 mg, 14 %).

60 LRMS (m/z): 523 (M+1)+

#### Intermedio 303.

##### **65 4-(2-[[[(4-[hexil(metil)amino]ciclohexil]oxi)carbonil]amino]bifenil-4-il]butanoato de litio**

Se obtuvo en forma de un sólido (160 mg, 95 %) a partir de 4-(2-[[[(trans-4-[hexil(metil)amino]-

ciclohexil)oxi)carbonil]amino}bifenil-4-il)butanoato de etilo (Intermedio 302; 174 mg, 0,34 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (50 mg, 1,19 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 124. Después de agitar durante una noche y de añadir cloroformo para precipitar las sales, la mezcla se filtró, el filtrado se evaporó y el material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 LRMS (m/z): 493 (M-1)-

#### Intermedio 304.

10 **[4-(4-[[4-[[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-metil]-2-cloro-5-metoxifenil]amino]-4-oxobutil)bifenil-2-il]carbamato de 4-hexil(metil)amino]ciclohexilo**

A una solución de 4-(2-[[[4-[[hexil(metil)amino]ciclohexil)oxi]carbonil]-amino}bifenil-4-il)butanoato de litio (Intermedio 303; 160 mg, 0,32 mmol) en DMF (3 ml) se añadió HATU (145 mg, 0,38 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Después de 1 hora agitando a temperatura ambiente, se añadió 4-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-2-cloro-5-metoxianilina (Intermedio 39 del documento WO2011/141180A1; 104 mg, 0,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se repartió entre cloroformo y agua, la capa orgánica se lavó varias veces con agua, se secó, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto obtenido (242 mg de una pureza del 50 %, 45 %) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 LRMS (m/z): 779 (M+1)+

#### Intermedio 305.

25 **[4-(4-[[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil]amino]-4-oxobutil)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-hexil(metil)amino]ciclohexilo**

Se añadió gota a gota una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 311 µM) a una solución de [4-(4-[[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil]amino]-4-oxobutil)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-hexil(metil)amino]ciclohexilo (Intermedio 304; 242 mg de una pureza del 50 %, 0,16 mmol) en tetrahidrofurano. La mezcla se agitó 3 h a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se suspendió en MeOH y se acidificó con cloruro de hidrógeno 1 N. La solución se pasó a través de una columna SCX de ácido sulfónico. El compuesto se liberó de la columna con amoníaco al 33 % en metanol y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto obtenido (182 mg de una pureza del 50 %, 88 %) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 LRMS (m/z): 664 (M+1)+

#### Intermedio 306.

40 **(4-{4-[[2-cloro-4-formil-5-metoxifenil]amino]-4-oxobutil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-hexil(metil)amino]ciclohexilo**

Se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo (158 mg de una pureza del 50 %, 87 %) a partir de [4-(4-[[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil]amino]-4-oxobutil)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-hexil(metil)amino]ciclohexilo (Intermedio 305; 182 mg de una pureza del 50 %, 0,13 mmol) y óxido de manganeso (238 mg, 2,74 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 218 y el material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

45 LRMS (m/z): 662 (M+1)+

#### Intermedio 307.

50 **[4-(4-[[4-[[[(2R)-2-[[terc-butil(dimetil)-silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]metil]-2-cloro-5-metoxifenil]amino]-4-oxobutil)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-hexil(metil)amino]ciclohexilo**

Se obtuvo en forma de un sólido (10 mg, 9 %) a partir de (4-{4-[[2-cloro-4-formil-5-metoxifenil]amino]-4-oxobutil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-hexil(metil)amino]ciclohexilo (Intermedio 306; 158 mg de una pureza del 50 %, 0,12 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[terc-butil(dimetil)-silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (45 mg, 0,13 mmol) (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931), cianoborohidruro sódico (19 mg, 0,30 mmol) y dietiletilenamina (25 µl, 0,14 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 7. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna de fase inversa usando agua y metanol como eluyentes.

60 LRMS (m/z): 491 (M/2+1)+

#### Ejemplo 56

65 **difluorhidrato de [4-(4-[[2-cloro-4-[[[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]metil]-5-metoxifenil]amino]-4-oxobutil)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-hexil(metil)amino]ciclohexilo**

Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (8 mg, 87 %) a partir de [4-(4-([4-((2R)-2-[[*terc*butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-2-cloro-5-metoxifenil]amino}-4-oxobutil)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-[hexil(metil)amino]ciclohexilo (Intermedio 307; 10 mg, 0,01 mmol) y trifluorhidrato de trietilamina (10  $\mu$ l, 0,06 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Ejemplo 1.

5 LRMS (m/z): 867 (M+1)+, 434 (M/2+1)+, 865 (M-1)-

#### Intermedio 308.

#### (5-aminopiridin-2-il)metanol

10 Se obtuvo en forma de un sólido (1,3 g de una pureza del 85 %, 30 %) a partir de 5-aminopicolinato de etilo (5,0 g, 30,1 mmol) e hidruro de litio y aluminio (2,28 g, 60,1 mmol) en tetrahidrofurano (21 ml), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 296. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol.

15 LRMS (m/z): 125 (M+1)+

#### Intermedio 309.

20 **[4-(4-[[6-(hidroximetil)piridin-3-il]amino]-4-oxobutil)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-[[*terc*-butoxicarbonil]amino]ciclohexilo**

25 Se obtuvo en forma de un aceite (326 mg de una pureza del 82 %, por encima del 100 %) a partir de ácido 4-(2-[[[trans-4-[[*terc*-butoxicarbonil]amino]ciclohexil]oxi]carbonil]amino)bifenil-4-il)butanoico (sintetizado como Intermedio 189; 200 mg, 0,40 mmol), (5-aminopiridin-2-il)metanol (Intermedio 308, 55 mg, 0,44 mmol), diisopropiletildiamina (85  $\mu$ l, 0,49 mmol) y HATU (190 mg, 0,50 mmol) en DMF (5 ml), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 292. El producto en bruto se usó sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 604 (M+1)+

#### Intermedio 310.

30 **(4-[4-[[6-formilpiridin-3-il]amino]-4-oxobutil)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-[[*terc*-butoxicarbonil]amino]ciclohexilo**

35 Se obtuvo en forma de una espuma de color pardo claro (134 mg de una pureza del 83 %, 97 %) a partir de [4-(4-[[6-(hidroximetil)piridin-3-il]amino]-4-oxobutil) bifenil-2-il]carbamato de trans-4-[[*terc*-butoxicarbonil]amino]ciclohexilo (Intermedio 309, 138 mg, 0,19 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (93 mg, 0,22 mmol) en diclorometano (3 ml), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 64 y el material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LRMS (m/z): 601 (M+1)+

#### Intermedio 311.

45 **[4-(4-[[6-((2R)-2-[[*terc*butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]-amino)metil]piridin-3-il]amino)-4-oxobutil)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-[[*terc*-butoxicarbonil]amino]ciclohexilo**

50 Se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo (139 mg, 81 %) a partir de (4-[4-[[6-formilpiridin-3-il]amino]-4-oxobutil)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-[[*terc*-butoxicarbonil]amino]ciclohexilo (Intermedio 310, 134 mg de una pureza del 83 %, 0,18 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[*terc*-butil(dimetil)-silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (80 mg, 0,20 mmol) (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931), cianoborohidruro sódico (28 mg, 0,45 mmol) y DIEA (35  $\mu$ l, 0,20 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 7. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:etanol.

LRMS (m/z): 920 (M+1)+

#### Ejemplo 57.

**diclorhidrato de [4-(4-[[6-((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]piridin-3-il]amino)-4-oxobutil]-bifenil-2-il] carbamato de trans-4-aminociclohexilo**

60 Se obtuvo en forma de un sólido de color beige (108 mg de una pureza del 94 %, 86 %) a partir de [4-(4-[[6-((2R)-2-[[*terc*butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]piridin-3-il]amino)-4-oxobutil)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-[[*terc*-butoxicarbonil]amino]ciclohexilo (Intermedio 311; 139 mg, 0,14 mmol) y cloruro de hidrógeno (1,0 ml de una solución 4 M en dioxano, 4,0 mmol) en tetrahidrofurano (2,0 ml), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 21.

65 LRMS (m/z): 705 (M+1)+

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO)  $\delta$  10,57 (s a, 2H), 10,46 (s, 1H), 9,38 (s a, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,25 (d, J =

10,1 Hz, 1H), 8,21 - 8,00 (m, 3H), 7,54 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,49 - 7,33 (m, 4H), 7,29 - 7,24 (m, 2H), 7,19 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 7,04 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 6,61 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1H), 5,53 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 4,37 (s a, 3H), 3,31 - 2,83 (m, 4H), 2,70 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,47 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,08 - 1,64 (m, 6H), 1,55 - 1,12 (m, 4H).

##### 5 Intermedio 312.

###### ácido trans-4-(hidroximetil)ciclohexanocarboxílico

10 A una solución de 4-(hidroximetil)ciclohexanocarboxilato de trans-metilo (165 mg, 0,96 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) y agua (2 ml) se añadió monohidrato de LiOH (120 mg, 2,86 mmol) y la solución final se dejó en agitación durante 2 horas. Los disolventes se retiraron al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (150 mg, 99 %). El producto en bruto se usó sin purificación adicional.

##### 15 Intermedio 313.

###### {4-[3-({trans-4-(hidroximetil) ciclohexil}carbonil)amino]propil]bifenil-2-il}carbamato de trans-4-({terc-butoxicarbonil)amino}ciclohexilo

20 A una solución de ácido trans-4-(hidroximetil)ciclohexanocarboxílico (Intermedio 312, 100 mg, 0,63 mmol) y [4-(3-aminopropil)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-({terc-butoxicarbonil)amino}ciclohexilo (Intermedio 283, 295 mg, 0,63 mmol) en DMF (4 ml) se añadieron secuencialmente HATU (264 mg, 0,70 mmol) y DIEA (143  $\mu$ l, 0,82 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y se añadieron acetato de etilo y agua al residuo. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (380 mg de una pureza del 90 %, 89 %) y se usó sin purificación adicional. LRMS (m/z): 609 (M+1)+

##### 25 Intermedio 314.

###### 30 [4-(3-({trans-4-formilciclohexil} carbonil)amino)propil]bifenil-2-il}carbamato de trans-4-({terc-butoxicarbonil)amino}ciclohexilo

35 Se obtuvo en forma de una espuma de color parduzco (374 mg de una pureza del 80 %, 80 %) a partir de {4-[3-({trans-4-(hidroximetil)ciclohexil}carbonil)-amino]propil]bifenil-2-il}carbamato de trans-4-({terc-butoxicarbonil)amino}ciclohexilo (Intermedio 313, 243 mg, 0,24 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (175 mg, 0,41 mmol) en cloroformo (5 ml), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 64 y el material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LRMS (m/z): 607 (M+1)+

##### 40 Intermedio 315.

###### {4-[3-({trans-4-({(2R)-2-({terc-butil(dimetil)silil}oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)-amino}metil)ciclohexil}carbonil)amino]propil]bifenil-2-il}carbamato de trans-4-({terc-butoxicarbonil)amino}ciclohexilo

45 Se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo (110 mg de una pureza del 90 %, 24 %) a partir de [4-(3-({trans-4-formilciclohexil}carbonil)amino)-propil]bifenil-2-il}carbamato de trans-4-({terc-butoxicarbonil)amino}ciclohexilo (Intermedio 314, 374 mg de una pureza del 80 %, 0,62 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-({terc-butil(dimetil)silil}oxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (150 mg, 0,45 mmol) (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931) y cianoborohidruro sódico (125 mg, 1,98 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 7. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo y cloroformo:metanol:hidróxido de amonio (40:4:0,2). LRMS (m/z): 924 (M+1)+

##### 55 Ejemplo 58.

###### [4-(4-({trans-4-({(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil}amino)metil)ciclohexil}amino)-4-oxobutil]bifenil-2-il}carbamato de trans-4-aminociclohexilo

60 Se obtuvo en forma de un sólido de color beige (35 mg, 41 %) a partir de {4-[3-({trans-4-({(2R)-2-({terc-butil(dimetil)silil}oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil}amino)metil)ciclohexil}carbonil)amino]propil]-bifenil-2-il}carbamato de trans-4-({terc-butoxicarbonil)-amino}ciclohexilo (Intermedio 315, 110 mg, 0,12 mmol) y cloruro de hidrógeno (2,0 ml de una solución 4 M en dioxano, 8,0 mmol) en dioxano (3,0 ml), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 21. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de fase inversa con gel de sílice modificado C18, usando una mezcla de agua (con 0,1 % de hidróxido de amonio):metanol.

LRMS (m/z): 711 (M+1)+

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 8,56 (s, 1H), 8,21 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,80 (t a, J = 6,0 Hz, 1H), 7,49 - 7,30 (m, 4H), 7,26 - 7,21 (m, 2H), 7,15 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,04 (dd, J = 7,6, 4,4 Hz, 1H), 4,37 (m, 2H), 3,09 (dd, J = 11,9, 6,5 Hz, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,73 - 2,50 (m, 6H), 2,47 - 2,34 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 2,07 (t a, J = 12,0 Hz, 2H), 1,89 - 1,65 (m, 5H), 1,52 - 1,05 (m, 7H), 0,99 - 0,80 (m, 3H).

Intermedio 316.

