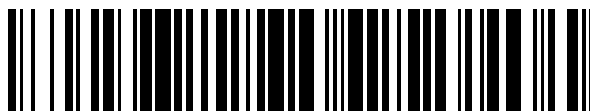


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 790 624**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 453/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.09.2015 PCT/EP2015/072158**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.03.2016 WO16046390**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2015 E 15767555 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2020 EP 3197879**

54 Título: **Nuevos derivados bicíclicos que tienen actividad agonista beta2 adrenérgica y actividad antagonista muscarínica M3**

30 Prioridad:

26.09.2014 EP 14382372

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

28.10.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**PUIG DURAN, CARLOS;
AIGUADE BOSCH, JOSE;
GUAL ROIG, SILVIA y
PRAT QUIÑONES, MARIA**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 790 624 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

Nuevos derivados bicíclicos que tienen actividad agonista beta2 adrenérgica y actividad antagonista muscarínica M3

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos novedosos que tienen actividad dual agonista β 2 adrenérgica y antagonista muscarínica 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 una función destacada en el tratamiento de dichos trastornos respiratorios tales como EPOC y asma. Los agonistas beta-adrenérgicos y los antagonistas muscarínicos colinérgicos son agentes broncodilatadores bien establecidos en el uso clínico generalizado. Los agonistas beta-adrenérgicos utilizados actualmente por la vía inhalada incluyen agentes de acción corta tales como salbutamol (cuatro veces al día) o terbutalina (tres veces al día) y agentes de acción prolongada como salmeterol y formoterol (dos veces al día). Estos agentes producen broncodilatación a través de la estimulación de receptores adrenérgicos en el músculo liso de las vías respiratorias, invirtiendo las respuestas broncoconstrictoras a una diversidad de mediadores, tales como acetilcolina. Los antagonistas muscarínicos inhalados utilizados actualmente incluyen el bromuro de ipratropio o el bromuro de oxitropio de acción corta (cuatro veces al día) y el tiotropio de acción prolongada (una vez al día). Estos agentes producen broncodilatación mediante la reducción del 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 claramente 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.*, 26, 214-222). También se conocen en la técnica composiciones farmacéuticas que contienen una combinación de ambos tipos de agentes broncodilatadores para su uso en terapia respiratoria. Como ejemplo, el documento WO2009013244 desvela una composición médica que contiene salmeterol como agente agonista beta-adrenérgico y tiotropio como agente antimuscarínico.

15

20

25

30

El documento WO 2009/139709 desvela derivados de quinuclidina para su uso como antagonistas de receptores muscarínicos para el tratamiento del asma y la EPOC. El documento WO 2012/168359 desvela compuestos que tienen actividad antagonista de receptores muscarínicos y actividad antagonista de receptores beta2 adrenérgicos.

35

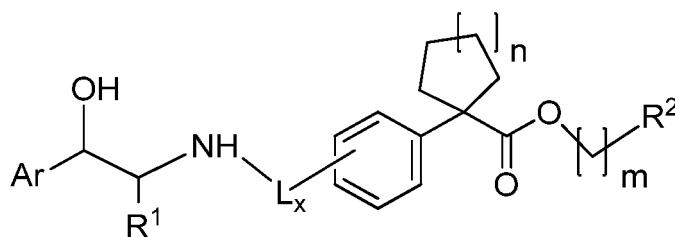
Sería deseable una única molécula con actividad dual en los receptores M3 muscarínicos y β 2 adrenérgicos (MABA), tanto en términos de eficacia como de efectos secundarios en el tratamiento de la EPOC. También mostraría una ventaja relevante en términos de formulación en comparación con la combinación de dos componentes. También sería más fácil de formular conjuntamente con otros agentes terapéuticos para crear combinaciones de terapia triple. Por tanto, existe la necesidad de nuevos compuestos que tengan actividad agonista de receptores beta2 y actividad muscarínica y que sean adecuados para el tratamiento de enfermedades respiratorias, tales como el asma y la EPOC.

40

Sumario de la invención

La invención proporciona compuestos novedosos que poseen actividad tanto agonista de receptores adrenérgico β 2 como antagonista de receptores muscarínicos. En consecuencia, se proporciona un compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable, o N-óxido, o derivado marcado isotópicamente del mismo,

45

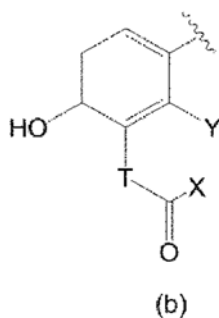


50

Fórmula (A)

en donde

55 • Ar representa un compuesto de fórmula (b),



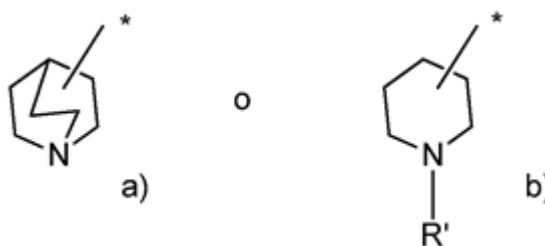
en donde:

5 ◦ T representa el grupo -NH- y

10 ◦ tanto X como Y representan un átomo de hidrógeno o X junto con Y forman el grupo -CH=CH-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O- o -S-, en donde en el caso de -CH₂-O- el grupo metileno está unido al átomo de carbono en el sustituyente amido que contiene X y el átomo de oxígeno está unido al átomo de carbono en el anillo de fenilo que contiene Y;

• R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado y un grupo alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado,

15 • R² representa un grupo de fórmula:



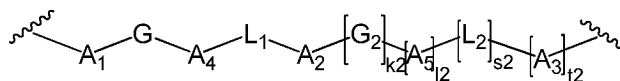
en donde:

20 ◦ R' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado,
 ◦ * representa el punto de unión de R² al resto de la molécula de fórmula (A),

25 • n tiene un valor de 0, 1, 2 o 3,

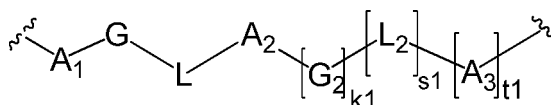
• m tiene un valor de 0, 1 o 2,

• L_x tiene la siguiente fórmula:



Fórmula (La)

o



Fórmula (Lb)

40 en donde k1, k2, s1, s2, t1 y t2 tienen independientemente un valor de 0 o 1;

• A₁, A₂, A₃, A₄ y A₅ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo, un grupo alquilenos C₁₋₁₀, un grupo alquilenos C₂₋₁₀ y un grupo alquilenos C₂₋₁₀, en donde dichos grupos

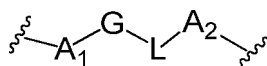
están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, un grupo alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado, un grupo arilo C₅₋₆ y un grupo cicloalquilo C₃₋₇,

5 • L, L₁ y L₂ se seleccionan independientemente entre un enlace directo, -O^c, -NR^c-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -NR^c(CO)-, -(CO)NR^c-, -NR^c(CO)(CH₂)_qO-, -O(CH₂)_q(CO)NR^c-, -O(CH₂)_q(CO)O-, -O(CO)(CH₂)_qO-, -NR^c(CH₂)_q(CO)NR^c-, -NR^c(CO)(CH₂)_qNR^c(CO)-, -O(CH₂)_qNR^c-, -NR^c(CH₂)_qO-, -NR^c(CO)NR^d-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S(O)₂NR^c-, -NR^cS(O)₂-, -NR^cS(O)₂NR^d-, -C(O)NR^cS(O)₂- y -S(O)₂NR^cC(O)-, en donde R^c y R^d se seleccionan independientemente entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado y q tiene un valor de 0, 1, 2, 3 o 4,

15 • G y G₂ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo, un grupo cicloalquilo mono o bicíclico C₃₋₁₀, un grupo arilo mono o bicíclico C_{5-C14}, un grupo heterociclilo mono o bicíclico saturado o insaturado de 3 a 14 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, S y O, un grupo heteroarilo mono o bicíclico de 5 a 14 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, S y O y un sistema de anillos bicíclico que comprende dos sistemas de anillos monocíclicos que están unidos entre sí por un enlace covalente en donde dichos sistemas de anillos monocíclicos se seleccionan independientemente entre un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo arilo C₅₋₆, un grupo heterociclilo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, S y O y un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, S y O, en donde los grupos cíclicos independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₄, un grupo carboxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo trifluorometilo y un grupo trifluorometoxi.

25 En una realización preferida, todos de entre k1, k2, s1, s2, 12, t1 y t2 tienen un valor de 0

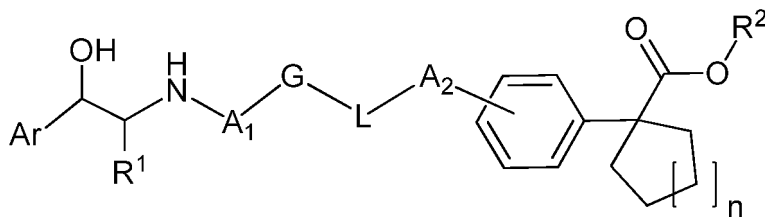
En una realización más preferida, el enlazador L tiene la siguiente fórmula (Lb1):



Fórmula (Lb1)

en donde A₁, A₂, L y G son como se han definido anteriormente.

35 En una realización preferida, los compuestos de la presente invención tienen la siguiente fórmula (B):



Fórmula (B)

40 en donde Ar, A₁, A₂, R¹, L, G, n y R² son como se han definido anteriormente.

45 La invención también proporciona procesos de síntesis e intermedios que se describen en el presente documento, que son útiles para preparar compuestos de la invención.

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

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

55 La invención también se refiere a los compuestos como se describen en el presente documento, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección patológica asociada a las actividades duales del receptor adrenérgico β₂ y del receptor muscarínico, afección o enfermedad que se selecciona entre una enfermedad pulmonar, tal como el asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, parto pretérmino, 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 el asma y la enfermedad pulmonar

obstructiva crónica.

En el presente documento también se desvela un producto combinado que comprende (i) al menos un compuesto de la invención como se describe en el presente documento; y (ii) uno o más principios activos para su uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento del cuerpo humano o animal.

Descripción detallada de la invención

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.

Como se usa en el presente documento, la expresión alquilo C₁₋₄ abarca radicales lineales o ramificados que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo,

Como se usa en el presente documento, la expresión alquileo C_{1-C₁₀} abarca restos alquilo divalentes que normalmente tienen de 1 a 10 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquileo C_{1-C₁₀} incluyen radicales metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno.

Como se usa en el presente documento, la expresión alquenileno C_{2-C₁₀} abarca restos alquenilo divalentes que normalmente tienen de 2 a 10 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono, más preferentemente de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquenileno C_{2-C₁₀} incluyen radicales vinileno, propenileno, butenileno, pentenileno, hexenileno, heptenileno, octenileno.

Como se usa en el presente documento, la expresión alquinileno C_{2-C₁₀} abarca restos alquinilo divalentes que tienen de 2 a 10 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono, más preferentemente de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen propinileno, butinileno, heptinileno, octinileno.

Como se usa en el presente documento, la expresión alcoxi (o alquiloxi) C₁₋₄ abarca radicales que contienen oxígeno lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos, que tienen cada uno porciones de 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.

Como se usa en el presente documento, la expresión radical cicloalquilo C₃₋₁₀ abarca radicales carbocíclicos monocíclicos o policíclicos saturados que tienen de 3 a 10 átomos de carbono, preferentemente de 3 a 7 átomos de carbono. Los radicales cicloalquilo policíclicos contienen dos o más grupos cicloalquilo condensados, preferentemente dos grupos cicloalquilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, decahidronaftilo (decalilo), biciclo[2.2.2]octilo, adamantilo, canfilo y bornilo.

Como se usa en el presente documento, la expresión radical arilo C_{5-C₁₄} abarca normalmente un radical arilo monocíclico o policíclico C_{5-C₁₄}, preferentemente C_{6-C₁₄}, más preferentemente C_{6-C₁₀}. Los ejemplos de radicales arilo incluyen fenilo, naftilo, naftalenilo, antranilo y fenantrilo.

Como se usa en el presente documento, la expresión radical heteroarilo de 5 a 14 miembros abarca normalmente 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 único anillo o dos o más anillos condensados en donde al menos un anillo contiene un heteroátomo.

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.

Como se usa en el presente documento, la expresión radical heterocíclico de 3 a 14 miembros abarca normalmente un sistema de anillos carbocíclico C_{3-C₁₄} saturado o insaturado, no aromático, en el que uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 de los átomos de carbono preferentemente 1 o 2 de los átomos de carbono se reemplazan por un heteroátomo seleccionado entre N, O y S. Un radical heterocíclico puede ser un único anillo o dos o más anillos condensados en donde al menos un anillo contiene un heteroátomo y puede tener uno o más dobles enlaces.

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, tiaranilo, aziridinilo, oxetanilo, tatanilo, 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, tiofenilo, azepanilo, 1,4-dioxepanilo, 1,4-oxatíepanilo, 1,4-oxaazepanilo, 1,4-ditiepanol, 1,4-tiezeapanilo, 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.

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

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

Isómeros

Pueden usarse compuestos que contienen uno o más centros quirales en forma enantiomérica 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, como se describen y reivindican, abarcan las formas racémicas de los compuestos, así como los enantiómeros individuales, diastereómeros y mezclas enriquecidas en estereoisómeros.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o la 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 adecuado ópticamente activo, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso en que el compuesto contenga un resto ácido o básico, un ácido o base tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o los dos diastereoisómeros convertidos en el o los enantiómeros puros correspondientes por medios bien conocidos por un experto en la materia. Pueden obtenerse compuestos quirales de la invención (y precursores quirales de los mismos) en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, normalmente HPLC, en una resina asimétrica con una fase móvil compuesta por un hidrocarburo, normalmente heptano o hexano, que contiene del 0 al 50 % de isopropanol, normalmente del 2 al 20 % y del 0 al 5 % de una alquilamina, normalmente dietilamina al 0,1 %. La concentración del eluato produce la mezcla enriquecida. Los conglomerados de estereoisómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia. Véase, por ejemplo, "*Stereochemistry of Organic Compounds*" de Ernest L. Eliel (Wiley, Nueva York, 1994).

Los compuestos de Fórmula (A) pueden presentar los fenómenos de tautomería e isomería estructural. Los tautómeros existen como mezclas de un conjunto tautomérico en solución. En forma sólida, por lo general predomina un tautómero. Aunque puede describirse un solo tautómero, la presente invención incluye todos los tautómeros de los compuestos de Fórmula (A).

Polimorfos

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

Por otra parte, los compuestos de la invención pueden tener la capacidad de cristalizar 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, tal como el patrón de difracción de rayos X, el punto de fusión o la solubilidad. Todas las formas físicas de los compuestos de la presente invención, incluyendo todas las formas polimórficas ("polimorfos") de los mismos, están incluidos dentro del alcance de la invención.

Salas

Como se usa en el presente documento, la expresión sal farmacéuticamente aceptable se refiere a una sal preparada a partir de una base o ácido que es aceptable para la administración a un paciente, tal como un mamífero. Dichas sales pueden derivar de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables y 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 ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico, yodhídrico y nítrico; y ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido cítrico, fumárico, glucónico, glutámico, láctico, maleico, málico, mandélico, mícico, ascórbico, oxálico, pantoténico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, xinafoico (ácido 1-hidroxi-2-naftoico), napadisílico (ácido 1,5-naftalenodisulfónico) y similares. Se prefieren en particular las sales derivadas de los ácidos fumárico, bromhídrico, clorhídrico, acético, sulfúrico, metanosulfónico, xinafoico y tartárico.

Las sales derivadas de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aluminio, amonio, calcio,

cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, sodio, cinc y similares. Se prefieren en particular las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio.

Las sales derivadas 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 donde un equivalente de un anión (X⁻) está asociado a la carga positiva del átomo de N. X⁻ 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⁻ es preferentemente un anión seleccionado entre cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, acetato, maleato, oxalato, succinato o trifluoroacetato. Más preferentemente, X⁻ es cloruro, bromuro, trifluoroacetato o metanosulfonato.

N-óxidos

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

Isótopos

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

Los compuestos de la invención marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procedimientos análogos a los que se describen en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo.

Los compuestos marcados isotópicamente preferidos incluyen derivados deuterados de los compuestos de la invención. Como se usa en el presente documento, la expresión derivado deuterado abarca compuestos de la invención en los que en una posición particular al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza por deuterio. El deuterio (D o ²H) está presente con una abundancia natural del 0,015 % molar.

Solvatos

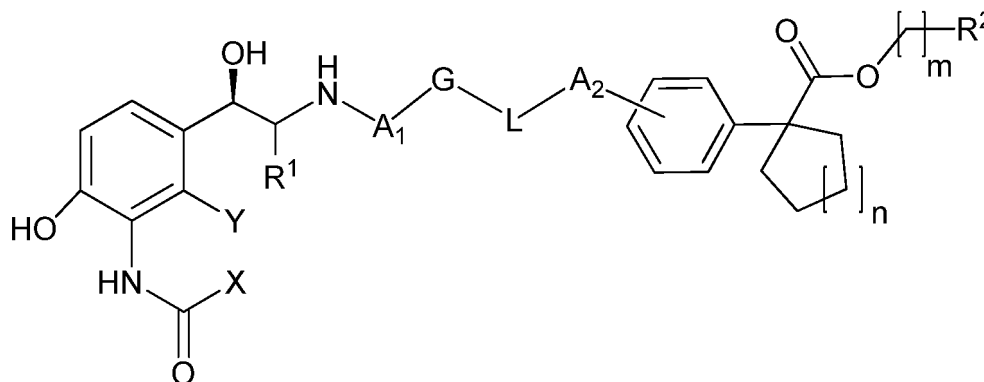
Los compuestos de la invención pueden existir en formas tanto no solvatadas como solvatadas. El término solvato se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende un compuesto de la invención y una cantidad de una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables. El término hidrato se emplea cuando dicho disolvente es agua. Los ejemplos de formas de solvato incluyen, pero sin limitación, compuestos de la invención en asociación 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 puede asociarse una molécula de disolvente a una molécula de los compuestos de la presente invención, tal como un hidrato.

Además, se contempla específicamente que en la presente invención, puede asociarse más de una molécula de disolvente a una molécula de los compuestos de la presente invención, tal como un dihidrato. Adicionalmente, se contempla específicamente que en la presente invención, puede asociarse menos de una molécula de disolvente a una molécula de los compuestos de la presente invención, tal como un hemihidrato. Además, se contemplan solvatos de la presente invención como solvatos de compuestos de la presente invención que conservan la eficacia biológica

de la forma no solvatada de los compuestos.

En una realización más preferida, Ar se selecciona entre el grupo que consiste en (3-formamido-4-hidroxi)fenilo, 8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-ilo, 8-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-ilo, 5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-8-ilo, 4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[*d*]tiazol-7-ilo. Preferentemente, Ar se selecciona entre el grupo que consiste en (3-formamido-4-hidroxi)fenilo, 8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-ilo, 8-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-ilo y 5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-8-ilo.

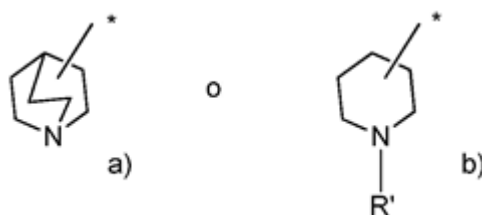
En otra realización más de la presente invención, los compuestos de la presente invención tienen la siguiente fórmula (I):



Fórmula (I)

en donde:

- X e Y son los dos átomos de hidrógeno o X junto con Y forman el grupo -CH=CH-, -CH₂-O- o -S-, en donde en el caso de -CH₂-O- el grupo metileno está unido al átomo de carbono en el sustituyente amido que contiene X y el átomo de oxígeno está unido al átomo de carbono en el anillo de fenilo que contiene Y,
- A₁ y A₂ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo, un grupo alqueno C₁₋₁₀, un grupo alqueno C₂₋₁₀ y un grupo alqueno C₂₋₁₀, en donde dichos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, un grupo alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado, un grupo arilo C₅₋₆ y un grupo cicloalquilo C₃₋₇,
- G se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo, un grupo cicloalquilo mono o bicíclico C₃₋₁₀, un grupo arilo mono o bicíclico C₅₋₁₄, un grupo heterociclilo mono o bicíclico saturado o insaturado de 3 a 14 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, S y O, un grupo heteroarilo mono o bicíclico de 5 a 14 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, S y O y un sistema de anillos bicíclico que consiste en dos sistemas de anillos monocíclicos que están unidos entre sí por un enlace covalente en donde dichos sistemas de anillos monocíclicos se seleccionan independientemente entre un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo arilo C₅₋₆, un grupo heterociclilo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, S y O y un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, S y O, en donde los grupos cíclicos independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₄, un grupo carboxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo trifluorometilo y un grupo trifluorometoxi,
- L se selecciona entre un enlace directo, -O-, -NR^c-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -NR^c(CO)-, -(CO)NR^c-, -NR^c(CO)(CH₂)_qO-, -O(CH₂)_q(CO)NR^c-, -O(CH₂)_q(CO)O-, -O(CO)(CH₂)_qO-, -NR^c(CH₂)_q(CO)NR^c-, -NR^c(CO)(CH₂)_qNR^c(CO)-, -O(CH₂)_qNR^c-, -NR^c(CH₂)_qO-, -NR^c(CO)NR^d-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S(O)₂NR^c-, -NR^cS(O)₂-, -NR^cS(O)₂NR^d-, -C(O)NR^cS(O)₂- y -S(O)₂NR^c(O)-, en donde R^c y R^d se seleccionan independientemente entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado y q tiene un valor de 0, 1, 2, 3 o 4,
- n tiene un valor de 0, 1, 2 o 3,
- m tiene un valor de 0, 1 o 2,
- R² representa un grupo de fórmula:



En donde

- 5 ◦ R' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄, y
 ◦ * representa el punto de unión al resto de la molécula.

Normalmente, A₁ y A₂ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en un grupo alquileno C₁₋₆, un grupo alquenileno C₁₋₆ y un grupo alquinileno C₁₋₆, en donde dichos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₂, un grupo alcoxi C₁₋₂, un grupo arilo C₅₋₆ y un grupo cicloalquilo C₃₋₆.

Preferentemente, A₁ y A₂ representan independientemente un grupo alquileno C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁₋₂ y un grupo alcoxi C₁₋₂, preferentemente A₁ y A₂ representan independientemente un grupo alquileno C₁₋₄, más preferentemente, los grupos alquileno están independientemente sin sustituir.

Normalmente, X junto con Y forman el grupo -CH=CH- o -CH₂-O-. Preferentemente, X junto con Y forman el grupo -CH=CH-.

20 Normalmente, L se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo, -O-, -NR^c-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -NR^c(CO)-, -(CO)NR^c-, -NR^c(CO)(CH₂)_qO-, -O(CH₂)_q(CO)NR^c-, -O(CH₂)_q(CO)O-, -NR^c(CH₂)_q(CO)NR^c-, -NR^c(CO)(CH₂)_qN-, R^c(CO)-, -O(CH₂)_qNR^c-, -NR^c(CH₂)_qO-, -NR^c(CO)NR^d-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S(O)₂NR^c-, -NR^cS(O)₂-, -NR^cS(O)₂NR^d-, -C(O)NR^cS(O)₂- y -S(O)₂NR^cC(O)-, en donde R^c y R^d se seleccionan independientemente entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C₁₋₂ y q tiene un valor de 0, 1, 2 o 3.

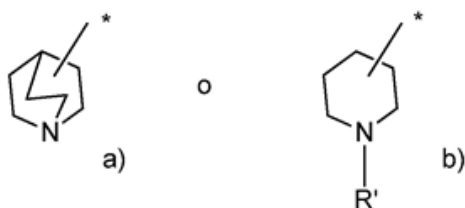
Preferentemente, L se selecciona entre el grupo que consiste en enlace directo, -O-, -NR^c-, -NR^c(CO)-, -(CO)NR^c-, -NR^c(CO)(CH₂)_qO-, -O(CH₂)_q(CO)NR^c-, -O(CH₂)_q(CO)O-, -NR^c(CH₂)_q(CO)NR^c-, -NR^c(CO)(CH₂)_qNR^c(CO)-, -O(CH₂)_qNR^c-, -NR^c(CH₂)_qO-, -NR^c(CO)NR^d-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)- en donde R^c y R^d se seleccionan independientemente entre un átomo de hidrógeno y un grupo metilo, y q tiene un valor de 0, 1 o 2.

Preferentemente, L se selecciona entre un enlace directo, -NR^c(CO)-, -(CO)NR^c-, -NR^c(CO)(CH₂)_qO-, -O(CH₂)_q(CO)NR^c- y -C(O)O-, en donde R^c representa un átomo de hidrógeno y un grupo metilo. Más preferentemente, L se selecciona entre -NR^c(CO)-, -(CO)NR^c-, -O(CH₂)_q(CO)NR^c- y -C(O)O-, y q tiene un valor de 1 o 2.

35 Normalmente, G se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo, un grupo cicloalquilo C₃₋₇, un grupo arilo mono o bicíclico C₅₋₁₄, un grupo heterociclilo mono o bicíclico saturado o insaturado de 3 a 14 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, S y O, un grupo heteroarilo mono o bicíclico de 5 a 14 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, S y O, en donde los grupos cíclicos independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₄, un grupo carboxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidroxilo y un grupo oxo.

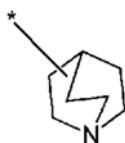
Preferentemente, G se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo cicloalquilo C₃₋₇, un grupo arilo C₅₋₆, un grupo heterociclilo bicíclico saturado o insaturado de 8 a 10 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, S y O, en donde los grupos cíclicos independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₄, un grupo hidroxilo y un grupo oxo, más preferentemente G representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ y un grupo alcoxi C₁₋₄, preferentemente el grupo fenilo está sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre un grupo metilo, un grupo metoxi y un átomo de cloro, siendo preferentemente átomo de cloro y grupo metoxi.

Normalmente, R² representa un grupo de fórmula:



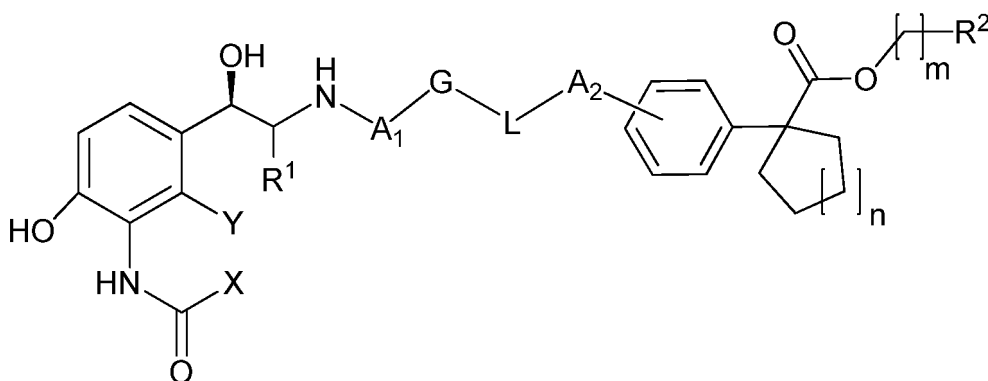
en donde R' representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

5 Preferentemente, R² representa el grupo derivado de quinuclidina de fórmula a):



10 Preferentemente, el átomo de carbono asimétrico del anillo de quinuclidina al que está unida la molécula restante tiene la configuración (R).

En otra realización más de la presente invención, los compuestos de la presente invención tienen la siguiente fórmula (I):



15

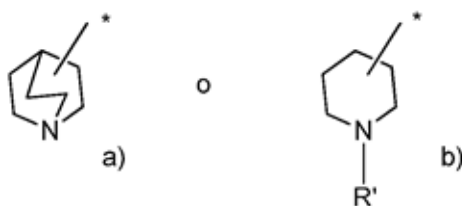
Fórmula (I)

en donde:

20

- X junto con Y forman el grupo -CH=CH-,
- A₁ y A₂ representan independientemente un grupo alquileo C₁₋₄,
- R¹ representa un átomo de hidrógeno,
- G se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo, un grupo ciclohexilo, un grupo fenilo, un grupo heterociclilo mono o bicíclico saturado o insaturado de 6 a 10 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N y O y un grupo heteroarilo mono o bicíclico de 5 a 10 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, S y O, en donde los grupos cíclicos independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de cloro, un grupo metoxi, un grupo hidroxilo y un grupo oxo,
- L se selecciona entre un enlace directo, -O-, -NR^c(CO)-, -(CO)NR^c-, -O(CH₂)_q(CO)NR^c-, -O(CH₂)_q(CO)O-, -NR^c(CH₂)_q(CO)NR^c-, -NR^c(CO)(CH₂)_qNR^c(CO)-, -C(O)-, -C(O)O-, en donde R^c representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y q tiene un valor de 0, 1 o 4,
- n tiene un valor de 1 o 2,
- m tiene un valor de 0 o 1,
- R² representa un grupo de fórmula:

35

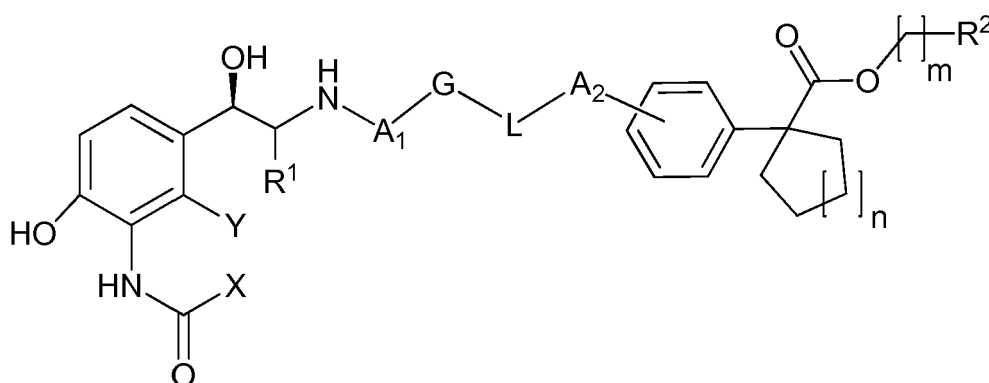


en donde

- 5
- R' representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y
 - * representa el punto de unión al resto de la molécula.

En una realización más preferida de la presente invención, los compuestos de la presente invención tienen la siguiente fórmula (I):

10



Fórmula (I)

15 En donde:

- X junto con Y forman el grupo -CH=CH-,
- A₁ y A₂ representan independientemente un grupo alquileo C₁₋₄,
- G representa un grupo fenilo sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre un grupo metoxi y un átomo de cloro,
- L se selecciona entre -NR^c(CO)-, -(CO)NR^c-, -O(CH₂)_q(CO)NR^c- y -C(O)O-, y q tiene un valor de 1 o 2,
- n tiene un valor de 2,
- m tiene un valor de 0,
- R² representa el grupo derivado de quinuclidina de fórmula a):

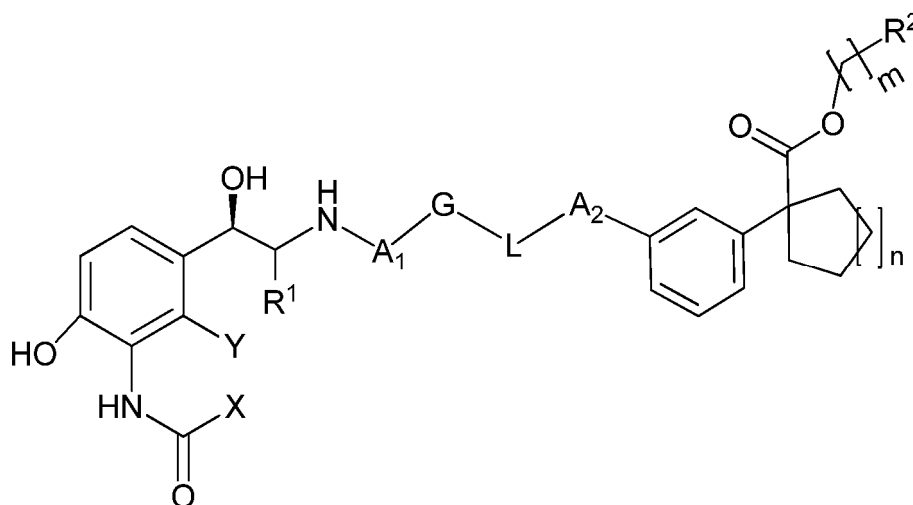
25



en donde el átomo de carbono asimétrico del anillo de quinuclidina al que está unida la molécula restante tiene la configuración (R).

30

En otra realización de la presente invención, los compuestos de la presente invención tienen la siguiente fórmula (Ia):



Fórmula (Ia)

5 en donde X, Y, R¹, R², A, A₂, G, L, n y m son como se han definido anteriormente.