**(4-{3-[[[4-[[*terc*-butil(dimetil)-silil]oxi]metil]-2-cloro-5-metoxifenil]amino]carbonil]amino]propil}-bifenil-2-il)carbamato de trans-4-[[*terc*-butoxicarbonil]amino]ciclohexilo**

A una solución de *terc*-butil[[5-cloro-4-isocianato-2-metoxibencil]oxi]dimetilsilano (Intermedio 267, 145 mg, 0,44 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió una solución de [4-(3-aminopropil)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-[[*terc*-butoxicarbonil]amino]ciclohexilo (Intermedio 283, 228 mg, 0,49 mmol) y trietilamina (74 µl, 0,53 mmol) en tolueno (5 ml) a 0 °C y en una atmósfera de argón. Después de 2 horas, la suspensión se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (350 mg, 89 %) en forma de un aceite incoloro.

LRMS (m/z): 664 (M-131, catión tropilio (100 %))+, 796 (M+1)+

Intermedio 317.

**(4-{3-[[[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil]amino]carbonil]amino]propil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-[[*terc*-butoxicarbonil]amino]ciclohexilo**

A una solución de (4-{3-[[[4-[[*terc*-butil(dimetil) silil]oxi]metil]-2-cloro-5-metoxifenil]amino]carbonil]amino]propil}bifenil-2-il) carbamato de trans-4-[[*terc*-butoxicarbonil]amino]ciclohexilo (Intermedio 316, 350 mg, 0,44 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió TBAF (0,44 ml de una solución 1 M en tetrahidrofurano, 0,44 mmol) y la solución final se dejó en agitación durante 1 hora. El disolvente se retira a presión reducida y se añadieron diclorometano y agua. Las dos fases se separaron y la fase orgánica se secó, se filtró y se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título (210 mg de una pureza del 95 %, 67 %) en forma de una espuma incolora.

LRMS (m/z): 664 (M-131, catión tropilio (100 %))+, 682 (M+1)+

Intermedio 318.

**{4-[3-[[[2-cloro-4-formil-5-metoxifenil]amino]carbonil]amino]propil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-[[*terc*-butoxicarbonil]amino]ciclohexilo**

Se obtuvo en forma de una espuma de color parduzco (209 mg, 100 %) a partir de (4-{3-[[[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil]amino]carbonil]-amino]propil} bifenil-2-il)carbamato de trans-4-[[*terc*-butoxicarbonil]amino] ciclohexilo (Intermedio 317, 210 mg, 0,31 mmol) y dióxido de manganeso (268 mg, 3,10 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 218 y el material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 679 (M+1)+

Intermedio 319.

**(4-{3-[[[4-[[[2R]-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]-amino]metil]-2-cloro-5-metoxifenil]amino]carbonil]amino]propil}-bifenil-2-il)carbamato de trans-4-[[*terc*-butoxicarbonil]amino]ciclohexilo**

Se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo (90 mg de una pureza del 90 %, 26 %) a partir de {4-[3-[[[2-cloro-4-formil-5-metoxifenil]amino]-carbonil]amino]propil}bifenil-2-il}carbamato de trans-4-[[*terc*-butoxicarbonil]amino]ciclohexilo (Intermedio 318, 210 mg, 0,31 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[*terc*-butil(dimetil)-silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (104 mg, 0,31 mmol) (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931) y cianoborohidruro sódico (97 mg, 1,55 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 7. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo y cloroformo:metanol:hidróxido de amonio (40:4:0,2).

Ejemplo 59.

**(4-{3-[[[2-cloro-4-[[[2R]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]metil]-5-metoxifenil]amino]-carbonil]amino]propil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo**

Se obtuvo en forma de un sólido de color beige (20 mg, 26 %) a partir de (4-{3-[[[4-[[[2R]- 2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]metil]-2-cloro-5-metoxifenil]amino]-carbonil]amino]propil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-[[*terc*-butoxicarbonil]-amino]ciclohexilo (Intermedio 319; 90 mg,



0,12 mmol) y cloruro de hidrógeno (1,1 ml de una solución 4 M en dioxano, 4,4 mmol) en dioxano (2,0 ml), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 21. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de fase inversa con gel de sílice modificado C18, usando una mezcla de agua (con 0,1 % de hidróxido de amonio):metanol.

5 LRMS (m/z): 783 (M+1)+

**Intermedio 320.**

**[4-(4-hidroxibutil)bifenil-2-il]-carbamato de trans-4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]ciclohexilo**

10 A una solución de [4-(4-etoxipent-4-en-1-il)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]ciclohexilo (sintetizado como Intermedio 188; 3,0 g, 5,72 mmol) en THF (30 ml) se añadió cuidadosamente, a -5 °C, borohidruro de litio (1,25 g, 57,39 mmol) y EtOH (9,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió cuidadosamente cloruro de amonio saturado en la mezcla y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (2,76 g, 95 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 LRMS (m/z): 483 (M+1)+, 481 (M-1)-

**Intermedio 321.**

**metanosulfonato de 4-(2-[[trans-4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]ciclohexil]oxi]carbonil]amino)-bifenil-4-il)butilo**

20 Se obtuvo en forma de un sólido (1,41 g de una pureza del 80 %, 97 %) a partir de [4-(4-hidroxibutil)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]ciclohexilo (Intermedio 320; 1 g, 2,07 mmol), trietilamina (0,32 ml, 2,31 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,16 ml, 2,07 mmol) en diclorometano (10 ml), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 262, el material en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 LRMS (m/z): 561 (M+1)+, 559 (M-1)-

**Intermedio 322.**

**[4-(4-azidobutil)bifenil-2-il]-carbamato de trans-4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]ciclohexilo**

30 Se añadió cuidadosamente azida sódica (0,35 g, 5,38 mmol) a una solución de metanosulfonato de 4-(2-[[trans-4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]ciclohexil]oxi]carbonil]amino)-bifenil-4-il)butilo (Intermedio 321; 1,41 g de una pureza del 80 %, 2,51 mmol) en DMF (15 ml). La mezcla de reacción se agitó 4 h a 80 °C. La reacción se vertió en hielo, después de agitar 30 min, se añadió diclorometano. La capa orgánica se secó y el disolvente se retiró a presión reducida para dar 1,26 g de una pureza del 80 % (79 %) de un sólido de color blanquecino, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 LRMS (m/z): 508 (M+1)+

**Intermedio 323.**

**[4-(4-aminobutil)bifenil-2-il]-carbamato de trans-4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]ciclohexilo**

40 Se añadió trifetilfosfina (1,43 g, 5,45 mmol) a una solución de [4-(4-azidobutil)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]ciclohexilo (Intermedio 322; 1,26 g de una pureza del 80 %, 2,48 mmol) en THF (25 ml) y agua (1,25 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se suspendió en MeOH. La solución se pasó a través de una columna SCX de ácido sulfónico. El compuesto se liberó de la columna con amoniaco al 33 % en metanol y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto obtenido (0,89 g, 93 %) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

45 LRMS (m/z): 482 (M+1)+

**Intermedio 324.**

**[4-(4-[[2-cloro-4-(hidroxil-metil)-5-metoxibenzoil]amino]butil)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]ciclohexilo**

50 Se obtuvo en forma de un sólido (0,48 g, 71 %) a partir de ácido 2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxibenzoico (Intermedio 281; 0,15 g, 0,69 mmol), [4-(4-aminobutil)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]ciclohexilo (Intermedio 323; 0,33 g, 0,69 mmol), diisopropiletildiamina (0,48 ml, 2,77 mmol) y HATU (0,53 g, 1,39 mmol) en DMF (5 ml), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 125. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2).

55 LRMS (m/z): 681 (M+1)+

**Intermedio 325.**

5 **(4-{4-[(2-cloro-4-formil-5-metoxibenzoil)amino]butil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-{(terc-butoxicarbonil)amino}ciclohexilo**

10 Se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo (255 mg, 53 %) a partir de [4-(4-{[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxibenzoil]-amino}butil)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-{(terc-butoxicarbonil)amino}ciclohexilo (Intermedio 324; 480 mg, 0,71 mmol) y óxido de manganeso (615 mg, 7,07 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 218 y el material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LRMS (m/z): 678 (M+1)+

**Intermedio 326.**

15 **[4-(4-{[4-(((2R)-2-{(terc-butil-(dimetil)silil)oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)-metil]-2-cloro-5-metoxibenzoil]amino}butil)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-{(terc-butoxicarbonil)amino}ciclohexilo**

20 Se obtuvo en forma de un sólido (92 mg, 25 %) a partir de (4-{4-[(2-cloro-4-formil-5-metoxibenzoil)amino]butil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-{(terc-butoxicarbonil)amino}ciclohexilo (Intermedio 325; 255 mg, 0,38 mmol), acetato de 5-(((1R)-2-amino-1-{(terc-butil(dimetil)-silil)oxi)etil}-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (126 mg, 0,38 mmol) (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931), cianoborohidruro sódico (60 mg, 0,95 mmol) y dietiletilenamina (80 µl, 0,46 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 7. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2). LRMS (m/z): 942 [M-56(terc-butilo)+1]+

**Ejemplo 60**

30 **diclorhidrato de [4-(4-{[2-cloro-4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-5-metoxibenzoil]amino}butil)-bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo**

35 Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (33 mg, 46 %) a partir de [4-(4-{[4-(((2R)-2-{(terc-butil(dimetil)silil)oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-cloro-5-metoxibenzoil]amino}butil)-bifenil-2-il]carbamato de trans-4-{(terc-butoxicarbonil)-amino}ciclohexilo (Intermedio 326; 92 mg, 0,09 mmol) y cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 0,25 ml) en dioxano (2 ml), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 21. LRMS (m/z): 783 (M+1)+  
 40 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 10,50 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 9,35 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,49 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,68 - 7,55 (m, 1H), 7,46 - 7,27 (m, 4H), 7,22 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 13,3, 6,4 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,44 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,35 - 3,24 (m, J = 5,5 Hz, 2H), 3,17 - 2,91 (m, 2H), 2,73 - 2,53 (m, 2H), 1,87 (d, J = 13,1 Hz, 3H), 1,74 - 1,52 (m, 3H), 1,45-1,28 (m, 4H).

**Intermedio 327**

45 **4-(2-{[(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-4-iloxi)carbonil]amino}bifenil-4-il)-butanoato de etilo**

50 A una solución de trifosgeno (0,42 g, 1,42 mmol) en tolueno (5 ml) se añadió gota a gota a 0 °C una solución de 4-(2-aminobifenil-4-il)butanoato de etilo (Intermedio 122; 1,00 g, 3,53 mmol), una vez finalizó la adición se añadió trietilamina (1,00 ml, 7,21 mmol). La mezcla se agitó 4 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró parcialmente a presión reducida sin calentamiento y se añadió hexano para precipitar las sales, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El isocianato correspondiente con quinuclidin-4-ol se agitaron durante 24 horas a 80 °C. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2), dando el compuesto del título en forma de un sólido (0,65 mg, 42 %). LRMS (m/z): 437 (M+1)+

**Intermedio 328**

**clorhidrato del ácido 4-(2-{[(1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-iloxi)carbonil]amino}bifenil-4-il)butanoico**

60 A una solución de 4-(2-{[(1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-iloxi)carbonil]amino}bifenil-4-il)butanoato de etilo (Intermedio 327; 500 mg, 1,1 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (150 mg, 3,6 mmol) en agua (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto obtenido se diluyó con agua y se acidificó con cloruro de ácido 2 N hasta pH 2-3. Después, el material en bruto se extrajo con éter dietílico usando un extractor continuo a 40 °C durante una noche. La capa orgánica se secó, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (340 mg, 67 %). LRMS (m/z): 409 (M+1)+

**Intermedio 329****[4-(4-[[4-(hidroximetil)fenil]amino]-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo**

5 A una solución de clorhidrato del ácido 4-(2-[[1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo]carbonil]amino)bifenil-4-il)-butanoico (Intermedio 328; 50 mg, 0,12 mmol) en DMF (2 ml) se añadió HATU (92 mg, 0,24 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Después de 1 hora agitando a temperatura ambiente, se añadió (4-aminofenil)metanol (16 mg, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se repartió entre cloroformo y agua, la capa orgánica se lavó varias veces con agua, se secó, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 514 (M+1)+

**15 Intermedio 330****(4-(4-[[4-formilfenil]amino]-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo**

20 A una solución de [4-(4-[[4-(hidroximetil)fenil]amino]-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo (Intermedio 329; 62 mg, 0,12 mmol) en cloroformo (5 ml) se añadió óxido de manganeso activado (105 mg, 1,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 45 °C. La mezcla se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo (60 mg, 97 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 512 (M+1)+

25

**Intermedio 331****[4-(4-[[4-[[[(2R)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]metil]fenil]amino]-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo**

30 A una mezcla de (4-(4-[[4-formilfenil]amino]-4-oxobutil]-bifenil-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo (Intermedio 330; 60 mg, 0,12 mmol) y acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[*tert*-butil(dimetil)-silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (40 mg, 0,12 mmol) (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931) en 3 ml de metanol se añadió triacetoxiborohidruro sódico (75 mg, 0,35 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto obtenido se suspendió en cloroformo, el sólido se filtró y el disolvente se evaporó. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2) para dar el compuesto del título en forma de un sólido (37 mg, 38 %). LRMS (m/z): 831 (M+1)+

**40 Ejemplo 61.****Difluorhidato de [4-(4-[[4-[[[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]metil]fenil]amino]-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo**

45 Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (31 mg, 92 %) a partir de [4-(4-[[4-[[[(2R)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-etil]amino]metil]fenil]amino]-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo (Intermedio 331; 37 mg, 0,04 mmol) y trifluorhidrato de trietilamina (50 µl, 0,31 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 716 (M+1)+

50 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 10,30 (s a, 1H), 9,86 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,09 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,46 - 7,28 (m, 5H), 7,26 - 7,17 (m, 3H), 7,12 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,05 (dd, J = 7,7, 4,5 Hz, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,89 - 2,73 (m, 6H), 2,65 (dd, J = 12,2, 7,9 Hz, 2H), 2,35 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,96 - 1,86 (m, 2H), 1,80 - 1,66 (m, 6H).

**55 Intermedio 332.****trans-4-(hidroximetil)ciclohexanol**

60 A una solución de ácido *trans*-4-ciclohexanocarboxílico (1,0 g, 6,9 mmol) en THF (70 ml) se añadió gota a gota, a 0 °C y en una atmósfera de argón, complejo de borano sulfuro de dimetilo (2,8 ml, 29,5 mmol). La suspensión resultante se dejó calentar a ta y la agitación se mantuvo durante una noche. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el sólido obtenido se disolvió en MeOH (20 ml). La solución resultante se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco (0,95 g, 100 %).

65 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 4,50 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,40 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,37 - 3,26 (m, 1H), 3,21 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 1,84 (dd, J = 12,6, 2,9 Hz, 1H), 1,72 (d a, J = 13,5 Hz, 1H), 1,35 - 1,20 (m, 1H), 1,12 (ddd, J = 19,2, 13,4, 3,1 Hz, 2H), 0,89 (ddd, J = 19,0, 13,2, 2,9 Hz, 2H).

**Intermedio 333.****trans-4-({{terc-butil(difenil)silil}oxi}metil)ciclohexanol**

5 A una solución de trans-4-(hidroximetil)ciclohexanol (Intermedio 332, 420 mg, 3,23 mmol) en DMF (15 ml) se añadieron secuencialmente imidazol (250 mg, 3,67 mmol) y cloruro de *terc*-butildifenilsililo (0,85 ml, 3,28 mmol). Después de 4 horas, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. La fase orgánica resultante se lavó con agua dos veces y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla de hexano:éter proporcionó el compuesto del título (814 mg, 69 %) en forma de un aceite incoloro. LRMS (m/z): 391 (M+23[Na])+

**15 Intermedio 334.****ácido {{trans-4-({{terc-butil(difenil)silil}oxi}metil)ciclohexil}oxi}acético**

20 A una suspensión de NaH (280 mg de una dispersión al 60 % en aceite, 7,0 mmol) se añadió gota a gota, a 0 °C y en una atmósfera de argón, una solución de trans-4-({{terc-butil(difenil)silil}oxi}metil) ciclohexanol (Intermedio 333, 790 mg, 2,14 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 45 min. Después, se añadió ácido 2-bromoacético (300 mg, 2,16 mmol) y la mezcla resultantes se calentó a 90 °C durante 4 horas. Después de la refrigeración la mezcla de reacción, se añadió agua y el disolvente orgánico se retiró a presión reducida. Se añadieron agua y éter al residuo y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con éter. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla de hexano:éter, proporcionando el compuesto del título (470 mg, 51 %) en forma de un aceite incoloro. LRMS (m/z): 444 (M+18[NH<sub>4</sub>])+

**30 Intermedio 335.****(4-{3-[[[trans-4-({{terc-butil(difenil)silil}oxi}metil)ciclohexil}oxi]acetil](metil)amino]propil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-{{terc-butoxicarbonil}amino]ciclohexilo**

35 Se obtuvo en forma de un aceite (113 mg de una pureza del 70 %, 29 %) a partir de {4-[3-(metilamino)propil]bifenil-2-il}carbamato de *terc*-butil-trans-4-aminociclohexilo (Intermedio 252; 150 mg, 0,31 mmol), ácido {{trans-4-({{terc-butil(difenil)silil}oxi}metil)ciclohexil}oxi}acético (Intermedio 334; 150 mg, 0,35 mmol), HATU (181 mg, 0,48 mmol) y DIEA (70 µl, 0,40 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 125 y el material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano:éter:etanol. LRMS (m/z): 891 (M+1)+

**Intermedio 336.****45 (4-{3-[[[trans-4-(hidroximetil) ciclohexil]oxi]acetil](metil)amino]propil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-{{terc-butoxicarbonil}amino]ciclohexilo**

50 A una solución de (4-{3-[[[trans-4-({{terc-butil(difenil)silil}oxi}metil)ciclohexil}oxi]acetil](metil)amino]propil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-{{terc-butoxicarbonil}amino]ciclohexilo (Intermedio 335, 113 mg, 0,09 mmol) en tetrahidrofurano (2,5 ml) se añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (0,34 ml de una solución 1 M en tetrahidrofurano, 0,34 mmol). Después de agitar durante 1,5 horas a ta, se añadieron cloruro de amonio saturado y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano:éter:etanol. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (44 mg, 61 %) LRMS (m/z): 653 (M+1)+

**Intermedio 337.****60 (4-{3-[[[trans-4-formil-ciclohexil]oxi] acetil](metil)amino]propil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-{{terc-butoxicarbonil}amino]ciclohexilo**

65 Se obtuvo en forma de una espuma incolora (41 mg de una pureza del 81 %, 95 %) a partir de (4-{3-[[[trans-4-(hidroximetil)ciclohexil]oxi]acetil] (metil)amino]propil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-{{terc-butoxicarbonil}amino]ciclohexilo (Intermedio 336, 44 mg, 0,05 mmol), peryodinano de Dess-Martin (50 mg, 0,12 mmol) y bicarbonato sódico (18 mg, 0,21 mmol) en diclorometano (1 ml), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 64 y el material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 651 (M+1)+

**Intermedio 338.**

5 **(4-{3-[[[trans-4-(((2R)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]-amino]metil]ciclohexil]oxi]acetil)(metil)amino]propil}bifenil-2-il)-carbamato de trans-4-[[*tert*-butoxicarbonil]amino]ciclohexilo**

10 Se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo (49 mg, 100 %) a partir de (4-{3-[[[trans-4-formilciclohexil]oxi]acetil)(metil)amino] propil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-[[*tert*-butoxicarbonil]amino]-ciclohexilo (Intermedio 337, 41 mg, 0,06 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[*tert*-butil(dimetil)-silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (32 mg, 0,08 mmol) (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931), cianoborohidruro sódico (12 mg, 0,19 mmol) y DIEA (13 µl, 0,07 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 7. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol.  
15 LRMS (m/z): 969 (M+1)+

**Ejemplo 62.**

20 **diclorhidrato de (4-{3-[[[trans-4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]metil]ciclohexil]oxi]acetil)(metil)-amino] propil} bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo**

25 Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (38 mg de una pureza del 93 %, 85 %) a partir de (4-{3-[[[trans-4-(((2R)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]-oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]metil]ciclohexil]oxi]-acetil)(metil)amino]propil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-[[*tert*-butoxicarbonil]amino]ciclohexilo (Intermedio 338; 49 mg, 0,05 mmol) y cloruro de hidrógeno (0,255 ml de una solución 4 M en dioxano, 1,02 mmol) en tetrahidrofurano (1,0 ml), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 21.  
LRMS (m/z): 755 (M+1)+

30 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 10,53 (s a, 2H), 9,25 (s a, 1H), 8,72 (s a, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,37 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 8,15 (s a, 3H), 7,49 - 7,31 (m, 5H), 7,28 - 7,22 (m, 2H), 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,37 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 4,14 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,99 (m, 5H), 2,85 (s a, 2H), 2,67 - 2,57 (m, 2H), 2,15 - 1,66 (m, 10H), 1,52 - 0,90 (m, 9H).

**Intermedio 339**

35 **4-[[4-(2-[[[1-Azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo]oxi]carbonil]amino]bifenil-4-il)butanoil]amino]-5-cloro-2-metoxibenzoato de etilo**

40 A una solución de clorhidrato del ácido 4-(2-[[[1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo]oxi]carbonil]amino]bifenil-4-il)butanoico (Intermedio 328; 2,0 g, 4,9 mmol) en cloruro de tionilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Después de 1 hora, el disolvente se retiró a presión reducida, el material en bruto se disolvió en cloroformo (20 ml) y se añadieron 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoato de etilo (Intermedio 37 del documento WO2011/141180A1; 1,24 g, 5,4 mmol) y trietilamina (1,0 ml, 7,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se repartió entre cloroformo y bicarbonato  
45 sódico al 4 %, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:8:1) para dar el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo pálido (540 mg, 18 %).  
LRMS (m/z): 621 (M+1)+

50

**Intermedio 340**

**[4-(4-[[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil]-amino]-4-oxobutil)bifenil-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo**

55

Un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación se cargó con 4-[[4-(2-[[[1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo]oxi]carbonil]amino]bifenil-4-il)butanoil]amino]-5-cloro-2-metoxibenzoato de etilo (Intermedio 339; 540 mg, 0,9 mmol) en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro y en una atmósfera de argón. La mezcla se enfrió con un baño de hielo/agua y se añadió cuidadosamente hidruro de litio y aluminio 1 M en tetrahidrofurano (1,37 ml, 0,14 mmol). Después de agitar  
60 durante 2 h a 0 °C, la reacción se interrumpió mediante la adición secuencial de n:n:3n (donde n es la masa de LiAlH<sub>4</sub>), que eta 50 µl de H<sub>2</sub>O:50 µl de NaOH 4N:150 µl de H<sub>2</sub>O, y después se agitó 30 min a ta. El sólido formado se filtró y la solución resultante se concentró a presión reducida para dar 470 mg (90 %) de una espuma de color blanquecino, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

65

LRMS (m/z): 579 (M+1)+

**Intermedio 341**

**(4-{4-[(2-cloro-4-formil-5-metoxifenil)amino]-4-oxobutil}bifenil-2-il)carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo**

5 Se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo (334 mg, 80 %) a partir de [4-(4-[(2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil]amino)-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo (Intermedio 340; 421 mg, 0,73 mmol) y óxido de manganeso (633 mg, 7,28 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 330 y el material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.  
LRMS (m/z): 576 (M+1)+

**10 Intermedio 342****[4-(4-[[4-[[{(2R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil]-2-cloro-5-metoxifenil]amino]-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo**

15 Se obtuvo en forma de un sólido (285 mg, 55 %) a partir de (4-{4-[(2-cloro-4-formil-5-metoxifenil)amino]-4-oxobutil}bifenil-2-il)carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo (Intermedio 341; 334 mg, 0,58 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (194 mg, 0,58 mmol) (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931), triacetoxiborohidruro sódico (431 mg, 2,03 mmol) en MeOH (6 ml) y tetrahidrofurano (1 ml), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 331. El material  
20 en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2).  
LRMS (m/z): 895 (M+1)+

**Ejemplo 63.**

25

**[4-(4-[(2-cloro-4-[[{(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil]-5-metoxifenil]amino]-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo.**

30 Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (160 mg, 64 %) a partir de [4-(4-[[4-[[{(2R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-etil]amino}metil]-2-cloro-5-metoxifenil]amino]-4-oxobutil]bifenil-2-il]-carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo (Intermedio 342; 285 mg, 0,32 mmol) y trifluorhidrato de trietilamina (364 µl, 2,23 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Ejemplo 1. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de fase inversa con gel de sílice modificado C18, usando una mezcla de agua (con 0,1 % de hidróxido de amonio):metanol.  
35 LRMS (m/z): 781 (M+1)+  
RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO) δ 9,41 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,10 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,30 (ddd, J = 11,2, 9,9, 4,2 Hz, 5H), 7,18 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,97 (dd, J = 7,9, 4,5 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 2,80 - 2,70 (m, 6H), 2,65 - 2,59 (m, 2H), 2,40 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,94 - 1,82 (m, 2H), 1,69 (d, J = 12,8 Hz, 6H).