Los compuestos individuales particulares de la invención incluyen:

- 10 1-(3-{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}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
- 1-(3-{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}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
- 15 1-(3-{4-[[trans-4-{{{(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil}amino}metil)ciclohexil]amino]-4-oxobutil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
- 1-(3-{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}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
- 1-(3-{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}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
- 20 1-(3-{4-[6-{{{(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil}amino}metil)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il]butil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
- 1-(3-{4-[5-{{{(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil}amino}pentil]amino]-4-oxobutil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
- 1-(3-{4-[6-{{{(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil}amino}metil)-2-oxoquinolin-1(2H)-il]butil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
- 25 1-(3-{4-[[2-cloro-4-{{{(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil}amino}metil)-5-metoxibenzoil]amino]butil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
- 1-13-[3-(1-[2-cloro-4-{{{(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil}amino}metil)-5-metoxifenoxi]acetil]oxi)propil]fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
- 1-(3-{4-[[6-{{{(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil}amino}metil)piridin-3-il]amino]-4-oxobutil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
- 30 1-(3-13-[[2-cloro-4-{{{(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil}amino}metil)-5-metoxibenzoil](metil)amino]propil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
- 2-cloro-4-{{{(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil}amino}metil)-5-metoxibenzoato de 3-[3-(1-{{{(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo}xil]carbonil)ciclohexil}fenil]propilo,
- 35 1-(3-{4-[[2-cloro-4-{{{(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil}amino}metil)-5-metoxifenoxi]acetil]oxi)ciclohexil]metil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
- 6-{{{(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil}amino}metil}nicotinato de 3-[3-(1-{{{(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo}xil]carbonil)ciclohexil}fenil]propilo,
- 1-(3-{4-[4-(2-{{{(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil}amino}etil)piperidin-1-il]-4-oxobutil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
- 40 1-(3-{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}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
- 1-(3-{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}fenil)ciclohexanocarboxilato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilmetilo,
- 45 1-(3-[3-[[2-cloro-4-{{{(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil}amino}metil)-5-metoxifenoxi]acetil]amino]propil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
- 1-(3-{3-[[2-cloro-4-{{{(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil}amino}metil)-5-metoxibenzoil]amino]propil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,

1-{3-[4-({[6-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)]piridin-3-il]carbonil]amino)butil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo, 2-cloro-4-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-5-metoxibenzoato de 4-[3-(1-
5 1-{3-[4-[5-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]butil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo, 1-{3-[4-({[2-cloro-4-({[2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-5-metoxifenoxi]acetil]amino)butil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo, 1-
10 1-{3-[3-({[6-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)]piridin-3-il]carbonil]amino)propil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo, 1-
1-3-[4-({[2-cloro-4-({[2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-5-metoxifenoxi]acetil)(metil)amino]butil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo, 1-
15 1-[3-(4-({[5-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-1,3-tiazol-2-il]amino}-4-oxobutil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo, 1-
1-[3-(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]fenil]ciclohexanocarboxilato de piperidin-4-ilmetilo, 1-
1-[3-(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]fenil]ciclohexanocarboxilato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo, 1-
20 1-{3-[3-({[N-2-cloro-4-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-5-metoxifenil]glicil]amino)propil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo, 1-
1-[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]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo y 1-
1-[3-(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]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,

25 o una sal farmacéuticamente aceptable, o N-óxido, o derivado marcado isotópicamente de los mismos.

Son de interés particular los compuestos:

30 1-(3-[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]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo, 1-
1-[3-(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]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo, 1-
35 1-[3-(4-({[trans-4-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)]ciclohexil]amino}-4-oxobutil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo, 1-
1-[3-(4-({[2-cloro-4-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-5-metoxibenzoil]amino)butil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo, 2-
40 2-cloro-4-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-5-metoxibenzoato de 3-[3-(1-
1-3-[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]fenil]ciclohexanocarboxilato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilmetilo, 1-
1-3-[3-({[2-cloro-4-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-5-metoxifenoxi]acetil]amino)propil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo, 1-
45 1-[3-(3-({[2-cloro-4-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-5-metoxibenzoil]amino)propil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo, 1-
1-[3-[4-({[2-cloro-4-({[2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-5-metoxifenoxi]acetil]amino)butil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo, 1-
50 1-[3-(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]fenil]ciclohexanocarboxilato de piperidin-4-ilmetilo, 1-
1-[3-(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]fenil]ciclohexanocarboxilato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo y 1-
55 1-[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]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable, o N-óxido, o derivado marcado isotópicamente de los mismos.

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

De acuerdo con otra realización, la presente invención abarca composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la invención, como se ha descrito anteriormente en el presente documento, en mezcla con diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

65 En una realización de la presente invención, la composición farmacéutica comprende adicionalmente una cantidad

terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales.

También es una realización de la presente invención que la composición farmacéutica se formule para su administración mediante inhalación.

5 Los compuestos de la presente invención como se han definido anteriormente en el presente documento también pueden combinarse con uno o más agentes terapéuticos, para su administración simultánea, por separado o secuencial en el tratamiento del cuerpo humano o animal.

10 En el presente documento también se desvela un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección patológica asociada tanto a las actividades del receptor adrenérgico β_2 como del receptor muscarínico tal como una enfermedad pulmonar. En particular, la enfermedad pulmonar es el asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

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

20 En el presente documento también se desvela un método de modulación de la actividad de un receptor adrenérgico β_2 y/o M3, comprendiendo el método estimular un receptor adrenérgico β_2 y/o bloquear un receptor M3 con una cantidad moduladora de compuestos de la presente invención.

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

- 30 (a) evitar que aparezca la enfermedad o afección médica, es decir, el tratamiento profiláctico de un paciente;
- (b) mejorar la enfermedad o afección médica, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o afección médica en un paciente;
- 35 (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.

40 La frase "enfermedad o afección asociada a las actividades de los receptores adrenérgicos β_2 y muscarínicos" incluye todas las patologías y/o afecciones que se reconocen ahora o que se encuentren en el futuro, que se asocian tanto a la actividad del receptor adrenérgico β_2 como a la actividad del receptor muscarínico. Dichas patologías incluyen, pero sin limitación, enfermedades pulmonares, tales como el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (incluyendo la bronquitis crónica y el enfisema), así como trastornos neurológicos y trastornos cardíacos. También se

45 sabe que la actividad del receptor adrenérgico β_2 se asocia al parto prematuro (véase la Publicación de Solicitud de Patente Internacional Número WO 98/09632), al 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).

50 Por otro lado, la actividad del receptor M3 se asocia a trastornos del tracto gastrointestinal tales como el síndrome del intestino irritable (SII) (véase, por ejemplo, el documento US5397800), las úlceras gastrointestinales, la 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), la polaquiuria; cinetosis y bradicardia sinusal inducida vagalmente.

55 PROCEDIMIENTOS DE SÍNTESIS GENERALES

Los compuestos de la invención pueden prepararse usando los métodos y procedimientos que se describen en el presente documento o usando métodos y procedimientos similares. Se apreciará que se proporcionan condiciones de

60 proceso habituales o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.). También pueden usarse otras condiciones del proceso a menos que se indique lo contrario. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o los disolventes particulares utilizados, pero un experto en la materia puede determinar dichas condiciones mediante procedimientos de optimización habituales.

65 Adicionalmente, como será evidente para los expertos en la materia, pueden ser necesarios grupos protectores

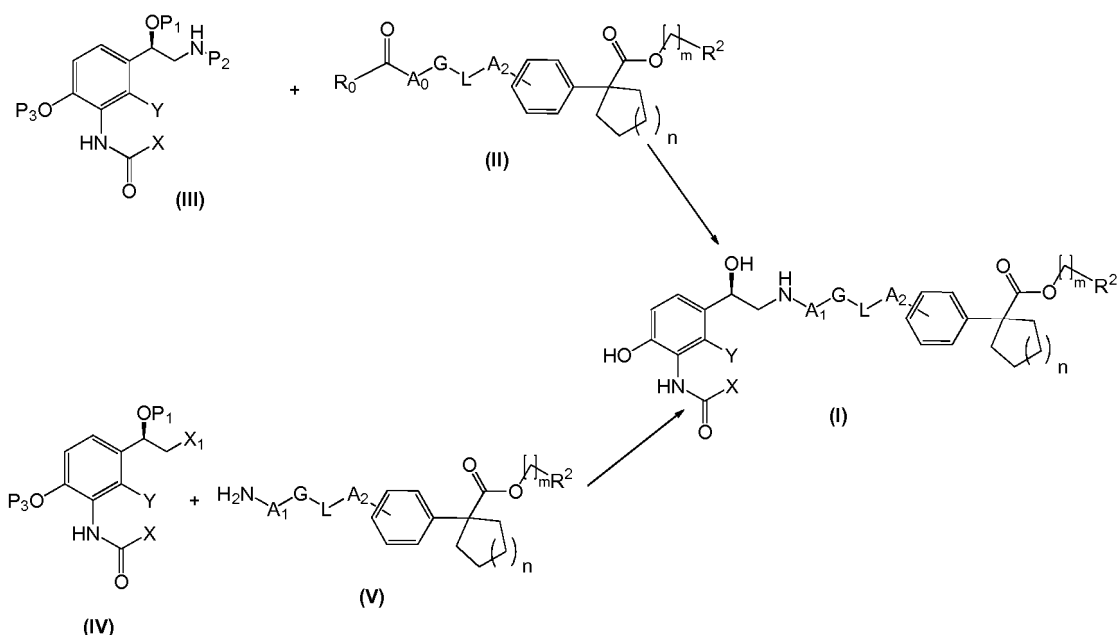
convencionales para evitar que determinados grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular, así como las condiciones adecuadas para la protección y desprotección, son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores y su introducción y eliminación en T. W. Greene y G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, tercera edición, Wiley, Nueva York, 1999 y las referencias citadas en el mismo.

5

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

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

Esquema 1



15

Pueden prepararse compuestos de fórmula (I) haciendo reaccionar intermedios de fórmula (II) en donde A₀ representa un grupo que junto con el metileno adyacente recientemente formado proporciona el grupo A₁, siendo R₀ hidrógeno o un grupo alquilo inferior y R² y n son como se han definido anteriormente, con intermedios de fórmula (III) en donde P₁ y P₃ representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo protector de oxígeno tal como un silil éter y P₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno tal como, pero sin limitación, un grupo bencilo. Esta reacción se realiza mejor en un disolvente o una mezcla de disolventes tales como THF, metanol, diclorometano, dicloroetano o DMSO a una temperatura de entre 0 °C y 60 °C usando un hidruro como borohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio como agente reductor.

20

25 Como alternativa, también pueden prepararse compuestos de fórmula (I) haciendo reaccionar intermedios de fórmula (V) con intermedios de fórmula (IV) en donde X₁ representa un grupo saliente tal como un átomo de halógeno, P₁ y P₃ tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente, siguiendo el mismo procedimiento de síntesis; y posteriormente eliminando 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, mediante el uso de trihidrofluoruro de trietilamina, TBAF, cloruro de hidrógeno u otros reactivos ácidos en un disolvente inerte como THF o dioxano, en un intervalo de temperaturas de entre 0 °C y 50 °C. La desprotección también podría realizarse mediante un proceso de desbencilación, por ejemplo, hidrogenando el 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 normalmente a una presión de hidrógeno de entre 10 68,95 kPa (10 psi) y 413,68 kPa (60 psi) y en un intervalo de
 35 temperaturas entre la temperatura ambiente y 50 °C.

40

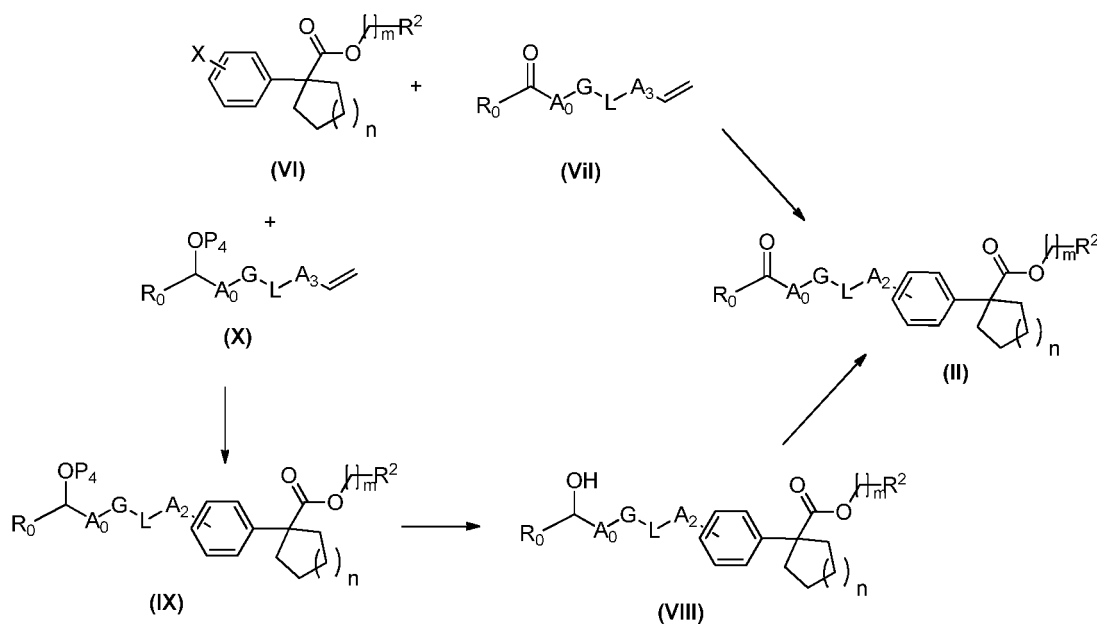
Pueden prepararse intermedios de fórmula (II), como se representa en el Esquema 2, a partir de derivados de bromoarilo (VI) y un fragmento olefínico adecuado (VII), donde A₃ se define como A₂, excepto por el grupo vinilo terminal, a través de una reacción de acoplamiento tal como, por ejemplo, una reacción de Heck, realizada en presencia de una sal de paladio, un ligando de fosfina y una base, por ejemplo, acetato de paladio, tri-*o*-tolilfosfina y diisopropiltilamina en un disolvente como acetonitrilo o THF en un intervalo de temperaturas entre la temperatura ambiente y 120 °C. Como alternativa, pueden prepararse intermedios de fórmula (II) a partir de los derivados de hidroxilo correspondientes (VIII) mediante oxidación con peryodinano Dess-Martin o dióxido de manganeso en disolventes tales como cloroformo o THF y temperaturas que varían de la temperatura ambiente a 50 °C. Pueden

prepararse derivados de hidroxilo (**VIII**) a partir de sus hidróxidos (**IX**) protegidos adecuadamente, por ejemplo, una forma de hidróxido protegida con sililo (P_4) (**IX**) mediante una reacción de desprotección conocida por los expertos en la materia, por ejemplo, tratamiento con trihidrofluoruro de trietilamina, TBAF, cloruro de hidrógeno u otros reactivos ácidos en un disolvente inerte como THF o dioxano, en un intervalo de temperaturas de entre 0 °C y 50 °C.

5 Adicionalmente, pueden prepararse intermedios de fórmula (**IX**) a partir de derivados de bromoarilo (**VI**) y un fragmento olefínico (**X**) protegido con hidroxilo adecuado, donde A_3 es que se ha definido anteriormente y usando el mismo protocolo de acoplamiento que se ha definido anteriormente.

10

Esquema 2



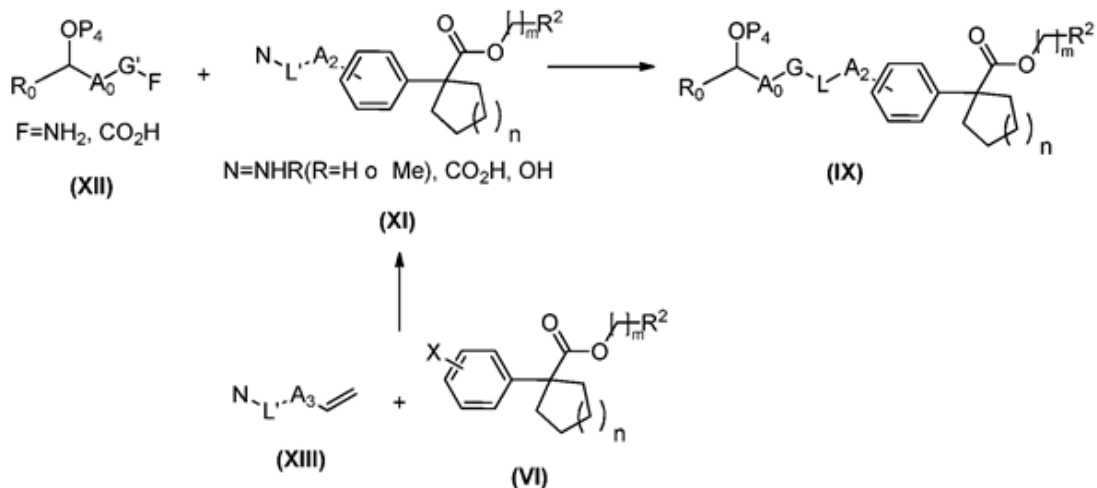
15

Adicionalmente, siguiendo la secuencia de síntesis que se describe en el Esquema 3, pueden prepararse intermedios de fórmula (**IX**) acoplado el enlace G-L en una etapa posterior, a través de un enlace amida o éster entre intermedios de fórmula (**XI**) donde la parte terminal de G (N) es un grupo NHR (R=H o Me), COOH u OH, e intermedios de fórmula (**XII**) donde la parte terminal de L (F) es un grupo COOH o NH₂. En este caso, la formación de enlaces amida y éster se realiza usando métodos comunes para los expertos en la materia, con reactivos de acoplamiento tales como HATU o a través de derivados de cloruro de ácido y disolventes tales como cloroformo, THF o DMF. Pueden prepararse intermedios de fórmula (**XI**) a partir de una reacción de acoplamiento tal como una reacción de Heck entre intermedios de fórmula (**VI**) y derivados de vinilo de fórmula (**XIII**) usando las mismas condiciones de acoplamiento descritas anteriormente, seguida de una reacción de hidrogenación usando procedimientos convencionales que se han descrito anteriormente.

20

Esquema 3

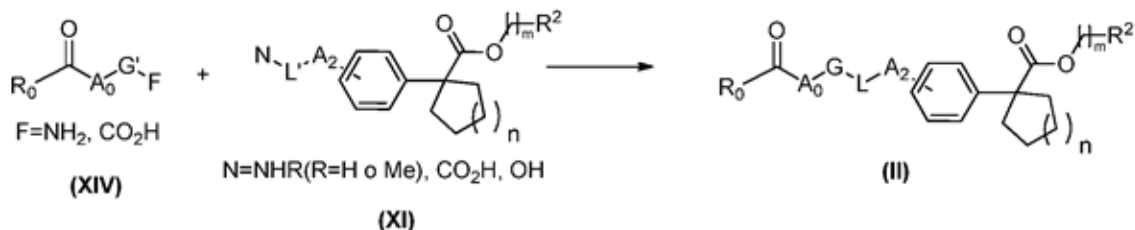
25



En algunos casos, puede usarse un enfoque más directo para obtener intermedios de fórmula (II), como se representa en el Esquema 4, mediante acoplamiento del enlace G-L a través de un enlace amida o éster entre intermedios de fórmula (XI) donde la parte terminal de G (N) es un grupo NHR (R=H o Me), COOH u OH, e intermedios de fórmula (XIV) donde la parte terminal de L es un grupo COOH o NH₂ usando la metodología descrita anteriormente.

5

Esquema 4.

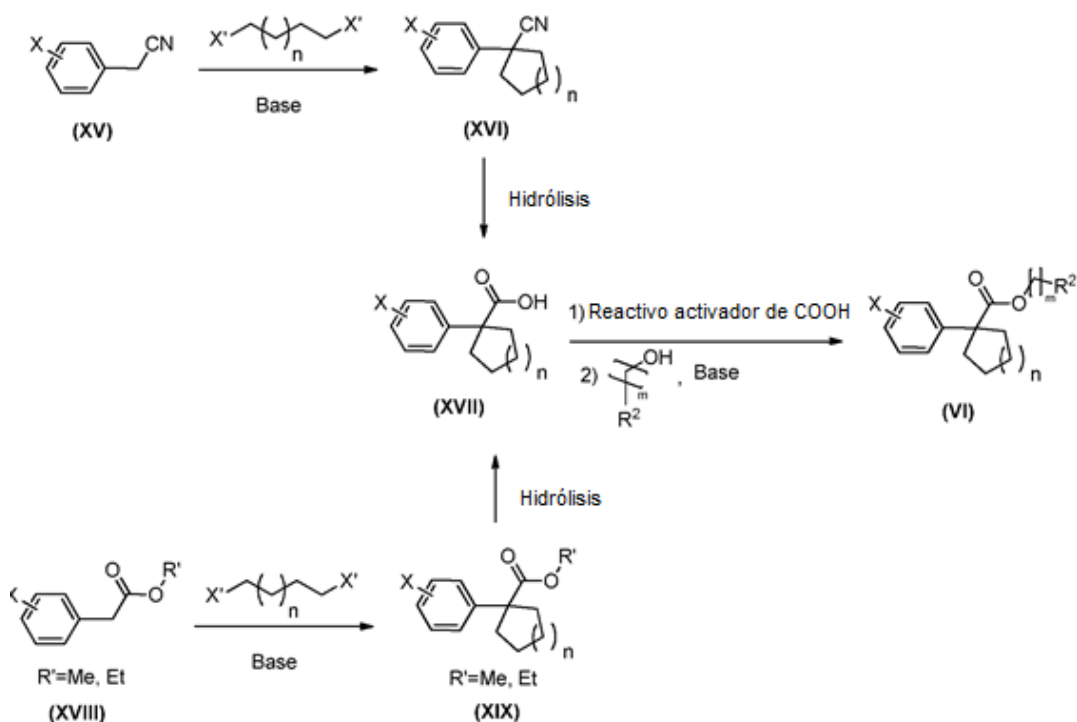


10 Por último, pueden prepararse intermedios de fórmula (VI) de los Esquemas 2 y 3 como se representa en el Esquema 5, comenzando a partir de derivados de arilacetoneitrilo conocidos (XV) a través de la conversión inicial en derivados α,α -disustituidos (XVI) usando derivados de di-haloalquilo y una base adecuada tal como hidruro de sodio o *bis*(trimetilsilil)amida de litio o sodio en un disolvente tal como THF o DMF, seguida de hidrólisis del grupo ciano al ácido carboxílico (XVII) correspondiente en presencia de una base tal como KOH y usando disolventes tales como EtOH o etilenglicol y temperaturas que varían de 80 a 120 °C; o, como alternativa, mediante el uso de un reactivo ácido como ácido bromhídrico en un disolvente tal como ácido acético o mezclas de ácido acético y agua a temperaturas que varían entre 50 °C y 120 °C. La reacción de esterificación con el alcohol sustituido (ROH) correspondiente puede realizarse en condiciones básicas usando una base tal como hidruro de sodio, *bis*(trimetilsilil)amida de litio o sodio, o butil-litio y el derivado de cloruro de ácido u otro reactivo de activación común adecuado para los expertos en la materia, usando una mezcla de disolventes tales como THF y tolueno.

15

20

Esquema 5.



25

Por otra parte, pueden prepararse intermedios de ácido carboxílico de fórmula (XVII) como alternativa a partir de los ésteres correspondientes (XIX) usando procedimientos comunes para la hidrólisis de éster. Estos intermedios de éster pueden obtenerse a partir de los ésteres de acetato de arilo (XVIII) conocidos correspondientes usando el mismo protocolo de alquilación que se ha descrito anteriormente.

30

Ejemplos generales.

Los reactivos, los materiales de partida y los disolventes se adquirieron de proveedores comerciales y se usaron tal

como se recibieron. La concentración se refiere a la evaporación al vacío usando un evaporador rotativo Büchi. Los productos de reacción se purificaron, cuando fue necesario, mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (40-63 µm) con el sistema disolvente indicado o usando condiciones de HPLC preparativa (véase la descripción a continuación de los dos sistemas utilizados). Los datos espectroscópicos se registraron en un espectrómetro Varian Gemini 300. Se realizaron HPCL-EM en un instrumento Gilson equipado con una bomba de pistón Gilson 321, un desgasificador de vacío Gilson 864, un manipulador de líquido Gilson 215, un módulo de inyección Gilson 189, un Gilson Valvemate 7000, un divisor 1/1000, una bomba de compensación Gilson 307, un detector de matriz de diodos Gilson 170 y un detector Thermoquest Finnigan aQa.

10 Sistema HPLC 1:

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

15 Sistema HPLC 2:

Sílice de columna de fase inversa C-18 de MERCK, agua/acetonitrilo como eluyentes [tamponados con formiato de amonio al 0,1 % v/v] usando un gradiente del 0 % al 100 %.

20 Intermedio 1.

1-(3-Bromofenil)ciclohexanocarbonitrilo

Se añadió una solución de 2-(3-bromofenil)acetonitrilo (20 g, 0,1 mol) y 1,5-dibromopentano (14,4 ml, 0,11 mol) en THF (140 ml) gota a gota, durante un período de 1 hora y en atmósfera inerte, sobre una suspensión a reflujo de hidruro de sodio (10,2 g, 0,26 mol de una dispersión al 60 % en aceite) en THF (140 ml). La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante una noche y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió una mezcla de hielo y agua a la mezcla de reacción y se evaporó el disolvente orgánico. El residuo restante se disolvió en cloroformo (250 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (100 ml, 3 veces) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se trató con carbón activo, se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (27,5 g, 97 %). El compuesto se usó sin ninguna purificación adicional.
RMN 1H (300 MHz, cdcl₃) δ 7,61 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,45 (ddd, J = 7,9, 1,9, 1,0 Hz, 2H), 7,26 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 2,19 - 2,09 (m, 2H), 1,94 - 1,79 (m, 4H), 1,79 - 1,66 (m, 2H), 1,27 (m, 2H).

35 Intermedio 2.

Ácido 1-(3-bromofenil)ciclohexanocarboxílico

A una suspensión de 1-(3-bromofenil)ciclohexanocarbonitrilo (Intermedio 1, 18,4 g, 0,07 mol) en etilenglicol (202 ml) se le añadió KOH (115 ml de una solución acuosa 10 M, 16,5 mol) y la mezcla resultante se agitó a 130 °C durante 36 horas. Después de que se consumiese totalmente el material de partida, el recipiente de reacción se dejó enfriar a t.a. y se añadió agua (260 ml). La fase acuosa se lavó con dietil éter (200 ml, 3 veces) y la fase acuosa resultante se acidificó con HCl concentrado hasta pH = 3. La suspensión de color blanco resultante se extrajo con dietil éter (150 ml, 5 veces), se lavó con salmuera, se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (18,2 g, 88 %).
EMBR (m/z): 281/283 (M-1)-; 327/329 (M+45[HCOO⁻])-

Intermedio 3.

50 1-(3-Bromofenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

Una solución de ácido 1-(3-bromofenil)ciclohexanocarboxílico (Intermedio 2, 6,1 g, 21,5 mmol) en cloruro de tionilo (75 ml) se calentó a 100 °C hasta que se completó la formación del cloruro de ácido intermedio (aproximadamente 16 h). Después, el disolvente se evaporó y el residuo se trató con tolueno y se concentró hasta sequedad (esta operación se realizó dos veces). El residuo sólido obtenido se disolvió en tolueno (105 ml) y se añadió gota a gota, sobre una solución preformada a 0 °C de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ol (secada anteriormente con coevaporaciones en tolueno, 2,74 g, 21,5 mmol) y butil-litio (17,5 ml de una solución 1,6 M en hexanos, 28,0 mmol) en THF (105 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. y se continuó agitando a esta temperatura durante 2 horas adicionales. Después, se añadió agua y los disolventes orgánicos se retiraron a presión reducida. El residuo oleoso se diluyó en tolueno (aproximadamente 100 ml) y se añadió HCl acuoso 2 N obteniendo un sólido de color blanco que se retiró mediante filtración. Las fases se separaron y la fase orgánica se extrajo adicionalmente con HCl acuoso 2 N (50 ml, 3 veces). Los extractos acuosos combinados, junto con el sólido filtrado anteriormente, se basificaron con carbonato de sodio sólido hasta pH = 12 y se extrajeron con cloroformo (150 ml, 3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se trataron con carbón activo, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron hasta sequedad para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (6,7 g, 79 %).

EMBR (m/z): 392/394 (M/M+2)+

Intermedio 4.

5 2-Oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-carbaldehído

A una suspensión de 6-bromobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (6,12 g, 28,6 mmol) en THF (60 ml) se le añadió, a -78 °C y en atmósfera de argón, bromuro de metilmagnesio (10,6 ml de una solución 3 M en dietil éter, 31,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min. Después, se añadió una cantidad adicional de THF (240 ml) a una velocidad de manera que la temperatura interna estuviese por debajo de -50 °C. Después, se añadió lentamente *tert*-butil-litio (60,6 ml de una solución 1,7 M en pentano, 103 mmol) y la mezcla se agitó durante 45 min a -78 °C. A la suspensión de color amarillo se le añadió DMF (13,4 ml, 181 mmol) y las mezclas de reacción se dejaron calentar a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 3 horas adicionales. Después se añadió agua (300 ml) a la mezcla en bruto y el disolvente orgánico se retiró a presión reducida. A la fase acuosa restante, se le añadieron acetato de etilo (500 ml) y HCl 1 N (150 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (100 ml, 3 veces) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título (4,75 g, 96 %, pureza del 94 % por UPLC). El compuesto se usó tal cual sin purificación adicional.

EMBR (m/z): 162 (M-1)-

Intermedio 5.

25 3-But-3-en-1-il-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-carbaldehído

Se suspendieron 2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-carbaldehído (Intermedio 4, 2,0 g, 12,3 mmol), 4-bromo-1-buteno (6,2 ml, 61,1 mmol) y carbonato de potasio (1,7 g, 12,3 mmol) en DMF (14 ml) en un recipiente de reacción a alta presión. La mezcla se calentó a 75 °C durante 16 h. Los sólidos se filtraron, se lavaron con diclorometano y el filtrado se concentró al vacío. El residuo sólido obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/dietil éter (del 0 al 100 % de Et₂O) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color parduzco (2,0 g, 75 %).

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

Intermedio 6.

35 1-{3-[(1E)-4-(6-Formil-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)but-1-en-1-il]fenil}ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

A una suspensión de 1-(3-bromofenil)ciclohexano carboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 3, 400 mg, 1,02 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se le añadieron secuencialmente 3-but-3-en-1-il-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-carbaldehído (Intermedio 5, 264 mg, 1,19 mmol), tri-orto-tolilfosfina (312 mg, 1,02 mmol), DIEA (356 µl, 2,04 mmol) y acetato de paladio (116 mg, 0,52 mmol). El matraz se purgó con nitrógeno dos veces y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 45 min. Después, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo/metanol (del 0 al 10 % de metanol) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (458 mg, 65 %).

EMBR (m/z): 529 (M+1)+

Intermedio 7.

50 1-{3-[4-(6-Formil-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)butil]fenil}ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

A una solución de 1-{3-[(1E)-4-(6-formil-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)but-1-en-1-il]fenil}ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 6, 450 mg, 0,85 mmol) en ácido acético (10 ml) se le añadió paladio sobre carbono (92 mg de un 10 % en peso, 0,09 mmol) y las mezclas de reacción se agitaron en atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de un filtro de membrana de PTFE de 4 µ y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en cloroformo (20 ml) y se añadió bicarbonato de sodio acuoso al 4 % (20 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (15 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo/metanol (del 0 al 10 % de metanol) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (199 mg, 41 %).

EMBR (m/z): 531 (M+1)+

65 Intermedio 8.

1-(3-{4-[6-({[(2R)-2-{[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxil-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]butil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

A una solución de 1-{3-[4-(6-formil-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)butil]fenil}ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 7, 188 mg, 0,35 mmol) en una mezcla de metanol (2 ml) y THF (1 ml) se le añadió, en atmósfera de nitrógeno, acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[*tert*-butil(dimetil)-silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931, 140 mg, 0,35 mmol) y las mezclas de reacción se agitaron durante 3 h a temperatura ambiente. A esta solución, se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (283 mg, 1,34 mmol) a 0 °C en porciones. Después de que la adición se completase, las mezclas se agitaron a 0 °C durante 5 min y se dejaron agitar a t.a. durante una noche. Se añadió lentamente bicarbonato de sodio acuoso al 4 % a la mezcla (20 ml) y después se añadió acetato de etilo y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (20 ml, 2 veces) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa de bicarbonato al 4 % (20 ml), agua y salmuera (20 ml cada una), se secaron y se concentraron hasta sequedad. El residuo oleoso de color amarillo obtenido se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de eluyentes Cloroformo/Metanol (del 0 al 100 % de Metanol) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (234 mg de una pureza del 73 %, 41 %).
EMBR (m/z): 850 (M+1)+

Ejemplo 1.**1-(3-{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}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

A una solución de 1-(3-{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}fenil)ciclohexano-carboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 8, 234 mg de una pureza del 73 %, 0,27 mmol) en THF (9 ml) se le añadió, en atmósfera de nitrógeno, trihidrofluoruro de trietilamina (225 µl, 1,38 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se retiró y el residuo se trató con acetonitrilo proporcionando un sólido que se filtró y se lavó adicionalmente con acetonitrilo (3 veces) y dietil éter (3 veces). El sólido obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de eluyentes Cloroformo y Cloroformo/Metanol/amoníaco (80:20:2) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (74 mg, 46 %).
EMBR (m/z): 736 (M+1)+
RMN 1H (300 MHz, dmsO) δ 10,42 (s a, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,32 - 7,15 (m, 4H), 7,12 - 7,08 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 5,21 (t, 1H), 4,81 - 4,66 (m, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,86 (t, 2H), 3,15 (ddd, 2H), 2,79 (d, 1H), 2,75 - 2,58 (m, 3H), 2,44 - 2,31 (m, 2H), 1,84 - 1,82 (m, 1H), 1,78 - 1,51 (m, 8H), 1,51 - 1,34 (m, 3H), 1,34 - 1,19 (m, 2H).