40

**Intermedio 343****4-(But-3-en-1-ilamino)-3-nitrobenzoato de metilo**

45 A una solución de 4-fluoro-3-nitrobenzoato de metilo (1 g; 5,02 mmol) en THF (10 ml) se añadió but-3-en-1-amina (1,01 g, 14,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se repartió entre acetato de etilo y agua, la capa orgánica se lavó varias veces con agua, se secó, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto obtenido se purificó por  
50 cromatografía en columna con gel de sílice, dando el compuesto del título en forma de un sólido (1,1 g, 87 %).  
LRMS (m/z): 251 (M+1)+

**Intermedio 344****3-Amino-4-(but-3-en-1-ilamino)benzoato de metilo**

55

A una solución de 4-(but-3-en-1-ilamino)-3-nitrobenzoato de metilo (Intermedio 343; 830 mg, 3,32 mol) en etanol (5 ml) se añadieron 4 ml de ácido clorhídrico (37 %). Se añadió cloruro de estaño (II) (2,62 g, 11,6 mol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante una noche. El disolvente se retiró parcialmente y se añadió hidróxido sódico para precipitar las sales, que se filtraron. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de  
60 etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (684 mg, 87 %).  
LRMS (m/z): 221 (M+1)+

**Intermedio 345**

65

**1-But-3-en-1-il-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo**

Se disolvió 3-amino-4-(but-3-en-1-ilamino)benzoato de metilo (Intermedio 344; 145 mg, 0,66 mmol) en ortoformiato de trietilo (1,64 ml, 9,85 mmol) y se añadieron dos gotas de ácido fórmico. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 80 °C. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin  
 5 purificación adicional (142 mg, 89 %)  
 LRMS (m/z): 231 (M+1)+

#### Intermedio 346

#### 10 (1-but-3-en-1-il-1H-benzoimidazol-5-il)metanol

A una solución de 1-but-3-en-1-il-1H-benzoimidazol-5-carboxilato de metilo (Intermedio 345; 140 mg, 0,61 mmol) en THF (3,6 ml) se añadió gota a gota, a 0 °C, hidruro de litio y aluminio (1 M en THF, 0,9 ml). La mezcla de reacción se agitó 30 minutos a 0 °C y 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla agitada se enfrió en un baño de hielo y se  
 15 añadieron lentamente, muy cuidadosamente, agua (0,34 ml), NaOH 4 N (0,34 ml) y agua (0,1 ml). Después de agitar 15 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de una capa fina (1 cm) de Celite y la torta de filtro se lavó con diclorometano. El filtrado combinado y los lavados se evaporaron para dar un sólido de color rosa claro como el compuesto del título (118 mg, 91 %).  
 LRMS (m/z): 204 (M+1)+

20

#### Intermedio 347

#### 1-but-3-en-1-il-1H-benzoimidazol-5-carbaldehído

25 A una solución de (1-but-3-en-1-il-1H-benzoimidazol-5-il)metanol (Intermedio 346; 581 mg, 2,24 mmol) en cloroformo (19 ml) se añadió óxido de manganeso activado (1,98 g, 22,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 45 °C. La mezcla se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de éter dietílico/metanol, dando el compuesto del título en forma de un aceite (390 mg, 96 %).  
 30 LRMS (m/z): 201 (M+1)+

#### Intermedio 348

#### 35 {4-[(1Z)-4-(5-formil-1H-benzoimidazol-1-il)but-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de trans-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclohexilo

A una mezcla de (4-bromobifenil-2-il)carbamato de trans-4-*tert*-butilaminociclohexilo (Intermedio 183; 150 mg, 0,31 mmol) y 1-but-3-en-1-il-1H-benzoimidazol-5-carbaldehído (Intermedio 347; 67 mg, 0,34 mmol) en acetonitrilo (2 ml) en un tubo cerrado herméticamente se añadieron tri-*o*-tolilfosfina (93 mg, 0,31 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,106 ml, 0,61 mmol). La mezcla se desgasificó en una atmósfera de argón durante 5 minutos. Después, se añadió acetato de paladio (34 mg, 0,15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 4 horas. El material en bruto se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (174 mg, 83 %).  
 45 LRMS (m/z): 610 (M+1)+

#### Intermedio 349

#### 50 {4-[4-(5-formil-1H-benzoimidazol-1-il)butil]bifenil-2-il}carbamato de trans-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclohexilo

Un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación se cargó con {4-[(1Z)-4-(5-formil-1H-benzoimidazol-1-il)but-1-en-1-il]bifenil-2-il}carbamato de trans-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclohexilo (Intermedio 348; 168 mg, 0,28 mmol) en ácido acético (3 ml). El matraz se cargó con argón y después se añadió Pd/C (29 mg, 0,28 mmol) en una atmósfera de argón. El matraz se acopló con un adaptador en T con ajuste rápido con una salida a un globo de hidrógeno y la otra a una línea de vacío. El matraz se vació conectándolo al vacío y después se cargó con hidrógeno. Esta operación se repitió dos veces. La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 4 h. El Pd/C se retiró por filtración y la solución se concentró a presión reducida. El residuo se usó sin purificación adicional (165 mg, 48 %).  
 55 LRMS (m/z): 612 (M+1)+

60

#### Intermedio 350

#### 65 (4-{4-[5-({(2R)-2-[(*tert*-butil (dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil] amino}metil)-1H-benzoimidazol-1-il]butil]bifenil-2-il}carbamato de trans-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclohexilo

Una mezcla de {4-[4-(5-formil-1H-benzimidazol-1-il)butil]bifenil-2-il}carbamato de trans-4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]ciclohexilo (Intermedio 349; 115 mg, 0,19 mmol) y acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[(*terc*-butil(dimetil)-siliil]oxi)etil)- 8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (63 mg, 0,19 mmol) (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931) en 4 ml de metanol se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, el material en bruto se enfrió a 0 °C y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (118 mg, 1,88 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico, agua y salmuera, se secó, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, usando como eluyentes una mezcla de hexano:acetato de etilo:metanol para dar el compuesto del título en forma de un aceite (98 mg, 53 %).  
LRMS (m/z): 930 (M+1)+

#### Ejemplo 64 (ejemplo de referencia)

#### 15 diclorhidrato de (4-{4-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-1H-benzimidazol-1-il]butil}bifenil-2-il) carbamato de trans-4-aminociclohexilo

Una solución de (4-{4-[5-(((2R)-2-[(*terc*-butil (dimetil)siliil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-1H-benzimidazol-1-il]butil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]ciclohexilo (Intermedio 350; 98 mg, 0,11 mmol) en 2,64 ml de hidrógeno cloruro (4 N en dioxano) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto obtenido se trató con acetonitrilo, dando un sólido de color blanco como el compuesto del título (55 mg, 73 %); LRMS (m/z): 716 (M+1)+; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 10,49 (d, J = 16,5 Hz, 2H), 9,85 (s a, 1H), 9,45 (s a, 1H), 9,21 (s a, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,20 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 15,2, 5,9 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,23 - 7,14 (m, 1H), 7,09 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,57 - 6,44 (m, 1H), 4,47 (dd, J = 7,3, 4,1 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,31 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,94 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 2,71 (s, 1H), 2,67 - 2,56 (m, 2H), 2,25 (s, 1H), 1,99 - 1,85 (m, 4H), 1,81 (dd, J = 11,0, 4,9 Hz, 2H), 1,68 - 1,52 (m, 2H), 1,42 - 1,10 (m, 4H).

#### 30 Intermedio 351

#### 4-(2-isocianatobifenil-4-il)butanoato de etilo

A una solución de trifosgeno (840 mg; 2,82 mmol) en 15 ml de diclorometano se añadió gota a gota, a 0 °C, una solución de 4-(2-aminobifenil-4-il)butanoato de etilo (Intermedio 122; 2 g, 7,06 mmol) en 5 ml de diclorometano. Una vez finalizó la adición, se añadió gota a gota trietilamina (2,45 ml, 17,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió pentano frío en la mezcla de reacción. La mezcla se filtró y el pentano del filtrado se redujo a presión reducida. El material en bruto se disolvió en tolueno, que se usó en la siguiente etapa sin manipulación adicional.

#### 40 Intermedio 352

#### trans-4-(dibencilamino)-1-metilciclohexanol

A una solución de 4-(dibencilamino)-ciclohexanona (5 g, 17 mmol) en 100 ml de tetrahidrofurano se añadió durante una hora, a -78 °C, metil litio 1,6 M en éter dietílico (16 ml, 25,5 mmol). Una vez finalizó la adición, la mezcla de reacción se agitó durante una hora y media más. Se añadió cloruro de amonio saturado a la mezcla de reacción, así como acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y la capa orgánica combinada se secó, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite (570 mg, 11 %).  
LRMS (m/z): 310 (M+1)+

#### Intermedio 353

#### 55 4-{2-[[[(trans-4-(dibencilamino)-1-metilciclohexil]oxi]carbonil]amino] bifenil-4-il]butanoato de etilo

Una mezcla de 4-(2-isocianatobifenil-4-il)butanoato de etilo (Intermedio 351; 1 g, 3,23 mmol) y trans-4-(dibencilamino)-1-metilciclohexanol (Intermedio 352; 1 g, 3,23 mmol) en tolueno (1 ml) se calentó durante una noche a 70 °C. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se repartió entre diclorometano y agua. La capa orgánica se lavó con agua, bicarbonato sódico y salmuera, se secó, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un aceite (1 g, 50 %).  
LRMS (m/z): 619 (M+1)+

#### 65 Intermedio 354

#### 4-[2-[[[(Trans-4-amino-1-metilciclohexil)oxi]carbonil]amino]bifenil-4-il] butanoato de etilo



A una solución de 4-{2-[[[trans-4-(dibencilamino)-1-metilciclohexil]oxi] carbonil]amino]bifenil-4-il}butanoato de etilo (Intermedio 353; 345 mg, 0,56 mmol) en etanol (10 ml) se añadió paladio sobre carbón (10 %, 154 mg). La mezcla en bruto se sometió a una atmósfera de globo de H<sub>2</sub> durante 4 horas a temperatura ambiente. El catalizador se filtró a través de Celite y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto obtenido se usó sin purificación adicional (242 mg, 99 %).  
LRMS (m/z): 439 (M+1)+

**Intermedio 355**

**4-{2-[[[trans-1-metil-4-[[[4-nitrobencil]oxi]carbonil]amino]ciclohexil]oxi]carbonil]amino]bifenil-4-il}butanoato de etilo**

A una solución de 4-{2-[[[trans-4-amino-1-metilciclohexil]oxi]carbonil] amino]bifenil-4-il}butanoato de etilo (Intermedio 354; 250 mg, 0,57 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió trietilamina (119 ul, 0,86 mmol). La mezcla de reacción se enfría a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de carboncloridato de 4-nitrobencilo (122 mg, 0,57 mmol) en 2 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice para dar el compuesto del título (274 mg, 70 %)  
LRMS (m/z): 618 (M+1)+

**Intermedio 356**

**ácido 4-{2-[[[trans-1-metil-4-[[[4-nitrobencil]oxi]carbonil]amino]ciclohexil]oxi] carbonil]amino]bifenil-4-il}butanoico**

A una solución de 4-{2-[[[trans-1-metil-4-[[[4-nitrobencil]oxi]carbonil] amino]ciclohexil] oxil]carbonil]amino]bifenil-4-il}butanoato de etilo (Intermedio 355; 275 mg, 0,45 mmol) en THF (6 ml) se añadió agua (3 ml) e hidróxido de litio (300 mg, 6,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y la fase acuosa se acidificó hasta pH ácido y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (208 mg, 79 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.  
LRMS (m/z): 588 (M-1)-

**Intermedio 357**

**[4-(4-[[4-[[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]metil]-2-cloro-5-metoxifenil]amino]-4-oxobutil) bifenil-2-il]carbamato de trans-4-[[[4-nitrobencil]oxi]carbonil]amino]-1-metilciclohexilo**

Se obtuvo en forma de un aceite (308 mg, 100 %) a partir de ácido 4-{2-[[[trans-1-metil-4-[[[4-nitrobencil]oxi]carbonil]amino]ciclohexil]oxi]carbonil]amino]bifenil-4-il}butanoico (Intermedio 356; 208 mg, 0,35 mmol), 4-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-2-cloro-5-metoxianilina (Intermedio 39 del documento WO2011/141180A1; 106 mg, 0,35 mmol), DIEA (0,092 ml, 0,53 mmol) y HATU (147 mg, 0,39 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 125 y el material en bruto obtenido se usó sin purificación adicional.  
LRMS (m/z): 874 (M+1)+

**Intermedio 358**

**[4-(4-[[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil]amino]-4-oxobutil)bifenil-2-il]carbamato de trans-4-[[[4-nitrobencil]oxi]carbonil]amino]-1-metilciclohexilo**

A una solución de [4-(4-[[4-[[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]metil]-2-cloro-5-metoxifenil]amino]-4-oxobutil) bifenil-2-il]carbamato de trans-4-[[[4-nitrobencil]oxi]carbonil]amino]-1-metilciclohexilo (Intermedio 357; 308 mg, 0,42 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se añadió gota a gota TBAF 1 M en THF (423 ul, 0,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (267 mg, 89 %).

**Intermedio 359**

**(4-{4-[[2-cloro-4-formil-5-metoxifenil]amino]-4-oxobutil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-[[[4-nitrobencil]oxi]carbonil]amino]-1-metilciclohexilo**

A una solución de [4-(4-[[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil]amino]-4-oxobutil)bifenil-2-il] carbamato de trans-4-[[[4-nitrobencil]oxi]carbonil]amino]-1-metilciclohexilo (Intermedio 358; 265 mg, 0,35 mmol) en cloroformo (10 ml) se añadió óxido de manganeso activado (424 mg, 4,88 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 45 °C. La

mezcla se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto obtenido se usó sin purificación adicional (264 mg, 99 %)  
LRMS (m/z): 758 (M+1)+

#### 5 Intermedio 360

**[4-(4-([4-((2R)-2-((*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-2-cloro-5-metoxifenil]amino)-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-((4-nitrobencil)oxi)carbonil]amino)-1-metilciclohexilo**

10 Una mezcla de (4-(4-((2-cloro-4-formil-5-metoxifenil)amino)-4-oxobutil]bifenil-2-il)carbamato de trans-4-((4-nitrobencil)oxi)carbonil]amino)-1-metilciclohexilo (Intermedio 359; 265 mg, 0,35 mmol) y acetato de 5-((1R)-2-amino-1-((*tert*-butil(dimetil)-silil]oxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (117 mg, 0,35 mmol) (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931) en 4 ml de metanol se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas.  
15 Después, el material en bruto se enfrió a 0 °C y se añadió cianoborohidruro sódico (219 mg, 3,5 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente durante un fin de semana. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, bicarbonato sódico y salmuera, se secó, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto obtenido se purificó por  
20 cromatografía en columna con gel de sílice para dar el compuesto del título (115 mg, 29 %)

#### Intermedio 361

**[4-(4-([4-((2R)-2-((*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-2-cloro-5-metoxifenil]amino)-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-amino-1-metilciclohexilo**

25 A una solución de [4-(4-([4-((2R)-2-((*tert*butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-2-cloro-5-metoxifenil]amino)-4-oxobutil]bifenil-2-il] carbamato de trans-4-((4-nitrobencil)oxi)carbonil]amino)-1-metilciclohexilo (Intermedio 360; 115 mg, 0,11 mmol) en tetrahydrofurano se añadió paladio sobre carbón (10 %, 11 mg). La mezcla se sometió a una presión de globo de H<sub>2</sub> durante 2 horas. El catalizador  
30 se filtró a través de celite y el filtrado se evaporó. El producto en bruto se repartió entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico y salmuera, se secó, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto obtenido se usó sin purificación adicional (95 mg, 99 %)  
LRMS (m/z): 897 (M+1)+

#### 35 Ejemplo 65

**difluorhidrato de [4-(3-([2-cloro-4-((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-5-metoxifenil] amino)-3-oxopropil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-amino-1-metilciclohexilo**

40 Se obtuvo en forma de una sal difluorhidrato sólida (20 mg, 19 %) a partir de [4-(4-([4-((2R)- 2-((*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-2-cloro-5-metoxifenil]amino)-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-amino-1-metilciclohexilo (Intermedio 361; 95 mg, 0,11 mmol) y trifluorhidrato de trietilamina (69 µl, 0,42 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Ejemplo 1.

45 LRMS (m/z): 783 (M+1)+  
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 9,42 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,09 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 7,48 - 7,24 (m, 5H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,92 - 6,79 (m, 1H), 6,54 - 6,37 (m, 2H), 5,08 - 4,92 (m, 1H), 4,76 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 2,63 (d, J = 7,7 Hz, 3H), 2,55 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,12 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 1,91 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 1,61 (d, J = 19,1 Hz, 3H), 1,27 (d, J = 8,8 Hz, 6H).

50

#### Intermedio 362

**(4-bromobifenil-2-il)carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo**

55 Una mezcla de 4-bromo-2-isocianatobifenilo (Intermedio 4; 1,65 g, 6,05 mmol) y (R)-quinuclidin-4-ol (0,77 g, 6,05 mmol) en tolueno (1 ml) se calentó durante una noche a 80 °C. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (1,99 g, 80 %).  
LRMS (m/z): 401; 403 (M+1/M+3)+

60

#### Intermedio 363

**alil(metil)carbamato de *tert*-butilo**

65 A una solución de N-metilprop-2-en-1-amina (1 g, 14,06 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió trietilamina (2,35 ml, 16,87 mmol) y, a 0 °C, se añadió en porciones dicarbonato de di-*tert*-butilo (3,06 g, 14,06 mmol). La mezcla

de reacción se agitó 10 minutos a 0 °C y durante una noche a temperatura ambiente. El producto en bruto se repartió entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un aceite. (1,92 g, 79 %)

5

**Intermedio 364****(4-((1E)-3-((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)prop-1-en-1-il)bifenil-2-il)carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo**

10 A una mezcla (4-bromobifenil-2-il)carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo (Intermedio 362; 320 mg, 0,80 mmol) y alil(metil)carbamato de *tert*-butilo (Intermedio 363; 216 mg, 1,26 mmol) en acetonitrilo (4 ml) en un tubo cerrado herméticamente se añadieron tri-*o*-tolilfosfina (243 mg, 0,80 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,25 ml, 1,43 mmol). La mezcla se desgasificó en una atmósfera de argón durante 5 minutos. Después, se añadió acetato de paladio (106 mg, 0,47 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2 horas. El material en bruto se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (511 mg, 99 %).

15

LRMS (m/z): 492 (M+1)+

20

**Intermedio 365****(4-{3-((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)propil}bifenil-2-il)carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo**

25 Un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación se cargó con (4-((1E)-3-((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)prop-1-en-1-il)bifenil-2-il)carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo (Intermedio 364; 511 mg, 1,04 mmol) en ácido acético (7 ml). El matraz se cargó con argón y después se añadió Pd/C (132 mg, 1,24 mmol) en una atmósfera de argón. El matraz se acopló con un adaptador en T con ajuste rápido con una salida a un globo de hidrógeno y la otra a una línea de vacío. El matraz se vació conectándolo al vacío y después se cargó con hidrógeno. Esta operación se repitió dos veces. La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 30 3 h. El Pd/C se retiró por filtración y la solución se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre cloroformo y bicarbonato sódico (solución al 4 %) y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando 40:2:0,2 de CHCl<sub>3</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH como eluyentes para dar el compuesto del título en forma de un aceite (357 mg, 64 %).

30

35

LRMS (m/z): 495 (M+1)+

**Intermedio 366****{4-[3-(metilamino)propil]bifenil-2-il}carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo**

40

Se obtuvo en forma de un aceite (323 mg, 99 %) a partir de (4-{3-((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)propil}bifenil-2-il)carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo (Intermedio 365; 357 mg, 0,72 mmol) y cloruro de ácido (4 M en dioxano, 1,1 ml), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 58. El producto en bruto se diluyó con más cloroformo y se lavó con bicarbonato sódico (solución al 4 %). Los extractos orgánicos se secaron, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida.

45

LRMS (m/z): 394 (M+1)+

**Intermedio 367**

50

**[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenoxi]acetato de *tert*-butilo**

A una solución de 2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenol (Intermedio 247; 1,5 g, 7,95 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió 2-bromoacetato de *tert*-butilo (1,18 ml, 7,95 mmol) y carbonato potásico (1,37 g, 9,94 mmol) en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se agitó 3 horas a 90 °C. El sólido se filtró, se lavó con acetonitrilo y el disolvente del filtrado se retiró a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (1,6 g, 59 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

55

**Intermedio 368**

60

**(2-cloro-4-formil-5-metoxifenoxi)acetato de *tert*-butilo**

Se obtuvo en forma de un sólido (700 mg, 55 %) a partir de [2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenoxi]acetato de *tert*-butilo (Intermedio 367; 1,60 g, 4,23 mmol) y óxido de manganeso (2,57 g, 29,6 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 218 y el material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

65

LRMS (m/z): 301 (M+1)+

**Intermedio 369****ácido (2-cloro-4-formil-5-metoxifenoxi)acético**

5 A una solución de (2-cloro-4-formil-5-metoxifenoxi)acetato de *tert*-butilo (Intermedio 368; 1,15 g, 3,82 mmol) en cloroformo (8 ml) se añadió ácido trifluoroacético (2,95 ml, 38,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 45 °C. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se trató con éter dietílico, se filtró y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido (870 mg, 93 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LRMS (m/z): 245 (M+1)+

**Intermedio 370**

15 **(4-{3-[[[(2-cloro-4-formil-5-(etoxifenoxi)acetil] (metil)amino]propil}bifenil-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo**

A una solución de {4-[3-(metilamino)propil]bifenil-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo (Intermedio 366; 322 mg, 0,82 mmol) en cloroformo (8,4 ml) se añadió ácido (2-cloro-4-formil-5-metoxifenoxi)acético (Intermedio 369; 183 mg, 0,75 mmol) y diisopropiletildiamina (0,58 ml, 3,36 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió HATU (367 mg, 0,97 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se repartió entre cloroformo y agua, la capa orgánica se lavó varias veces con agua, se secó, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol, dando el compuesto del título en forma de un aceite (370 mg, 69 %). LRMS (m/z): 620 (M+1)+

**Intermedio 371**

30 **(4-{3-[[[4-({[2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-2-cloro-5-metoxifenoxi]acetil](metil)amino]propil}bifenil-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo**

Una mezcla de (4-{3-[[[(2-cloro-4-formil-5-metoxifenoxi) acetil](metil)amino]propil}bifenil-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo (Intermedio 370; 370 mg, 0,60 mmol) y acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (200 mg, 0,60 mmol) (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931) en 4 ml de metanol y 2 ml de THF se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después, el material en bruto se enfrió a 0 °C y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (476 mg, 2,25 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota bicarbonato sódico (solución al 4 %) a la mezcla de reacción previamente enfriada y se añadió cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, usando 40:2:0,2 de CHCl<sub>3</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH como eluyentes para dar el compuesto del título en forma de un aceite (64 mg, 11 %). LRMS (m/z): 939 (M+1)+

**Ejemplo 66**

45 **difluorhidrato de (4-{3-[[[2-cloro-4-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-5-metoxifenoxi]acetil] (metil)amino]propil}bifenil-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo**

50 Se obtuvo como una sal difluorhidrato sólida de color amarillo pálido (49 mg, 80 %) a partir de (4-{3-[[[4-({[2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-2-cloro-5-metoxifenoxi]acetil] (metil)amino]propil}bifenil-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo (Intermedio 371; 64 mg, 0,07 mmol) y trifluorhidrato de trietilamina (56 µl, 0,34 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Ejemplo 1. LRMS (m/z): 825 (M+1)+

55 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 10,34 (s a, 1H), 8,44 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,23 (m, 5H), 7,11 (ddd, J = 30,2, 16,3, 7,3 Hz, 4H), 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,08 - 4,99 (m, 2H), 4,94 (d, J = 9,4 Hz, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,84 (s, 6H), 2,69 - 2,62 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,41 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 1,73 (s, 6H).

**Intermedio 372****but-3-en-1-ilcarbamato de bencilo**

65 Se añadió gota a gota clorurocarbonato de bencilo (0,31 ml, 2,19 mmol), a 0 °C, a una solución de but-3-en-1-amina (0,20 ml, 2,19 mmol) y trietilamina (0,50 ml, 3,61 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml). Cuando finalizó la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de una noche, se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla, la capa

orgánica se lavó con bicarbonato sódico al 4 %, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se retiró a presión reducida, dando el compuesto del título (315 mg, 71 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 206 (M+1)+

#### 5 Intermedio 373

##### [4-((1E)-4-((benciloxi)carbonil)amino)but-1-en-1-il)bifenil-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo

10 Se obtuvo (158 mg, 48 %) a partir de (4-bromobifenil-2-il)carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo (Intermedio 362; 250 mg, 0,62 mmol), but-3-en-1-ilcarbamato de bencilo (Intermedio 372; 128 mg, 0,62 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (76 mg, 0,25 mmol), N,N-diisopropiletilamina (196 µl, 1,12 mmol) y acetato de paladio (28 mg, 0,12 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 6. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2).

15 LRMS (m/z): 526 (M+1)+

#### Intermedio 374

##### [4-(4-aminobutil)bifenil-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo

20 A [4-((1E)-4-((benciloxi)carbonil)amino)but-1-en-1-il)bifenil-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo (Intermedio 373; 158 mg, 0,30 mmol) en EtOH (5 ml) y cloruro de hidrógeno 1,25 M en EtOH (5 ml) se añadió paladio sobre carbón (10 %, 0,16 g). La mezcla de reacción se sometió a hidrogenación con un globo de hidrógeno 6 h a temperatura ambiente. El catalizador se retiró por filtración a través de Celite y el disolvente se retiró a presión reducida, dando el compuesto del título un aceite (140 mg, 99 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 LRMS (m/z): 394 (M+1)+

#### Intermedio 375

##### [4-(4-[[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxibenzoil]amino]butil)bifenil-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo

30 Se obtuvo en forma de una espuma incolora (59 mg, 33 %) a partir de ácido 2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxibenzoico (Intermedio 281; 70 mg, 0,32 mmol), [4-(4-aminobutil)bifenil-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo (Int 67C, 140 mg, 0,30 mmol), diisopropiletildiamina (250 µl, 1,44 mmol) y HATU (275 mg, 0,72 mmol) en cloroformo (5 ml), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 329. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna usando una mezcla de cloroformo:metanol:amonio (40:4:0,2).

35 LRMS (m/z): 592 (M+1)+

#### Intermedio 376

##### (4-{4-[[2-cloro-4-formil-5-metoxibenzoil]amino]butil}bifenil-2-il)carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo

40 Se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo (58 mg, 99 %) a partir de [4-(4-[[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxibenzoil]amino]butil)bifenil-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo (Intermedio 375; 59 mg, 0,10 mmol) y óxido de manganeso (90 mg, 10,4 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 330 y el material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

45 LRMS (m/z): 590 (M+1)+

#### Intermedio 377

##### [4-(4-[[4-[[{(2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]metil]-2-cloro-5-metoxibenzoil]amino]butil}bifenil-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo

50 Se obtuvo en forma de un sólido (78 mg, 86 %) a partir de (4-{4-[[2-cloro-4-formil-5-metoxibenzoil]amino]butil}bifenil-2-il)carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo (Intermedio 376; 59 mg, 0,10 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[*terc*-butil(dimetil)-silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (34 mg, 0,10 mmol) (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931), triacetoxiborohidruro sódico (74 mg, 0,35 mmol) en MeOH (2 ml), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Intermedio 331 y el material en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LRMS (m/z): 907 (M+1)+

60

#### Ejemplo 67.

##### difluorhidrato de [4-(4-[[2-cloro-4-[[{(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]metil]-5-metoxibenzoil]amino]butil}bifenil-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo

65

Se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (48 mg, 63 %) a partir de [4-(4-[[4-[[{(2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-

2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-2-cloro-5-metoxibenzoil]amino}butil)bifenil-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo (Intermedio 377; 78 mg, 0,09 mmol) y trifluorhidrato de trietilamina (70  $\mu$ l, 0,43 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 795 (M+1)+

- 5 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO)  $\delta$  10,31 (s a, 1H), 8,36 (s a, 1H), 8,13 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,47 - 7,25 (m, 5H), 7,22 - 7,13 (m, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,06 (dd, *J* = 17,4, 8,0 Hz, 2H), 6,95 - 6,84 (m, 3H), 6,46 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 5,03 (s a, 1H), 3,75 (d, *J* = 4,5 Hz, 3H), 3,66 (s, 2H), 2,78 (s a, 6H), 2,72 - 2,58 (m, 4H), 2,55 (dd, *J* = 3,6, 1,8 Hz, 2H), 2,41 (dd, *J* = 3,6, 1,8 Hz, 2H), 1,70 (s a, 6H).