Intermedio 9.**1-{3-[(1E)-4-*tert*-Butoxi-4-oxobut-1-en-1-il]fenil}ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Obtenido en forma de una espuma incolora (2,86 g, 100 %) a partir de 1-(3-bromofenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 3, 2,0 g, 5,1 mmol), but-3-enoato de *tert*-butilo (0,87 ml, 5,38 mmol), tri-orto-tolilfosfina (620 mg, 2,04 mmol), DIEA (1,61 ml, 9,2 mmol) y acetato de paladio (230 mg, 1,02 mmol) en acetonitrilo (18,6 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 6. La purificación del residuo en bruto se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de eluyentes Hexano:Cloroformo:Metanol.
EMBR (m/z): 454 (M+1)+

Intermedio 10.**1-[3-(4-*tert*-Butoxi-4-oxobutil)fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Obtenido en forma de una espuma de color parduzco (4 g de una pureza del 92 %, sal de acetato, 100 %) a partir de 1-{3-[(1E)-4-*tert*-butoxi-4-oxobut-1-en-1-il]fenil}ciclohexano carboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 9, 2,86 g, 6,3 mmol) y paladio sobre carbono (1,22 g de un 10 % en peso, 0,115 mmol) en una mezcla de ácido acético (25 ml) y THF (25 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 7. El producto en bruto se usó sin ninguna purificación adicional.
EMBR (m/z): 456 (M+1)+

Intermedio 11.**Ácido 4-[3-(1-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi]carbonil)ciclohexil]fenil]butanoico**

A una solución de 1-[3-(4-*tert*-butoxi-4-oxobutil)fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 10, 3,25 g, 6,3 mmol) en cloroformo (36 ml) se le añadió, en atmósfera de argón, ácido trifluoroacético (4,9 ml, 63,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró

a presión reducida y el residuo se volvió a disolver en cloroformo (20 ml) y se evaporó hasta sequedad nuevamente (procedimiento realizado 2 veces). El residuo se disolvió nuevamente en cloroformo (30 ml) y se añadió carbón activo a la solución. La suspensión se filtró y se evaporó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (2,88 g en forma de una sal de TFA, 86 %) en forma de una goma incolora. El compuesto se usó sin purificación adicional.

5 EMBR (m/z): 400 (M+1)+

Intermedio 12.

10 **1-[3-(4-{[4-({*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi)metil]-2-cloro-5-metoxifenil]amino}-4-oxobutil)fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

15 A una solución de ácido 4-[3-(1-{(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo}carbonil)ciclohexil]fenil]butanoico (Intermedio 11, 843 mg de la sal de TFA, 1,64 mmol) en cloroformo (9,6 ml) se le añadió DIEA (0,98 ml, 5,58 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 min. Después, se añadió 4-({*terc*-butildimetilsililoxi)metil]-2-cloro-5-metoxianilina (preparada de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la patente WO201114180 para la síntesis del Intermedio 39, 430 mg, 1,42 mmol) seguido de la adición gradual de HATU (613 mg, 1,61 mmol). La agitación se mantuvo, en atmósfera de nitrógeno, durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo y la fase orgánica se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio al 4 % (20 ml, 2 veces), agua y salmuera (20 ml cada una), se secó, se filtró y se concentró a presión reducida obteniendo un aceite de color parduzco. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de eluyentes Hexano:Cloroformo:Metanol para proporcionar el compuesto del título (646 mg, 74 %) en forma de un aceite incoloro. EMBR (m/z): 684 (M+1)+

25 Intermedio 13.

30 **1-[3-(4-{[2-Cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil]amino}-4-oxobutil)fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

35 A una solución de 1-[3-(4-{[4-({*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-2-cloro-5-metoxifenil]amino}-4-oxobutil)fenil]ciclohexano carboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 12, 640 mg, 0,94 mmol) en THF (18 ml) se le añadió, en atmósfera de nitrógeno, el complejo trihidrofluoruro de trietilamina (0,58 ml, 3,57 mmol) y la solución resultante se agitaron a ta durante una noche. Después se retiró el THF al vacío y el residuo se disolvió en cloroformo y se añadió bicarbonato de sodio acuoso al 4 %. La mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 30 min y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con cloroformo (30 ml, 2 veces) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera (30 ml cada una), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo/Metanol 25/1 a Cloroformo/Metanol 15/1 con el fin de proporcionar el compuesto del título (433 mg, 80 %) en forma de un aceite viscoso incoloro. EMBR (m/z): 569 (M+1)+

40

Intermedio 14.

45 **1-(3-{4-[(2-Cloro-4-formil-5-metoxifenil)amino]-4-oxobutil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

50 Se disolvió 1-[3-(4-{[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil]amino}-4-oxobutil)fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 13, 433 mg, 0,76 mmol) en cloroformo (10 ml) y se añadió el reactivo peryodinano de Dess-Martin (403 mg, 1,25 mmol). La mezcla de reacción se colocó en atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó adicionalmente con cloroformo (20 ml) y la fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso al 4 % (30 ml), agua y salmuera (20 ml cada una), se secó, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo/Metanol 50/1 a Cloroformo/Metanol 25/1 a Cloroformo/Metanol 15/1 para proporcionar el compuesto del título (377 mg, 80 %) en forma de un aceite incoloro. EMBR (m/z): 567 (M+1)+

55

Intermedio 15.

60 **1-[3-(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)fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

65 Obtenido en forma de una espuma de color amarillo (421 mg de una pureza del 85 %, 64 %) a partir de 1-(3-{4-[(2-cloro-4-formil-5-metoxifenil)amino]-4-oxobutil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 14, 362 mg, 0,64 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[(*terc*-butil(dimetil)-silil]oxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931, 250 mg, 0,63 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (509 mg, 2,40 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 8, pero usando cloroformo como disolvente orgánico para la etapa de extracción. La purificación del

residuo obtenido se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de cloroformo/metanol que iba de 50/1 a 4/1.

EMBR (m/z): 886 (M+1)+; 884 (M-1)-

5 Ejemplo 2.

1-[3-(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]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

10 Obtenido en forma de un sólido de color blanco (277 mg en forma de una sal de dihidrofluoruro, 70 %) a partir de 1-[3-(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]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 15, 417 mg, 0,47 mmol) y trihidrofluoruro de trietilamina (382 µl, 2,35 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Ejemplo 1. En este caso, no se necesitó purificación adicional mediante cromatografía en columna.

15 EMBR (m/z): 772 (M+1)+

RMN 1H (300 MHz, dmsO) δ 9,46 (s a, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,43 - 7,20 (m, 4H), 7,15 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 5,09 (dd, 1H), 4,77 - 4,67 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,73 (s, 1H), 3,09 (dd, 2H), 2,67 (m, 6H), 2,48 - 2,34 (m, 4H), 1,96 - 1,82 (m, 3H), 1,81 - 1,36 (m, 10H), 1,31 - 1,21 (m, 3H).

20 Intermedio 16.

Trans-4-aminociclohexanocarboxilato de etilo

25 Se añadió cloruro de hidrógeno concentrado (7 ml) a una suspensión de 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, se destiló azeotrópicamente el agua restante con etanol adicional y por último tolueno para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanco (7,2 g, 98 %).

RMN 1H (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).

30

Intermedio 17.

(Trans-4-Aminociclohexil)metanol

35 Se añadió una suspensión de trans-4-aminociclohexanocarboxilato de etilo (Intermedio 16; 7,2 g, 0,034 mol) en THF (200 ml) a hidruro de aluminio y litio (69 ml de una solución 1 M en THF, 0,069 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó 1 h a esta temperatura. Después se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla agitada se enfrió en un baño de hielo y con mucho cuidado se añadieron agua (6,9 ml), NaOH al 15 % (21 ml) y agua (21 ml) lentamente. Después de agitar 30 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de una capa delgada (1 cm) de Celite y la torta del filtro se lavó con THF. El filtrado y los lavados combinados se evaporaron para proporcionar un sólido de color blanco como el compuesto del título (4,4 g, 99 %).

40

RMN 1H (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).

45 Intermedio 18.

1-[3-(4-[[Trans-4-(hidroximetil)ciclohexil]amino]-4-oxobutil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

50 Obtenido en forma de un aceite de color amarillento (166 mg de una pureza del 91 %, 80 %) de ácido 4-[3-(1-[[3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo]carbonil]ciclohexil]fenil]butanoico (Intermedio 11, 190 mg de la sal de TFA, 0,37 mmol), (trans-4-aminociclohexil)metanol (Intermedio 17, 53 mg, 0,41 mmol), DIEA (0,29 ml, 1,67 mmol) y HATU (183 mg, 0,48 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 12. La purificación del residuo en bruto se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de cloroformo/metanol que iba de 50/1 a 4/1.

55

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

Intermedio 19.

1-(3-{4-[[Trans-4-formilciclohexil]amino]-4-oxobutil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

60 Obtenido en forma de una espuma de color amarillo (162 mg de una pureza del 70 %, 74 %) a partir de 1-[3-(4-[[trans-4-(hidroximetil)ciclohexil]amino]-4-oxobutil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 18, 155 mg, 0,3 mmol) y reactivo peryodinano de Dess-Martin (161 mg, 0,38 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 14. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en

65

columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo/Metanol que iba de 50/1 a 4/1.
EMBR (m/z): 510 (M+1)+

Intermedio 20.

5 **1-[3-(4-[[Trans-4-[[[(2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]metil]ciclohexil]amino)-4-oxobutil]fenil]ciclohexano carboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

10 Obtenido en forma de una espuma de color amarillento (98 mg de una pureza del 80 %, 43 %) a partir de 1-(3-{4-
15 [(trans-4-formilciclohexil)amino]-4-oxobutil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 19, 162 mg de una pureza del 70 %, 0,22 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[*terc*-butil(dimetil)-silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (preparada de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931, 88 mg, 0,22 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (178 mg, 0,84 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 15. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo/Metanol que iba de 50/1 a 4/1.
EMBR (m/z): 828 (M+1)+

Ejemplo 3.

20 **1-[3-(4-[[Trans-4-[[[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]metil]ciclohexil]amino)-4-oxobutil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

25 Obtenido en forma de un sólido de color amarillo claro (57 mg en forma de una sal de dihidrofluoruro, 76 %) a partir de
de 1-[3-(4-[[trans-4-[[[(2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]metil]ciclohexil]amino)-4-oxobutil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 20, 98 mg de una pureza del 80 %, 0,12 mmol) y trihidrofluoruro de trietilamina (96 µl, 0,59 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Ejemplo 1. En este caso, no se necesitó purificación adicional mediante cromatografía en columna.
30 EMBR (m/z): 714 (M+1)+
RMN 1H (300 MHz, dmsO) δ 8,16 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,29 - 7,15 (m, 2H), 7,11 - 7,04 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 5,13 (t, 1H), 4,73 - 4,58 (m, 1H), 3,08 - 3,01 (m, 1H), 2,78 (d, 2H), 2,65 - 2,22 (m, 11H), 2,02 (m, 2H), 1,79 - 1,20 (m, 14H), 0,96 (m, 2H)

Intermedio 21.

Alil(metil)carbamato de *terc*-butilo

40 A una solución de N-metilprop-2-en-1-amina (1 g, 14,1 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió trietilamina (2,35 ml, 16,9 mmol) y a 0 °C se le añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (3,06 g, 14,1 mmol) en porciones. 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 (100 ml cada uno) y la capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de amonio y salmuera (60 ml cada uno). Los extractos orgánicos se secaron, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite (1,92 g, 80 %).

Intermedio 22.

50 **1-(3-[(1E)-3-[[*terc*-Butoxicarbonil](metil)amino]prop-1-en-1-il]fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Obtenido en forma de una espuma de color parduzco (1,18 g, 89 %) a partir de 1-(3-bromofenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 3, 1,01 g, 2,6 mmol), alil(metil)carbamato de *terc*-butilo (Intermedio 21, 466 mg, 2,72 mmol), tri-orto-tolilfosfina (792 mg, 2,6 mmol), DIEA (0,81 ml, 4,65 mmol) y acetato de paladio (345 mg, 1,54 mmol), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 6. La purificación del residuo en bruto se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando como gradiente una mezcla de eluyentes Hexano:Cloroformo:Metanol.
EMBR (m/z): 483 (M+1)+

Intermedio 23.

60 **1-(3-{3-[[*terc*-Butoxicarbonil](metil)amino]propil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

65 Obtenido en forma de un aceite incoloro (518 mg de una pureza del 86 %, sal de acetato, 75 %) a partir de 1-(3-[(1E)-3-[[*terc*-butoxicarbonil](metil)amino]prop-1-en-1-il]fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

(Intermedio 22, 589 mg, 1,22 mmol) y paladio sobre carbono (154 mg de un 10 % en peso, 0,144 mmol) en ácido acético (14 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 7. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo:Metanol como eluyente.

5 EMBR (m/z): 485 (M+1)+

Intermedio 24.

1-{3-[3-(Metilamino)propil]fenil}ciclohexano carboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

10

A una solución de 1-(3-{3-[(*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino]propil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 23, 596 mg, 1,23 mmol) en cloroformo (22 ml) se le añadió, en atmósfera de nitrógeno, ácido clorhídrico (1,85 ml de una solución 4 M en dioxano, 7,4 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a ta durante 18 horas. La mezcla se diluyó con cloroformo (30 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso al 4 % (50 ml). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con cloroformo (50 ml, 2 veces) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se filtraron y se concentraron hasta sequedad para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento (448 mg, 65 %).

15

EMBR (m/z): 386 (M+1)+

20 Intermedio 25.

4-(Benciloxi)-2-hidroxibenzoato de metilo

25

A una solución agitada de 2,4-dihidroxibenzoato de metilo (10 g, 59,5 mmol) en acetona (240 ml) se le añadió carbonato de potasio (9,0 g, 65,12 mmol) y la mezcla de reacción se colocó en atmósfera de argón. Después de 1 hora, se añadieron yoduro de sodio (0,89 g, 5,94 mmol) y bromuro de bencilo (7,8 ml, 65,67 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 horas. Después, se añadió diclorometano (150 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (100 ml, 2 veces), salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (16,4 g de una pureza del 83 %, 89 %). El

30

compuesto se usó sin ninguna purificación adicional.

EMBR (m/z): 257 (M-1)-

Intermedio 26.

35 4-(Benciloxi)-2-metoxibenzoato de metilo

Se disolvió 4-(benciloxi)-2-hidroxibenzoato de metilo (Intermedio 25, 16,4 g, 63,4 mmol) en acetona (40 ml) y se añadieron carbonato de potasio (10,3 g, 74,8 mmol), yoduro de sodio (0,86 g, 5,74 mmol) y sulfato de dimetilo (7,55 ml, 79,8 mmol) a la mezcla de reacción en atmósfera de argón. La mezcla se calentó a 80 °C durante un período de 8 horas y, después, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano (150 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (50 ml, 2 veces), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (16,8 g de una pureza del 84 %, 99 %).

40

EMBR (m/z): 273 (M+1)+

45

Intermedio 27.

4-Hidroxi-2-metoxibenzoato de metilo

50 A una solución precalentada a 60 °C de 4-(benciloxi)-2-metoxibenzoato de metilo (Intermedio 26, 16,8 g, 61,8 mmol) en una mezcla de THF (60 ml) y metanol (60 ml) se le añadió hidróxido de paladio sobre carbono (500 mg de una carga de peso del 20 %, 3,56 mmol) y la mezcla de reacción se colocó en atmósfera de hidrógeno a 310,26 kPa (45 psi) durante 24 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano y diclorometano/metanol (9/1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (10,1 g, 85 %).

55

EMBR (m/z): 183 (M+1)+; 181 (M-1)-

Intermedio 28.

60 5-Cloro-4-hidroxi-2-metoxibenzoato de metilo

Una suspensión de 4-hidroxi-2-metoxibenzoato de metilo (Intermedio 27, 10,0 g, 54,9 mmol) en ácido acético (57 ml) se calentó a 70 °C hasta que se obtuvo una solución transparente. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 35 °C y se añadió N-clorosuccinimida (7,65 g, 57,3 mmol). La mezcla se calentó a 55 °C y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a esta temperatura hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se añadió agua (570 ml). La suspensión se filtró y la torta del filtro se lavó con agua. El sólido obtenido se volvió a disolver en acetato

65

de etilo (1,1 l) y la fase orgánica se lavó con agua (130 ml, 2 veces), salmuera (130 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Después, el residuo se suspendió en dietil éter, se filtró y el precipitado se secó obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (8,9 g, 79 %).

EMBR (m/z): 217 (M+1)+; 215 (M-1)-

5

Intermedio 29.

2-Cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenol

10 A una solución de 5-cloro-4-hidroxi-2-metoxibenzoato de metilo (Intermedio 28; 2,5 g, 11,5 mmol) en THF (30 ml) se le añadió gota a gota a 0 °C hidruro de litio y aluminio (1 M en THF, 23,1 ml, 23,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó 10 minutos a 0 °C y 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió con precaución una solución saturada de L-tartrato de sodio-potasio (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 proporcionar un producto en bruto, que se purificó sobre gel de sílice eluyendo con Cloroformo/Etanol (100/0 a 0/100) para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma (1,68 g, 69 %).

15

EMBR (m/z): 171 (M-OH[cation tropilio])+; 187 (M-1)-

Intermedio 30.

20

[2-Cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenoxi]acetato de *terc*-butilo

A una solución de 2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenol (Intermedio 29; 2,0 g, 10,6 mmol) en acetonitrilo (6 ml) se le añadieron 2-bromoacetato de *terc*-butilo (1,60 ml, 10,83 mmol) y carbonato de potasio (1,50 g, 10,85 mmol) en un recipiente sellado. La mezcla se agitó 4 horas a 90 °C. El sólido se filtró, se lavó con acetonitrilo y el disolvente del filtrado se retiró a presión reducida proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite (3,2 g de una pureza del 85 %, 85 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25

EMBR (m/z): 285 (M-OH[cation tropilio])+; 187 (M-1)-

Intermedio 31.

(2-Cloro-4-formil-5-metoxifenoxi)acetato de *terc*-butilo

A una solución de [2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenoxi]acetato de *terc*-butilo (Intermedio 30, 2,55 g, 8,42 mmol) en cloroformo (10 ml) se le añadió dióxido de manganeso (4,06 g, 46,7 mmol) y la suspensión resultante se calentó a 45 °C durante una noche. Después, la suspensión se filtró a través de un lecho de celite® y el filtrado se concentró hasta sequedad. El precipitado de color naranja obtenido se trató con dietil éter y la suspensión obtenida se filtró y el sólido se lavó con dietil éter adicional que, después de secarse, proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,67 g, 84 %).

35

40

EMBR (m/z): 301 (M+1)+

Intermedio 32.

Ácido (2-cloro-4-formil-5-metoxifenoxi)acético

A una solución de (2-cloro-4-formil-5-metoxifenoxi)acetato de *terc*-butilo (Intermedio 31; 1,15 g, 3,82 mmol) en cloroformo (8 ml) se le 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 dietil éter, se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (870 mg, 93 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

45

50

EMBR (m/z): 245 (M+1)+

Intermedio 33.

1-(3-{3-[[2-Cloro-4-formil-5-metoxifenoxi]acetil](metil)amino]propil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

Obtenido en forma de un aceite de color amarillento (406 mg, 87 %) a partir de 1-{3-[3-(metilamino)propil]fenil}ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 24, 300 mg, 0,78 mmol), ácido (2-cloro-4-formil-5-metoxifenoxi)acético (Intermedio 32, 174 mg, 0,71 mmol), DIEA (560 µl, 3,2 mmol) y HATU (350 mg, 0,92 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 12. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Hexano/Cloroformo/Metanol.

60

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

65

Intermedio 34.

1-(3-{3-[[4-({(2R)-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}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

5 Obtenido en forma de una espuma de color amarillento (508 mg, 61 %) a partir de 1-(3-{3-[[2-cloro-4-formil-5-metoxifenoxi]acetil}(metil)amino]propil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 33, 526 mg, 0,86 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931, 339 mg, 0,86 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (687 mg, 3,24 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 15. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo/Metanol.
EMBR (m/z): 930 (M+1)+

15 **Ejemplo 4.**

1-(3-{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}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

20 Obtenido en forma de un sólido de color amarillo claro (331 mg en forma de una sal de dihidrofluoruro, 71 %) a partir de 1-(3-{3-[[4-({(2R)-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}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 34, 505 mg, 0,54 mmol) y trihidrofluoruro de trietilamina (443 µl, 2,72 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Ejemplo 1. El sólido obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa sobre gel de sílice modificado C18 usando un gradiente de agua/metanol.
EMBR (m/z): 816 (M+1)+
RMN 1H (300 MHz, dms_o) δ 10,50-10,25 (s a, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 3H), 7,09 - 7,03 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,50 (d 1H), 5,18 (t, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,80 - 4,70 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,81-2,71 (m, 3H), 2,60-2,56 (m, 2H), 2,41-2,33 (m, 3H), 1,88-1,80 (m, 2H), 1,70-1,21 (m, 16H)

30 **Intermedio 35.**

4-(But-3-en-1-ilamino)-3-nitrobenzonitrilo

35 A una solución de 4-amino-3-nitrobenzonitrilo (1,63 g, 10,0 mmol) en dimetilacetamida (4 ml) se le añadió 4-bromobut-1-eno (1,2 ml, 11,8 mmol) y carbonato de potasio (7,05 g, 51,0 mmol). La mezcla se agitó a 75 °C durante 72 horas. La reacción se diluyó con acetonitrilo y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano:cloroformo para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (1,84 g, 85 %).
EMBR (m/z): 218 (M+1)+

Intermedio 36.

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

45 A una solución de 4-(but-3-en-1-ilamino)-3-nitrobenzonitrilo (Intermedio 35; 2 g, 0,009 mol) en etanol (20 ml) se le 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 de sodio para precipitar las sales, que se filtraron. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,6 g, 92 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
EMBR (m/z): 188 (M+1)+

Intermedio 37.

55 **1-But-3-en-1-il-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carbonitrilo**

60 Se disolvió 3-amino-4-(but-3-en-1-ilamino)benzonitrilo (Intermedio 36; 1 g, 5,34 mmol) en cloruro de hidrógeno (solución acuosa 5 N, 9,6 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de nitrito de sodio (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 a la mezcla y el producto en bruto se extrajo con cloroformo. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto obtenido se cristalizó con pentano proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido (0,84 g, 79 %).
EMBR (m/z): 199 (M+1)+

65 **Intermedio 38.**

1-But-3-en-1-il-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carbaldehído

Se disolvió 1-but-3-en-1-il-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carbonitrilo (Intermedio 37; 1,0 g, 5,04 mmol) en una solución acuosa de ácido fórmico al 75 % p/p (8,7 ml) y se añadió una aleación de Níquel-Aluminio (1,08 g, 12,6 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas. Los sólidos se retiraron mediante filtración a través de Celite y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar un aceite de color parduzco que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de Hexano:Acetato de etilo. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro (480 mg de una pureza del 83 %, rendimiento del 39 %).

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

Intermedio 39.**1-{3-[(1E)-4-(5-Formil-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)but-1-en-1-il]fenil}ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Obtenido en forma de un sólido incoloro (141 mg, 90 %) a partir de 1-(3-bromofenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 3, 120 mg, 0,306 mmol), 1-but-3-en-1-il-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carbaldehído (Intermedio 38, 65 mg, 0,32 mmol), tri-orto-tolilfosfina (94 mg, 0,31 mmol), DIEA (96 µl, 0,55 mmol) y acetato de paladio (41 mg, 0,18 mmol) en acetonitrilo (1,3 ml) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 6. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo/Metanol que iba de 50/1 a 4/1.

EMBR (m/z): 513 (M+1)+

Intermedio 40.**1-{3-[4-(5-Formil-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)butil]fenil}ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Obtenido en forma de un aceite incoloro (68 mg, 49 %) a partir de 1-{3-[(1E)-4-(5-formil-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)but-1-en-1-il]fenil}ciclohexano carboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 39, 135 mg, 0,26 mmol) y paladio sobre carbono (28 mg de un 10 % en peso, 0,026 mmol) en ácido acético (3 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 7. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo:Metanol como eluyente.

EMBR (m/z): 515 (M+1)+

Intermedio 41.**1-(3-{4-[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]butil}fenil}ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Obtenido en forma de una espuma de color amarillento (194 mg, 77 %) a partir de 1-{3-[4-(5-formil-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)butil]fenil}ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 40, 150 mg, 0,29 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (preparada de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931, 115 mg, 0,29 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (233 mg, 1,1 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 15. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo/Metanol de 50/1 a 4/1.

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

Ejemplo 5.**1-(3-{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}fenil}ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (104 mg en forma de una sal de dihidrofluoruro, 58 %) a partir de 1-(3-{4-[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]butil}fenil}ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 41, 190 mg, 0,23 mmol) y trihidrofluoruro de trietilamina (186 µl, 1,14 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Ejemplo 1. No se necesitó purificación adicional en este ejemplo.

EMBR (m/z): 720 (M+1)+

RMN 1H (300 MHz, dmsO) δ 8,12 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,26 - 7,11 (m, 3H), 7,07 - 7,00 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 5,10 (dd, 1H), 4,70 (t, 2H), 4,66-4,62 (m, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,06-2,98 (m, 1H), 2,74-2,67 (m, 2H), 2,61-2,54 (m, 3H), 2,48-2,25 (m, 5H), 1,89 (dd, 2H), 1,73-1,21 (m, 16H)

Intermedio 42.

6-(Cloroacetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Se añadió una solución de cloruro de cloroacetilo (0,9 g, 11,32 mmol) en diclorometano (7 ml), en atmósfera de nitrógeno, sobre una suspensión de tricloruro de aluminio (4,2 g, 31,5 mmol) en diclorometano (30 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Después, se añadió lentamente a la mezcla una suspensión de 3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (1,5 g, 10,2 mmol) en diclorometano (17 ml + 13 ml de lavado) y se continuó agitando durante 2 horas a ta, se calentó durante 2 horas adicionales a 40 °C y se agitó a t.a. durante una noche. Se añadió agua fría a la mezcla de reacción (30 ml) y el disolvente orgánico se evaporó parcialmente. El residuo obtenido se filtró y la torta del filtro se lavó con agua fría y dietil éter y se secó durante una noche para proporcionar el compuesto del título (2,12 g, 93 %) en forma de un sólido de color pardo.
EMBR (m/z): 224 (M+1)+

Intermedio 43.**15 Ácido 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-6-carboxílico**

Se suspendió 6-(cloroacetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (Intermedio 42, 2,12 g, 9,5 mmol) sobre piridina (10 ml) y se añadió THF (15 ml) para permitir una agitación vigorosa. La mezcla de reacción se calentó después a 90 °C durante 2,5 horas y se dejó a 75 °C durante una noche. La suspensión se dejó enfriar a ta, se filtró y se secó en horno para proporcionar un sólido de color pardo (2,56 g del intermedio derivado de sal de piridinio). Después, este sólido se añadió sobre una solución acuosa de hidróxido sódico 0,5 M (32 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 1 hora. Después de enfriarse a ta, la solución de color pardo resultante se acidificó con HCl concentrado hasta que se alcanzó un pH ácido (pH = 3-4) y se continuó agitando durante una noche. La suspensión se filtró y el precipitado obtenido se lavó con agua, THF y dietil éter para proporcionar el compuesto del título (1,38 g, 76 %) en forma de un aceite de color pardo.
EMBR (m/z): 190 (M-1)-

Intermedio 44.**30 2-Oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-6-carboxilato de metilo**

Se suspendió ácido 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-6-carboxílico (Intermedio 43, 865 mg, 4,52 mmol) en metanol (35 ml) en un tubo sellado y se añadió ácido clorhídrico (8 ml de una solución 4 M en dioxano, 32 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 2 horas y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo sólido se disolvió en cloroformo (30 ml) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el precipitado obtenido se lavó con dietil éter, que tras secarse, proporcionó el compuesto del título (788 mg, 83 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.
EMBR (m/z): 206 (M+1)+

Intermedio 45.**40 6-(Hidroximetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona**

A una suspensión de 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-6-carboxilato de metilo (Intermedio 44, 230 mg, 1,12 mmol) en THF (6 ml) se le añadió en porciones, a 0 °C y en atmósfera de nitrógeno, hidruro de litio y aluminio (85 mg, 2,24 mmol). Después de 30 min, la mezcla de reacción se trató con adición secuencial de agua (85 µl), hidróxido de sodio acuoso 4 N (85 µl) y agua (255 µl) y la suspensión se filtró a través de un lecho de celite® lavando con THF adicional. El filtrado se concentró hasta sequedad y el semisólido obtenido se trató con dietil éter y, tras filtración, proporcionó el compuesto del título (58 mg de una pureza del 86 %, 25 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. El compuesto se usó tal cual sin ninguna purificación adicional.
EMBR (m/z): 178 (M+1)+

Intermedio 46.**55 2-Oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-6-carbaldehído**

Obtenido en forma de un sólido de color amarillo (55 mg, 77 %) a partir de 6-(hidroximetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (Intermedio 45, 57 mg, 0,32 mmol) y dióxido de manganeso (280 mg, 3,22 mmol) en cloroformo (1,5 ml) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 31.
EMBR (m/z): 176 (M+1)+

60 Intermedio 47.**1-But-3-en-1-il-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-6-carbaldehído**

A una suspensión de hidruro de sodio (16 mg de una dispersión al 60 % en aceite, 0,67 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añadió una solución de 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-6-carbaldehído (Intermedio 46, 68 mg, 0,39 mmol) y la

agitación a ta se mantuvo durante 20 min. Después, se añadió 4-bromobut-1-eno (79 µl, 0,78 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 30 min a ta. El control mediante UPLC mostró el material de partida restante y se añadieron hidruro de sodio (16 mg de una dispersión al 60 % en aceite, 0,67 mmol) y 4-bromobut-1-eno (79 µl, 0,78 mmol) adicionales dos veces más hasta que no se observó material de partida. La mezcla se vertió sobre agua con hielo y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml, 2 veces) y salmuera (20 ml), se filtraron y se concentraron hasta sequedad para proporcionar una espuma de color amarillo, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Hexano/Cloroformo/Metanol para proporcionar el compuesto del título (57 mg de una pureza del 90 %, 32 %) en forma de una espuma de color amarillo pálido.

10 EMBR (m/z): 230 (M+1)+

Intermedio 48.

15 **1-{3-[(1E)-4-(6-Formil-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)but-1-en-1-il]fenil}ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Obtenido en forma de un aceite de color parduzco (120 mg, 85 %) a partir de 1-(3-bromofenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 3, 93 mg, 0,24 mmol), 1-but-3-en-1-il-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-6-carbaldehído (Intermedio 47, 57 mg, 0,25 mmol), tri-orto-tolilfosfina (73 mg, 0,24 mmol), DIEA (75 µl, 0,43 mmol) y acetato de paladio (32 mg, 0,14 mmol) en acetonitrilo (1,5 ml) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 6. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo/Metanol que iba de 50/1 a 15/1.

EMBR (m/z): 541 (M+1)+

25 Intermedio 49.

1-{3-[4-(6-Formil-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)butil]fenil}ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

30 Obtenido en forma de un aceite incoloro (48 mg, 36 %) a partir de 1-{3-[(1 E)-4-(6-formil-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)but-1-en-1-il]fenil}ciclohexano carboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 48, 120 mg, 0,22 mmol) y paladio sobre carbono (24 mg de un 10 % en peso, 0,023 mmol) en ácido acético (2,5 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 7. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo:Metanol como eluyente que iba de 50/1 a 15/1.

35 EMBR (m/z): 543 (M+1)+

Intermedio 50.

40 **1-(3-{4-[6-({[(2R)-2-{*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi}-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il]butil}fenil}ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Obtenido en forma de una espuma de color amarillento (80 mg de una pureza del 85 %, 77 %) a partir de 1-{3-[4-(6-formil-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)butil]fenil}ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 49, 47 mg, 0,086 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[*terc*-butil(dimetil)-silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931,34 mg, 0,086 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (69 mg, 0,32 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 15. No se realizó ninguna purificación adicional en este caso.

EMBR (m/z): 862 (M+1)+

50 Ejemplo 6.

1-(3-{4-[6-({[(2R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il]butil}fenil}ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (34 mg en forma de una sal de dihidrofluoruro, 45 %) a partir de 1-(3-{4-[6-({[(2R)-2-{*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il]butil}fenil}ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 50, 80 mg, 0,093 mmol) y trihidrofluoruro de trietilamina (75 µl, 0,46 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para el síntesis del Ejemplo 1. No se necesitó purificación adicional en este ejemplo.

EMBR (m/z): 748 (M+1)+

RMN 1H (300 MHz, dmso) δ 8,12 (d, 1H), 7,28 - 7,13 (m, 6H), 7,08-6,90 (m, 3H), 6,48 (d, 1H), 5,09 (dd, 1H), 4,67 - 4,65 (m, 1H), 3,87 (t, 2H), 2,34 (s, 2H), 3,07-3,00 (m, 1H), 2,81-2,70 (m, 4H), 2,62-2,55 (m, 4H), 2,40-2,27 (m, 4H), 1,77-1,20 (m, 16H)

65

Intermedio 51.

{5-(((2R)-2-[8-(Benciloxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il]-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)amino]pentil}carbamato de *terc*-butilo

5 Se disolvieron 8-(benciloxi)-5-((1 R)-2-bromo-1-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)quinolin-2(1 H)-ona (preparada de acuerdo con el documento US20040059116, 482 mg, 0,99 mmol) y 5-aminopentilcarbamato de *terc*-butilo (0,51 ml, 2,47 mmol) en DMSO (1 ml) y la mezcla se calentó a 105 °C durante un período de 6 horas. Después, se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio al 4 %. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano y diclorometano/metanol (95:5) para proporcionar el compuesto del título (581 mg, 96 %) en forma de un aceite incoloro.
10 EMBR (m/z): 610 (M+1)+

Intermedio 52.

15 **5-((1R)-2-[(5-aminopentil)amino]-1-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-8-(benciloxi)quinolin-2(1H)-ona**

A una solución de {5-(((2R)-2-[8-(benciloxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il]-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)amino]pentil}carbamato de *terc*-butilo (Intermedio 51, 581 mg, 0,95 mmol) en diclorometano (6,6 ml) se le añadió, en atmósfera de argón, ácido trifluoroacético (2,2 ml, 28,55 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano (15 ml). La fase orgánica resultante se lavó con hidróxido de sodio acuoso 1 N (15 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (494 mg, 100 %) en forma de un aceite incoloro.
25 EMBR (m/z): 510 (M+1)+

Intermedio 53.