#### 10 Intermedio 378

**5-{[4-(2-[[1-Azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo]carbonil]amino}bifenil-4-il) butanoil]amino}piridin-2-carboxilato de etilo**

- 15 A una solución de ácido 4-(2-[[1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo]carbonil]amino}bifenil-4-il)butanoico (Intermedio 328; 293 mg, 0,72 mmol) en cloroformo (7,5 ml) se añadió 5-aminopicolinato de etilo (119 mg, 0,72 mmol) y diisopropiletildiamina (0,51 ml, 2,94 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió HATU (644 mg, 1,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se diluyó con más cloroformo y la capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico (solución al 4 %), agua y salmuera, se secó, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo usando 40:4:0,2 de CHCl<sub>3</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH como eluyentes, dando el compuesto del título en forma de un aceite (264 mg, 64 %).

LRMS (m/z): 557 (M+1)+

#### 25 Intermedio 379

**[4-(4-[[6-(hidroximetil)piridin-3-il]amino]-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo**

- 30 Un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación se cargó con 5-{[4-(2-[[1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo]carbonil]amino}bifenil-4-il)butanoil]amino}piridin-2-carboxilato de etilo metilo (Intermedio 378; 260 mg, 0,47 mmol) en 2,7 ml de tetrahidrofurano anhidro y en una atmósfera de argón. La mezcla se enfrió con un baño de acetona/CO<sub>2</sub> a -10 °C y se añadió cuidadosamente hidruro de litio y aluminio 1 M en THF (700  $\mu$ l, 0,7 mmol). La solución se agitó a -10 °C durante 2 horas. La reacción se interrumpió añadiendo hidróxido sódico 1 N (1,3 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 0 °C. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo usando 40:8:1 de CHCl<sub>3</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH como eluyentes, dando el compuesto del título en forma de un aceite (71 mg, 25 %). LRMS (m/z): 516 (M+1)+

#### 40 Intermedio 380

**(4-{4-[[6-formilpiridin-3-il]amino]-4-oxobutil} bifenil-2-il)carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo**

- 45 Un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación se cargó con [4-(4-[[6-(hidroximetil)piridin-3-il]amino]-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo (Intermedio 379; 71 mg, 0,12 mmol) en cloroformo (1,5 ml). Se añadió en porciones peryodinano de Dess-Martin (64 mg, 0,15 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se interrumpió mediante la adición de bicarbonato saturado y una solución de tiosulfato sódico. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido (80 mg, 100 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 514 (M+1)+

50

#### Intermedio 381

**[4-(4-[[6-[[[(2R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil]piridin-3-il]amino]-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo**

- 55 Una mezcla de (4-{4-[[6-formilpiridin-3-il]amino]-4-oxobutil]bifenil-2-il)carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo (Intermedio 380; 80 mg, 0,12 mmol) y acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[terc-butil(dimetil)-silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (48 mg, 0,12 mmol) (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931) en 2 ml de metanol y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después, el material en bruto se enfrió a 0 °C y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (20 mg, 0,31 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo usando 40:4:0,2 de CHCl<sub>3</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH como eluyentes, dando el compuesto del título en forma de un aceite (36 mg, 32 %).

LRMS (m/z): 832 (M+1)+

65

#### Ejemplo 68

**difluorhidrato de [4-(4-[[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)piridin-3-il]amino)-4-oxobutil] bifenil-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo**

- 5 Se obtuvo como una sal difluorhidrato sólida de color amarillo pálido (29 mg, 92 %) a partir de [4-(4-[[6-(((2R)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]piridin-3-il]amino)-4-oxobutil] bifenil-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo (Intermedio 381; 36 mg, 0,04 mmol) y trifluorhidrato de trietilamina (35 µl, 0,21 mmol), siguiendo el procedimiento experimental que se describe para el Ejemplo 1.  
LRMS (m/z): 718 (M+1)+
- 10 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ 10,38 (s a, 1H), 10,14 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,15 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,48 - 7,26 (m, 5H), 7,24-7,01 (m, 4H), 6,98 - 6,84 (m, 1H), 6,49 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,21 (s a, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,13 - 2,89 (m, 6H), 2,84 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 2,71 - 2,57 (m, 2H), 2,43 - 2,27 (m, 2H), 1,88 (d, J = 5,7 Hz, 6H).

**15 Ensayos biológicos****Ensayo 1: Ensayos de unión a los receptores β<sub>1</sub> y β<sub>2</sub> adrenérgicos humanos**

- 20 El estudio de la unión a receptores beta1 y beta2 adrenérgicos humanos se realizó utilizando membranas comerciales preparadas a partir de células Sf9 donde están sobreexpresadas (Perkin Elmer). Las suspensiones de membrana (16 µg/pocillo para beta1 y 5 µg/pocillo para beta2) en tampón de ensayo (Tris/HCl 75 mM con MgCl<sub>2</sub> 12,5 mM y EDTA 2 mM a pH= 7,4) se incubaron con 0,14 o 0,6 nM de 3H-CGP12177 (Amersham) para receptores beta 1 y beta 2 respectivamente en un volumen final de 250 µl, en placas GFC Multiscreen de 96 pocillos (Millipore) previamente tratadas con tampón de ensayo que contiene PEI (Sigma) al 0,3 %. La unión no específica se midió en presencia de
- 25 propanolol 1 µM. La incubación se mantuvo durante 60 minutos a temperatura ambiente y con agitación suave. Las reacciones de unión se terminaron por filtración y lavado con 2,5 volúmenes de Tris/HCl 50 mM a pH = 7,4. La afinidad de cada compuesto de ensayo con el receptor se determinó usando diez concentraciones diferentes que se ejecutaron por duplicado. Las CI<sub>50</sub> se calcularon utilizando el programa informático Activity Base de IDBS y la ecuación logarítmica de cuatro parámetros.

- 30 Se descubrió que los compuestos de la presente invención tenían valores de CI<sub>50</sub> valores inferiores a 10 nM para el receptor β<sub>2</sub> y de más de 60 nM para el receptor β<sub>1</sub>, con relaciones β<sub>1</sub>/β<sub>2</sub> de 3 a 25.

**Ensayo 2: Ensayos de unión a receptores muscarínicos humanos M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub>, M<sub>4</sub> y M<sub>5</sub>**

- 35 El estudio de la unión a los receptores muscarínicos humanos M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub>, M<sub>4</sub> y M<sub>5</sub> se realizó usando membranas comerciales (Perkin Elmer) preparadas a partir de células CHO-K1. Se realizaron experimentos de unión a radioligando en placas de 96 pocillos de polipropileno en un volumen total de 200 µl. Todos los reactivos se disolvieron en tampón de unión de ensayo (PBS con calcio y magnesio, SIGMA), excepto los compuestos que se disolvieron en DMSO al
- 40 100 %. La unión no específica (NSB) se midió en presencia de atropina 1 µM. Se usó [3H]-NMS como radioligando a una concentración de 1 nM para M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub> y M<sub>5</sub> y 0,3 nM para M<sub>1</sub> y M<sub>4</sub>. El [3H]-NMS y los antagonistas se incubaron con membranas que expresan los receptores muscarínicos humanos M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub>, M<sub>4</sub> y M<sub>5</sub> a concentraciones de 8,1, 10, 4,9, 4,5 y 4,9 µg/pocillo, respectivamente.

- 45 Después de un período de incubación de dos horas con agitación suave, se transfirieron 150 µl de la mezcla de reacción a placas de filtro 96 GF/C (Millipore), previamente tratadas con tampón de lavado (Tris 50 mM; NaCl 100 mM; a pH: 7,4), que contiene PEI (Sigma) al 0,05 % durante una hora. Los [3H]-NMS unidos y libres se separaron mediante filtración rápida al vacío en un colector de Millipore y se lavaron cuatro veces con tampón de lavado enfriado con hielo. Después de secar 30 min, se añadieron 30 µl de OPTIPHASE Supermix a cada pocillo y se cuantificó la radiactividad
- 50 usando un contador de centelleo de microplacas Microbeta.

La afinidad de cada compuesto de ensayo con los receptores se determinó usando diez concentraciones diferentes que se ejecutaron por duplicado. Las CI<sub>50</sub> se calcularon utilizando el programa informático Activity Base de IDBS y la ecuación logarítmica de cuatro parámetros.

- 55 En la tabla 1 se muestran algunos valores de CI<sub>50</sub> para las uniones de β<sub>2</sub> y M<sub>3</sub>.

Tabla 1

Nº de compuesto de ejemplo	Unión, CI <sub>50</sub> , nM	
	β <sub>2</sub>	M <sub>3</sub>
2	18	0,24
7	30	0,5
9	47	0,68
10	69	0,57
13	9,5	3,2

ES 2 750 523 T3

<b>14</b>	<b>10</b>	<b>0,13</b>
<b>15</b>	<b>15</b>	<b>0,32</b>
<b>16</b>	<b>12</b>	<b>0,65</b>
<b>17</b>	<b>19</b>	<b>0,5</b>
<b>19</b>	<b>6,6</b>	<b>0,19</b>
<b>21</b>	<b>1,3</b>	<b>1,2</b>
<b>22</b>	<b>8,5</b>	<b>1</b>
<b>23</b>	<b>31</b>	<b>0,78</b>



(continuación)

Nº de compuesto de ejemplo	Unión, CI <sub>50</sub> , nM	
	β <sub>2</sub>	M <sub>3</sub>
25	1,5	0,14
29	19	1,1
31	19	0,3
34	14	0,84
35	16	0,33
37	18	1,2
39	10	0,56
40	2	0,78
44	6,3	1,2
45	4,7	1,3
47	8,5	0,65
49	7,2	0,59
52	8,2	1,5
57	7,4	0,86
58	8,4	1,4
60	4,9	0,37
66	9,6	0,99
67	8,2	0,41
68	23	1,7

Como se puede ver en la Tabla 1, los compuestos de la presente invención presentan potencia tanto en el adrenoceptor beta2 como en los receptores muscarínicos M3. Por ejemplo, para el receptor de muscarínico M3 humano, se descubrió que los compuestos de la presente invención tienen un valor de CI<sub>50</sub> de menos de 50 nM, preferentemente de menos de 10 nM, más preferentemente de menos de 5 nM, incluso menos de 1 nM.

En el caso del adrenoceptor beta2, se descubrió que los compuestos de la presente invención tienen un valor CI<sub>50</sub> de menos de 100 nM, preferentemente de menos de 50 nM, más preferentemente de menos de 10 nM, incluso menos de 5 nM. Esta relación particular equilibrada con la actividad de M3 hace que los compuestos sean más seguros en términos de efectos secundarios adrenérgicos cardiovasculares como la taquicardia en comparación con los compuestos LABA puros. La combinación de ambas actividades, además de proporcionar un efecto aditivo en términos de broncodilatación, también combina el inicio de acción más rápido del componente beta2 y la duración de la acción del componente M3. Esta larga duración de acción de la actividad muscarínica está relacionada con el largo tiempo de residencia en el receptor de M3 humano que presentan muchos compuestos de la presente invención.

### Composiciones farmacéuticas

Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse convenientemente en una forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente o ingredientes activos con el vehículo. En general, las formulaciones se preparan asociando de forma uniforme y estrecha el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, dando forma al producto en la formulación deseada.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, obleas o comprimidos conteniendo cada una, una cantidad predeterminada del principio activo; como polvos o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El principio activo también puede presentarse en forma de un bolo, electuario o pasta.

Una formulación de jarabe generalmente consistirá en una suspensión o solución del compuesto o sal en un vehículo líquido, por ejemplo, etanol, aceite de cacahuete, aceite de oliva, glicerina o agua con agentes aromatizantes o colorantes.

Cuando la composición está en forma de un comprimido, se puede usar cualquier vehículo farmacéutico usado habitualmente para preparar formulaciones sólidas. Ejemplos de tales transportadores incluyen estearato de magnesio, talco, gelatina, goma arábiga, ácido esteárico, almidón, lactosa y sacarosa.

Un comprimido puede prepararse por compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos preparados por compresión pueden prepararse prensando en una máquina adecuada el principio activo en forma fluida como polvo o gránulos, mezclados de forma opcional con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agente de lubricación, tensioactivo o agente de dispersión.

Los comprimidos moldeados se pueden fabricar mediante moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Opcionalmente, los comprimidos pueden recubrirse o ranurarse y pueden formularse de forma que proporcionen una liberación lenta o controlada del principio activo desde el mismo.

Cuando la composición está en la forma de una cápsula, cualquier encapsulación de rutina es adecuada, por ejemplo, el uso de los vehículos mencionados anteriormente en una cápsula de gelatina dura. Cuando la composición está en forma de una cápsula de gelatina blanda, se puede considerar cualquier vehículo farmacéutico utilizado habitualmente para preparar dispersiones o suspensiones, por ejemplo gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites, y se incorporan en una cápsula de gelatina blanda.