30 **1-(3-((13R)-13-[8-(Benciloxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il]-15,15,16,16-tetrametil-4-oxo-14-oxa-5,11-diaza-15-silaheptadec-1-il]fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Obtenido en forma de un aceite de color amarillento (338 mg, 84 %) a partir de ácido 4-[3-(1-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi)carbonil)ciclohexil]fenil]butanoico (Intermedio 11, 204 mg de la sal de TFA, 0,40 mmol), 5-((1R)-2-[(5-aminopentil)amino]-1-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-8-(benciloxi)quinolin-2(1H)-ona (Intermedio 52, 198 mg, 0,39 mmol), DIEA (253 µl, 1,45 mmol) y HATU (159 mg, 0,42 mmol) en cloroformo (4,6 ml) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 12. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo y Cloroformo/Metanol/Amoníaco (40:8:1).
35 EMBR (m/z): 892 (M+1)+

40

Intermedio 54.

45 **1-(3-((13R)-13-(8-Hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-15,15,16,16-tetrametil-4-oxo-14-oxa-5,11-diaza-15-silaheptadec-1-il]fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Se añadió paladio sobre carbono (54 mg de un 10 % en peso, 0,051 mmol) a una solución de 1-(3-((13R)-13-[8-(benciloxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il]-15,15,16,16-tetrametil-4-oxo-14-oxa-5,11-diaza-15-silaheptadec-1-il]fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 53, 272 mg, 0,31 mmol) en etanol (11 ml) y la mezcla se colocó en atmósfera de hidrógeno durante un período de 22 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de membrana de PTFE de 4 µ y el filtrado se concentró hasta sequedad para producir el compuesto del título (260 mg, 99 %) en forma de un aceite de color amarillento.
50 EMBR (m/z): 802 (M+1)+

Ejemplo 7.

55 **1-(3-{4-[(5-(((2R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentil)amino]-4-oxobutil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (145 mg en forma de una sal de dihidrofluoruro, 57 %) a partir de 1-{3-((13R)-13-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-15,15,16,16-tetrametil-4-oxo-14-oxa-5,11-diaza-15-silaheptadec-1-il]fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 54, 254 mg, 0,32 mmol) y trihidrofluoruro de trietilamina (105 µl, 0,64 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Ejemplo 1. No se necesitó purificación adicional en este ejemplo.
60 EMBR (m/z): 688 (M+1)+

65 RMN 1H (300 MHz, dmsO) δ 8,23 (d, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,29-7,13 (m, 3H), 7,07 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 5,35 (dd, 1H), 4,73-4,70 (m, 1H), 3,16-2,95 (m, 6H), 2,90-2,85 (m, 3H), 2,73-2,64 (m, 3H), 2,56-2,28 (m, 3H), 2,08-2,03 (m,

2H), 1,84-1,28 (m, 22H)

Intermedio 55.

5 2-Oxo-1,2-dihidroquinolina-6-carboxilato de metilo

A una solución de 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-6-carboxilato de metilo (Intermedio 44, 1,31 g, 6,39 mmol) en cloroformo (52 ml) en un recipiente a alta presión, se le añadieron secuencialmente N-bromosuccinimida (2,13 g, 11,98 mmol) y peróxido de benzoílo (8 mg, 0,033 mmol) y el recipiente de reacción se calentó a 80 °C durante 3 horas. Después, el disolvente se evaporó y el residuo sólido se trató con etanol (50 ml) y se filtró. El precipitado obtenido se lavó con etanol frío adicional y dietil éter (dos veces) que tras secarse proporcionó el compuesto del título (1,1 g, 84 %) en forma de un sólido de color blanco.
EMBR (m/z): 204 (M+1)+

15 Intermedio 56.

6-(Hidroximetil)quinolin-2(1H)-ona

Se añadió borohidruro de litio (2,5 ml de una solución 2 M en THF, 2,5 mmol) a una suspensión de 2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-carboxilato de metilo (Intermedio 55, 500 mg, 2,46 mmol) en THF (19 ml) y la mezcla se calentó a 40 °C durante 4 horas. Después, se añadió borohidruro de litio adicional (2,5 ml de una solución 2 M en THF, 2,5 mmol) (el control de la reacción mostró el material de partida restante) y se calentó a 40 °C durante 24 horas adicionales. La mezcla de reacción se vertió después lentamente sobre una solución acuosa de ácido clorhídrico enfriada con hielo (20 ml de una solución de HCl 2 N) y la agitación se mantuvo durante un período de 15 min, dejando que se calentara hasta la ta. Se añadió acetato de etilo a la mezcla (75 ml) y se decantó de la mezcla de reacción y el proceso se repitió nuevamente con 75 ml adicionales. El residuo restante, que contenía un sólido y la fase acuosa, se filtró y se lavó una vez con las aguas madres obtenidas de la primera filtración y dos veces con dietil éter. Tras secar, se obtuvo el compuesto del título (262 mg, 59 %) en forma de un sólido de color blanco.
EMBR (m/z): 176 (M+1)+

30 Intermedio 57.

2-Oxo-1,2-dihidroquinolina-6-carbaldehído

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (166 mg de una pureza del 89 %, 71 %) a partir de 6-(hidroximetil)quinolin-2(1H)-ona (Intermedio 56, 210 mg, 1,20 mmol) y reactivo peryodinano de Dess-Martin (609 mg, 1,43 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 14.
EMBR (m/z): 174 (M+1)+

40 Intermedio 58.

1-But-3-en-1-il-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-carbaldehído

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (56 mg, 22 %) a partir de 2-oxo-1,2-dihidroquinolina-6-carbaldehído (142 mg, 0,82 mmol), 4-bromobut-1-eno (168 µl, 1,66 mmol) e hidruro de sodio (88 mg de una dispersión al 60 % en aceite, 3,67 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 47. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna de fase normal sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de hexano/cloroformo.
EMBR (m/z): 228 (M+1)+

50 Intermedio 59.

1-{3-[(1E)-4-(6-Formil-2-oxoquinolin-1(2H)-il)but-1-en-1-il]fenil}ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

Obtenido en forma de un aceite de color amarillento (119 mg de una pureza del 93 %, 88 %) a partir de 1-(3-bromofenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 3, 92 mg, 0,24 mmol), 1-but-3-en-1-il-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-carbaldehído (Intermedio 58, 56 mg, 0,25 mmol), tri-orto-tolilfosfina (71 mg, 0,23 mmol), DIEA (74 µl, 0,42 mmol) y acetato de paladio (32 mg, 0,14 mmol) en acetonitrilo (1,5 ml) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 6. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo/Metanol que iba de 50/1 a 15/1.
EMBR (m/z): 539 (M+1)+

65 Intermedio 60.

1-{3-[4-(6-Formil-2-oxoquinolin-1(2H)-il)butil]fenil}ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

Obtenido en forma de un aceite incoloro (26 mg, 20 %) a partir de 1-{3-[(1 E)-4-(6-formil-2-oxoquinolin-1(2H)-il)but-1-en-1-il]fenil}ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 59, 59 mg, 0,11 mmol) y paladio sobre carbono (24 mg de un 10 % en peso, 0,011 mmol) en ácido acético (0,5 ml) y THF (0,75 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 7. El producto en bruto se purificó inicialmente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo:Metanol como eluyente que iba de 50/1 a 15/1 y adicionalmente mediante cromatografía en columna de fase inversa sobre gel de sílice modificado C18 eluyendo con un gradiente de agua/metanol.

EMBR (m/z): 541 (M+1)+

Intermedio 61.

1-(3-{4-[6-({[(2R)-2-{*terc*-Butil(dimetil)silil]oxil-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-2-oxoquinolin-1(2H)-il]butil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

Obtenido en forma de una espuma de color amarillento (41 mg de una pureza del 83 %, 82 %) a partir de 1-{3-[4-(6-formil-2-oxoquinolin-1(2H)-il)butil]fenil}ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 60, 26 mg, 0,048 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[*terc*-butil(dimetil)-silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (preparada de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931, 19 mg, 0,048 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (38 mg, 0,18 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 15. No se realizó ninguna purificación adicional en este caso.

EMBR (m/z): 860 (M+1)+

Ejemplo 8.

1-(3-{4-[6-({[(2R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-2-oxoquinolin-1(2H)-il]butil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (20 mg en forma de una sal de dihidrofluoruro, 61 %) a partir de 1-(3-{4-[6-({[(2R)-2-{*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-2-oxoquinolin-1(2H)-il]butil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 61,41 mg, 0,048 mmol) y trihidrofluoruro de trietilamina (39 µl, 0,24 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Ejemplo 1. No se necesitó purificación adicional en este ejemplo.

EMBR (m/z): 746 (M+1)+

RMN 1H (300 MHz, dmso) δ 8,10 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,23-7,13 (m, 3H), 7,07-7,03 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 5,09 (dd, 1H), 4,66 - 4,62 (m, 1H), 4,23-4,18 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,06-3,00 (m, 1H), 2,72-2,32 (m, 9H), 1,73-1,13 (m, 18H)

Intermedio 62.

But-3-en-1-ilcarbamato de *terc*-butilo

Se añadió trietilamina (1,80 ml, 12,98 mmol) a una solución de but-3-en-1-amina (700 mg, 9,84 mmol) en diclorometano (11 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió en porciones carbonato de di-*terc*-butilo (2,7 g, 12,37 mmol) en atmósfera de nitrógeno. Las mezclas de reacción se dejaron calentar a t.a. y se continuó agitando durante 16 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se volvió a disolver en dietil éter (20 ml). La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml, 2 veces) y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,68 g, 100 %).

EMBR (m/z): 172 (M+1)+

Intermedio 63.

1-(3-((1E)-4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]but-1-en-1-il}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

Obtenido en forma de una espuma de color amarillo pálido (1,31 g, 92 %) a partir de 1-(3-bromofenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 3, 1,0 g, 2,55 mmol), but-3-en-1-ilcarbamato de *terc*-butilo (Intermedio 62, 460 mg, 2,69 mmol), tri-orto-tolilfosfina (776 mg, 2,55 mmol), DIEA (0,80 ml, 4,60 mmol) y acetato de paladio (344 mg, 1,53 mmol), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 6. La purificación del residuo en bruto se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando como gradiente una mezcla de eluyentes Hexano:Cloroformo:Metanol.

EMBR (m/z): 483 (M+1)+

Intermedio 64.

1-(3-{4-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]butil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

Obtenido en forma de un aceite incoloro (1,33 g de una pureza del 80 %, sal de acetato, 80 %) a partir de 1-(3-{(1E)-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]but-1-en-1-il}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 63, 1,3 g, 2,7 mmol) y paladio sobre carbono (304 mg de un 10 % en peso, 0,28 mmol) en una mezcla de ácido acético (8 ml) y THF (8 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 7. El compuesto se usó sin ninguna purificación adicional.
EMBR (m/z): 485 (M+1)+

10 Intermedio 65.**1-[3-(4-Aminobutil)fenil]ciclohexano carboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Obtenido en forma de un sólido de color amarillento (1,01 g, 89 %) a partir de 1-(3-{4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]butil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 64, 1,51 g, 1,23 mmol) y ácido clorhídrico (4,70 ml de una solución 4 M en Dioxano, 18,8 mmol) en cloroformo (50 ml) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 24.
EMBR (m/z): 385 (M+1)+

20 Intermedio 66.**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 le 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 de sodio (1,95 g, 28,3 mmol) en agua (6 ml) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 4 °C. Después de 5 minutos, la mezcla que contenía la sal de diazonio se añadió lentamente, a través de un embudo de adición y manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C, sobre una solución agitada mecánicamente de cianuro de cobre (2,4 g, 26,8 mmol) y cianuro de sodio (3,7 g, 75,5 mmol) en agua (20 ml, esta solución se preparó recientemente a partir de una suspensión del cianuro de cobre en agua y la adición lenta de cianuro de sodio manteniendo la temperatura por debajo de 40 °C y dejando enfriar a ta). Una vez que terminó la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se mantuvo la 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 se separaron las fases. 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 carbón activo, se filtraron y se concentraron hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (3,0 g, 70 %).
EMBR (m/z): 210 (M-1)-

40 Intermedio 67.**2-Cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxibenzonitrilo**

A una solución de ácido 5-cloro-4-ciano-2-metoxibenzoico (Intermedio 66, 3,0 g, 14,2 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió lentamente, a 0 °C y en atmósfera de argón, complejo de dimetilsulfuro de borano (2,7 ml, 28,4 mmol). Después de que terminó 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 agua lentamente (6 ml) y la mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo se suspendió en acetato de etilo y se filtró. El sólido se lavó con acetato de etilo adicional y las fases orgánicas combinadas se decoloraron con carbón 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 %).
EMBR (m/z): 215 (M+18[NH4+])+

Intermedio 68.**55 Ácido 2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxibenzoico**

A una suspensión de 2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxibenzonitrilo (Intermedio 67, 1,8 g, 9,1 mmoles) en etanol (20 ml) en un tubo sellado se le 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 con acetato de etilo dos veces, se acidificó con ácido clorhídrico (5 N) hasta pH = 2 y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,3 g, 66 %).
EMBR (m/z): 215 (M-1)-

65 Intermedio 69.

1-[3-(4-[[2-Cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxibenzoil]amino]butil)fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

Obtenido en forma de un aceite de color pardo pálido (133 mg de una pureza del 80 %, 51 %) a partir de 1-[3-(4-aminobutil)fenil]ciclohexano carboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 63, 137 mg, 0,36 mmol), ácido 2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxibenzoico (Intermedio 68, 103 mg, 0,47 mmol), DIEA (100 µl, 0,57 mmol) y HATU (210 mg, 0,55 mmol) en DMF (4 ml) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 33. La purificación del producto en bruto se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Hexano/Cloroformo/ Cloroformo:Metanol:Amoníaco (40:4:0,2).

EMBR (m/z): 584 (M+1)+

Intermedio 70.**1-(3-{4-[[2-Cloro-4-formil-5-metoxibenzoil]amino]butil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Obtenido en forma de un aceite de color naranja (135 mg de una pureza del 71 %, 90 %) a partir de 1-[3-(4-[[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxibenzoil]amino]butil)fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 69, 133 mg, 0,23 mmol) y reactivo peryodiano de Dess-Martin (609 mg, 1,43 mmol) en cloroformo (3 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 14.

EMBR (m/z): 582 (M+1)+

Intermedio 71.**1-[3-(4-[[2-cloro-4-(((2R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-5-metoxibenzoil]amino]butil)fenil]ciclohexano carboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Obtenido en forma de un aceite de color parduzco (112 mg de una pureza del 75 %, 57 %) a partir de 1-(3-{4-[[2-cloro-4-formil-5-metoxibenzoil]amino]butil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 70, 134 mg de una pureza del 75 %, 0,23 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[terc-butil(dimetil)-silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (preparada de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931, 83 mg, 0,21 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (106 mg, 0,50 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 15. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo/ Cloroformo:Metanol:amoníaco (40:4:0,2).

EMBR (m/z): 900 (M+1)+

Ejemplo 9.**1-[3-(4-[[2-Cloro-4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-5-metoxibenzoil]amino]butil)fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Obtenido en forma de un sólido de color amarillo brillante (20 mg como base libre, 49 %) a partir de 1-[3-(4-[[2-cloro-4-(((2R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-5-metoxibenzoil]amino]butil)fenil]ciclohexano carboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 71, 112 mg de una pureza del 75 %, 0,124 mmol) y trihidrofluoruro de trietilamina (102 µl, 0,62 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Ejemplo 1. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna de fase inversa sobre gel de sílice modificado C18 usando un gradiente de Agua/Metanol.

EMBR (m/z): 786 (M+1)+

RMN 1H (300 MHz, dmsO) δ 10,40-10,20 (s a, 1H), 8,34 (t, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,34-7,15 (m, 4H), 7,08 - 7,02 (m, 2H), 6,92-6,84 (m, 1H), 6,46 (d, 1H), 5,03 (dd, 1H), 4,65 - 4,59 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,67 (s, 1H), 3,00-2,96 (m, 1H), 2,71-2,29 (m, 8H), 1,76-1,14 (m, 18H)

Intermedio 72.**1-[3-(3-Hidroxi-1-in-1-il)fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

A una suspensión de 1-(3-bromofenil)ciclohexano carboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 3, 800 mg, 2,04 mmol) en diisopropilamina (6 ml) se le añadieron prop-2-in-1-ol (229 mg, 4,08 mmol) y yoduro de cobre (79 mg, 0,41 mmol) y la mezcla de reacción se colocó en atmósfera de argón. Después, se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (238 mg, 0,21 mmol) y la mezcla se purgó con argón y se calentó a 100 °C durante 2 h. Después, se añadió cloroformo (30 ml) y la mezcla se filtró a través de un lecho de celite® y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo/Cloroformo:Metanol:Amoníaco (40:4:0,2) como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color parduzco (810 mg de una pureza del 93 %, 97 %).

EMBR (m/z): 368 (M+1)+

Intermedio 73.**1-[3-(3-Hidroxipropil)fenil]ciclohexano carboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

5
 10
 Obtenido en forma de un aceite de color amarillo pálido (1,57 g de una pureza del 93 %, 67 %) a partir de 1-[3-(3-hidroxiprop-1-in-1-il)fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 72, 2,25 g, 6,12 mmol) y paladio sobre carbono (620 mg de un 10 % en peso, 0,58 mmol) en una mezcla de ácido acético (58 ml) y THF (73 ml), con 158,58 kPa (23 psi) de atmósfera de hidrógeno, siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 7. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo/Cloroformo:Metanol:Amoníaco (40:4:0,2) como eluyente.
 EMBR (m/z): 372 (M+1)+

Intermedio 74.**1-[3-(3-[(2-Cloro-4-formil-5-metoxifenoxi)acetil]oxi)propil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

15
 20
 25
 30
 A una suspensión de ácido (2-cloro-4-formil-5-metoxifenoxi)acético (Intermedio 32, 99 mg, 0,40 mmol) en cloroformo (5 ml) se le añadieron, en atmósfera de argón, 2 gotas de DMF y una solución de cloruro de oxalilo (40 µl, 0,46 mmol) en cloroformo (0,5 ml). Después de 1 hora de agitación a t.a., se añadió una solución adicional de cloruro de oxalilo (40 µl, 0,46 mmol) en cloroformo (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante una hora adicional. Después, se añadió una solución de 1-[3-(3-hidroxipropil)fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (150 mg, 0,4 mmol) en cloroformo (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 horas y a 50 °C durante 20 horas adicionales. La mezcla se diluyó con más cloroformo (15 ml) y se añadió solución acuosa de bicarbonato de sodio al 4 % manteniendo una agitación vigorosa durante 30 min. Después se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con cloroformo (30 ml, 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera (30 ml cada una), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título (158 mg, 65 %) en forma de un aceite de color amarillento. Esto se usó en la siguiente etapa de síntesis sin ninguna purificación adicional.
 EMBR (m/z): 598 (M+1)+

Intermedio 75.**1-[3-(3-[[4-[(2R)-2-[(*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]metil)-2-cloro-5-metoxifenoxi]acetil]oxi)propil]fenil]ciclohexano-carboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

35
 40
 45
 Obtenido en forma de una espuma de color amarillo pálido (78 mg, 16 %) a partir de 1-[3-(3-[(2-cloro-4-formil-5-metoxifenoxi)acetil]oxi)propil]fenil]ciclohexano carboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 74, 323 mg, 0,54 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[(*tert*-butil(dimetil)-silil]oxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931,213 mg, 0,54 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (345 mg, 1,63 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 15. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna de fase inversa sobre gel de sílice modificado C18 usando un gradiente de Agua/Acetonitrilo.
 EMBR (m/z): 917 (M+1)+

Ejemplo 10.**1-[3-(3-[[2-Cloro-4-[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]metil]-5-metoxifenoxi]acetil]oxi)propil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

50
 55
 60
 Obtenido en forma de un sólido de color beige pálido (35 mg en forma de una sal de dihidrofluoruro, 48 %) a partir de 1-[3-(3-[[4-[(2R)-2-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]metil)-2-cloro-5-metoxifenoxi]acetil]oxi)propil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 75, 75 mg, 0,082 mmol) y trihidrofluoruro de trietilamina (53 µl, 0,33 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Ejemplo 1.
 EMBR (m/z): 803 (M+1)+
 RMN 1H (300 MHz, dmso) δ 8,09 (d, 1H), 7,28 - 7,16 (m, 4H), 7,03 - 7,01 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,45 (d, 1H), 5,02 (dd, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,67 - 4,64 (m, 1H), 4,08 (t, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,06-2,99 (m, 1H), 2,70-2,31 (cs, 10H), 1,90-1,21 (m, 16H)

Intermedio 76.**Ácido 5-aminopiridina-2-carboxílico**

65
 Se colocó una solución de 5-amino-2-cianopiridina (10,0 g, 83,9 mmol) en ácido sulfúrico (50 ml) en un recipiente a

alta presión y se calentó a 90 °C durante 2 h. Después, se añadió agua a la mezcla (100 ml) y la reacción se calentó a 100 °C durante 2 horas adicionales. La solución de color naranja obtenida se vertió sobre una mezcla de hielo y agua y la agitación se mantuvo durante 15 min (un sólido de color beige pálido precipitó en la solución) y el sólido obtenido se filtró, se lavó con agua fría y se secó al vacío durante una noche para proporcionar el compuesto del título

5 (11,7 g, 100 %).
EMBR (m/z): 139 (M+1)+

Intermedio 77.

10 **5-Aminopiridina-2-carboxilato de etilo**

Se añadió ácido 5-aminopiridina-2-carboxílico (Intermedio 76, 11,6 g, 84,0 mmol) a una solución de ácido clorhídrico (250 ml de una solución 1,25 M en etanol) y la mezcla se calentó a 65 °C durante cuatro días. Después de que se consumiese totalmente el material de partida, el disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en agua (300 ml). Se

15 añadió carbonato de potasio sólido a la mezcla hasta que se alcanzó un pH = 8 y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (300 ml, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (10 g, 72 %) en forma de un sólido de color naranja.

EMBR (m/z): 167 (M+1)+

20

Intermedio 78.

(5-Aminopiridin-2-il)metanol

25 Se suspendió hidruro de litio y aluminio (325 mg, 8,57 mmol) en THF (4 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. A esta suspensión, se le añadió gota a gota una solución de 5-aminopiridina-2-carboxilato de etilo (Intermedio 77, 470 mg, 2,83 mmol) en THF (17 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a t.a. La mezcla de reacción se trató con adición secuencial de agua (325 µl), hidróxido de sodio acuoso 4 N (325 µl) y agua (975 µl) y la suspensión se filtró a través de un lecho de celite® lavando con diclorometano. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar el

30 compuesto del título en forma de una espuma incolora (329 mg, 94 %).

EMBR (m/z): 125 (M+1)+

Intermedio 79.

35 **6-({terc-Butil(dimetil)silil}oxi)metil}piridin-3-amina**

A una solución de (5-aminopiridin-2-il)metanol (Intermedio 78, 1,28 g, 10,3 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió en porciones imidazol (2,11 g, 31,0 mmol) y la solución se enfrió a 0 °C. A esta solución, se le añadió en porciones cloruro de *terc*-butildimetilsililo (3,11 g, 20,6 mmol) y la agitación se mantuvo a 0 °C durante 10 min y 3 horas a t.a. El

40 disolvente se evaporó y se añadió dietil éter (40 ml) al residuo en bruto. Se añadió agua a la mezcla y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con dietil éter (10 ml, 2 veces) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa al 4 % de bicarbonato de sodio y salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de hexano/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (1,41 g, 57 %) en forma de un aceite

45 incoloro.

EMBR (m/z): 239 (M+1)+

Intermedio 80.

50 **1-[3-(4-([6-({terc-Butil(dimetil)silil}oxi)metil}piridin-3-il]amino)-4-oxobutil)fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Obtenido en forma de un aceite de color pardo pálido (825 mg de una pureza del 68 %, 90 %) a partir de ácido 4-[3-(1-([3R]-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi)carbonil)ciclohexil)fenil]butanoico (Intermedio 11,518 mg, 1,0 mmol), 6-({terc-butil(dimetil)silil}oxi)metil}piridin-3-amina (Intermedio 79, 103 mg, 0,47 mmol), DIEA (220 µl, 1,26 mmol) y HATU (460 mg, 1,21 mmol) en cloroformo (8 ml) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 12. El producto en bruto obtenido se usó sin ninguna purificación adicional.

55 EMBR (m/z): 621 (M+1)+

60 **Intermedio 81.**

1-[3-(4-([6-(Hidroximetil)piridin-3-il]amino)-4-oxobutil)fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

65 A una solución de 1-[3-(4-([6-({terc-butil(dimetil)silil}oxi)metil}piridin-3-il]amino)-4-oxobutil)fenil]ciclohexano carboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 80, 825 mg de una pureza del 68 %, 0,90 mmol) en THF (8 ml) se le

añadió gota a gota una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1,1 ml de una solución 1 M en THF, 1,1 mmol) y la agitación se mantuvo a t.a. durante 1,5 horas. Se añadieron agua (40 ml) y cloroformo (40 ml) a la mezcla de reacción y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con cloroformo (40 ml, 3 veces) y la fase orgánica resultante se lavó con agua y salmuera, se secó, se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (695 mg de una pureza del 86 %, cuantitativo) en forma de una espuma de color parduzco.
EMBR (m/z): 507 (M+1)+

Intermedio 82.**1-(3-{4-[(6-Formilpiridin-3-il)amino]-4-oxobutil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Obtenido en forma de un aceite de color amarillo (794 mg de una pureza del 57 %, 100 %) a partir de 1-[3-(4-[(6-(hidroximetil)piridin-3-il)amino]-4-oxobutil)fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 81, 695 mg de una pureza del 86 %, 0,90 mmol) y reactivo peryodinano de Dess-Martin (701 mg, 1,65 mmol) en cloroformo (12 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 14. El residuo en bruto se usó sin purificación.
EMBR (m/z): 505 (M+1)+

Intermedio 83.**1-[3-(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)fenil]ciclohexano carboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Obtenido en forma de una espuma de color amarillo pálido (633 mg, 81 %) a partir de 1-(3-{4-[(6-formilpiridin-3-il)amino]-4-oxobutil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 82, 794 mg de una pureza del 57 %, 0,90 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[(*terc*-butil(dimetil)-silil)oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931, 405 mg, 1,03 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (500 mg, 2,36 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 15. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo/Metanol.
EMBR (m/z): 823 (M+1)+; 412 (M/2+1)+

Ejemplo 11.**1-[3-(4-[(6-((2R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino]metil)piridin-3-il)amino]-4-oxobutil)fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Obtenido en forma de un sólido beige pálido (400 mg en forma de una sal de dihidrofluoruro, 69 %) a partir de 1-[3-(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)fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 83, 633 mg, 0,77 mmol) y trihidrofluoruro de trietilamina (140 µl, 0,86 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Ejemplo 1.
EMBR (m/z): 709 (M+1)+
RMN 1H (300 MHz, dmso) δ 10,1 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,28 - 7,18 (m, 3H), 7,08-7,04 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 5,17 (dd, 1H), 4,75-4,72 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,14 (dd, 1H), 2,79-2,28 (m, 12H), 1,87-1,82 (m, 2H), 1,79-1,19 (m, 14H)

Intermedio 84.**1-(3-{3-[[2-Cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxibenzoil](metil)amino]propil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Obtenido en forma de un aceite incoloro (100 mg, 56 %) a partir de 1-[3-[3-(metilamino)propil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 24, 118 mg, 0,31 mmol), ácido 2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxibenzoico (Intermedio 68, 67 mg, 0,31 mmol), DIEA (81 µl, 0,46 mmol) y HATU (175 mg, 0,46 mmol) en DMF (3 ml) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 12. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo/Metanol de 50/1 a 4/1.
EMBR (m/z): 584 (M+1)+

Intermedio 85.**1-(3-{3-[[2-Cloro-4-formil-5-metoxibenzoil](metil)amino]propil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Obtenido en forma de un aceite de color blanco pálido (794 mg de una pureza del 57 %, 100 %) a partir de 1-(3-{3-[[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxibenzoil](metil)amino]propil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 84, 130 mg, 0,22 mmol) y reactivo peryodinano de Dess-Martin (109 mg, 0,26 mmol) en cloroformo (3 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 14. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo/Metanol de 50/1 a 4/1. EMBR (m/z): 582 (M+1)+

Intermedio 86.

10 1-(3-{3-[[4-(((2R)-2-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-cloro-5-metoxibenzoil](metil)amino]propil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

Obtenido en forma de un aceite de color amarillo pálido (75 mg de una pureza del 89 %, 58 %) a partir de 1-(3-{4-[[6-formilpiridin-3-il]amino]-4-oxobutil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 85, 75 mg, 0,13 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[*tert*-butil(dimetil)-silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (preparada de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931, 51 mg, 0,13 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (103 mg, 0,49 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 15. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo/Metanol de 50/1 a 4/1. EMBR (m/z): 900 (M+1)+; 898 (M-1)-

Ejemplo 12.

25 1-(3-{3-[[2-Cloro-4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-5-metoxibenzoil](metil)amino]propil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

Obtenido en forma de una espuma de color beige pálido (34 mg como base libre, 58 %) a partir de 1-(3-{3-[[4-(((2R)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-cloro-5-metoxibenzoil](metil)amino]propil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 86, 74 mg, 0,082 mmol) y trihidrofluoruro de trietilamina (67 µl, 0,41 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Ejemplo 1. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo/Metanol de 50/1 a 4/1 seguida de Cloroformo/Metanol/Amoníaco de 9:1:0,1 a 4:1:0,1. EMBR (m/z): 786 (M+1)+
RMN 1H (300 MHz, dmsO) δ 8,29 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,31 - 7,02 (m, 5H), 6,89 - 6,85 (m, 2H), 6,45 (d, 1H), 5,40-5,30 (s a, 1H), 5,01 (dd, 1H), 4,70 - 4,53 (m, 1H), 3,80-3,55 (m, 7H), 3,03-2,98 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,75-2,24 (m, 12H), 1,88-1,21 (m, 14H)

Intermedio 87.

40 2-Cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxibenzoato de metilo

Se disolvió ácido 2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxibenzoico (Intermedio 68, 490 mg, 2,26 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno en metanol (5,6 ml de una solución 1,25 M de HCl, en MeOH) y la mezcla se agitó a 65 °C en un tubo sellado. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se trató con metanol y se evaporó hasta sequedad dos veces para producir el compuesto del título (517 mg, 95 %) en forma de un aceite incoloro. EMBR (m/z): 231 (M+1)+

Intermedio 88.

50 2-Cloro-4-formil-5-metoxibenzoato de metilo

Obtenido en forma de un sólido de color amarillo pálido (393 mg, 64 %) a partir de 2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxibenzoato de metilo (Intermedio 87, 515 mg, 2,23 mmol) y reactivo peryodinano de Dess-Martin (1,14 g, 2,69 mmol) en diclorometano (28 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 14. El compuesto se usó sin ninguna purificación adicional. EMBR (m/z): 229 (M+1)+

Intermedio 89.

60 Ácido 2-cloro-4-formil-5-metoxibenzoico

A una solución de 2-cloro-4-formil-5-metoxibenzoato de metilo (Intermedio 88, 180 mg, 0,79 mmol) en THF (6 ml) se le añadió gota a gota una solución de monohidrato de hidróxido de litio (70 mg, 1,67 mmol) en agua (6 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante una noche y, después, el disolvente orgánico se evaporó, se añadió agua (4 ml) y la fase acuosa se lavó con dietil éter (20 ml). Después, la fase acuosa se acidificó, a 0 °C, con ácido clorhídrico acuoso

5 N hasta alcanzar un pH = 3 y se extrajo con dietil éter (20 ml, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera (20 ml cada una), se filtraron y se concentraron hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (164 mg, 92 %) en forma de un sólido de color amarillo.

EMBR (m/z): 213 (M-1)-

5

Intermedio 90.

2-Cloro-4-formil-5-metoxibenzoato de 3-[3-(1-[[3-(3-hidroxi)propil]fenil]ciclohexano

10

carboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 73, 97 mg, 0,26 mmol), ácido 2-cloro-4-formil-5-metoxibenzoico (Intermedio 89, 56 mg, 0,26 mmol), cloruro de oxalilo (25 µl, 0,29 mmol) y 1 gota de DMF en cloroformo (4,5 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 74. El producto

15

en bruto se usó sin ninguna purificación adicional.
EMBR (m/z): 569 (M+1)+; 615 (M de dimetilacetil+1)+

Intermedio 91.

4-(((2R)-2-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-2-cloro-5-

20

metoxibenzoato de 3-[3-(1-[[3-(3-hidroxi)propil]fenil]ciclohexano)carbonil]ciclohexil]propilo

25

Obtenido en forma de un aceite de color amarillo pálido (99 mg, 63 %) a partir de 3-[3-(2-cloro-4-formil-5-metoxibenzoato de (1-[[3-(3-hidroxi)propil]fenil]ciclohexano)carbonil]ciclohexil]propilo (Intermedio 90, 90 mg, 0,16 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[terc-butildimetilsilil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931, 62,5 mg, 0,16 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (111 mg, 0,52 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 15. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna de fase inversa sobre gel de sílice modificado C18 usando un gradiente de Agua/Acetonitrilo.

30

EMBR (m/z): 889 (M+1)+; 445 (M/2+1)+; 887 (M-1)-

Ejemplo 13.

2-Cloro-4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-5-metoxibenzoato de 3-

35

[3-(1-[[3-(3-hidroxi)propil]fenil]ciclohexano)carbonil]ciclohexil]propilo

40

Obtenido en forma de una espuma de color beige pálido (26 mg en forma de una sal de dihidrofluoruro, 23 %) a partir de 4-(((2R)-2-[[terc-butildimetilsilil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-2-cloro-5-metoxibenzoato de 3-[3-(1-[[3-(3-hidroxi)propil]fenil]ciclohexano)carbonil]ciclohexil]propilo (Intermedio 91, 95 mg, 0,11 mmol) y trihidrofluoruro de trietilamina (70 µl, 0,43 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Ejemplo 1. No se realizó ninguna purificación para este ejemplo.

45

EMBR (m/z): 773 (M+1)+

RMN 1H (300 MHz, dmsO) δ 10,37 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,32-7,03 (cs, 6H), 6,93 (s, 1H), 6,47 (d, 1H), 5,24 (dd, 1H), 4,90-4,70 (m, 1H), 4,25-4,19 (m, 2H), 4,05-3,82 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,88-2,70 (cs, 9H), 2,35-2,25 (m, 2H), 2,05-1,87 (m, 2H), 2,25-1,20 (cs, 14H).

Intermedio 92.

Terc-butildimetil[[4-metilenciclohexil]oxi]silano

50

Se añadió butil-litio (1,55 ml de una solución 1,6 M en hexanos, 2,48 mmol) sobre una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (0,85 g, 2,38 mmol) en THF (5 ml), a 0 °C y en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. y, después de 30 min, se añadió una solución de 4-(terc-butildimetilsililoxi)ciclohexanona (0,50 ml, 1,99 mmol) en THF (5 ml) y la agitación se mantuvo a t.a. durante 20 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de una membrana de PTFE de 4 µm, se lavó con hexanos y el filtrado se concentró hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (412 mg, 94 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

55

RMN 1H (300 MHz, cd3od) δ 4,59 (s, 2H), 3,88 (ddd, J = 11,2, 7,5, 3,5 Hz, 1H), 2,45 - 2,24 (m, 2H), 2,05 (ddd, J = 13,4, 9,2, 4,4 Hz, 2H), 1,75 (ddd, J = 15,4, 7,4, 3,6 Hz, 2H), 1,58 - 1,38 (m, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

60

Intermedio 93.

1-[3-[[4-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexilideno]metil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-

65

azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo
Obtenido en forma de un sólido de color beige pálido (239 mg, 77 %) a partir de 1-(3-bromofenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 3, 210 mg, 0,54 mmol), terc-butildimetil[[4-metilenciclohexil]oxi]silano

(Intermedio 92, 124 mg, 0,55 mmol), tri-orto-tolilfosfina (66 mg, 0,22 mmol), DIEA (160 µl, 0,92 mmol) y acetato de paladio (25 mg, 0,11 mmol) en acetonitrilo (3 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 6. La purificación del residuo en bruto se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando como gradiente una mezcla de eluyentes Hexano:Cloroformo:Metanol.

5 EMBR (m/z): 539 (M+1)+

Intermedio 94.

10 **1-{3-[(Trans-4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexil)metil]fenil}ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Obtenido en forma de un sólido de color amarillo pálido (106 mg de una mezcla cis/trans, 49 %) a partir de 1-{3-[(4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexilideno)metil]fenil}ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 93, 215 mg, 0,40 mmol) y paladio sobre carbono (20 mg de un 10 % en peso, 0,011 mmol) en ácido acético (1,8 ml) y THF (1,8 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 7. El producto en bruto se purificó inicialmente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo:Etanol.

15 EMBR (m/z): 541 (M+1)+

20 Intermedio 95.

1-{3-[(Trans-4-hidroxiciclohexil)metil]fenil}ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

Obtenido en forma de aceite viscoso de color parduzco (97 mg, 99 %) a partir de 1-{3-[(trans-4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexil)metil]fenil}ciclohexano carboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 94, 106 mg, 0,20 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (216 µl de una solución 1 M en THF, 0,22 mmol) en THF (3 ml) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 81. El compuesto se usó sin ninguna purificación adicional.

25 EMBR (m/z): 427 (M+1)+

30 Intermedio 96.

1-{3-[(Trans-4-{[(2-cloro-4-formil-5-metoxifenoxi)acetil]oxi}ciclohexil)metil]fenil}ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

A una solución de 1-{3-[(trans-4-hidroxiciclohexil)metil]fenil}ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 95, 95 mg, 0,22 mmol) en cloroformo (3 ml) se le añadieron secuencialmente DIEA (120 µl, 0,69 mmol) y HATU (135 mg, 0,36 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 20 min. Después, se añadió ácido (2-cloro-4-formil-5-metoxifenoxi)acético (Intermedio 32, 55 mg, 0,22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Se añadieron cloroformo y agua a la mezcla (15 ml cada uno) y se añadió solución acuosa de bicarbonato de sodio al 4 % y se mantuvo la agitación durante una hora adicional. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con cloroformo (15 ml, 2 veces). La fase orgánica resultante se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (147 mg, 91 %) en forma de una espuma de color amarillento. No se realizó ninguna purificación adicional en esta etapa.

35 EMBR (m/z): 653 (M+1)+

Intermedio 97.

50 **1-(3-{[Trans-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-metoxifenoxi]acetil]oxi}ciclohexil]metil}fenil}ciclohexano carboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Obtenido en forma de un aceite de color amarillo pálido (80 mg, 41 %) a partir de 1-{3-[(trans-4-{[(2-cloro-4-formil-5-metoxifenoxi)acetil]oxi}ciclohexil)metil]fenil}ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 96, 145 mg, 0,22 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931, 67 mg, 0,20 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (170 mg, 0,80 mmol), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 15. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo/Etanol.

55 EMBR (m/z): 971 (M+1)+; 486 (M/2+1)+

Ejemplo 14.

65 **1-(3-{[4-{[(2-Cloro-4-{[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil]-5-metoxifenoxi]acetil]oxi}ciclohexil]metil}fenil}ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo [2.2.2]oct-3-ilo**

Obtenido en forma de una espuma de color beige pálido (43 mg en forma de una sal de dihidrofluoruro, 50 %) a partir de 1-(3-{{trans-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-metoxifenoxi}acetil}oxi)ciclohexil}metil}fenil}ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 97, 80 mg, 0,082 mmol) y trihidrofluoruro de trietilamina (40 µl, 0,24 mmol), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Ejemplo 1. No se realizó ninguna purificación para este ejemplo.

EMBR (m/z): 857 (M+1)+; 429 (M/2+1)+

RMN 1H (300 MHz, dmsO) δ 10,6-10,2 (s a, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,41-6,87 (cs, 7H), 6,75 (s, 1H), 6,54 (d, 1H), 5,12 (dd, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,75-4,66 (m, 1H), 3,78-3,72 (cs, 6H), 3,15-3,05 (m, 1H), 2,77-2,60 (cs, 5H), 2,40-2,24 (cs, 4H), 1,80-0,94 (cs, 23H)

Intermedio 98.

6-(Hidroximetil)nicotinato de metilo

A una solución de 6-(acetoximetil)nicotinato de metilo (preparado de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en Dalton et al. *J. Heterocyclic. Chem.* 1995, 32, 665; 4,0 g, 19,2 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió, en atmósfera inerte, una solución de ácido clorhídrico en metanol (20 ml de una solución 1,25 M en metanol) y la agitación se mantuvo durante 2 días. El disolvente orgánico se retiró y se añadió solución acuosa de bicarbonato de sodio al 4 % hasta que se alcanzó un pH = 8. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml, 3 veces) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron para producir el compuesto del título (2,83 g de una pureza del 90 %, 80 %) en forma de un sólido de color pardo.

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

Intermedio 99.

6-{{terc-Butil(dimetil)silil}oxi}metil}nicotinato de metilo

Obtenido en forma de un sólido de color beige pálido (1,66 g de una pureza del 85 %, 93 %) a partir de 6-(hidroximetil)nicotinato de metilo (Intermedio 98, 1,0 g, 5,98 mmol), cloruro de terc-butildimetilsililo (1,12 g, 16,45 mmol) e imidazol (1,62 g, 10,75 mmol) en DMF (32 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 79, usando acetato de etilo para la etapa de extracción.

EMBR (m/z): 282 (M+1)+

Intermedio 100.

Ácido 6-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}metil}nicotínico

Obtenido en forma de una espuma de color blanco (118 mg, 66 %) a partir de 6-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}metil}nicotinato de metilo (Intermedio 99, 208 mg, 0,74 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (29 mg, 0,69 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 89. No se realizó ninguna purificación adicional en este caso.

EMBR (m/z): 266 (M-1)-

Intermedio 101.

6-{{terc-Butil(dimetil)silil}oxi}metil}nicotinato de 3-[3-(1-{{(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo}iloxi}carbonil}ciclohexil}fenil]propilo

Obtenido en forma de un aceite incoloro (71 mg, 47 %) a partir de ácido 6-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}metil}nicotínico (Intermedio 100, 65 mg, 0,24 mmol), 1-[3-(3-hidroxi)propil}fenil}ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 73, 97 mg, 0,26 mmol), DIEA (171 µl, 0,98 mmol) y HATU (148 mg, 0,39 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 96. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo/Metanol de 50/1 a 25/1.

EMBR (m/z): 622 (M+1)+

Intermedio 102.

6-(Hidroximetil)nicotinato de 3-[3-(1-{{(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo}iloxi}carbonil}ciclohexil}fenil]propilo

Obtenido en forma de un aceite incoloro (43 mg, 72 %) a partir de 6-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}metil}nicotinato de 3-[3-(1-{{(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo}iloxi}carbonil}ciclohexil}fenil]propilo (Intermedio 101, 10 mg, 0,11 mmol) y complejo de trihidrofluoruro de trietilamina (69 µl, 0,42 mmol) en THF (2 ml) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 13. El compuesto se usó sin ninguna purificación adicional.

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

Intermedio 103.

6-Formilnicotinato de 3-[3-(1-[[[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi]carbonil]ciclohexil]fenil]propilo

Obtenido en forma de un aceite incoloro (33 mg de una pureza del 80 %, 62 %) a partir de 6-(hidroximetil)nicotinato de 3-[3-(1-[[[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi]carbonil]ciclohexil]fenil]propilo (Intermedio 102, 43 mg, 0,085 mmol) y reactivo peryodinano de Dess-Martin (42 mg, 0,10 mmol) en cloroformo (0,9 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 14. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo/Metanol de 50/1 a 15/1.

EMBR (m/z): 506 (M+1)+; 538 (M de dimetilacetil+1)+

Intermedio 104.**6-([[(2R)-2-[[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]metil)nicotinato de 3-[3-(1-[[[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi]carbonil]ciclohexil]fenil]propilo**

Obtenido en forma de un aceite de color amarillo pálido (52 mg, 71 %) de 6-formilnicotinato de 3-[3-(1-[[[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi]carbonil]ciclohexil]fenil]propilo (Intermedio 103, 53 mg de una pureza del 80 %, 0,84 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[*terc*-butil(dimetil)-silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931, 67 mg, 0,20 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (33 mg, 0,084 mmol), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 15. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo/Metanol de 50/1 a 4/1.

EMBR (m/z): 824 (M+1)+

Ejemplo 15.**6-([[(2R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]metil)nicotinato de 3-[3-(1-[[[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi]carbonil]ciclohexil]fenil]propilo**

Obtenido en forma de una espuma de color beige pálido (43 mg en forma de una sal de dihidrofluoruro, 50 %) a partir de 6-([[(2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]metil)nicotinato de 3-[3-(1-[[[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi]carbonil]ciclohexil]fenil]propilo (Intermedio 104, 51 mg, 0,062 mmol) y trihidrofluoruro de trietilamina (50 µl, 0,31 mmol), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Ejemplo 1. No se realizó ninguna purificación para este ejemplo.

EMBR (m/z): 110 (M+1)+

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,15-1,45 (m, 7H), 1,45-1,70 (m, 6H), 1,82 (m, 1H), 1,95-2,10 (m, 2H), 2,25-2,45 (m, 3H), 2,55-2,80 (m, 5H), 2,85-2,95 (m, 1H), 3,05-3,15 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 4,26 (t, 2H), 4,70 (m, 1H), 5,13 (m, 1H), 6,47-6,51 (d, J = 10 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,13-7,30 (m, 4H), 7,57 (d, 1H), 8,15-8,19 (d, J = 10 Hz, 1H), 8,17-8,20 (m, 1H), 8,98 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 10,4 (s ancho, 1H).

Intermedio 105.**4-(2-[[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi]etil)piperidina**

A una solución de 2-(piperidin-4-il)etanol (200 mg, 1,55 mmol) en diclorometano (0,7 ml) se le añadió imidazol (143 mg, 2,10 mmol) y una solución de cloruro de *terc*-butildimetilsililo (267 mg, 1,77 mmol) en diclorometano (1,2 ml) y la reacción se agitó a t.a. durante 18 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano adicional (20 ml) y la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de carbonato de potasio. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml, 2 veces) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El aceite obtenido se trató con hexano y se sometió a ultrasonidos apareciendo un precipitado de color blanco. El hexano se decantó y el sólido se trató con hexano adicional y la fase orgánica se decantó nuevamente. El sólido de color blanco restante se secó a presión reducida para proporcionar 300 mg (97 %) del compuesto del título.

EMBR (m/z): 244 (M+1)+

Intermedio 106.**1-(3-{4-[4-(2-[[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi]etil)piperidin-1-il]-4-oxobutil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Obtenido en forma de un aceite incoloro (209 mg de una pureza del 62 %, 67 %) a partir de ácido 4-[3-(1-[[[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi]carbonil]ciclohexil]fenil]butanoico (Intermedio 11, 160 mg de la sal de TFA, 0,31 mmol), 4-(2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)piperidina (Intermedio 105, 87 mg, 0,36 mmol), DIEA (300 µl, 1,72 mmol) y HATU (160 mg, 0,42 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 96. El producto en bruto se usó sin ninguna purificación adicional.

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

Intermedio 107.**1-(3-{4-[4-(2-Hidroxietil)]piperidin-1-il]-4-oxobutil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Obtenido en forma de un aceite incoloro (87 mg, 47 %) a partir de 1-(3-{4-[4-(2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)piperidin-1-il]-4-oxobutil}fenil)ciclohexano carboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 106, 209 mg, 0,33 mmol) y complejo de trihidrofluoruro de trietilamina (204 μ l, 1,25 mmol) en THF (6 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 13. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo/Metanol.

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

Intermedio 108.**1-(3-{4-Oxo-4-[4-(2-oxoetil)piperidin-1-il]butil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Obtenido en forma de un aceite de color amarillo (91,5 mg de una pureza del 84 %, 93 %) a partir de 1-(3-{4-[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]-4-oxobutil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 107, 83 mg, 0,16 mmol) y reactivo peryodinano de Dess-Martin (99 mg, 0,23 mmol) en cloroformo (4 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 14. No se realizó ninguna purificación adicional en este compuesto.

EMBR (m/z): 510 (M+1)+

Intermedio 109.**1-(3-{4-[4-(2-[[2R]-2-[[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}etil)piperidin-1-il]-4-oxobutil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Obtenido en forma de un aceite de color amarillo pálido (65 mg de una pureza del 80 %, 53 %) a partir de 1-(3-{4-oxo-4-[4-(2-oxoetil)piperidin-1-il]butil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 108, 87 mg de una pureza del 84 %, 0,14 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[*terc*-butil(dimetil)-silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931, 47 mg, 0,12 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (107 mg, 0,50 mmol), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 15. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo/Metanol de 50/1 a 4/1.

EMBR (m/z): 828 (M+1)+

Ejemplo 16.**1-(3-{4-[4-(2-[[2R]-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}etil)piperidin-1-il]-4-oxobutil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Obtenido en forma de una espuma de color beige pálido (27 mg en forma de una sal de dihidrofluoruro, 52 %) a partir de 1-(3-{4-[4-(2-[[2R]-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}etil)piperidin-1-il]-4-oxobutil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 109, 65 mg de una pureza del 80 %, 0,062 mmol) y trihidrofluoruro de trietilamina (65 μ l, 0,40 mmol), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Ejemplo 1. No se realizó ninguna purificación para este ejemplo.

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

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 0,80-1,05 (m, 2H), 1,15-1,30 (m, 2H), 1,30-1,50 (m, 6H), 1,50-1,77 (m, 8H), 1,77-1,82 (m, 1H), 2,22-2,30 (m, 2H), 2,30-2,46 (m, 4H), 2,55-2,70 (m, 4H), 2,70-2,95 (m, 5H), 2,97-3,10 (m, 2H), 3,70-3,80 (m, 2H), 4,33-4,38 (d ancho, 1H), 4,67 (m, 1H), 5,18 (m, 1H), 6,53 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,91-6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,08-7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,15-7,30 (m, 3H), 8,19 (d, J = 9,9 Hz, 1H).

Intermedio 110.**Ácido 5-(metilamino)pentanoico**

Se disolvió 1-metilpiperidin-2-ona (3,88 g, 34,3 mmol) en una solución acuosa de ácido clorhídrico (19 ml de una solución 5 N en agua) y la mezcla se agitó a 130 °C durante una noche y 3 horas adicionales a 150 °C. El agua se evaporó hasta que se obtuvo un sólido húmedo de color blanco. Se añadió dioxano (20 ml) a la mezcla y se evaporó hasta sequedad (esta operación se realizó tres veces más) y el precipitado de color blanco se lavó con dietil éter (30 ml), se filtró y se secó a 30 °C al vacío. Se obtuvo el compuesto del título (5,08 g en forma de una sal de clorhidrato, 88 %) en forma de un sólido de color blanco.

EMBR (m/z): 132 (M+1)+

Intermedio 111.**Ácido 5-[(*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino]pentanoico**

5 Se disolvió ácido 5-(metilamino)pentanoico (Intermedio 110, 3,76 g de su clorhidrato sal, 22,4 mmol) en una mezcla de dioxano (40 ml) y agua (20 ml). A esta solución, se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (45 ml de una solución 1 N, 45 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C antes de añadir carbonato de di-*tert*-butilo (5,4 g, 24,7 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante una noche. El disolvente orgánico se retiró mediante evaporación rotativa y la fase acuosa restante se acidificó con una solución acuosa de ácido cítrico al 5 % hasta pH = 5. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml, 2 veces) y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El aceite incoloro resultante se trató con pentano y se enfrió a -50 °C para obtener un precipitado de color blanco. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con pentano frío adicional para proporcionar el compuesto del título (4,4 g, 81 %).

10 EMBR (m/z): 230 (M+HCOO⁻)-

15

Intermedio 112.**(5-[[4-(Hidroximetil)fenil]amino]-5-oxopentil)metilcarbamato de *tert*-butilo**

20 A una solución de ácido 5-[(*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino]pentanoico (Intermedio 111, 1,0 g, 4,32 mmol) en DMF (19,5 ml) se le añadieron DIEA (2,30 ml, 13,2 mmol) y HATU (2,10 g, 5,52 mmol) y la mezcla se calentó a t.a. durante 1 en atmósfera inerte. Se añadió (4-aminofenil)metanol (0,59 g, 4,79 mmol) y la mezcla se agitó durante dos horas adicionales. Las mezclas de reacción se vertieron sobre agua (225 ml) y la fase acuosa se extrajo con dietil éter (150 ml, 3 veces) y acetato de etilo (150 ml, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml, 2 veces), salmuera (100 ml), se secaron y se decoloraron con carbón activo. La mezcla se filtró y el disolvente se concentró mediante evaporación rotativa. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillento (1,48 g de una pureza del 90 %, 92 %). Este compuesto se usó tal cual sin ninguna purificación adicional.

25 EMBR (m/z): 337 (M+1)⁺

Intermedio 113.**{5-[[4-Formilfenil]amino]-5-oxopentil}metilcarbamato de *tert*-butilo**

35 Obtenido en forma de un aceite de color amarillo (257 mg, 82 %) a partir de (5-[[4-(hidroximetil)fenil]amino]-5-oxopentil)metilcarbamato de *tert*-butilo (Intermedio 112, 300 mg, 0,89 mmol) y reactivo peryodinano de Dess-Martin (455 mg, 1,07 mmol) en diclorometano (10 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 14. No se realizó ninguna purificación adicional en este compuesto.

EMBR (m/z): 335 (M+1)⁺

Intermedio 114.**N-(4-Formilfenil)-5-(metilamino)pentanamida**

45 A una solución de {5-[[4-formilfenil]amino]-5-oxopentil}metilcarbamato de *tert*-butilo (Intermedio 113, 256 mg, 0,77 mmol) en THF (4 ml) se le añadió, a 0 °C y en atmósfera de argón, una solución de ácido clorhídrico (0,96 ml de una solución 4 M en dioxano, 3,84 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta t.a. y se agitó durante 40 horas y por último se calentó durante 5 horas adicionales para dejar que se completase la reacción. Se evaporaron los compuestos volátiles y se realizaron dos coevaporaciones con dietil éter. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (260 mg de la sal de clorhidrato con una pureza del 80 %, 99 %). El compuesto se usó sin ninguna purificación adicional.

50 EMBR (m/z): 235 (M+1)⁺

Intermedio 115.**1-(3-{4-[[5-[[4-Formilfenil]amino]-5-oxopentil](metil)amino]-4-oxobutil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

60 Obtenido en forma de una espuma incolora (104 mg, 29 %) a partir de ácido 4-[3-(1-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo]oxi)carbonil]ciclohexil]fenil]butanoico (Intermedio 11, 303 mg de su sal de TFA, 0,59 mmol), N-(4-formilfenil)-5-(metilamino)pentanamida (Intermedio 114, 264 mg en forma de su sal de clorhidrato, 0,97 mmol), DIEA (530 µl, 3,03 mmol) y HATU (375 mg, 0,99 mmol) en cloroformo (19,5 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 96. El producto en bruto se usó sin ninguna purificación adicional.

EMBR (m/z): 617 (M+1)⁺

Intermedio 116.

1-(3-{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}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

5 Obtenido en forma de un aceite de color amarillo pálido (147 mg, 78 %) a partir de 1-(3-{4-[(5-{[4-formilfenil]amino}-5-oxopentil)(metil)amino]-4-oxobutil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 115, 100 mg, 0,16 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-{*terc*-butil(dimetil)-silil]oxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931, 65 mg, 0,16 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (105 mg, 0,50 mmol), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 15. No se usó ninguna purificación en esta etapa.
10 EMBR (m/z): 935 (M+1)+; 468 (M/2+1)+

Ejemplo 17.

1-(3-{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}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

Obtenido en forma de una espuma de color beige pálido (70 mg de una pureza del 88 % como sal de dihidrofluoruro, 46 %) a partir de 1-(3-{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}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 116, 146 mg, 0,16 mmol) y trihidrofluoruro de trietilamina (77 µl, 0,47 mmol), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Ejemplo 1. No se realizó ninguna purificación para este ejemplo.
20 EMBR (m/z): 818 (M+1)+; 409 (M/2+1)+

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,12-1,30 (m, 4H), 1,30-1,68 (m, 12H), 1,68-1,75 (m, 2H), 1,75-1,82 (m, 2H), 2,20-2,40 (m, 6H), 2,40-2,45 (m, 1H), 2,55-2,70 (m, 5H), 2,78-2,87 (dos singuletes, 3H), 2,90-3,10 (m, 3H), 3,30 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 4,67 (m, 1H), 5,08 (m, 1H), 6,46 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,04-7,07 (m, 1H), 7,10-7,30 (m, 5H), 7,52 (m, 2H), 8,09 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 9,86 (d ancho, 1H), 10,35 (s ancho, 1H).

30 Intermedio 117.

1-(3-Bromofenil)ciclohexanocarboxilato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilmetilo

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (169 mg, 57 %) a partir de ácido 1-(3-bromofenil)ciclohexanocarboxílico (Intermedio 2, 200 mg, 0,71 mmol), cloruro de tionilo (2,50 ml, 34,5 mmol), azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilmetanol (100 mg, 0,71 mmol) y butil-litio (0,57 ml de una solución 1,6 M en hexanos, 0,91 mmol), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 3. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo/Metanol de 50/1 a 4/1.

40 EMBR (m/z): 406/408 (M+1)+

Intermedio 118.

1-{3-[(1E)-4-*terc*-Butoxi-4-oxobut-1-en-1-il]fenil}ciclohexanocarboxilato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilmetilo

45 Obtenido en forma de un aceite de color rojizo (161 mg, 84 %) a partir de 1-(3-bromofenil)ciclohexanocarboxilato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilmetilo (Intermedio 117, 160 mg, 0,39 mmol), but-3-enoato de *terc*-butilo (67 µl, 0,41 mmol), tri-orto-tolilfosfina (120 mg, 0,39 mmol), DIEA (124 µl, 0,71 mmol) y acetato de paladio (53 mg, 0,24 mmol) en acetonitrilo (1,4 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 6. La purificación del residuo en bruto se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de eluyentes Hexano:Cloroformo:Metanol.

50 EMBR (m/z): 468 (M+1)+

Intermedio 119.

1-[3-(4-*terc*-Butoxi-4-oxobutil)fenil]ciclohexanocarboxilato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilmetilo

55 Obtenido en forma de una espuma de color parduzco (150 mg de una sal de acetato de una pureza del 92 %, 76 %) a partir de 1-{3-[(1E)-4-*terc*-butoxi-4-oxobut-1-en-1-il]fenil}ciclohexanocarboxilato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilmetilo (Intermedio 118, 160 mg, 0,34 mmol) y paladio sobre carbono (43 mg de un 10 % en peso, 0,034 mmol) en ácido acético (3,5 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 7. El producto en bruto se usó sin ninguna purificación adicional.

60 EMBR (m/z): 470 (M+1)+

65 Intermedio 120.

Ácido 4-(3-{1-[(1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilmetoxi)carbonil]ciclohexil}fenil)butanoico

Obtenido en forma de un aceite de color pardo oscuro (163 mg de la sal de TFA, 100 %) a partir de 1-[3-(4-*tert*-butoxi-4-oxobutil)fenil]ciclohexano carboxilato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilmetilo (Intermedio 119, 145 mg, 0,27 mmol) y ácido trifluoroacético (211 µl, 2,74 mmol) en cloroformo (1,5 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 11. El producto en bruto se usó sin ninguna purificación adicional.
EMBR (m/z): 414 (M+1)+

Intermedio 121.**1-[3-(4-{[4-({*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi)metil]-2-cloro-5-metoxifenil}amino)-4-oxobutil]fenil]ciclohexano carboxilato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilmetilo**

Obtenido en forma de un aceite de color amarillento (83 mg, 44 %) a partir de ácido 4-(3-{1-[(1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilmetoxi)carbonil]ciclohexil}fenil)butanoico (Intermedio 120, 140 mg de la sal de TFA, 0,26 mmol), 4-({*tert*-butildimetilsililoxi)metil]-2-cloro-5-metoxianilina (preparada de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la patente WO201114180 para la síntesis del Intermedio 39, 92 mg, 0,30 mmol), DIEA (208 µl, 1,19 mmol) y HATU (131 mg, 0,34 mmol) en cloroformo (2 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 12. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo/Metanol de 50/1 a 15/1.
EMBR (m/z): 698 (M+1)+

Intermedio 122.**1-[3-(4-{[2-Cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil]amino}-4-oxobutil]fenil]ciclohexanocarboxilato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilmetilo**

Obtenido en forma de un aceite de color amarillento (68 mg, 96 %) a partir de 1-[3-(4-({*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-2-cloro-5-metoxifenil]amino}-4-oxobutil]fenil]ciclohexanocarboxilato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilmetilo (Intermedio 121, 82 mg, 0,12 mmol) y complejo trihidrofluoruro de trietilamina (77 µl, 0,47 mmol) en THF (2 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 13. El producto en bruto se usó sin ninguna purificación adicional.
EMBR (m/z): 584 (M+1)+

Intermedio 123.**1-(3-{4-[(2-Cloro-4-formil-5-metoxifenil)amino]-4-oxobutil]fenil}ciclohexanocarboxilato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilmetilo**

Obtenido en forma de un aceite de color amarillo pálido (59 mg de una pureza del 80 %, 73 %) a partir de 1-[3-(4-[(2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil]amino)-4-oxobutil]fenil]ciclohexanocarboxilato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilmetilo (Intermedio 122, 65 mg, 0,11 mmol) y reactivo peryodinano de Dess-Martin (59 mg, 1,25 mmol) en cloroformo (1,5 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 14. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo/Metanol de 50/1 a 4/1.
EMBR (m/z): 582 (M+1)+

Intermedio 124.**1-[3-(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]fenil]ciclohexano-carboxilato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilmetilo**

Obtenido en forma de un aceite de color amarillo pálido (19 mg, 26 %) a partir de 1-(3-{4-[(2-cloro-4-formil-5-metoxifenil)amino]-4-oxobutil]fenil}ciclohexano carboxilato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilmetilo (Intermedio 123, 58 mg, 0,10 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-({*tert*-butil(dimetil)-silil]oxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931, 32 mg, 0,081 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (64 mg, 0,30 mmol), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 15. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo/Metanol de 50/1 a 4/1.
EMBR (m/z): 900 (M+1)+

Ejemplo 18.**1-[3-(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]fenil]ciclohexanocarboxilato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilmetilo**

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (10 mg en forma de una sal de dihidrofluoruro, 55 %) a partir de 1-[3-

(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]fenil]ciclohexanocarboxilato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilmetilo (Intermedio 124, 19 mg, 0,021 mmol) y trihidrofluoruro de trietilamina (17 µl, 0,10 mmol), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Ejemplo 1. No se realizó ninguna purificación para este ejemplo.

5 EMBR (m/z): 786 (M+1)+

Intermedio 125.

10 **1-(3-{{(1E)-3-[[*tert*-Butoxicarbonil]amino]prop-1-en-1-il}fenil]ciclohexano-carboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Obtenido en forma de un aceite de color parduzco (3,1 g, 78 %) a partir de ácido 1-(3-bromofenil)ciclohexanocarboxílico (Intermedio 2, 3,0 g, 7,65 mmol), carbamato de *tert*-butilalilo (1,26 g, 8,01 mmol) tri-orto-tolilfosfina (2,32 g, 7,62 mmol), DIEA (2,40 ml, 13,7 mmol) y acetato de paladio (1,03 g, 4,60 mmol), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 6. La purificación del residuo en bruto se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando como gradiente una mezcla de eluyentes Cloroformo:Metanol del 0 al 20 % de metanol.

15 EMBR (m/z): 469 (M+1)+

20 Intermedio 126.

1-(3-{{3-[[*tert*-Butoxicarbonil]amino]propil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

Obtenido en forma de un aceite incoloro (2,0 g, sal de acetato, 68 %) a partir de 1-(3-{{(1E)-3-[[*tert*-butoxicarbonil]amino]prop-1-en-1-il}fenil]ciclohexano carboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 125, 3,1 g, 6,62 mmol) y paladio sobre carbono (740 mg de un 10 % en peso, 0,66 mmol) en acético ácido (8 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 7. La purificación del residuo en bruto se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando como gradiente una mezcla de eluyentes Cloroformo:Metanol del 0 al 20 % de metanol.

30 EMBR (m/z): 471 (M+1)+

Intermedio 127.

35 **1-[[3-{{3-Sminopropil]fenil]ciclohexano carboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Obtenido en forma de un aceite de color naranja (1,19 g, 99 %) a partir de 1-(3-{{3-[[*tert*-butoxicarbonil]amino]propil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 126, 1,76 g, 3,74 mmol) y ácido clorhídrico (8,8 ml de una solución 4 M en dioxano, 35,2 mmol) en cloroformo (15 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 24.

40 EMBR (m/z): 371 (M+1)+

Intermedio 128.

45 **1-[[3-{{3-[[2-Cloro-4-formil-5-metoxifenoxi]acetil]amino]propil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Obtenido en forma de un aceite de color amarillento (180 mg, 53 %) a partir de 1-[[3-{{3-aminopropil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 127, 250 mg, 0,67 mmol), ácido (2-cloro-4-formil-5-metoxifenoxi)acético (Intermedio 32, 137 mg, 0,56 mmol), DIEA (400 µl, 2,3 mmol) y HATU (256 mg, 0,67 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 12. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo/Metanol.

50 EMBR (m/z): 596 (M+1)+

55 Intermedio 129.

1-[[3-{{3-[[4-[[[(2R)-2-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]metil]-2-cloro-5-metoxifenoxi]acetil]amino]propil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

Obtenido en forma de un aceite de color amarillo pálido (157 mg, 57 %) a partir de 1-[[3-{{3-[[2-cloro-4-formil-5-metoxifenoxi]acetil]amino]propil]fenil]ciclohexano carboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 128, 177 mg, 0,29 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[*tert*-butil(dimetil)-silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (preparada de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931, 117 mg, 0,29 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (237 mg, 1,12 mmol) en una mezcla de metanol:THF (2 ml:1 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 15. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Hexano/Acetato de etilo/Metanol.

65

EMBR (m/z): 915 (M+1)+

Ejemplo 19.

5 1-{3-[3-({[2-Cloro-4-({(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-5-metoxifenoxi]acetil]amino}propil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

Obtenido en forma de un sólido de color beige pálido (99 mg en forma de una sal de dihidrofluoruro, 70 %) a partir de 1-{3-[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]amino}propil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 129, 154 mg, 0,17 mmol) y trihidrofluoruro de trietilamina (148 µl, 0,91 mmol), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Ejemplo 1. No se realizó ninguna purificación para este ejemplo.

EMBR (m/z): 801 (M+1)+

15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,10-1,30 (m, 3H), 1,30-1,50 (m, 4H), 1,50-1,75 (m, 8H), 1,75-1,82 (m, 1H), 2,20-2,45 (m, 4H), 2,55-2,75 (m, 6H), 2,95-3,10 (m, 1H), 3,10-3,20 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,61 (s, 2H), 4,62-4,70 (m, 1H), 5,0-5,05 (m, 1H), 6,46 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,88-6,90 (d, 1H), 7,02-7,05 (d, 1H), 7,05-7,06 (d, 1H), 7,16-7,27 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 7,97 (t, 1H), 8,11 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 10,37 (s ancho, 1H).

20 Intermedio 130.

1-(3-{3-[(2-Cloro-4-formil-5-metoxibenzoil)amino]propil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

Obtenido en forma de un aceite viscoso (264 mg, 83 %) a partir de 1-[3-(3-aminopropil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 127, 203 mg, 0,55 mmol), ácido 2-cloro-4-formil-5-metoxibenzoico (Intermedio 89, 125 mg, 0,58 mmol), DIEA (164 µl, 0,94 mmol) y HATU (344 mg, 0,90 mmol) en DMF (6,5 ml) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 33. La purificación del producto en bruto se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo/Metanol.