Las composiciones de polvo seco para administración tópica al pulmón por inhalación pueden, por ejemplo, presentarse en cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina o ampollas de, por ejemplo, papel de aluminio laminado, para su uso en un inhalador o insuflador. Las formulaciones generalmente contienen una mezcla en polvo para inhalar el compuesto de la invención y una base en polvo adecuada (sustancia vehículo) tal como lactosa o almidón. Se prefiere el uso de lactosa. Cada cápsula o cartucho generalmente puede contener entre 2 µg y 150 µg de cada ingrediente terapéuticamente activo. Como alternativa, los ingredientes activos pueden presentarse sin excipientes.

El envasado de la formulación puede ser adecuado para la administración de dosis unitarias o multidosis. En el caso de administración de multidosis, la formulación puede ser premedida o medida en uso. Los inhaladores de polvo seco se clasifican, por lo tanto, en tres grupos: (a) dosis única, (b) dosis unitarias múltiples y (c) dispositivos multidosis.

Para inhaladores del primer tipo, el fabricante ha pesado dosis individuales en pequeños recipientes, que principalmente son cápsulas de gelatina dura. Se debe tomar una cápsula de una caja o contenedor separado e insertarla en un área de receptáculo del inhalador. A continuación, la cápsula debe abrirse o perforarse con pasadores o cuchillas de corte para permitir que parte de la corriente de aire inspiratorio pase a través de la cápsula para el arrastre de polvo o para descargar el polvo de la cápsula a través de estas perforaciones por medio de la fuerza centrífuga durante la inhalación. Después de la inhalación, la cápsula vaciada se tiene que eliminar del inhalador de nuevo. Principalmente, el desmontaje del inhalador es necesario para insertar y extraer la cápsula, que es una operación que puede ser difícil y onerosa para algunos pacientes.

Otros inconvenientes relacionados con el uso de cápsulas de gelatina dura para inhalar polvos son (a) una protección deficiente contra la absorción de humedad del aire ambiente, (b) problemas de apertura o perforación después de que las cápsulas hayan sido expuestas previamente a una humedad relativa extrema, que causa fragmentación o formas dentadas, y (c) posible inhalación de fragmentos de cápsula. Además, para varios inhaladores de cápsulas, se ha documentado una expulsión incompleta (por ejemplo, Nielsen et al, 1997).

Algunos inhaladores de cápsulas tienen un cargador desde el cual se pueden transferir cápsulas individuales a una cámara receptora, en la que tiene lugar la perforación y el vaciado, como se describe en el documento WO 92/03175. Otros inhaladores de cápsulas tienen cargadores giratorios con cámaras de cápsulas que pueden alinearse con el conducto de aire para la descarga de dosis (por ejemplo, los documentos WO91/02558 y GB 2242134). Comprenden el tipo de inhaladores de múltiples dosis unitarias junto con inhaladores de ampolla, que tienen un número limitado de dosis unitarias en un disco o en una tira.

Los inhaladores de ampolla proporcionan una mejor protección contra la humedad del medicamento que los inhaladores de cápsulas. El acceso al polvo se obtiene perforando la cubierta, así como la lámina de la ampolla, o despegando la lámina de la cubierta. Cuando se usa una tira de ampolla en lugar de un disco, puede aumentar el número de dosis, pero es inconveniente para el paciente reemplazar una tira vacía. Por tanto, dichos dispositivos a menudo son desechables con el sistema de dosis incorporado, incluyendo la técnica utilizada para transportar la tira y abrir los huecos de la ampolla.

Los inhaladores multidosis no contienen cantidades medidas previamente de la formulación en polvo. Consisten en un recipiente relativamente grande y un principio de medición de dosis que debe ser operado por el paciente. El contenedor contiene múltiples dosis que se aíslan individualmente de la mayor parte del polvo por desplazamiento volumétrico. Existen varios principios de medición de dosis, incluyendo membranas giratorias (por ejemplo, el documento EP0069715) o discos (por ejemplo, los documentos GB 2041763; EP 0424790; DE 4239402 y EP 0674533), cilindros rotativos (por ejemplo, los documentos EP 0166294; GB 2165159 y WO 92/09322) y troncos rotativos (por ejemplo, el documento WO 92/00771), todos con cavidades que deben llenarse con polvo del recipiente. Otros dispositivos multidosis tienen portaobjetos de medición (por ejemplo, los documentos US 5201308 y WO 97/00703) o émbolos de medición con un receso local o circunferencial para desplazar un cierto volumen de polvo desde el contenedor a una cámara de administración o un conducto de aire (por ejemplo, los documentos EP 0505321, WO 92/04068 y WO 92/04928), o portaobjetos de medición como Genuair® (anteriormente conocido como Novolizer SD2FL), que se describe en las siguientes solicitudes de patentes N.º: WO97/000703, WO03/000325 y WO2006/008027.

La medición de dosis reproducible es una de las principales preocupaciones para los dispositivos inhaladores multidosis.

5 La formulación en polvo tiene que exhibir propiedades de flujo buenas y estables, porque el llenado de las tazas o cavidades de medición de dosis está principalmente bajo la influencia de la fuerza de la gravedad.

10 Para inhaladores de dosis única y dosis unitarias recargadas, el fabricante puede garantizar la precisión y la reproducibilidad de la medición de la dosis. Los inhaladores de dosis múltiples, por otro lado, pueden contener un número mucho mayor de dosis, mientras que el número de manipulaciones para cebar una dosis es generalmente menor.

15 Debido a que la corriente de aire inspiratorio en dispositivos de dosis múltiples a menudo es recta a través de la cavidad de medición de dosis, y porque los sistemas de medición de dosis masivos y rígidos de inhaladores de dosis múltiples no pueden ser agitados por esta corriente de aire inspiratorio, la masa de polvo simplemente es arrastrada desde la cavidad y se obtiene poca desaglomeración durante la descarga. En consecuencia, se necesitan medios de desintegración separados. Sin embargo, en la práctica, no siempre forman parte del diseño del inhalador. Debido al alto número de dosis en dispositivos multidosis, la adhesión del polvo sobre las paredes internas de los conductos de aire y los medios de desaglomeración se deben minimizar y/o la limpieza regular de estas partes debe ser posible, sin afectar las dosis residuales en el dispositivo. Algunos inhaladores multidosis tienen recipientes desechables para medicamentos que pueden reemplazarse después de que se haya tomado el número prescrito de dosis (por ejemplo, el documento WO 97/000703). Para dichos inhaladores multidosis semipermanentes con envases de medicamentos desechables, los requisitos para evitar la acumulación de fármaco son aún más estrictos.

25 Además de las aplicaciones a través de inhaladores de polvo seco, las composiciones de la invención pueden administrarse en aerosoles que operan a través de gases propulsores o por medio de los llamados atomizadores, a través de los cuales las soluciones de sustancias farmacológicamente activas se pueden pulverizar a alta presión para producir una neblina de partículas inhalables. La ventaja de estos atomizadores es que se puede prescindir completamente del uso de gases propulsores.

30 Dichos atomizadores se describen, por ejemplo, en la Solicitud de Patente PCT N.º WO 91/14468 y la Solicitud de Patente Internacional N.º WO 97/12687, en el presente documento se hace referencia al contenido de las mismas.

35 Las composiciones de pulverización para la administración tópica al pulmón por inhalación pueden formularse, por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o como aerosoles suministrados desde envases presurizados, tales como un inhalador de dosis medida, con el uso de un propulsor licuado adecuado. Las composiciones de aerosol adecuadas para la inhalación pueden ser una suspensión o una solución y generalmente contienen el ingrediente o ingredientes activos y un propulsor adecuado como un fluorocarburo o clorofluorocarburo que contiene hidrógeno o mezclas de los mismos, particularmente hidrofluoroalcanos, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, especialmente 1,1, 1,2-tetrafluoroetano, 1,1, 1,2, 3,3, 3-heptafluoro-n-propano o una mezcla de los mismos. El dióxido de carbono u otro gas adecuado también se puede usar como propulsor.

45 La composición de aerosol puede estar libre de excipientes o puede contener opcionalmente excipientes de formulación adicionales bien conocidos en la técnica tales como tensioactivos, por ejemplo, ácido oleico o lecitina y cosolventes, por ejemplo, etanol. Las formulaciones presurizadas generalmente se retendrán en un recipiente (por ejemplo, un recipiente de aluminio) cerrado con una válvula (por ejemplo, una válvula dosificadora) y ajustado a un actuador provisto de una boquilla. De manera deseable, los medicamentos para administración por inhalación tienen un tamaño de partícula controlado. El tamaño de partícula óptimo para la inhalación en el sistema bronquial suele ser de 1-10µm, preferentemente 2-5 µm. Las partículas que tienen un tamaño superior a 20 µm son generalmente demasiado grandes cuando se inhalan para alcanzar las vías respiratorias pequeñas. Para lograr estos tamaños de partículas, las partículas del ingrediente activo tal como se producen pueden reducirse de tamaño por medios convencionales, por ejemplo, por micronización. La fracción deseada se puede separar por clasificación de aire o tamizado. Preferentemente, Las partículas serán cristalinas.

55 Lograr la reproducibilidad de dosis altas con polvos micronizados es difícil debido a su escasa fluidez y a su extrema tendencia a la aglomeración. Para mejorar la eficiencia de las composiciones de polvo seco, las partículas deben ser grandes mientras están en el inhalador, pero pequeñas cuando se descargan en el tracto respiratorio. Así pues, generalmente se emplea un excipiente tal como lactosa o glucosa. El tamaño de partícula del excipiente normalmente será mucho mayor que el medicamento inhalado dentro de la presente invención. Cuando el excipiente es lactosa, típicamente estará presente como lactosa molida, preferentemente alfa lactosa monohidrato cristalino. Las composiciones de aerosol presurizado generalmente se llenarán en botes provistos de una válvula, especialmente una válvula dosificadora. Opcionalmente, los botes pueden recubrirse con un material plástico, por ejemplo, un polímero de fluorocarburo tal como se describe en el documento WO96/32150. Los botes se instalarán en un actuador adaptado para la administración bucal.

65 Las composiciones típicas para administración nasal incluyen las mencionadas anteriormente para inhalación e incluyen además composiciones no presurizadas en forma de una solución o suspensión en un vehículo inerte tal

como agua opcionalmente en combinación con excipientes convencionales tales como tampones, antimicrobianos, agentes modificadores de la tonicidad y agentes modificadores de la viscosidad que pueden administrarse mediante bomba nasal.

- 5 Las formulaciones dérmicas y transdérmicas típicas comprenden un vehículo convencional acuoso o no acuoso, por ejemplo una crema, pomada, loción o pasta o están en forma de yeso medicado, parche o membrana.

Preferentemente, la composición está en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, un comprimido, cápsula o dosis medida de aerosol, para que el paciente pueda administrar una dosis única.

- 10 Cada unidad de dosificación contiene adecuadamente de 0,5 µg a 500 µg, y preferentemente de 5 µg a 100 µg de un compuesto de acuerdo con la invención.

- 15 La cantidad de cada activo que se requiere para lograr un efecto terapéutico, por supuesto, variará con el activo particular, la vía de administración, el sujeto bajo tratamiento y el trastorno o enfermedad particular que se está tratando.

Los principios activos pueden administrarse desde 1 hasta 6 veces al día, suficiente para presentar la actividad deseada. Preferentemente, los principios activos se administran una o dos veces al día.

- 20 Ejemplos de inhibidores de PDE4 adecuados que se pueden combinar con compuestos de la presente invención son dimaleato de benafentrina, etazolato, denbufilina, rolipram, cipamfilina, zardaverina, arofilina, filaminast, tiplukast, tofnilast, piclamilast, tolafentrina, mesopram, clorhidrato de drotaverina, lirimilast, roflumilast, cilomilast, oglemilast, apremilast, tetomilast, filaminast, (R)-(+)-4-[2-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-feniletil]piridina (CDP-840), N-(3,5-Dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida (GSK-842470), 9-(2-fluorobencil)-N6-metil-2-(trifluorometil)adenina (NCS-613), N-(3,5-Dicloro-4-piridinil)-8-metoxiquinolina-5-carboxamida (D-4418), clorhidrato de 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3H-purina (V-11294A), clorhidrato de 6-[3-(N,N-dimetilcarbamoil)fenilsulfonil]-4-(3-metoxifenilamino)-8-metilquinolina-3-carboxamida (GSK-256066), 4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)naftalen-1-il]-1-(2-metoxietil)piridin-2(1H)-ona (T-440), ácido (-)-trans-2-[3'-(3-(N-ciclopropilcarbamoil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-1-il)-3-fluorobifenil-4-il]ciclopropanocarboxílico (MK-0873), CDC-801, UK-500001, BLX-914, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona, *cis* [4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol, 5(S)-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-3(S)-(3-metilbencil)piperidin-2-ona (I PL-455903), ONO-6126 (Eur Respir J 2003, 22(Supl. 45): Abst 2557) y las sales reivindicadas en las solicitudes de patente PCT número WO03/097613, WO2004/058729, WO 2005/049581, WO 2005/123693 y WO 2005/123692.

- 40 Los ejemplos de corticosteroides y glucocorticoides adecuados que se pueden combinar con compuestos de la presente invención son prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, cipeclato de dexametasona, naflocort, deflazacort, acetato de halopredona, budesonida, dipropionato de beclometasona, hidrocortisona, acetónido de triamcinolona, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, pivalato de clorcortolona, aceponato de metilprednisolona, palmitoato de dexametasona, tipredano, aceponato de hidrocortisona, prednicarbato, dipropionato de alclometasona, halometasona, suleptanato de metilprednisolona, mometasona, furoato de mometasona, rimexolona, farnesilato de prednisolona, ciclesonida, propionato de butixocort, RPR-106541, propionato de deprodon, fluticasona, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, propionato de halobetasol, etabonato de loteprednol, propionato butirato de betametasona, flunisolida, prednisona, fosfato sódico de dexametasona, triamcinolona, 17-valerato de betametasona, betametasona, dipropionato de betametasona, 21-cloro-11beta-hidroxi-17alfa-[2-(metilsulfanil)acetoxi]-4-pregnen-3,20-diona, desisobutirilciclesonida, acetato de hidrocortisona, succinato de hidrocortisona sódica, NS-126, prednisolona fosfato de sodio y probutato de hidrocortisona, metasulfobenzoato de sodio de prednisolona y propionato de clobetasol.