EMBR (m/z): 567 (M+1)+

30 Intermedio 131.

35 1-[3-(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]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

Obtenido en forma de un aceite de color amarillo pálido (246 mg, 58 %) a partir de 1-(3-[3-[(2-cloro-4-formil-5-metoxibenzoil)amino]propil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 130, 261 mg, 0,46 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[*terc*-butil(dimetil)-silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (preparada de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931, 181 mg, 0,46 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (368 mg, 1,74 mmol) en una mezcla de metanol:THF (3 ml:1,5 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 15. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Hexano/Acetato de etilo/Metanol.

EMBR (m/z): 885 (M+1)+

45 Ejemplo 20.

50 1-[3-(3-[[2-Cloro-4-({(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-5-metoxibenzoil]amino}propil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (175 mg en forma de una sal de dihidrofluoruro, 79 %) a partir de 1-[3-(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]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 131, 243 mg, 0,27 mmol) y trihidrofluoruro de trietilamina (236 µl, 1,45 mmol), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Ejemplo 1. No se realizó ninguna purificación para este ejemplo.

EMBR (m/z): 771 (M+1)+

55 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ: 1,15-1,32 (m, 2H), 1,32-1,52 (m, 4H), 1,52-1,70 (m, 4H), 1,70-1,83 (m, 2H), 2,25-2,40 (m, 2H), 2,40-2,46 (m, 1H), 2,55-2,75 (m, 6H), 3,0-3,10 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,67 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 6,49 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,10-7,13 (m, 1H), 7,19-7,30 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 8,15 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 8,42 (t, 1H), 10,4 (s ancho, 1H).

60 Intermedio 132.

6-[Tetrahidro-2H-piran-2-iloxi]metil]nicotinato de metilo

65 A una solución de 6-(hidroximetil)nicotinato de metilo (Intermedio 98, 505 mg, 3,02 mmol) en una mezcla de diclorometano (20 ml) y THF (10 ml) se le añadieron, en atmósfera de argón, 3,4-dihidro-2H-pirano (640 µl, 7,0 mmol)

y p-toluenosulfonato de piridinio (170 mg, 0,68 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Hexano/Acetato de etilo. Se obtuvo el compuesto del título (600 mg, 79 %) en forma de un sólido de color amarillo.

5 EMBR (m/z): 251 (M+1)+

Intermedio 133.

Ácido 6-[(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil]nicotínico

10 Obtenido en forma de un sólido de color blanco (355 mg en forma del carboxilato de litio, 99 %) a partir de 6-[(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil]nicotinato de metilo (Intermedio 132, 350 mg, 1,39 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (60 mg, 1,43 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 89. No se realizó ninguna purificación adicional en este caso.

15 EMBR (m/z): 236 (M-1)-

Intermedio 134.

1-(3-{4-[(6-[(Tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil]piridin-3-il)carbonil]amino}butil)fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

20 Obtenido en forma de un aceite viscoso (626 mg, 72 %) a partir de 1-[3-(4-aminobutil)fenil]ciclohexano carboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 65, 702 mg, 1,82 mmol), ácido 6-[(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil]nicotínico (Intermedio 133, 270 mg del carboxilato de litio, 1,11 mmol), DIEA (775 µH 4,44 mmol) y HATU (675 mg, 1,77 mmol) en cloroformo (14 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 33. La purificación del producto en bruto se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo/Cloroformo:Metanol: Amoníaco (32 %) (40:8:1).

EMBR (m/z): 605 (M+1)+

30 Intermedio 135.

1-{3-[4-[(6-(Hidroximetil)piridin-3-il)carbonil]amino]butil]fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

35 A una solución de 1-(3-{4-[(6-[(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil]piridin-3-il)carbonil]amino}butil]fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 134, 626 mg, 1,04 mmol) en THF (1,4 ml) se le añadió ácido clorhídrico (3,1 ml de una solución 1 M en agua, 3,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, se añadió gota a gota solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio hasta pH neutro y después se añadió acetato de etilo. Las fases se separaron y la capa orgánica

40 se lavó con solución de bicarbonato de sodio adicional y salmuera. El aceite de color amarillo se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo/Cloroformo:Metanol: Amoníaco (32 %) (40:8:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (412 mg, 77 %)

EMBR (m/z): 521 (M+1)+

45 Intermedio 136.

1-[3-(4-[(6-Formilpiridina-3-il)carbonil]amino)butil]fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

50 Obtenido en forma de un aceite de color amarillo pálido (269 mg, 63 %) a partir de 1-[3-(4-[(6-(hidroximetil)piridin-3-il)carbonil]amino)butil]fenil)ciclohexano carboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 135, 406 mg, 0,78 mmol) y reactivo peryodinano de Dess-Martin (381 mg, 0,90 mmol) en cloroformo (9 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 14. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo/Metanol.

55 EMBR (m/z): 519 (M+1)+

Intermedio 137.

1-{3-[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]carbonil]amino}butil]fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

60 Obtenido en forma de un aceite de color amarillo pálido (322 mg, 74 %) a partir de 1-[3-(4-[(6-formilpiridin-3-il)carbonil]amino)butil]fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 136, 263 mg, 0,51 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (preparada de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931, 200 mg, 0,50 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio

65

(323 mg, 1,52 mmol) en una mezcla de metanol:THF (4 ml:2 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 15. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo/Cloroformo:Metanol:Amoniaco (32 %) (40:8:1).

EMBR (m/z): 837 (M+1)+

5

Ejemplo 21.

1-[3-[4-([6-([[(2R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]piridin-3-il]carbonil]amino)butil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

10

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (218 mg en forma de una sal de dihidrofluoruro, 73 %) a partir de 1-[3-[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]carbonil]amino)butil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 137, 316 mg, 0,38 mmol) y trihidrofluoruro de trietilamina (308 µl, 1,89 mmol), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Ejemplo 1. No se realizó ninguna purificación para este ejemplo.

15

EMBR (m/z): 723 (M+1)+

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,15-1,30 (m, 2H), 1,30-1,75 (m, 15H), 1,75-1,85 (m, 1H), 2,30-2,45 (m, 5H), 2,55-2,79 (m, 6H), 3,03-3,10 (m, 2H), 3,94 (s, 2H), 4,68 (m, 1H), 5,10-5,15 (m, 1H), 6,49 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,07-7,10 (m, 1H), 7,12-7,29 (m, 3H), 7,49 (d, 1H), 8,11-8,13 (m, 1H), 8,16 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,91 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 10,4 (s ancho, 1H)

20

Intermedio 138.

1-[3-(4-Hidroxibut-1-in-1-il)fenil]ciclohexano carboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

25

Obtenido en forma de un aceite de color parduzco (291 mg, 99 %) a partir de 1-(3-bromofenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 3, 300 mg, 0,76 mmol), but-3-in-1-ol (107 mg, 1,52 mmol), yoduro de cobre (30 mg, 0,16 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (89 mg, 0,077 mmol) en diisopropilamina (6 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 72. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo/Cloroformo:Metanol:Amoniaco (32 %) (40:4:0,2).

30

EMBR (m/z): 382 (M+1)+

Intermedio 139.

35

1-[3-(4-Hidroxibutil)fenil]ciclohexano carboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

A una solución de 1-[3-(4-hidroxibut-1-in-1-il)fenil]ciclohexano carboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 138, 327 mg, 0,86 mmol) en etanol (4,5 ml) se le añadieron secuencialmente formiato de amonio (460 mg, 7,29 mmol) e hidróxido de paladio (15 mg, 0,11 mmol), y las mezclas de reacción se calentaron durante una noche a 50 °C. El control de la reacción mostró material de partida restante y se añadieron nuevamente formiato de amonio (300 mg, 4,75 mmol) e hidróxido de paladio (15 mg, 0,11 mmol) a la mezcla de reacción y la agitación se mantuvo durante 24 horas adicionales. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite® y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en cloroformo (30 ml) y la fase orgánica se lavó con una solución saturada de carbonato de potasio (30 ml). La fase acuosa se extrajo con cloroformo (30 ml, 3 veces) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Hexano/Cloroformo/Metanol para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (62 mg, 18 %).

40

45

50

EMBR (m/z): 386 (M+1)+

Intermedio 140.

2-Cloro-4-formil-5-metoxibenzoato iloxi]carbonil]ciclohexil]fenil]butilo

55

de

4-[3-(1-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-

Obtenido en forma de un aceite de color naranja (114 mg de una pureza del 73 %, 89 %) a partir de 1-[3-(4-hidroxibutil)fenil]ciclohexano carboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 139, 62 mg, 0,16 mmol), ácido 2-cloro-4-formil-5-metoxibenzoico (Intermedio 89, 40 mg, 0,19 mmol), DIEA (45 µl, 0,26 mmol) y HATU (90 mg, 0,24 mmol) en cloroformo (2 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 96. El producto en bruto obtenido se usó sin ninguna purificación adicional.

60

EMBR (m/z): 583 (M+1)+

Intermedio 141.

65

4-([[(2R)-2-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-cloro-5-

metoxibenzoato de 4-[3-(1-[[3R]-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi]carbonil)ciclohexil]fenil]butilo

Obtenido en forma de una espuma de color amarillo pálido (97 mg de una pureza del 80 %, 60 %) a partir de 2-cloro-4-formil-5-metoxibenzoato de 4-[3-(1-[[3R]-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi]carbonil)ciclohexil]fenil]butilo (Intermedio 140, 114 mg de una pureza del 73 %, 0,14 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[*tert*-butil(dimetil)-sili]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (preparada de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931, 61 mg, 0,15 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (135 mg, 0,64 mmol) en una mezcla de metanol:THF (0,5 ml:1 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 15. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Acetato de etilo/Metanol.

EMBR (m/z): 901 (M+1)+; 451 (M/2+1)+

Ejemplo 22.**2-Cloro-4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-5-metoxibenzoato de 4-[3-(1-[[3R]-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi]carbonil)ciclohexil]fenil]butilo**

Obtenido en forma de un precipitado de color beige (44 mg en forma de una sal de dihidrofluoruro, 65 %) a partir de 4-(((2R)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-2-cloro-5-metoxibenzoato de 4-[3-(1-[[3R]-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi]carbonil)ciclohexil]fenil]butilo (Intermedio 141, 84 mg, 0,093 mmol) y trihidrofluoruro de trietilamina (37 µl, 0,23 mmol), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Ejemplo 1. No se realizó ninguna purificación para este ejemplo.

EMBR (m/z): 787 (M+1)+; 394 (M/2+1)+

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,17-1,32 (m, 2H), 1,32-1,48 (m, 5H), 1,48-1,78 (m, 10H), 1,81 (m, 1H), 2,27-2,47 (m, 4H), 2,55-2,78 (m, 5H), 2,85-3,0 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,29 (s, 2H), 4,70 (m, 1H), 5,07 (m, 1H), 6,48 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,08-7,15 (m, 1H), 7,17-7,25 (m, 2H), 7,25-7,30 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 8,14 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 10,4 (s ancho, 1H).

Intermedio 142.**2-But-3-en-1-il-1-oxoisindolina-5-carboxilato de metilo**

Obtenido en forma de una espuma de color amarillo (366 mg de una pureza del 68 %, 83 %) a partir de 1-oxoisindolina-5-carboxilato de metilo (200 mg, 1,05 mmol), 4-bromobut-1-eno (1,5 ml, 14,8 mmol) e hidruro de sodio (194 mg de una dispersión al 60 % en aceite, 8,08 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 47. No se realizó ninguna purificación sobre el producto en bruto obtenido.

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

Intermedio 143.**2-But-3-en-1-il-5-(hidroximetil)isindolin-1-ona**

Obtenido en forma de una espuma de color amarillo (62 mg, 34 %) a partir de 2-but-3-en-1-il-1-oxoisindolina-5-carboxilato de metilo (Intermedio 142, 366 mg, 1,49 mmol) y borohidruro de litio (2,0 ml de una solución 2 M en THF) en THF (10 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 56. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo/Metanol.

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

Intermedio 144.**2-But-3-en-1-il-1-oxoisindolina-5-carbaldehído**

Obtenido en forma de un sólido de color amarillo (52 mg, 61 %) a partir de 2-but-3-en-1-il-5-(hidroximetil)isindolin-1-ona (Intermedio 143, 86 mg, 0,40 mmol) y dióxido de manganeso (348 mg, 4,0 mmol) en cloroformo (9 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 31. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Hexano/Dietil éter.

Intermedio 145.**1-{3-[(1E)-4-(5-Formil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isindol -2-il)but-1-en-1-il]fenil}ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Obtenido en forma de un aceite incoloro (39 mg, 50 %) a partir de 1-(3-bromofenil)ciclohexano-carboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 3, 60 mg, 0,15 mmol), 2-but-3-en-1-il-1-oxoisindolina-5-carbaldehído (Intermedio 144, 32 mg, 0,15 mmol), tri-orto-tolilfosfina (14 mg, 0,046 mmol), DIEA (35 µl, 0,20 mmol) y acetato de paladio (6 mg, 0,027 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (1 ml) y THF (1 ml), siguiendo el procedimiento experimental

descrito para la síntesis del Intermedio 6. El residuo en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Hexano/Cloroformo/Metanol.

EMBR (m/z): 528 (M+1)+

5 Intermedio 146.

1-(3-((1E)-4-[5-(((2R)-2-[[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]but-1-en-1-il)fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

10 Obtenido en forma de una espuma de color amarillo pálido (51 mg de una pureza del 71 %, 58 %) a partir de 1-((3-((1E)-4-(5-formil-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)but-1-en-1-il)fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 145, 39 mg, 0,074 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (preparada de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931, 32 mg, 0,081 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (109 mg, 0,51 mmol) en una mezcla de metanol:THF (0,5 ml:1 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 15. No se realizó ninguna purificación adicional en esta etapa.

EMBR (m/z): 846 (M+1)+; 424 (M/2+1)+

20 Intermedio 147.

1-(3-{4-[5-(((2R)-2-[[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]butil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

25 Obtenido en forma de una espuma de color amarillo (23 mg, 60 %) a partir de 1-(3-((1E)-4-[5-(((2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]but-1-en-1-il)fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 146, 51 mg, 0,04 mmol) y paladio sobre carbono (10 mg de un 10 % en peso, 0,011 mmol) en ácido acético (0,5 ml) y THF (0,75 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 7. El producto en bruto se purificó inicialmente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo:Metanol como eluyente y adicionalmente mediante cromatografía en columna de fase inversa sobre gel de sílice modificado C18 eluyendo con un gradiente de agua/metanol.

EMBR (m/z): 848 (M+1)+; 425 (M/2+1)+

35 Ejemplo 23.

1-(3-{4-[5-(((2R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]butil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

40 Obtenido en forma de un precipitado de color beige (15 mg en forma de una sal de dihidrofluoruro, 67 %) a partir de 1-(3-{4-[5-(((2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]butil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 147, 23 mg, 0,03 mmol) y trihidrofluoruro de trietilamina (15 µl, 0,09 mmol), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Ejemplo 1. No se realizó ninguna purificación para este ejemplo.

EMBR (m/z): 734 (M+1)+; 367 (M/2+1)+

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,0-1,80 (m, 17H), 1,86 (m, 1H), 2,20-2,90 (m, 11H), 3,99 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,77 (m, 1H), 5,19 (m, 1H), 6,48 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,03-7,15 (m, 1H), 7,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,15-7,31 (m, 3H), 7,45-7,55 (m, 1H), 7,55-7,68 (m, 2H), 8,16 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 10,35 (s ancho, 1H).

50 Intermedio 148.

1-[3-(4-[[2-Cloro-4-formil-5-metoxifenoxi]acetil]amino)butil]fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

55 Obtenido en forma de un aceite de color amarillento (159 mg, 43 %) a partir de 1-[3-(4-aminobutil)fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 65, 308 mg, 0,80 mmol), ácido (2-cloro-4-formil-5-metoxifenoxi)acético (Intermedio 32, 130 mg, 0,53 mmol), DIEA (380 µl, 2,18 mmol) y HATU (243 mg, 0,64 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 12. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo/Metanol.

EMBR (m/z): 611 (M+1)+

Intermedio 149.

65 **1-{3-[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-metoxifenoxi]acetil]amino)butil]fenil)ciclohexano-carboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Obtenido en forma de un aceite viscoso (112 mg, 53 %) a partir de 1-[3-(4-((2-cloro-4-formil-5-metoxifenoxi)acetil)amino)butil)fenil]ciclohexano carboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 148, 155 mg, 0,25 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (preparada de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931, 85 mg, 0,25 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (203 mg, 0,96 mmol) en una mezcla de metanol:THF (2 ml:1 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 15. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Hexano/Acetato de etilo/Metanol.
EMBR (m/z): 929 (M+1)+

Ejemplo 24.

1-{3-[4-({[2-Cloro-4-({[2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-5-metoxifenoxi]acetil}amino)butil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

Obtenido en forma de un precipitado de color beige (68 mg en forma de una sal de dihidrofluoruro, 67 %) a partir de 1-{3-[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-metoxifenoxi]acetil}amino)butil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 149, 110 mg, 0,12 mmol) y trihidrofluoruro de trietilamina (105 µl, 0,64 mmol), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Ejemplo 1. No se realizó ninguna purificación para este ejemplo.

EMBR (m/z): 815 (M+1)+

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,15-1,30 (m, 5H), 1,30-1,75 (m, 12H), 1,75-1,85 (m, 1H), 2,25-2,80 (m, 9H), 3,05-3,10 (m, 2H), 3,15-3,20 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 4,59 (s, 2H), 4,67 (m, 1H), 5,06 (m, 1H), 6,48 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,12-7,26 (m, 4H), 7,30 (s, 1H), 7,90 (t, 1H), 8,12 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 10,30 (s ancho, 1H).

Intermedio 150.

1-(3-{3-[(6-[(Tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil]piridin-3-il)carbonil]amino}propil)fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

Obtenido en forma de un aceite viscoso (789 mg, 96 %) a partir de 1-[3-(3-aminopropil)fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 127, 720 mg, 1,94 mmol), ácido 6-[(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil]nicotínico (Intermedio 133, 355 mg del carboxilato de litio, 1,46 mmol), DIEA (960 µl, 5,50 mmol) y HATU (835 mg, 2,20 mmol) en cloroformo (17 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 33. La purificación del producto en bruto se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Hexano/Cloroformo/Metanol.

EMBR (m/z): 591 (M+1)+

Intermedio 151.

1-{3-[3-({[6-(Hidroximetil)piridin-3-il]carbonil]amino}propil)fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

Obtenido en forma de un aceite viscoso (471 mg, 70 %) a partir de 1-(3-{3-[(6-[(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil]piridin-3-il)carbonil]amino}propil)fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 150, 782 mg, 1,33 mmol) y ácido clorhídrico (4,0 ml de una solución 1 M en agua, 4,0 mmol) en THF (1,8 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 135. La purificación del producto en bruto se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo/Metanol.

EMBR (m/z): 507 (M+1)+

Intermedio 152.

1-[3-(3-({[6-Formilpiridin-3-il]carbonil]amino}propil)fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

Obtenido en forma de un aceite de color amarillo pálido (216 mg, 45 %) a partir de 1-[3-(3-({[6-(hidroximetil)piridin-3-il]carbonil]amino}propil)fenil]ciclohexano carboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 151, 467 mg, 0,92 mmol) y reactivo peryodinano de Dess-Martin (450 mg, 1,06 mmol) en cloroformo (10 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 14. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo/Metanol.

EMBR (m/z): 505 (M+1)+

Intermedio 153.

1-{3-[3-({[6-({[(2R)-2-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-

il)etil]amino}metil]piridin-3-il]carbonil]amino)propil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

Obtenido en forma de un aceite viscoso (322 mg, 90 %) a partir de 1-[3-(3-((6-formilpiridin-3-il)carbonil]amino)propil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 152, 212 mg, 0,42 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-((*tert*-butil(dimetil)-siliil]oxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (preparada de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931, 140 mg, 0,42 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (268 mg, 1,26 mmol) en una mezcla de metanol:THF (3,2 ml:1,6 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 15. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo/Metanol.
EMBR (m/z): 823 (M+1)+

Ejemplo 25.**1-{3-[3-((6-(((2R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]piridin-3-il]carbonil]amino)propil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Obtenido en forma de un sólido de color beige (187 mg en forma de una sal de dihidrofluoruro, 62 %) a partir de 1-{3-[3-((6-(((2R)-2-((*tert*-butil(dimetil)-siliil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]piridin-3-il]carbonil]amino)propil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 153, 318 mg, 0,39 mmol) y trihidrofluoruro de trietilamina (315 µl, 1,93 mmol), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Ejemplo 1. No se realizó ninguna purificación para este ejemplo.
EMBR (m/z): 709 (M+1)+
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,16-1,32 (m, 4H), 1,32-1,50 (m, 4H), 1,50-1,74 (m, 5H), 1,74-1,90 (m, 3H), 2,25-2,45 (m, 4H), 2,60-2,82 (m, 7H), 3,0-3,15 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 4,68 (m, 1H), 5,11 (m, 1H), 6,49 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,11-7,13 (m, 1H), 7,18-7,29 (m, 3H), 7,49 (d, 1H), 8,11 (m, 1H), 8,16 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 8,61 (t, 1H), 8,90 (d, 1H), 10,30 (s ancho, 1H).

Intermedio 154.**But-3-en-1-il(metil)carbamato de *tert*-butilo**

A una solución a 0 °C de but-3-en-1-ilcarbamato de *tert*-butilo (Intermedio 62, 840 mg, 4,9 mmol) en THF (20 ml) se le añadió, en atmósfera inerte, hidruro de sodio (216 mg de una dispersión al 60 % en aceite, 8,99 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de añadir yoduro de metilo (3,05 ml, 49,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se mantuvo a esta temperatura durante una noche. Después se añadió hielo y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se filtraron y se concentraron hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (893 mg, 98 %).
RMN ¹H (300 MHz, cdcl₃) δ 5,75 (dddd, J = 17,1, 13,7, 6,8, 3,4 Hz, 1H), 5,17 - 4,92 (m, 2H), 3,39 - 3,08 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,37 - 2,13 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Intermedio 155.**1-(3-((1E)-4-((*tert*-Butoxicarbonil)(metil)amino]but-1-en-1-il]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Obtenido en forma de una espuma de color amarillo (220 mg, 21 %) a partir de 1-(3-bromofenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 3, 890 g, 2,27 mmol), but-3-en-1-il(metil)carbamato de *tert*-butilo (Intermedio 154, 400 mg, 2,16 mmol), tri-orto-tolilfosfina (657 mg, 2,16 mmol), DIEA (0,68 ml, 3,89 mmol) y acetato de paladio (291 mg, 1,29 mmol), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 6. La purificación del residuo en bruto se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando como gradiente una mezcla de eluyentes Cloroformo:Metanol.
EMBR (m/z): 497 (M+1)+

Intermedio 156.**1-(3-{4-[(*tert*-Butoxicarbonil)(metil)amino]butil}fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Obtenido en forma de un aceite incoloro (382 mg de una pureza del 92 %, 100 %) a partir de 1-(3-((1E)-4-((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino]but-1-en-1-il]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 155, 348 mg, 0,70 mmol) y paladio sobre carbono (75 mg de un 10 % en peso, 0,07 mmol) en una mezcla de THF (2,2 ml) y ácido acético (2,2 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 7. El producto en bruto se usó sin ninguna purificación adicional.
EMBR (m/z): 499 (M+1)+

Intermedio 157.**1-(3-{4-(Metilamino)butil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

5 Obtenido en forma de un aceite de color amarillo (306 mg de una pureza del 93 %, 100 %) a partir de 1-(3-{4-[(*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino]butil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 156, 379 mg, 0,76 mmol) y ácido clorhídrico (1,29 ml de una solución 4 M en dioxano, 7,4 mmol) en cloroformo (6,5 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 24. El producto en bruto se usó sin
10 ninguna purificación adicional.
EMBR (m/z): 400 (M+1)+

Intermedio 158.**1-(3-{4-[[2-Cloro-4-(formil-5-metoxifenoxi)acetil](metil)amino]butil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Obtenido en forma de un aceite viscoso (337 mg, 100 %) a partir de 1-(3-{4-(metilamino)butil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 157, 306 mg, 0,77 mmol), ácido (2-cloro-4-formil-5-metoxifenoxi)acético (Intermedio 32, 116 mg, 0,47 mmol), DIEA (500 µl, 2,85 mmol) y HATU (317 mg, 0,83 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 12. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un
20 gradiente de Cloroformo/Metanol.
EMBR (m/z): 626 (M+1)+

Intermedio 159.**1-(3-{4-[[4-[[2-(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]butil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Obtenido en forma de una espuma incolora viscosa (368 mg, 72 %) a partir de 1-(3-{4-[[2-cloro-4-(formil-5-metoxifenoxi)acetil](metil)amino]butil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 158, 334 mg, 0,53 mmol), acetato de 5-((1 R)-2-amino-1-[[*tert*-butil(dimetil)-silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931, 240 mg, 0,61 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (486 mg, 2,29 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 15. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un
35 gradiente de Hexano/Acetona/Metanol.
EMBR (m/z): 944 (M+1)+

Ejemplo 26.**1-(3-{4-[[2-Cloro-4-[[2-(2-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]metil]-5-metoxifenoxi]acetil](metil)amino]butil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Obtenido en forma de un sólido de color beige (200 mg en forma de una sal de dihidrofluoruro, 55 %) a partir de 1-(3-{4-[[4-[[2-(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]butil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 159, 363 mg, 0,38 mmol) y trihidrofluoruro de trietilamina (338 µl, 2,08 mmol), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Ejemplo 1. No fue necesaria ninguna purificación adicional para este ejemplo.
50 EMBR (m/z): 830 (M+1)+
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,10-1,30 (m, 5H), 1,30-1,47 (m, 6H), 1,47-1,73 (m, 6H), 1,78 (m, 1H), 2,25-2,45 (m, 5H), 2,55-2,80 (m, 6H), 2,92-3,10 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 4,64 (m, 1H), 4,92 (m, 2H), 5,04 (m, 1H), 6,47 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,59 (m, 1H), 6,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,0-7,10 (m, 1H), 7,12-7,30 (m, 4H), 8,11 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 10,4 (s ancho, 1H).

Intermedio 160.**1-(3-{4-[[5-formil-1,3-tiazol-2-il)amino]-4-oxobutil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

A una solución agitada de ácido 4-[3-(1-[[3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi]carbonil)ciclohexil]fenil]butanoico (Intermedio 11, 250 mg, 0,62 mmol) en DMF (4 ml) se le añadieron secuencialmente 2-aminotiazol-5-carbaldehído (120 mg, 0,94 mmol) clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (179 mg, 0,94 mmol), 4-dimetilaminopiridina (38 mg, 0,31 mmol) y trietilamina (218 µl, 1,56 mmol) y la agitación se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró mediante evaporación rotativa y el residuo se disolvió en cloroformo (20 ml). La fase orgánica se lavó con solución acuosa al 4 % de bicarbonato sódico y salmuera, se secó

sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillento (140 mg, 44 %).

EMBR (m/z): 510 (M+1)+

5

Intermedio 161.

1-[3-(4-{[5-({[(2R)-2-{*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi}-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-1,3-tiazol-2-il]amino}-4-oxobutil)fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

10

Obtenido en forma de una espuma incolora viscosa (15 mg, 7 %) a partir de 1-(3-{4-[(5-formil-1,3-tiazol-2-il)amino]-4-oxobutil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 160, 140 mg, 0,27 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[*tert*-butil(dimetil)-silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (preparada de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931, 108 mg, 0,27 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (174 mg, 0,82 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 15. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Hexano/Acetato de etilo/Metanol y se purificó nuevamente mediante cromatografía en columna de fase inversa sobre gel de sílice modificado C18 usando un gradiente de Agua/Metanol.

15

EMBR (m/z): 828 (M+1)+

20

Ejemplo 27.

1-[3-(4-{[5-({[(2R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-1,3-tiazol-2-il]amino}-4-oxobutil)fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

25

Obtenido en forma de un sólido de color beige (12,5 mg en forma de una sal de dihidrofluoruro, 92 %) a partir de 1-[3-(4-{[5-({[(2R)-2-{*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-1,3-tiazol-2-il]amino}-4-oxobutil)fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 161, 15 mg, 0,018 mmol) y trihidrofluoruro de trietilamina (17 µl, 0,10 mmol), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Ejemplo 1. No fue necesaria ninguna purificación adicional para este ejemplo.

30

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

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,25-1,35 (m, 3H), 1,35-1,55 (m, 5H), 1,55-1,75 (m, 5H), 1,80-1,95 (m, 3H), 2,27-2,45 (m, 4H), 2,50-2,75 (m, 4H), 2,80-2,95 (m, 3H), 3,0-3,15 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 4,71 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 6,46 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,08-7,11 (m, 1H), 7,17-7,23 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,27-7,30 (m, 1H), 8,12 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 10,3 (s ancho, 1H), 12,0 (s ancho, 1H).

35

Intermedio 162.

4-({[(1-(3-Bromofenil)ciclohexil]carbonil]oxi)metil]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

40

Obtenido en forma de un aceite de color amarillo (546 mg, 74 %) a partir de ácido 1-(3-bromofenil)ciclohexanocarboxílico (Intermedio 2, 400 mg, 1,41 mmol), cloruro de tionilo (5,0 ml, 68,9 mmol), 4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (304 mg, 1,41 mmol) y butil-litio (1,14 ml de una solución 1,6 M en hexanos, 1,85 mmol) en tolueno (6 ml) y THF (6 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 3. La purificación del producto en bruto obtenido se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Hexano/Cloroformo/Metanol.

45

EMBR (m/z): 480 (M)+; 482 (M+2)+

Intermedio 163.

50

But-3-enoato de bencilo

A una solución de ácido but-3-enoico (500 mg, 5,81 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió piridina (1,13 ml, 13,8 mmol). Después, se añadió gota a gota una solución de cloroformiato de bencilo (912 µl, 6,39 mmol) en diclorometano (5 ml) y la agitación se mantuvo a t.a. durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite® y el filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de sulfato de cobre (20 ml, 3 veces). La capa orgánica resultante se secó, se filtró y se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Hexano/Dietil éter para producir el compuesto del título (656 mg, 64 %) en forma de un aceite incoloro.

55

RMN ¹H (300 MHz, cdcl₃) δ 7,46 - 7,28 (m, 5H), 6,09 - 5,81 (m, 1H), 5,22 - 5,19 (m, 1H), 5,18 - 5,14 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,15 (dt, J = 7,0, 1,4 Hz, 2H).

60

Intermedio 164.

4-({[(1-(3-[(1E)-4-(Benciloxi)-4-oxobut-1-en-1-il]fenil]ciclohexil)carbonil]oxi)metil]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

65

Obtenido en forma de un aceite de color amarillo (300 mg, 50 %) a partir de 4-[[[1-(3-bromofenil)ciclohexil]carbonil]oxi]metil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 162, 400 mg, 0,88 mmol), but-3-enoato de bencilo (Intermedio 163, 163 mg, 0,92 mmol), tri-orto-tolilfosfina (268 mg, 0,88 mmol), DIEA (277 µl, 1,59 mmol) y acetato de paladio (118 mg, 0,53 mmol), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 6. La purificación del residuo en bruto se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando como gradiente una mezcla de eluyentes Hexano/Dietil éter.
EMBR (m/z): 576 (M+1)+

10 **Intermedio 165.**

Ácido 4-{3-[1-({1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]metoxi}carbonil)ciclohexil]fenil}butanoico

Obtenido en forma de un aceite incoloro (245 mg de una pureza del 85 %, 82 %) a partir de 4-[[[1-(3-(benciloxi)-4-oxobut-1-en-1-il]fenil)ciclohexil]carbonil]oxi]metil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 164, 300 mg, 0,52 mmol) y paladio sobre carbono (131 mg de un 10 % en peso, 0,12 mmol) en etanol (14 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 7. El producto en bruto se usó sin ninguna purificación adicional.
EMBR (m/z): 489 (M+1)+

20 **Intermedio 166.**

4-[[[1-(3-(4-{4-({*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi)}metil)-2-cloro-5-metoxifenil]amino}-4-oxobutil]fenil]ciclohexil]carbonil]oxi]metil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Obtenido en forma de un aceite de color amarillento (129 mg, 40 %) a partir de ácido 4-{3-[1-({1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]metoxi}carbonil)ciclohexil]fenil}butanoico (Intermedio 165, 240 mg de la sal de TFA, 0,49 mmol), 4-((*terc*-butildimetilsililoxi)metil)-2-cloro-5-metoxianilina (preparada de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la patente WO201114180 para la síntesis del Intermedio 39, 171 mg, 0,57 mmol), DIEA (0,39 ml, 2,21 mmol) y HATU (243 mg, 0,64 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 12. La purificación del residuo en bruto se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Hexano/Dietil éter.
EMBR (m/z): 772 (M+1)+

35 **Intermedio 167.**

4-[[[1-(3-(4-{2-Cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil]amino}-4-oxobutil]fenil]ciclohexil]carbonil]oxi]metil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Obtenido en forma de un aceite incoloro (89 mg, 77 %) a partir de 4-[[[1-(3-(4-{4-({*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)}metil)-2-cloro-5-metoxifenil]amino}-4-oxobutil]fenil]ciclohexil]carbonil]oxi]metil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 166, 123 mg, 0,16 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (175 µl de una solución 1 M en THF, 0,18 mmol) en THF (2 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 81. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando un gradiente de Hexano/Cloroformo/Metanol.
EMBR (m/z): 658 (M+1)+

Intermedio 168.

50 **4-[[[1-(3-(4-{2-Cloro-4-formil-5-metoxifenil]amino}-4-oxobutil]fenil]ciclohexil]carbonil]oxi]metil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Obtenido en forma de un aceite de color amarillo pálido (88 mg, 95 %) a partir de 4-[[[1-(3-(4-{2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil]amino}-4-oxobutil]fenil]ciclohexil]carbonil]oxi]metil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 167, 89 mg, 0,14 mmol) y dióxido de manganeso (118 mg, 1,36 mmol) en cloroformo (1,8 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 31. No se realizó ninguna purificación adicional en este caso.
EMBR (m/z): 656 (M+1)+

Intermedio 169.

60 **4-[[[1-(3-(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]fenil]ciclohexil]carbonil]oxi]metil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Obtenido en forma de una espuma incolora viscosa (38 mg, 30 %) a partir de 4-[[[1-(3-(4-{2-cloro-4-formil-5-metoxifenil]amino}-4-oxobutil]fenil]ciclohexil]carbonil]oxi]metil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 168,

85 mg, 0,13 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[*tert*-butil(dimetil)-sili]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (preparada de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931, 51 mg, 0,13 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (71 mg, 0,33 mmol) y DIEA (23 μ l, 0,13 mmol) en THF (2 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 15. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre

5 gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo/Metanol de 50/1 a 15/1.
EMBR (m/z): 974 (M+1)+

Ejemplo 28.

10 **1-[3-(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]fenil]ciclohexanocarboxilato de piperidin-4-ilmetilo**

Se disolvió 4-[[[1-[3-(4-[[4-(((2R)-2-[[*tert*-butil(dimetil)sili]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-2-cloro-5-metoxifenil]amino)-4-oxobutil]fenil]ciclohexil]carbonil]oxi]metil] piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 169, 37 mg, 0,038 mmol) en dioxano (1 ml) y se añadió ácido clorhídrico (95 μ l de una solución 4 M en dioxano, 0,38 mmol) en atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 24 h. El disolvente se decantó y el residuo oleoso se lavó con dioxano dos veces. Después de decantar el disolvente, se añadió acetonitrilo (3 ml) y se aplicó agitación (30 min) para proporcionar un precipitado de color beige pálido. El precipitado se filtró y se lavó con acetonitrilo y dietil éter para producir el compuesto del título (24 mg en forma de una sal de diclorhidrato, 70 %) en forma de un sólido de color beige. No se necesitó purificación adicional.

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

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1,17-1,45 (m, 6H), 1,50-1,75 (m, 6H), 1,76-1,93 (m, 4H), 2,30-2,46 (m, 4H), 2,62 (t, 2H), 2,67-2,86 (m, 3H), 2,92-3,08 (m, 2H), 3,12-3,25 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,87 (d, 2H), 4,16 (m, 2H), 5,42 (m, 1H), 6,20 (s ancho, 1H), 6,54 (d, J = 10 Hz, 1H), 6,95-7,03 (d, 1H), 7,06-7,30 (m, 4H), 7,50 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 8,17 (d, J = 10 Hz, 1H), 8,57 (s ancho, 1H), 8,86 (t ancho, 1H), 9,34 (s ancho, 1H), 9,57 (s, 1H), 10,51 (s ancho, 1H).

Intermedio 170.

30 **1-(3-Bromofenil)ciclohexanocarboxilato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo**

Obtenido en forma de un aceite incoloro (362 mg, 65 %) a partir de ácido 1-(3-bromofenil)ciclohexanocarboxílico (Intermedio 2, 400 mg, 1,41 mmol), cloruro de tionilo (5,0 ml, 68,9 mmol), *tert*-butil (1-metilpiperidin-4-il)metanol (188 μ l, 1,43 mmol) y butil-litio (1,14 ml de una solución 1,6 M en hexanos, 1,85 mmol) en tolueno (6 ml) y THF (6 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 3. La purificación del producto en bruto obtenido se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Hexano/Cloroformo/Metanol.

EMBR (m/z): 394 (M)+; 396 (M+2)+

Intermedio 171.

40 **1-{3-[(1E)-4-*tert*-Butoxi-4-oxobut-1-en-1-il]fenil}ciclohexanocarboxilato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo**

Obtenido en forma de un aceite de color amarillo (326 mg, 78 %) a partir de 1-(3-bromofenil)ciclohexanocarboxilato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo (Intermedio 170, 360 mg, 0,92 mmol), but-3-enoato de *tert*-butilo (156 mg, 0,96 mmol), tri-orto-tolilfosfina (279 mg, 0,92 mmol), DIEA (289 μ l, 1,65 mmol) y acetato de paladio (124 mg, 0,55 mmol), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 6. La purificación del residuo en bruto se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando como gradiente una mezcla de eluyentes Cloroformo/Metanol.

EMBR (m/z): 456 (M+1)+

Intermedio 172.

55 **1-[3-(4-*tert*-Butoxi-4-oxobutil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo**

Obtenido en forma de aceite de color amarillento (277 mg, 76 %) a partir de 1-{3-[(1E)-4-*tert*-butoxi-4-oxobut-1-en-1-il]fenil}ciclohexanocarboxilato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo (Intermedio 171, 320 mg, 0,70 mmol) y paladio sobre carbono (89 mg de un 10 % en peso, 0,08 mmol) en ácido acético (7 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 7. No se necesitó ninguna purificación adicional en esta etapa.

EMBR (m/z): 458 (M+1)+

Intermedio 173.

Ácido 4-[3-(1-[[[1-metilpiperidin-4-il]metoxi]carbonil]ciclohexil]fenil]butanoico

65 Obtenido en forma de un aceite de color parduzco (271 mg en forma de una sal trifluoroacetato, 100 %) a partir de 1-[3-(4-*tert*-butoxi-4-oxobutil]fenil]ciclohexano carboxilato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo (Intermedio 172, 272 mg de la

sal de acetato, 0,53 mmol) y ácido trifluoroacético (0,4 ml, 5,26 mmol) en cloroformo (3 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 11. El producto en bruto se usó sin ninguna purificación adicional. EMBR (m/z): 400 (M-1)-

5 Intermedio 174.

1-[3-(4-[4-({*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi)metil]-2-cloro-5-metoxifenil]amino)-4-oxobutil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo

10 Obtenido en forma de un aceite incoloro (197 mg, 52 %) a partir de ácido 4-[3-(1-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi]carbonil]ciclohexil]fenil]butanoico (Intermedio 173, 265 mg de la sal de TFA, 0,51 mmol), 4-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-2-cloro-5-metoxianilina (preparada de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la patente WO201114180 para la síntesis del Intermedio 39, 178 mg, 0,59 mmol), DIEA (0,40 ml, 2,30 mmol) y HATU (254 mg, 0,67 mmol) en cloroformo (4 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del
15 Intermedio 12. La purificación del residuo en bruto se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo/Metanol.
EMBR (m/z): 686 (M+1)+

20 Intermedio 175.

1-[3-(4-[2-Cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil]amino)-4-oxobutil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo

25 Obtenido en forma de un aceite viscoso (112 mg, 67 %) a partir de 1-[3-(4-[4-({*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-2-cloro-5-metoxifenil]amino)-4-oxobutil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo (Intermedio 174, 195 mg, 0,28 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (315 µl de una solución 1 M en THF, 0,31 mmol) en THF (3,5 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 81. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando un gradiente de Cloroformo/Metanol.
EMBR (m/z): 572 (M+1)+

30 Intermedio 176.

1-(3-[4-[2-Cloro-4-formil-5-metoxifenil]amino]-4-oxobutil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo

35 Obtenido en forma de un aceite de color amarillo pálido (98 mg de una pureza del 80 %, 71 %) a partir de 1-[3-(4-[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil]amino)-4-oxobutil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo (Intermedio 175, 111 mg, 0,19 mmol) y reactivo peryodinano de Dess-Martin (103 mg, 0,24 mmol) en cloroformo (2,5 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 14. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo/Metanol.
EMBR (m/z): 570 (M+1)+

40 Intermedio 177.

1-[3-(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]fenil]ciclohexanocarboxilato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo

45 Obtenido en forma de un aceite de color amarillo (87 mg, 70 %) a partir de 1-(3-[4-[2-cloro-4-formil-5-metoxifenil]amino]-4-oxobutil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo (Intermedio 176, 94 mg, 0,17 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-({*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931, 52 mg, 0,13 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (105 mg, 0,50 mmol) en THF (2 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 15. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo/Metanol de 50/1 a 15/1.
EMBR (m/z): 888 (M+1)+

Ejemplo 29.

1-[3-(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]fenil]ciclohexanocarboxilato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo

60 Obtenido en forma de un sólido de color beige (47 mg en forma de una sal de dihidrofluoruro, 57 %) a partir de 1-[3-(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]fenil]ciclohexanocarboxilato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo (Intermedio 177, 86 mg, 0,097 mmol) y trihidrofluoruro de trietilamina (80 µl, 0,49 mmol), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Ejemplo 1. No fue necesaria ninguna purificación adicional para este ejemplo.
65

EMBR (m/z): 774 (M+1)+

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,13-1,50 (m, 7H), 1,50-1,75 (m, 5H), 1,80-1,95 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,26-2,44 (m, 4H), 2,55-2,66 (m, 3H), 2,66-2,79 (m, 4H), 3,70 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,85 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 5,06 (m, 1H), 6,48 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 8,12 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 9,40 (s, 1H), 10,35 (s ancho, 1H).

Intermedio 178.

N-[4-({*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil]-2-cloro-5-metoxifenil]glicinato de *tert*-butilo

A una solución de 4-({*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-2-cloro-5-metoxianilina (preparada de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la patente WO201114180 para la síntesis del Intermedio 39, 409 mg, 1,35 mmol) en DMF (4 ml) se le añadieron DIPEA (275 µl, 1,57 mmol) y 2-bromoacetato de *tert*-butilo (220 µl, 1,49 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C y la temperatura se mantuvo durante 40 horas. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y se añadieron agua y dietil éter a la mezcla de reacción. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con éter (30 ml, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (485 mg, 86 %). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

EMBR (m/z): 416 (M+1)+; 284 (M-131 (OTBS), catión tropílico)+

Intermedio 179.

N-[2-Cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil]glicinato de *tert*-butilo

Obtenido en forma de una espuma de color amarillo (127 mg, 99 %) a partir de N-[4-({*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil]-2-cloro-5-metoxifenil]glicinato de *tert*-butilo (Intermedio 178, 485 mg, 1,17 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (1,6 ml de una solución 1 M en THF, 1,6 mmol) en THF (5 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 81. El compuesto se usó sin ninguna purificación adicional.

EMBR (m/z): 284 (M-17(OH), catión tropílico)+

Intermedio 180.

N-(2-Cloro-4-formil-5-metoxifenil) glicinato de *tert*-butilo

Obtenido en forma de una espuma de color parduzco pálido (143 mg de una pureza del 60 %, 68 %) a partir de N-[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil]glicinato de *tert*-butilo (Intermedio 179, 127 mg, 0,429 mmol) y reactivo peryodinano de Dess-Martin (180 mg, 0,42 mmol) en diclorometano (3 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 14. No se realizó ninguna purificación adicional en este caso.

EMBR (m/z): 300 (M+1)+

Intermedio 181.

N-(2-Cloro-4-formil-5-metoxifenil)glicina

Obtenida en forma de un sólido de color parduzco (78 mg de una pureza del 74 %, 83 %) a partir de N-(2-cloro-4-formil-5-metoxifenil)glicinato de *tert*-butilo (Intermedio 180, 143 mg de una pureza del 60 %, 0,29 mmol) y ácido trifluoroacético (200 µl, 2,60 mmol) en cloroformo (2 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 32, pero realizando la reacción a t.a. No se realizó ninguna purificación adicional.

EMBR (m/z): 244 (M+1)+; 242 (M-1)-

Intermedio 182.

1-[3-(3-([N-(2-Cloro-4-formil-5-metoxifenil)glicil]amino)propil)fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo

Obtenido en forma de una espuma de color parduzco (178 mg de una pureza del 42 %, 53 %) a partir de 1-[3-(3-aminopropil)fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 127, 102 mg, 0,28 mmol), N-(2-cloro-4-formil-5-metoxifenil)glicina (Intermedio 181, 78 mg de una pureza del 74 %, 0,24 mmol), DIEA (170 µl, 0,98 mmol) y HATU (110 mg, 0,29 mmol) en una mezcla de cloroformo (3 ml) y DMF (1 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 12. El residuo en bruto se usó sin ninguna purificación adicional.

EMBR (m/z): 596 (M+1)+

Intermedio 183.

1-[3-(3-([N-[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]glicil]amino)propil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

Obtenido en forma de una espuma de color parduzco (65 mg de una pureza del 74 %, 40 %) a partir de 1-[3-(3-[[N-(2-cloro-4-formil-5-metoxifenil]glicil]amino)propil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 182, 178 mg de una pureza del 42 %, 0,13 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (preparada de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931, 52 mg, 0,13 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (80 mg, 0,38 mmol) en una mezcla de metanol (2 ml) y THF (2 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 15. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo y Cloroformo/Metanol/Amoníaco 40/8/1. EMBR (m/z): 915 (M+1)+

Ejemplo 30.**1-{3-[3-{{N-[2-Cloro-4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-5-metoxifenil]glicil]amino)propil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Obtenido en forma de un sólido de color amarillo (10 mg como base libre, 24 %) a partir de 1-{3-[3-{{N-[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]glicil]amino)propil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 183, 65 mg, 0,05 mmol) y trihidrofluoruro de trietilamina (25 µl, 0,15 mmol), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Ejemplo 1. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa sobre gel de sílice modificado C18 usando un gradiente de agua (que contenía un 0,1 % de amoníaco acuoso) y metanol. EMBR (m/z): 800 (M+1)+
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,0-1,30 (m, 6H), 1,30-1,50 (m, 4H), 1,50-1,73 (m, 5H), 1,77 (m, 1H), 2,18-2,42 (m, 3H), 2,42-2,64 (m, 5H), 2,80-3,05 (m, 3H), 3,11 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 4,64 (m, 1H), 5,03 (m, 1H), 5,57 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 6,47 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,02 (m, 2H), 7,13-7,18 (m, 4H), 8,11 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 10,31 (s ancho, 1H).

Intermedio 184.**1-(4-Bromofenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Obtenido en forma de un sólido de color parduzco (970 mg, 69 %) a partir de ácido 1-(4-bromofenil]ciclohexanocarboxílico (Intermedio 2, 1,0 g, 3,53 mmol), cloruro de tionilo (13 ml, 179 mmol), (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ol (450 mg, 3,54 mmol) y butil-litio (2,90 ml de una solución 1,6 M en hexanos, 4,64 mmol), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 3. El compuesto se usó tal cual sin ninguna purificación adicional. EMBR (m/z): 392/394 (M/M+2)+

Intermedio 185.**1-{4-[(1E)-4-*tert*-Butoxi-4-oxobut-1-en-1-il]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Obtenido en forma de una espuma de color amarillo pálido (1,15 g, 93 %) a partir de 1-(4-bromofenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 184, 965 mg, 2,46 mmol), but-3-enoato de *tert*-butilo (400 µl, 2,48 mmol), tri-orto-tolilfosfina (300 mg, 0,98 mmol), DIEA (775 µl, 4,43 mmol) y acetato de paladio (110 mg, 0,49 mmol) en acetonitrilo (9 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 6. La purificación del residuo en bruto se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de eluyentes Hexano:Cloroformo:Metanol. EMBR (m/z): 454 (M+1)+

Intermedio 186.**1-[4-(4-*tert*-Butoxi-4-oxobutil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Obtenido en forma de una espuma de color beige (1,04 g, sal de acetato, 72 %) a partir de 1-{4-[(1E)-4-*tert*-butoxi-4-oxobut-1-en-1-il]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 185, 1,15 g, 2,54 mmol) y paladio sobre carbono (0,54 g de un 10 % en peso, 0,51 mmol) en una mezcla de ácido acético (8,5 ml) y THF (8,5 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 7. El producto en bruto se usó sin ninguna purificación adicional. EMBR (m/z): 456 (M+1)+

Intermedio 187.**Ácido 4-[4-(1-[[3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo]oxi]carbonil]ciclohexil]fenil]butanoico**

Obtenido en forma de un aceite de color parduzco (1,2 g de la sal de TFA, 87 %) a partir de 1-[4-(4-*terc*-butoxi-4-oxobutil)fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 186, 1,04 g, 2,29 mmol) y ácido trifluoroacético (1,76 ml, 22,8 mmol) en cloroformo (12 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 11. Se usó el producto en bruto tal cual sin ninguna purificación adicional.

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

Intermedio 188.

1-[4-(4-{[4-({*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi)metil]-2-cloro-5-metoxifenil}amino)-4-oxobutil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

Obtenido en forma de un aceite de color amarillento (640 mg, 48 %) a partir de ácido 4-[4-(1-((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo)carbonil)ciclohexil]fenil]butanoico (Intermedio 187, 1,2 g de la sal de TFA, 3,0 mmol), 4-((*terc*-butildimetilsililoxi)metil)-2-cloro-5-metoxianilina (preparada de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la patente WO201114180 para la síntesis del Intermedio 39, 860 mg, 2,84 mmol), DIEA (2,1 ml, 12,1 mmol) y HATU (1,34 g, 3,52 mmol) en cloroformo (13 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 12. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo y Cloroformo/Metanol/Amoníaco 40/8/1.

EMBR (m/z): 684 (M+1)+

Intermedio 189.

1-[4-(4-{[2-Cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil]amino}-4-oxobutil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

Obtenido en forma de una espuma de color amarillento (199 mg, 96 %) a partir de 1-[4-(4-{[4-({*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-2-cloro-5-metoxifenil}amino)-4-oxobutil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 188, 250 mg, 0,37 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (440 µl de una solución 1 M en THF, 0,44 mmol) en THF (3,5 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 81. El producto en bruto se usó tal cual sin ninguna purificación adicional.

EMBR (m/z): 569 (M+1)+

Intermedio 190.

1-(4-{4-[2-Cloro-4-formil-5-metoxifenil]amino}-4-oxobutil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

Obtenido en forma de una espuma de color amarillento pálido (192 mg, 98 %) a partir de 1-[4-(4-{[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil]amino}-4-oxobutil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 189, 195 mg, 0,34 mmol) y reactivo peryodinano de Dess-Martin (182 mg, 0,42 mmol) en cloroformo (4,5 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 14. No se realizó ninguna purificación adicional en este caso.

EMBR (m/z): 567 (M+1)+

Intermedio 191.

1-[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]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

Obtenido en forma de una espuma de color parduzco (294 mg de una pureza del 84 %, 82 %) a partir de 1-(4-{4-[2-cloro-4-formil-5-metoxifenil]amino}-4-oxobutil}fenil)ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 190, 192 mg, 0,34 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-({*terc*-butil(dimetil)-silil]oxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (preparada de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931, 113 mg, 0,34 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (290 mg, 1,37 mmol) en una mezcla de metanol (2,8 ml) y THF (0,5 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 15. El residuo en bruto se usó tal cual sin ninguna purificación adicional.

EMBR (m/z): 886 (M+1)+; 884 (M-1)-

Ejemplo 31.

1-[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]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (277 mg en forma de una sal de dihidrofluoruro, 70 %) a partir de 1-[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)fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 191, 294 mg de una pureza del 84 %, 0,33 mmol) y trihidrofluoruro de trietilamina (140 µl, 0,86 mmol), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Ejemplo 1. En este caso, no se necesitó purificación mediante cromatografía en columna.

5 EMBR (m/z): 772 (M+1)+

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,15-1,35 (m, 3H), 1,35-1,50 (m, 4H), 1,50-1,77 (m, 6H), 1,80-1,95 (m, 3H), 2,25-2,45 (m, 5H), 2,55-2,75 (m, 5H), 2,80-3,05 (m, 2H), 3,05-3,10 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,68 (m, 1H), 5,07 (m, 1H), 6,48 (d, J = 10 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,18-7,21 (d, 2H), 7,30-7,33 (d, 2H), 7,34 (m, 2H), 8,12 (d, J = 10 Hz, 1H), 9,44 (s, 1H), 10,3 (s ancho, 1H).

10

Intermedio 192.

1-(3-Bromofenil)ciclopentanocarbonitrilo

15 Obtenido en forma de un aceite de color beige pálido (6,0 g, 92 %) a partir de 2-(3-bromofenil)acetonitrilo (5,0 g, 25,5 mmol), 1,4-dibromobutano (3,1 ml, 25,2 mmol) e hidruro de sodio (2,55 g de una dispersión al 60 % en aceite, 106,3 mmol) en THF (70 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 1.

RMN ¹H (300 MHz, Cloroformo-d) δ 7,59 (s a, 1H), 7,4 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,26 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 2,64 - 2,34 (m, 2H), 2,21 - 1,83 (m, 6H).

20

Intermedio 193.

Ácido 1-(3-bromofenil)ciclopentanocarboxílico

25 Obtenido en forma de un sólido de color parduzco pálido (5,9 g, 91 %) a partir de 1-(3-bromofenil)ciclopentanocarbonitrilo (Intermedio 192, 6,0 g, 24,0 mmol) y KOH (40 ml de una solución acuosa 10 M, 0,4 mol) en etilenglicol (70 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 2.

EMBR (m/z): 267/269 (M-1)-; 313/315 (M+45[HCOO⁻])-

30 **Intermedio 194.**

1-(3-Bromofenil)ciclopentanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

35 Obtenido en forma de un sólido de color parduzco pálido (947 mg, 64 %) a partir de ácido 1-(3-bromofenil)ciclopentanocarboxílico (Intermedio 193, 1,0 g, 3,53 mmol), cloruro de tionilo (13 ml, 179 mmol), (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ol (470 mg, 3,70 mmol) y butil-litio (3,0 ml de una solución 1,6 M en hexanos, 4,8 mmol), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 3. El compuesto se usó tal cual sin ninguna purificación adicional.

EMBR (m/z): 378/380 (M/M+2)+

40

Intermedio 195.

1-{3-[(1E)-4-*tert*-Butoxi-4-oxobut-1-en-1-il]fenil}ciclopentanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

45 Obtenido en forma de un sólido de color parduzco pálido (412 mg de una pureza del 90 %, 80 %) a partir de 1-(3-bromofenil)ciclopentanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 194, 400 mg, 1,06 mmol), but-3-enoato de *tert*-butilo (179 µl, 1,11 mmol), tri-orto-tolilfosfina (322 mg, 1,06 mmol), DIEA (332 µl, 1,90 mmol) y acetato de paladio (142 mg, 0,63 mmol) en acetonitrilo (3,8 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 6. La purificación del residuo en bruto se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de eluyentes Hexano:Cloroformo:Metanol.

50

EMBR (m/z): 440 (M+1)+

Intermedio 196.

55 **1-[3-(4-*tert*-Butoxi-4-oxobutil)fenil]ciclopentanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo**

Obtenido en forma de un sólido de color beige (420 mg, sal de acetato, 78 %) a partir de 1-{3-[(1E)-4-*tert*-butoxi-4-oxobut-1-en-1-il]fenil}ciclopentanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 195, 412 mg, 2,54 mmol) y paladio sobre carbono (119 mg de un 10 % en peso, 0,11 mmol) en ácido acético (9,5 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 7. El producto en bruto se usó sin ninguna purificación adicional.

60

EMBR (m/z): 442 (M+1)+

Intermedio 197.

65 **Ácido 4-[3-(1-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo]carbonil)ciclopentil]fenil]butanoico**

Obtenido en forma de un aceite de color beige (528 mg de la sal de TFA, 100 %) a partir de 1-[3-(4-*terc*-butoxi-4-oxobutil)fenil]ciclopentanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 196, 420 mg, 0,95 mmol) y ácido trifluoroacético (0,73 ml, 9,5 mmol) en cloroformo (5,5 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 11. Se usó el producto en bruto tal cual sin ninguna purificación adicional.

5 EMBR (m/z): 386 (M+1)+

Intermedio 198.

1-[3-(4-{[4-({*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi)metil]-2-cloro-5-metoxifenil]amino}-4-oxobutil)fenil]ciclopentanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

10

Obtenido en forma de un aceite incoloro (398 mg, 52 %) a partir de ácido 4-[3-(1-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo]oxi)carbonil]ciclopentil]fenil]butanoico (Intermedio 197, 520 mg de la sal de TFA, 1,04 mmol), 4-((*terc*-butildimetilsililoxi)metil)-2-cloro-5-metoxianilina (preparada de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la patente WO201114180 para la síntesis del Intermedio 39, 361 mg, 1,19 mmol), DIEA (0,82 ml, 4,7 mmol) y HATU (515 mg, 1,35 mmol) en cloroformo (8 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 12. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo y Cloroformo/Metanol/Amoníaco 40/8/1.

15

EMBR (m/z): 670 (M+1)+

20

Intermedio 199.

1-[3-(4-{[2-Cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil]amino}-4-oxobutil)fenil]ciclopentanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

25

Obtenido en forma de un aceite de color amarillento (318 mg de una pureza del 93 %, 90 %) a partir de 1-[3-(4-{[4-({*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-2-cloro-5-metoxifenil]amino}-4-oxobutil)fenil]ciclopentano-carboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 198, 398 mg, 0,59 mmol) y trihidrofluoruro de trietilamina (363 μ l, 2,23 mmol) en THF (11 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 13. La purificación del residuo de tratamiento se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo/Metanol partiendo con Cloroformo y continuando con Cloroformo/Metanol 25/1 a Cloroformo/Metanol 15/1 para proporcionar el compuesto del título.

30

EMBR (m/z): 555 (M+1)+; 553 (M-1)-

35

Intermedio 200.

1-(3-{4-[2-Cloro-4-formil-5-metoxifenil]amino}-4-oxobutil)fenil]ciclopentanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

40

Obtenido en forma de un aceite de color amarillento (276 mg de una pureza del 83 %, 73 %) a partir de 1-[3-(4-{[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil]amino}-4-oxobutil)fenil]ciclopentanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 199, 315 mg, 0,57 mmol) y reactivo peryodinano de Dess-Martin (301 mg, 0,71 mmol) en cloroformo (7,5 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 14. La purificación del residuo de tratamiento se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo/Metanol partiendo con Cloroformo y continuando con Cloroformo/Metanol 50/1 a Cloroformo/Metanol 25/1 para proporcionar el compuesto del título.

45

EMBR (m/z): 553 (M+1)+; 551 (M-1)-

Intermedio 201.

50

1-[3-(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)fenil]ciclopentanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

55

Obtenido en forma de una espuma seca de color amarillo (282 mg de una pureza del 82 %, 54 %) a partir de 1-(3-{4-[2-cloro-4-formil-5-metoxifenil]amino}-4-oxobutil)fenil]ciclopentanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 200, 270 mg, 0,49 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[(*terc*-butil(dimetil)-silil]oxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (preparada de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931, 193 mg, 0,49 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (390 mg, 1,84 mmol) en una mezcla de metanol (2,6 ml) y THF (1,3 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 15. La purificación del residuo obtenido se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de Cloroformo/Metanol partiendo con Cloroformo y continuando con Cloroformo/Metanol 50/1 a Cloroformo/Metanol 4/1 para proporcionar el compuesto del título.

60

EMBR (m/z): 871 (M+1)+; 869 (M-1)-

65 Ejemplo 32.

1-[3-(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)fenil]ciclopentanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

Obtenido en forma de un sólido de color blanco (170 mg en forma de una sal de dihidrofluoruro, 78 %) a partir de 1-[3-(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)fenil]ciclopentanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Intermedio 201, 282 mg de una pureza del 82 %, 0,27 mmol) y trihidrofluoruro de trietilamina (264 μ l, 1,62 mmol) en THF (10 ml), siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Ejemplo 1. En este caso, no se necesitó purificación mediante cromatografía en columna.

EMBR (m/z): 757 (M+1)⁺, 755 (M-1)⁻ RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1,22 (m, 2H), 1,30-1,45 (m, 3H), 1,45-1,55 (m, 1H), 1,55-1,75 (m, 4H), 1,75-1,90 (m, 4H), 2,25-2,30 (m, 1H), 2,30-2,40 (t, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,55-2,70 (m, 6H), 2,80-3,10 (m, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,56-4,66 (m, 1H), 5,0-5,10 (m, 1H), 6,48 (d, J = 10 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,09-7,16 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 8,12 (d, J = 10 Hz, 1H), 9,43 (s, 1H).

Ensayos biológicos**Ensayo 1: Ensayos de unión a receptores adrenérgicos β_1 y β_2 humanos**

El estudio de unión a receptores adrenérgicos beta1 y beta2 humanos se realizó usando membranas comerciales preparadas a partir de células Sf9 donde se sobreexpresan (Perkin Elmer). Las suspensiones de membrana (16 μ g/pocillo para beta1 y 5 μ g/pocillo para beta2) en tampón de ensayo (Tris/HCl 75 mM con MgCl₂ 12,5 mM y EDTA 2 mM pH = 7,4) se incubaron con 0,14 o 0,6 nM de 3H-CGP12177 (Amersham) para los receptores beta 1 y beta 2 respectivamente en un volumen final de 250 μ l, en placas de 96 pocillos GFC Multiscreen (Millipore) tratadas anteriormente con tampón de ensayo que contenía PEI al 0,3 % (Sigma). La unión no específica se midió en presencia de propanolol 1 μ M. La incubación se mantuvo durante 60 minutos a temperatura ambiente y con agitación suave. Las reacciones de unión se finalizaron mediante filtración y lavado con 2,5 volúmenes de Tris/HCl 50 mM pH = 7,4. La afinidad de cada compuesto de ensayo por el receptor se determinó usando diez concentraciones diferentes ejecutadas por duplicado. Las CI₅₀ se calcularon usando el software Activity Base de IDBS y la ecuación logarítmica de cuatro parámetros.

Se descubrió que los compuestos de la presente invención tenían valores de CI₅₀ inferiores a 10 nM para el receptor β_2 y superiores a 60 nM para el receptor β_1 , con relaciones β_1/β_2 de 3 a 25.

Ensayo 2: Ensayos de unión de receptores muscarínicos M3 humanos

El estudio de la unión a los receptores muscarínicos M3 humanos 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 μ l. 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 100 %. La unión no específica (UNE) se midió en presencia de atropina 1 μ M.

[3H]-NM, utilizado como radioligando, se incubó con membranas que expresaban receptor muscarínico M3 humano a una concentración de 4,9 μ g/pocillo.

Después de un período de incubación de dos horas con agitación suave, se transfirieron 150 μ l de la mezcla de reacción a placas de filtro 96 GF/C (Millipore), tratadas anteriormente con tampón de lavado (Tris 50 mM; NaCl 100 mM; pH: 7,4), que contenían PEI al 0,05 % (Sigma) durante una hora. Los [3H]-NM 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 μ l de OPTIPHASE Supermix a cada pocillo y se cuantificó la radiactividad usando un contador de centelleo de microplacas Microbeta.

La afinidad de cada compuesto de ensayo por el receptor se determinó usando diez concentraciones diferentes ejecutadas por duplicado. Las CI₅₀ se calcularon usando el software Activity Base de IDBS y la ecuación logarítmica de cuatro parámetros.

En la tabla 1 se muestran algunos valores de CI₅₀ para las uniones de β_2 y M₃.

Tabla 1

Ejemplo	Unión, CI ₅₀ , nM	
	β_2	M ₃
1	4,3	1,6
2	3	0,22
3	4,2	1,7
4	6,6	0,74

(continuación)

Ejemplo	Unión, Cl ₅₀ , nM	
	β ₂	M ₃
5	28	1,1
7	6,7	1,5
9	3,5	0,95
10	7,3	0,88
11	23	0,49
12	10	2,1
13	4,4	0,62
14	9	7,1
18	2,3	0,14
20	3,8	0,14
21	34	0,6
22	7,8	0,29
23	26	0,61
24	1,9	0,33
26	3	0,53
28	2,2	0,36
29	2,2	0,57
30	13	1,5
31	4	0,41

Composiciones farmacéuticas

- 5 Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse convenientemente en forma farmacéutica unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en el arte farmacéutico. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar el principio o principios activos al vehículo. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima el principio activo a vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y, después, si es necesario, conformando el producto en la formulación deseada.
- 10 Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades individuales tales como cápsulas, obleas o comprimidos, conteniendo, cada uno, una cantidad predeterminada del principio activo; en forma de polvo o gránulos; en forma de una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o en forma de 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.
- 15 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 aromatizante o colorante.
- 20 Cuando la composición está en forma de un comprimido, puede usarse cualquier vehículo farmacéutico utilizado habitualmente para preparar formulaciones sólidas. Los ejemplos de dichos vehículos incluyen estearato de magnesio, talco, gelatina, goma arábiga, ácido esteárico, almidón, lactosa y sacarosa.
- 25 Puede prepararse un comprimido mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos de compresión pueden prepararse prensando en una máquina adecuada el principio activo en forma fluida tal como polvo o gránulos, mezclado opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, lubricante, tensioactivo o agente dispersante.
- 30 Pueden prepararse comprimidos moldeados mediante moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo humedecida con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos opcionalmente pueden recubrirse o ranurarse y pueden formularse de manera de proporcionar una liberación lenta o controlada del principio activo de los mismos.
- 35 Cuando la composición está en forma de una cápsula, es adecuada cualquier encapsulación habitual, por ejemplo, usando los vehículos mencionados anteriormente en una cápsula de gelatina dura. Cuando la composición está en forma de una cápsula de gelatina blanda, puede tenerse en cuenta 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 la entrega tópica al pulmón mediante inhalación pueden presentarse, por ejemplo, en cápsulas y cartuchos, por ejemplo, de gelatina, o ampollas, por ejemplo, de papel de aluminio laminado, para su uso en un inhalador o insuflador. Las formulaciones generalmente contienen una mezcla de polvo para inhalación del compuesto de la invención y una base de polvo adecuada (sustancia de vehículo) tal como lactosa o almidón. Se prefiere el uso de lactosa.

El acondicionamiento de la formulación puede ser adecuado para la entrega de dosis unitarias únicas o dosis múltiples. En el caso de la entrega de dosis múltiples, la formulación puede medirse anteriormente o medirse durante el uso. Los inhaladores de polvo seco se clasifican en tres grupos: (a) dosis única, (b) dosis unitarias múltiples y (c) dispositivos de dosis múltiples.