- 50 La composición farmacéutica particularmente preferida según la invención comprende un compuesto de fórmula (I) y una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en mometasona, furoato de mometasona, ciclesonida, budesonida, fluticasona, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, rolipram, roflumilast, cilomilast y los compuestos reivindicados en las solicitudes de patente PCT número WO03/097613, WO2004/058729, WO 2005/049581, WO 2005/123693 y WO 2005/123692.

- 60 Aún la composición farmacéutica particularmente preferida según la invención comprende un compuesto de fórmula (I) y una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en furoato de mometasona, ciclesonida, budesonida, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, rolipram, roflumilast y cilomilast.

Las combinaciones de la invención se pueden usar en el tratamiento de enfermedades respiratorias, en donde se espera que el uso de agentes broncodilatadores tenga un efecto beneficioso, por ejemplo asma, bronquitis aguda o crónica, enfisema o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

- 65 Los compuestos activos en la combinación y los inhibidores de PDE4, los corticosteroides o glucocorticoides pueden

administrarse juntos en la misma composición farmacéutica o en diferentes composiciones pensadas para la administración separada, simultánea o secuencial por la misma vía o por una vía diferente.

5 Se contempla que todos los agentes activos se administrarían al mismo tiempo, o muy cerca en el tiempo. Como alternativa, se pueden tomar uno o dos activos en la mañana y el(los) otro(s) más tarde en el día. O en otra situación, uno o dos activos se pueden tomar dos veces al día y el(los) otro(s) una vez al día, ya sea al mismo tiempo que tiene lugar una de las dosificaciones diarias, o por separado. Preferentemente, al menos dos, y más preferentemente todos los principios activos se tomarían juntos al mismo tiempo. Preferentemente, al menos dos, y más preferentemente todos los principios activos se administrarían como una mezcla.

10 Las composiciones de sustancias activas según la invención se administran preferentemente en forma de composiciones para inhalación administradas con la ayuda de inhaladores, especialmente inhaladores de polvo seco, sin embargo, cualquier otra forma o aplicación parenteral u oral es posible. Por tanto, la aplicación de composiciones inhaladas incorpora la forma de aplicación preferida, especialmente en la terapia de enfermedades pulmonares obstructivas o para el tratamiento del asma.

15 Se pueden encontrar vehículos adecuados adicionales para formulaciones de los compuestos activos de la presente invención en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª edición, Lippincott Williams y Wilkins, Filadelfia, Pa., 2000. Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran composiciones farmacéuticas representativas de la invención.

20 EJEMPLO DE FORMULACIÓN

Ejemplo de formulación 1 (suspensión oral)

Ingrediente	Cantidad
Compuesto activo	3 mg
Ácido cítrico	0,5 g
Cloruro sódico	2,0 g
Metilparabeno	0,1 g
Azúcar granulada	25 g
Sorbitol (solución al 70%)	11 g
Veegum K	1,0 g
Aromatizante	0,02 g
Colorante	0,5 mg
Agua destilada	q.s. a 100 ml

25 Ejemplo de formulación 2 (cápsula de gelatina dura para administración oral)

Ingrediente	Cantidad
Compuesto activo	1 mg
Lactosa	150 mg
Estearato de magnesio	3 mg

Ejemplo de formulación 3 (cartucho de gelatina para inhalación)

Ingrediente	Cantidad
Compuesto activo (micronizado)	0,2 mg
Lactosa	25 mg

Ejemplo de formulación 4 (Formulación para inhalación con un DPI)

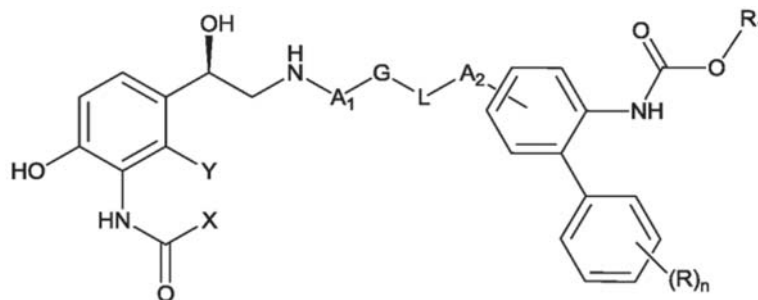
Ingrediente	Cantidad
Compuesto activo (micronizado)	15 mg
Lactosa	3000 mg

30 Ejemplo de formulación 5 (Formulación para un MDI)

Ingrediente	Cantidad
Compuesto activo (micronizado)	10 g
1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano	q.s. a 200 ml

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado deuterado del mismo:

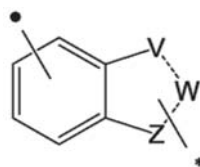


5

Fórmula (I)

10 en la que, R representa un átomo de hidrógeno y n tiene un valor de 1, A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> representan independientemente un enlace directo o un grupo alquileno C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con un grupo metilo, X junto con Y forman el grupo -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-O-, L se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo, -O-, -NR<sup>c</sup>(CO)O-, -O(CH<sub>2</sub>)(CO)NR<sup>c</sup>-, -NR<sup>c</sup>(CO)-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NR<sup>c</sup>(CO)-, -NR<sup>c</sup>(CO)-, -CH<sub>2</sub>-NR<sup>c</sup>(CO)-, -(CO)NR<sup>c</sup>- y -NH(CO)NH-, en los que R<sup>c</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, G representa un enlace directo, un grupo fenileno, un grupo piridilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclohexilo o un grupo de fórmula:

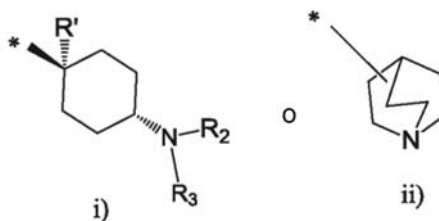
15



Fórmula (Iwa)

20 en la que V y Z se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en -N-, -NH-, -C-, -O- y -S-, y W representa -N-, -NH-, -C- o un grupo -C(O)-, y en el que el grupo fenileno, grupo piridilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclohexilo y el grupo de fórmula (Iwa) están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o dos sustituyentes seleccionados entre un átomo de cloro, un grupo metilo y un grupo metoxi, R<sup>1</sup> representa un grupo de fórmula:

25



en el que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan independientemente entre un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo hexilo y un grupo propilo sustituido con un grupo fenilo y R' representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

30

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, compuesto que se selecciona entre:

- 35 (4-{3-[6-({(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]propil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,  
 (4-{4-[4-(2-({(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)etil]fenoxil}butil)bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo, (4-{3-[5-({(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-(metilamino)ciclohexilo,  
 (4-{3-[5-({(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,  
 40 (4-{3-[5-({(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-1-il]propil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,

- (4-{4-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]butil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
- (4-{3-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo,
- 5 (4-{4-[3-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)fenoxi]butil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
- (4-{4-[4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)fenoxi]butil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
- 10 (4-{4-[4-(2-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)etil)fenoxi]butil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo,
- (4-{4-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-1,3-benzoxazol-2-il]butil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
- (4-{3-[3-(2-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)etil)fenoxi]propil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
- 15 (4-{3-(((2-cloro-4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-5-metoxifenil]amino)carbonil)oxi]propil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
- (4-{4-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il]butil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
- (4-{3-[4-(2-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)etil)fenoxi]propil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
- 20 (4-{4-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-1,3-benzoxazol-2-il]butil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
- (4-{4-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]butil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo,
- 25 (5-{4-[4-(2-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)etil)fenoxi]butil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
- (5-{4-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]butil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
- 30 [4-(4-[[4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)fenil]amino)-4-oxobutil}bifenil-2-il]carbamato de *trans*-4-aminociclohexilo,
- (4-{3-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]propil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
- (4-{4-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-8-il)etil]amino)metil)-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]butil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
- 35 (4-{3-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]propil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo,
- (4-{4-[6-(2-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)etil)-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]butil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
- (4-{5-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]pentil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo,
- 40 (4-{3-[6-(2-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)etil)-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]propil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
- (4-{5-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]pentil}bifenil-2-il)carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
- 45 [4-(4-[[2-cloro-4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-5-metoxifenil]amino)-4-oxobutil}bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo,
- {4-[[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)etil]amino)hexil]oxi]bifenil-2-il}carbamato de trans-4-aminociclohexilo,
- (5-{4-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]butil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo,
- 50 (4-{4-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]butil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo,
- [5-(4-[[4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)fenil]amino)-4-oxobutil}bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo,
- 55 [4-(5-[[4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)fenil]amino)-5-oxopentil}bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo,
- [4-(4-[[4-(2-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)etil)fenil]amino)-4-oxobutil}bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo,
- (4-{4-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-5-metoxi-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]butil}bifenil-2-il)carbamato de trans-4-aminociclohexilo,
- 60 [4-(4-[[4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)fenil]amino)-4-oxobutil}bifenil-2-ilo]carbamato de trans-4-[metil(3-fenilpropil)amino]ciclohexilo,
- [4-(3-[[4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)fenil]amino)-3-oxopropil}bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo,
- 65 [4-(4-[[4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)fenil]amino)-4-oxobutil}bifenil-2-il]carbamato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,

- 5 (4-{4-[[4-({(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]fenil}(metil)amino]-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo,  
 10 [4-(4-[[trans-4-({(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]ciclohexil]amino]-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo,  
 15 [4-(4-[[4-(2-{{(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}propil]fenil]amino)-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo,  
 (4-{4-[[5-{{4-({(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]fenil]amino}-5-oxopentil](metil)amino]-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo,  
 20 (4-{3-[[2-cloro-4-({(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-5-metoxifenoxi]acetil}(metil)amino)-propil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo,  
 [4-(3-[[2-cloro-4-({(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino) metil]-5-metoxifenil]amino)-3-oxopropil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-amino-1-metilciclohexilo,  
 25 [4-(3-[[trans-4-({(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]ciclohexil]amino)-3-oxopropil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-amino-1-metilciclohexilo,  
 [4-(3-[[2-cloro-4-({(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-5-metoxifenil]amino)-3-oxopropil]bifenil-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo,  
 (4-{2-[[2-cloro-4-({(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-5-metoxifenoxi]acetil}(metil)-amino)etil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo,  
 30 (4-{2-[[2-cloro-4-({(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-5-metoxifenil]amino}carbonil]oxi]etil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo,  
 (4-{4-[4-({(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]fenoxi]butil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo,  
 [4-(4-[[trans-3-({(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]ciclobutil]amino]-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo,  
 35 [4-(3-[[2-cloro-4-({(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-5-metoxibenzoil]amino)propil] bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo,  
 [4-(4-[[4-({(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]bencil]amino)-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo,  
 [4-(4-[[5-({(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]piridin-2-il]amino)-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo,  
 40 [4-(4-[[2-cloro-4-({(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-5-metoxifenil]amino)-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-[hexil(metil)amino]ciclohexilo,  
 [4-(4-[[6-({(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]piridin-3-il]amino)-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo,  
 45 (4-(3-(trans-4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)ciclohexanocarboxamido)propil)-bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo,  
 (4-{3-[[2-cloro-4-({(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-5-metoxifenil]amino}carbonil]amino) propil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo,  
 50 [4-(4-[[2-cloro-4-4-{{(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil]-5-metoxibenzoil]amino)butil]bifenil-2-il] carbamato de trans-4-aminociclohexilo,  
 [4-(4-[[4-({(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]fenil]amino)-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo,  
 (4-{3-[[trans-4-({(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]ciclohexil]oxi]acetil}(metil)amino) propil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-aminociclohexilo,  
 55 [4-(4-[[2-cloro-4-({(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-5-metoxifenil]amino)-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo,  
 [4-(4-[[2-cloro-4-({(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino) metil]-5-metoxifenil]amino)-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de trans-4-amino-1-metilciclohexilo,  
 (4-{3-[[2-cloro-4-({(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-5-metoxifenoxi]acetil}(metil)amino propil]bifenil-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo,  
 [4-(4-[[2-cloro-4-({(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-5-metoxibenzoil]amino)butil]bifenil-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo y  
 [4-(4-[[6-({(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]piridin-3-il]amino)-4-oxobutil]bifenil-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilo,

y sus sales farmacéuticamente aceptables y derivados deuterados.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 para su uso en el tratamiento de un cuerpo humano o animal mediante terapia.
- 60 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 para su uso en el tratamiento de una afección patológica o enfermedad, cuya afección o enfermedad se selecciona de enfermedades pulmonares, parto prematuro, glaucoma, trastornos neurológicos, trastornos cardíacos, inflamación y trastornos gastrointestinales.
- 65 5. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la afección de la enfermedad es asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.



6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto tal como se define en la reivindicación 1 o 2 en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 5 7. Un producto de combinación que comprende (i) un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2; y (ii) otro compuesto seleccionado de un corticosteroide y un inhibidor de PDE4, para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento del cuerpo humano o animal.