Para los inhaladores del primer tipo, el fabricante ha pesado dosis individuales en recipientes pequeños, que en su mayoría son depósitos pequeños, cartuchos o cápsulas de gelatina dura. Debe tomarse una cápsula de una caja o recipiente separado e insertarla en un área de receptáculo del inhalador. A continuación, la cápsula debe abrirse o perforarse con alfileres o cuchillas de corte con el fin de dejar que parte de la corriente de aire inspiratorio pase a través de la cápsula para arrastrar el polvo o 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 vacía debe retirarse del inhalador nuevamente. En la mayoría, es necesario desmontar el inhalador para insertar y retirar la cápsula, que es una operación que puede ser difícil y molesta para algunos pacientes.

Otros inconvenientes relacionados con el uso de cápsulas de gelatina dura para polvos de inhalación son (a) la protección deficiente contra la captación de humedad del aire ambiental, (b) problemas con la apertura o perforación después de que las cápsulas hayan sido expuestas anteriormente a una humedad relativa extrema, lo que provoca fragmentación o mellas y (c) la posible inhalación de fragmentos de cápsula. Por otra parte, para varios inhaladores de cápsulas, se ha notificado una expulsión incompleta.

Algunos inhaladores de cápsulas tienen un cargador desde el cual pueden transferirse cápsulas individuales a una cámara receptora, en la que tienen 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, documento WO91/02558 y documento GB 2242134). Comprende el tipo de inhaladores de dosis unitarias múltiples junto con los inhaladores de blíster, que tienen un número limitado de dosis unitarias suministradas en un disco o en una tira.

Los inhaladores de blíster 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 aluminio del blíster, o despegando la lámina de aluminio de cubierta. Cuando se usa una tira de blíster en lugar de un disco, puede aumentarse el número de dosis, pero es poco práctico para el paciente reemplazar una tira vacía. Por tanto, dichos dispositivos con frecuencia son desechables con el sistema de dosis incorporado, incluyendo la técnica utilizada para transportar la tira y abrir los bolsillos del blíster.

Los inhaladores dosis múltiples no contienen cantidades medidas anteriormente 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 recipiente contiene dosis múltiples que se aíslan individualmente del grueso del polvo mediante desplazamiento volumétrico. Existen diversos principios de medición de dosis, incluyendo membranas (Ej. documento EP0069715) o discos giratorios (Ej. documentos GB 2041763; EP 0424790; DE 4239402 y EP 0674533), cilindros giratorios (Ej. documentos EP 0166294; GB 2165159 y WO 92/09322) y troncos rotativos (Ej. documento WO 92/00771), todos con cavidades que deben llenarse con polvo del recipiente. Otros dispositivos de dosis múltiples que tienen rampas de medición (Ej. documentos US 5201308 y WO 97/00703) o émbolos de medición con un receso local o circunferencial para desplazar un determinado volumen de polvo desde el recipiente a una cámara de entrega o un conducto de aire (Ej. documentos EP 0505321, WO 92/04068 y WO 92/04928) o rampas de medición tales como Genuair® (conocido anteriormente como Novolizer SD2FL), que se describe en las siguientes solicitudes de patente N.º: WO97/000703, WO03/000325 y WO2006/008027.

La medición de dosis reproducible es una de las principales preocupaciones para los dispositivos inhaladores de dosis múltiples.

La formulación de polvo tiene que presentar propiedades de flujo buenas y estables, porque el llenado de las copas o cavidades de medición de dosis se ve influenciada principalmente por la fuerza de la gravedad.

Para los inhaladores de dosis única y de dosis unitarias múltiples recargados, 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 de dosis mucho mayor, mientras que el número de manipulaciones para cebar una dosis es generalmente menor.

Debido a que la corriente de aire inspiratorio en dispositivos de dosis múltiples con frecuencia es recta a través de la cavidad de medición de dosis, y debido a que 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.

5 Por consiguiente, son necesarios medios de disgregación separados. Sin embargo, en la práctica, no siempre forman parte del diseño del inhalador. Debido al gran número de dosis en los dispositivos de dosis múltiples, la adhesión del polvo en las paredes internas de los conductos de aire y los medios de desaglomeración debe minimizarse y/o debe ser posible la limpieza regular de estas piezas, sin afectar a las dosis residuales en el dispositivo. Algunos inhaladores dosis múltiples tienen recipientes de fármaco desechables que pueden reemplazarse después de que se haya tomado el número prescrito de dosis (por ejemplo, documento WO 97/000703). Para dichos inhaladores de dosis múltiples semipermanentes con recipientes de fármaco desechables, los requisitos para evitar la acumulación de fármaco son aún más estrictos.

15 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 denominados atomizadores, a través de los cuales pueden pulverizarse soluciones de sustancias farmacológicamente activas a alta presión de manera de obtener una niebla de partículas inhalables. La ventaja de estos atomizadores es que puede prescindirse completamente del uso de gases propulsores.

20 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.

25 Pueden formularse composiciones de pulverización para la entrega tópica al pulmón por inhalación, por ejemplo, en forma de soluciones o suspensiones acuosas o en forma de aerosoles entregados a partir de envases presurizados, tales como un inhalador de dosis medida, con el uso de un propulsor licuado adecuado. Las composiciones en aerosol adecuadas para la inhalación pueden ser una suspensión o una solución y, generalmente, contienen el principio o principios activos y un propulsor adecuado, tal como un fluorocarbono o clorofluorocarbono que contiene hidrógeno o mezclas de los mismos, en particular 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. También puede usarse dióxido de carbono u otro gas adecuado como propulsor.

30 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 estarán retenidas en un recipiente (por ejemplo, un bote de aluminio) cerrado con una válvula (por ejemplo, una válvula dosificadora) y fijado a un accionador provisto de una boquilla.

35 Deseablemente, los medicamentos para la administración por inhalación tienen un tamaño de partícula controlado. El tamaño de partícula óptimo para la inhalación en el sistema bronquial es por lo general de 1-10 μ , preferentemente 2-5 μ . Las partículas que tienen un tamaño superior a 20 μ son generalmente demasiado grandes cuando se inhalan para alcanzar las vías respiratorias pequeñas. Para conseguir estos tamaños de partículas, las partículas del principio activo producidas de este modo pueden reducirse de tamaño por medios convencionales, por ejemplo, mediante micronización. La fracción deseada puede separarse mediante tamizaje o clasificación de aire. Preferentemente, las partículas serán cristalinas.

45 Conseguir una reproducibilidad alta de la dosis con polvos micronizados es difícil debido a su poca fluidez y a su tendencia extrema a la aglomeración. Para mejorar la eficiencia de las composiciones de polvo seco, las partículas deben ser grandes mientras estén en el inhalador, pero pequeñas cuando se descarguen en el aparato respiratorio. Por tanto, generalmente se emplea un excipiente tal como lactosa o glucosa. El tamaño de partícula del excipiente por lo general será muy superior al del medicamento inhalado dentro de la presente invención. Cuando el excipiente es lactosa, normalmente estará presente en forma de lactosa molida, preferentemente monohidrato de lactosa alfa cristalino. Las composiciones de aerosol a presión generalmente se cargarán en botes provistos de una válvula, especialmente una válvula dosificadora. Opcionalmente, los botes pueden recubrirse con un material plástico, por ejemplo, un polímero de fluorocarbono como se describe en el documento WO96/32150. Los botes se fijarán en un accionador adaptado para la entrega bucal.

50 Las composiciones típicas para la entrega nasal incluyen las mencionadas anteriormente para inhalación e incluyen adicionalmente 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.

60 Las formulaciones dérmicas y transdérmicas típicas comprenden un vehículo acuoso o no acuoso convencional, por ejemplo, una crema, pomada, loción o pasta, o están en forma de apósito, parche o membrana.

65 Preferentemente, la composición está en forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, un comprimido, cápsula o dosis de aerosol medida, de manera que el paciente pueda administrar una única dosis.

La cantidad de cada principio activo que se necesita para conseguir un efecto terapéutico variará, por supuesto, con el principio activo particular, la vía de administración, el sujeto en tratamiento y el trastorno o enfermedad particular que se está tratando.

5 Los principios activos pueden administrarse de 1 a 6 veces al día, suficiente para presentar la actividad deseada. Preferentemente, los principios activos se administran una o dos veces al día.

10 La invención también proporciona un producto de combinación que comprende (i) al menos un compuesto de la invención como se describe en el presente documento y (ii) uno o más principios activos. Son ejemplos de principios activos que pueden combinarse con los compuestos de la presente invención: corticoesteroides, glucocorticoides, antihistamínicos, antagonistas de receptores de quimiocinas, antagonistas de CRTH2, antagonistas de receptores de leucotrieno, inhibidores de JAK, inhibidores de Syk, inhibidores de PDE4, inhibidores de PI3K, inhibidores de p38, inhibidores de PKC, Inhibidores de la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa, inhibidores de la 5-lipoxigenasa, antagonistas de CYSLTR1, antagonistas de CYSLTR2, antagonistas de BLT1, antagonistas de BLT2, antagonistas de tromboxano A2, antagonistas de receptores de DP1, agonistas de receptores de DP1, agonistas de receptores de IP, Anti-IgE, anticuerpo contra IL5, inhibidores de la formación de leucotrienos, descongestivos, mucolíticos, antitusivos, analgésicos y expectorantes.

15 Las combinaciones de la invención pueden usarse 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).

20 Los compuestos activos en la combinación pueden administrarse juntos en la misma composición farmacéutica o en diferentes composiciones destinadas a la administración por separado, simultánea, concomitante o secuencial por la misma o diferente vía.

25 Se contempla que todos los agentes activos se administren al mismo tiempo o muy cerca en el tiempo. Como alternativa, podrían tomarse uno o dos principios activos en la mañana y el otro u otros más tarde en el día. O, en otro escenario, podrían tomarse uno o dos principios activos dos veces al día y el otro u otros una vez al día, ya sea al mismo tiempo que se produjo una de las dosificaciones dos veces al día, o por separado. Preferentemente al menos dos, y más preferentemente todos, los principios activos se tomarían juntos al mismo tiempo. Preferentemente, se administrarían al menos dos y más preferentemente todos los principios activos en forma de una mezcla.

30 Las composiciones de sustancias activas de acuerdo con la invención se administran preferentemente en forma de composiciones para inhalación entregadas con la ayuda de inhaladores, especialmente inhaladores de polvo seco, sin embargo, es posible cualquier otra forma o aplicación parenteral u oral. En el presente documento, 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.

35 Pueden encontrarse 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 & Wilkins, Filadelfia, Pa., 2000. Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran composiciones farmacéuticas representativas de la invención.

40 EJEMPLOS DE FORMULACIÓN

45

Ejemplo de formulación 1 (Suspensión oral)

Ingrediente	Cantidad
Compuesto activo	3 mg
Ácido cítrico	0,5 g
Cloruro de sodio	2,0 g
Metil parabeno	0,1 g
Azúcar granulado	25 g
Sorbitol (solución al 70 %)	11 g
Veegum K	1,0 g
Aromatizante	0,02 g
Colorante	0,5 mg
Agua destilada	c.s.p. 100 ml

ES 2 790 624 T3

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 IPS)

Ingrediente	Cantidad
Compuesto activo (micronizado)	15 mg
Lactosa	3000 mg

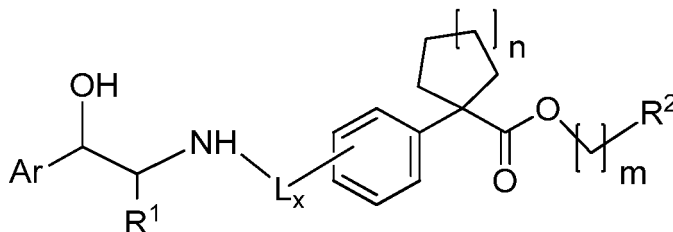
Ejemplo de formulación 5 (Formulación para un IDM)

Ingrediente	Cantidad
Compuesto activo (micronizado)	10 g
1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano	c.s.p. 200 ml

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable, o N-óxido, o derivado marcado isotópicamente del mismo,

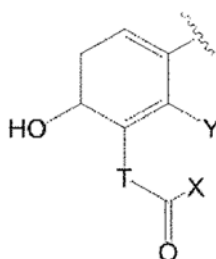
5



Fórmula (A)

10 en donde

- Ar representa un compuesto de fórmula (b),



(b)

15

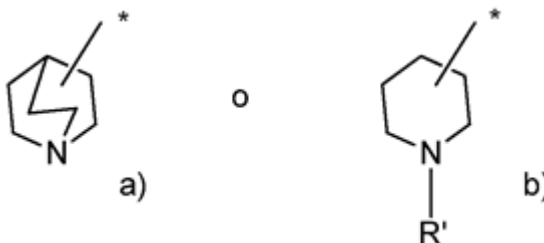
en donde:

- T representa el grupo -NH- y
- tanto X como Y representan un átomo de hidrógeno o X junto con Y forman el grupo -CH=CH-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O- o -S-, en donde en el caso de -CH₂-O- el grupo metileno está unido al átomo de carbono en el sustituyente amido que contiene X y el átomo de oxígeno está unido al átomo de carbono en el anillo de fenilo que contiene Y;

20

25

- R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado y un grupo alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado,
- R² representa un grupo de fórmula:



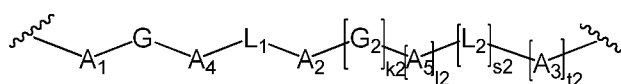
30

en donde:

- R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado,
- * representa el punto de unión de R² al resto de la molécula de fórmula (A),

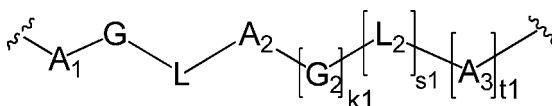
35

- n tiene un valor de 0, 1, 2 o 3,
- m tiene un valor de 0, 1 o 2,
- L_x tiene la siguiente fórmula:



Fórmula (La)

5 o



Fórmula (Lb)

10

en donde k1, k2, s1, s2, 12, t1 y t2 tienen independientemente un valor de 0 o 1;

• A₁, A₂, A₃, A₄ y A₅ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo, un grupo alquileo C₁₋₁₀, un grupo alquenileno C₂₋₁₀ y un grupo alquinileno C₂₋₁₀, en donde dichos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, un grupo alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado, un grupo arilo C₅₋₆ y un grupo cicloalquilo C₃₋₇,

15

• L, L₁ y L₂ se seleccionan independientemente entre un enlace directo, -O-, -NR^c-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -NR^c(CO)-, -(CO)NR^c-, -NR^c(CO)(CH₂)_qO-, -O(CH₂)_q(CO)NR^c-, -O(CH₂)_q(CO)O-, -O(CO)(CH₂)_qO-, -NR^c(CH₂)_q(CO)NR^c-, -NR^c(CO)(CH₂)_qNR^c(CO)-, -O(CH₂)_qNR^c-, -NR^c(CH₂)_qO-, -NR^c(CO)NR^d-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S(O)₂NR^c-, -NR^cS(O)₂-, -NR^cS(O)₂NR^d-, -C(O)NR^cS(O)₂- y -S(O)₂NR^c(O)-, en donde R^c y R^d se seleccionan independientemente entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado y q tiene un valor de 0, 1, 2, 3 o 4,

20

• G y G₂ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo, un grupo cicloalquilo mono o bicíclico C₃₋₁₀, un grupo arilo mono o bicíclico C₅₋₁₄, un grupo heterociclilo mono o bicíclico saturado o insaturado de 3 a 14 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, S y O, un grupo heteroarilo mono o bicíclico de 5 a 14 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, S y O y un sistema de anillos bicíclico que comprende dos sistemas de anillos monocíclicos que están unidos entre sí por un enlace covalente en donde dichos sistemas de anillos monocíclicos se seleccionan independientemente entre un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo arilo C₅₋₆, un grupo heterociclilo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, S y O y un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, S y O, en donde los grupos cíclicos independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₄, un grupo carboxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo trifluorometilo y un grupo trifluorometoxi.

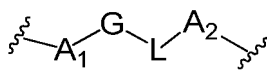
30

35

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde todos de entre k1, k2, s1, s2, 12, t1 y t2 tienen un valor de 0.

40

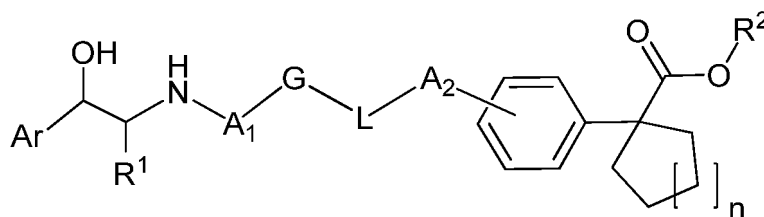
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde L_x tiene la siguiente fórmula (Lb1):



Fórmula (Lb1).

45

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene la siguiente fórmula (B):



Fórmula (B)

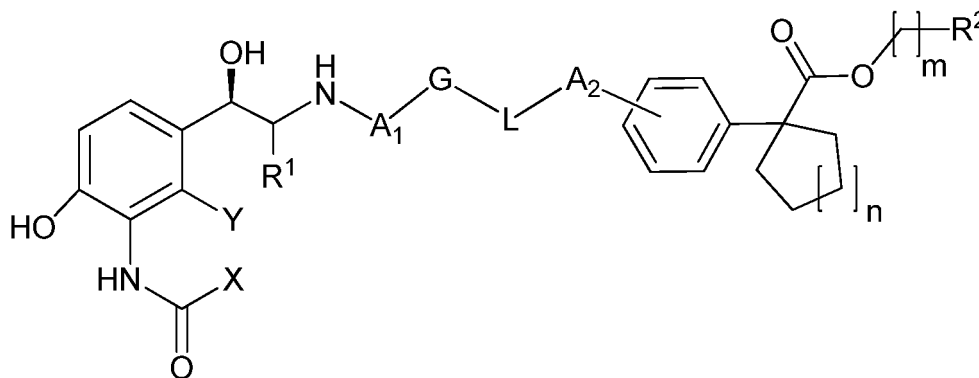
50

en donde Ar, A₁, A₂, R¹, L, G, n y R² son como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Ar se selecciona entre el grupo que consiste en (3-

formamido-4-hidroxi)fenilo, 8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-ilo, 8-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-ilo, 5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-ilo y 4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobencod[tiazol-7-ilo, preferentemente, Ar se selecciona entre el grupo que consiste en (3-formamido-4-hidroxi)fenilo, 8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-ilo, 8-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-ilo y 5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-ilo.

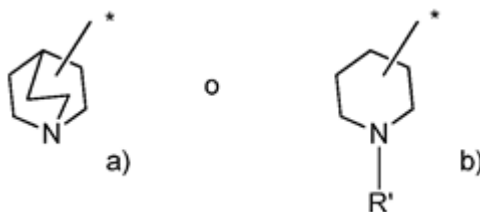
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que tiene la siguiente fórmula (I):



Fórmula (I)

en donde:

- X e Y son los dos átomos de hidrógeno o X junto con Y forman el grupo -CH=CH-, -CH₂-O- o -S-, en donde en el caso de -CH₂-O- el grupo metileno está unido al átomo de carbono en el sustituyente amido que contiene X y el átomo de oxígeno está unido al átomo de carbono en el anillo de fenilo que contiene Y,
- A₁ y A₂ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo, un grupo alquileo C₁₋₁₀, un grupo alquenileno C₂₋₁₀ y un grupo alquinileno C₂₋₁₀, en donde dichos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, un grupo alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado, un grupo arilo C₅₋₆ y un grupo cicloalquilo C₃₋₇,
- G se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo, un grupo cicloalquilo mono o bicíclico C₃₋₁₀, un grupo arilo mono o bicíclico C₅₋₁₄, un grupo heterociclilo mono o bicíclico saturado o insaturado de 3 a 14 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, S y O, un grupo heteroarilo mono o bicíclico de 5 a 14 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, S y O y un sistema de anillos bicíclico que consiste en dos sistemas de anillos monocíclicos que están unidos entre sí por un enlace covalente en donde dichos sistemas de anillos monocíclicos se seleccionan independientemente entre un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo arilo C₅₋₆, un grupo heterociclilo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, S y O y un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, S y O, en donde los grupos cíclicos independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₄, un grupo carboxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo trifluorometilo y un grupo trifluorometoxi,
- L se selecciona entre un enlace directo, -O-, -NR^c-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -NR^c(CO)-, -(CO)NR^c-, -NR^c(CO)(CH₂)_qO-, -O(CH₂)_q(CO)NR^c-, -O(CH₂)_q(CO)O-, -O(CO)(CH₂)_qO-, -NR^c(CH₂)_q(CO)NR^c-, -NR^c(CO)(CH₂)_qNR^c(CO)-, -O(CH₂)_qNR^c-, -NR^c(CH₂)_qO-, -NR^c(CO)NR^d-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S(O)₂NR^c-, -NR^cS(O)₂-, -NR^cS(O)₂NR^d-, -C(O)NR^cS(O)₂- y -S(O)₂NR^c(O)-, en donde R^c y R^d se seleccionan independientemente entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado y q tiene un valor de 0, 1, 2, 3 o 4,
- n tiene un valor de 0, 1, 2 o 3,
- m tiene un valor de 0, 1 o 2,
- R² representa un grupo de fórmula:



en donde

- R' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄, y
- * representa el punto de unión al resto de la molécula.

5 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:

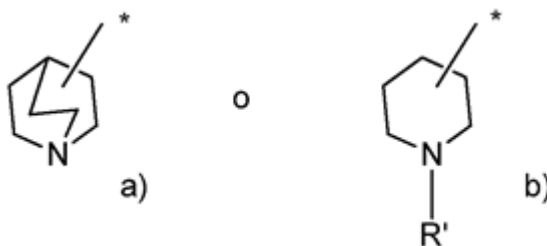
10 (a) A₁ y A₂ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en un grupo alquileno C₁₋₆, un grupo alquilenilo C₁₋₆ y un grupo alquinileno C₁₋₆, en donde dichos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₂, un grupo alcoxi C₁₋₂, un grupo arilo C₅₋₆ y un grupo cicloalquilo C₃₋₆, preferentemente, A₁ y A₂ representan independientemente un grupo alquileno C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁₋₂ y un grupo alcoxi C₁₋₂, preferentemente en donde A₁ y A₂ representan independientemente un grupo alquileno C₁₋₄ sin sustituir; y/o

15 (b) X junto con Y forman el grupo -CH=CH- o -CH₂O-, preferentemente, X junto con Y forman el grupo -CH=CH-; y/o

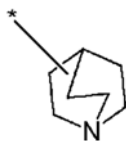
20 (c) L se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo, -O-, -NR^c-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -NR^c(CO)-, -(CO)NR^c-, -NR^c(CO)(CH₂)_qO-, -O(CH₂)_q(CO)NR^c-, -O(CH₂)_q(CO)O-, -NR^c(CH₂)_q(CO)NR^c-, -NR^c(CO)(CH₂)_qNR^c(CO)-, -O(CH₂)_qNR^c-, -NR^c(CH₂)_qO-, -NR^c(CO)NR^d-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S(O)₂NR^c-, -NR^cS(O)₂-, -NR^cS(O)₂NR^d-, -C(O)NR^cS(O)₂- y -S(O)₂NR^cC(O)-, en donde R^c y R^d se seleccionan independientemente entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C₁₋₂ y q tiene un valor de 0, 1, 2 o 3, preferentemente, L se selecciona entre el grupo que consiste en enlace directo, -O-, -NR^c-, -NR^c(CO)-, -(CO)NR^c-, -NR^c(CO)(CH₂)_qO-, -O(CH₂)_q(CO)NR^c-, -O(CH₂)_q(CO)O-, -NR^c(CH₂)_q(CO)NR^c-, -NR^c(CO)(CH₂)_qNR^c(CO)-, -O(CH₂)_qNR^c-, -NR^c(CH₂)_qO-, -NR^c(CO)NR^d-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)- en donde R^c y R^d se seleccionan independientemente entre un átomo de hidrógeno y un grupo metilo, y q tiene un valor de 0, 1 o 2, preferentemente en donde L se selecciona entre un enlace directo, -NR^c(CO)-, -(CO)NR^c-, -NR^c(CO)(CH₂)_qO-, -O(CH₂)_q(CO)NR^c- y -C(O)O-, en donde R^c representa un átomo de hidrógeno y un grupo metilo, preferentemente L se selecciona entre -NR^c(CO)-, -(CO)NR^c-, -O(CH₂)_q(CO)NR^c- y -C(O)O- y q tiene un valor de 1 o 2; y/o

25 (d) G se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo, un grupo cicloalquilo C₃₋₇, un grupo arilo mono o bicíclico C₅₋₁₄, un grupo heterociclilo mono o bicíclico saturado o insaturado de 3 a 14 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, S y O, un grupo heteroarilo mono o bicíclico de 5 a 14 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, S y O, en donde los grupos cíclicos independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₄, un grupo carboxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidroxilo y un grupo oxo, preferentemente, G se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo cicloalquilo C₃₋₇, un grupo arilo C₅₋₆, un grupo heterociclilo bicíclico saturado o insaturado de 8 a 10 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, S y O, en donde los grupos cíclicos independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₄, un grupo hidroxilo y un grupo oxo, preferentemente en donde G representa un grupo fenilo sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre un átomo de cloro y un grupo metoxi; y/o

40 (e) R² representa un grupo de fórmula:



45 en donde R' representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, preferentemente en donde R² representa el grupo derivado de quinuclidina de fórmula a):

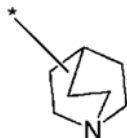


50 en donde el átomo de carbono asimétrico del anillo de quinuclidina al que está unida la molécula restante tiene preferentemente la Configuración (R).

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 5, en donde:

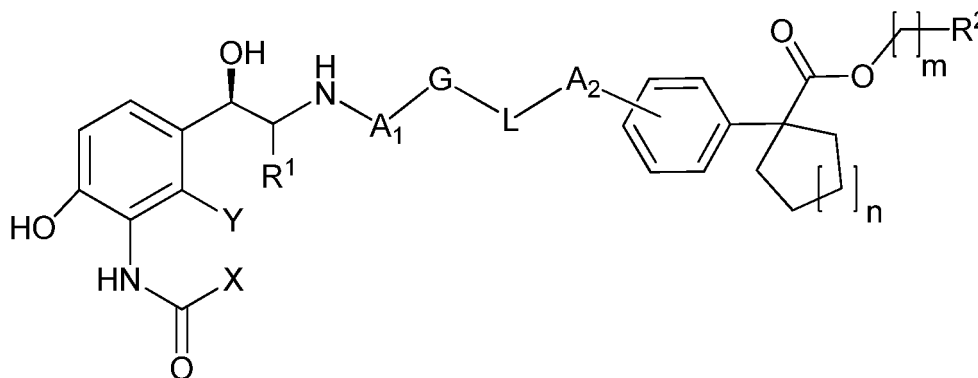
- X junto con Y forman el grupo -CH=CH-,

- A₁ y A₂ representan independientemente un grupo alquileo C₁₋₄,
- G representa un grupo fenilo sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre un grupo metoxi y un átomo de cloro,
- L se selecciona entre -NR^c(CO)-, -(CO)NR^c-, -O(CH₂)_q(CO)NR^c- y -C(O)O-, en donde R^c representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y q tiene un valor de 1 o 2,
- n tiene un valor de 2,
- m tiene un valor de 0,
- R² representa el grupo derivado de quinuclidina de fórmula a):



en donde el átomo de carbono asimétrico del anillo de quinuclidina al que está unida la molécula restante tiene la configuración (R).

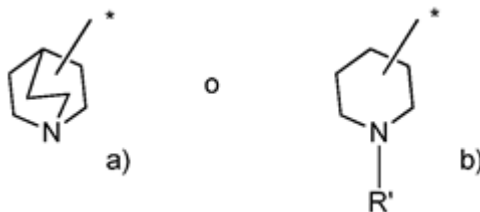
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la siguiente fórmula (I):



Fórmula (I)

en donde:

- X junto con Y forman el grupo -CH=CH-,
- A₁ y A₂ representan independientemente un grupo alquileo C₁₋₄,
- R¹ representa un átomo de hidrógeno,
- G se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo, un grupo ciclohexilo, un grupo fenilo, un grupo heterociclilo mono o bicíclico saturado o insaturado de 6 a 10 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N y O y un grupo heteroarilo mono o bicíclico de 5 a 10 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, S y O, en donde los grupos cíclicos independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de cloro, un grupo metoxi, un grupo hidroxilo y un grupo oxo,
- L se selecciona entre un enlace directo, -O-, -NR^c(CO)-, -(CO)NR^c-, -O(CH₂)_q(CO)NR^c-, -O(CH₂)_q(CO)O-, -NR^c(CH₂)_q(CO)NR^c-, -NR^c(CO)(CH₂)_qNR^c(CO)-, -C(O)-, -C(O)O-, en donde R^c representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y q tiene un valor de 0, 1 o 4,
- n tiene un valor de 1 o 2,
- m tiene un valor de 0 o 1,
- R² representa un grupo de fórmula:

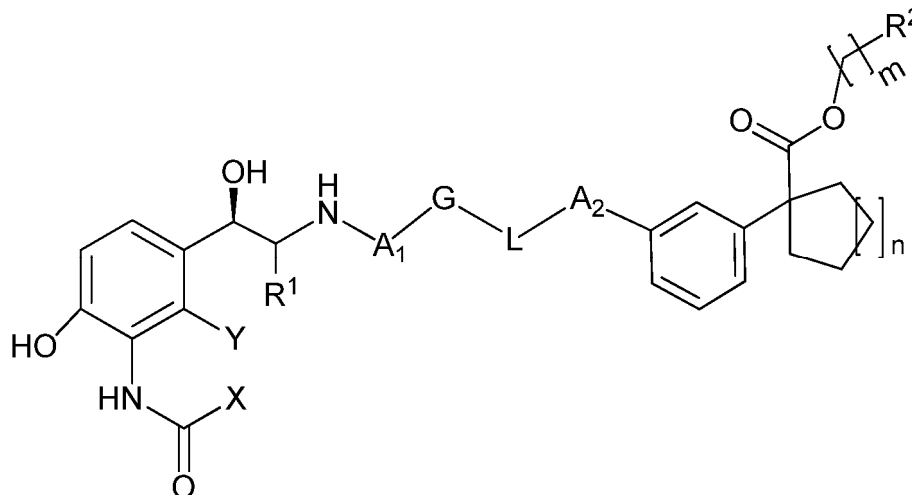


en donde

- R' representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y
- * representa el punto de unión al resto de la molécula.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la siguiente fórmula (la):

5



Fórmula (la)

10 en donde R¹, R², A₁, A₂, G, L, n y m son como se han definido en la reivindicación 9.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde X e Y son como se han definido en la reivindicación 9.

15 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es uno de entre:

- 1-3-{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}fenilciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
- 1-3-{4-[2-cloro-4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-5-metoxifenil]amino}-4-oxobutilfenilciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
- 1-3-{4-[[trans-4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]ciclohexil]amino}-4-oxobutilfenilciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
- 1-3-{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}fenilciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
- 1-3-{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}fenilciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
- 1-3-{4-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il]butil}fenilciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
- 1-3-{4-[5-((5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentil)amino)-4-oxobutil}fenilciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
- 1-3-{4-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-2-oxoquinolin-1(2H)-il]butil}fenilciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
- 1-3-{4-[2-cloro-4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-5-metoxibenzoil]amino}butil}fenilciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
- 1-3-{3-[[2-cloro-4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-5-metoxifenoxi]acetil}oxi]propil}fenilciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
- 1-3-{4-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]piridin-3-il]amino}-4-oxobutilfenilciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
- 1-3-{3-[[2-cloro-4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-5-metoxibenzoil](metil)amino]propil}fenilciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
- 2-cloro-4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-5-metoxibenzoato de 3-[3-(1-(((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi]carbonil)ciclohexil)fenil]propilo,
- 1-3-{4-[[2-cloro-4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-5-metoxifenoxi]acetil}oxi]ciclohexil}metil}fenilciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
- 6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]nicotinato de 3-[3-(1-(((3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-iloxi]carbonil)ciclohexil)fenil]propilo,
- 1-3-{4-[4-(2-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)piperidin-1-il]-4-oxobutil}fenilciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
- 1-3-{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]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo, 1-[3-(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]fenil]ciclohexanocarboxilato de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilmetilo,
- 5 1-[3-[3-([[2-cloro-4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-5-metoxifenoxi]acetil]amino)propil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo, 1-[3-(3-[[2-cloro-4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-5-metoxibenzoilo]amino)propil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo, 1-[3-[4-([[6-([[2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]piridin-3-il]carbonil]amino)butil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
- 10 2-cloro-4-([[2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-5-metoxibenzoato de 4-[3-(1-[[3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo]carbonil]ciclohexil]fenil]butilo, 1-[3-(4-[5-([[2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]butil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo, 1-[3-[4-([[2-cloro-4-([[2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-5-metoxifenoxi]acetil]amino)butil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
- 15 1-[3-[3-([[6-([[2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]piridin-3-il]carbonil]amino)propil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo, 1-[3-(4-[[2-cloro-4-([[2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-5-metoxifenoxi]acetil](metil)amino)butil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
- 20 1-[3-(4-[[5-([[2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-1,3-tiazol-2-il]amino)-4-oxobutil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo, 1-[3-(4-[[2-cloro-4-([[2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-5-metoxifenil]amino)-4-oxobutil]fenil]ciclohexanocarboxilato de piperidin-4-ilmetilo, 1-[3-(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]fenil]ciclohexanocarboxilato de (1-metilpiperidin-4-il)metilo,
- 25 1-[3-[3-([[N-[2-cloro-4-([[2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-5-metoxifenil]glicil]amino)propil]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo, 1-[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]fenil]ciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo y 1-[3-(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]fenil]ciclopentanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,
- 30

y una sal farmacéuticamente aceptable, o N-óxido, o derivado marcado isotópicamente de los mismos.

- 35 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en el tratamiento de un cuerpo humano o animal mediante terapia.
- 40 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección patológica asociada a las actividad agonista de receptores adrenérgicos β_2 y antagonista de receptores muscarínicos M3, afección o enfermedad que se selecciona entre enfermedades pulmonares, parto pretérmino, glaucoma, trastornos neurológicos, trastornos cardíacos, inflamación y trastornos gastrointestinales y es, más preferentemente, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- 45 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.