

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 816 210**

51 Int. Cl.:

**C07D 453/02** (2006.01)

**A61P 11/00** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.12.2013 E 18156043 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2020 EP 3345904**

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

30 Prioridad:

**06.12.2012 EP 12195891**

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

**31.03.2021**

73 Titular/es:

**CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)  
Via Palermo 26/A  
43122 Parma, IT**

72 Inventor/es:

**RANCATI, FABIO y  
LINNEY, IAN**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

ES 2 816 210 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos que tienen actividad antagonista del receptor muscarínico y agonista del receptor beta2 adrenérgico

**Campo de la invención**

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

**Antecedentes de la invención**

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

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

15 Las formulaciones inhaladas tanto de agonistas de beta-2 como de antagonistas del receptor muscarínico son agentes valiosos en el tratamiento del asma y de la EPOC, proporcionando ambas clases de agentes un alivio sintomático debido a su capacidad para relajar las vías respiratorias estrechadas. Las observaciones acerca de que los efectos broncodilatadores de las dos clases eran aditivos, propiciaron estudios con combinaciones de los dos agentes. En 20 1975, se demostró que podían lograrse efectos beneficiosos combinando dos ingredientes, tales como el fenoterol y el bromuro de ipratropio en un solo aerosol. Esto propició el desarrollo de combinaciones de dosis fija en primer lugar de bromuro de ipratropio con fenoterol (Berodual, introducido en 1980) y después con salbutamol (Combivent, introducido en 1994).

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

30 El documento US2009/181935 A1 desvela composiciones que contienen un agonista beta-2 y un antagonista muscarínico para el tratamiento de la EPOC.

Una estrategia alternativa al desarrollo de combinaciones de dosis fija es la identificación de moléculas que combinen las actividades tanto de antagonismo muscarínico como de agonismo de beta-2. De hecho, los compuestos que 35 poseen actividad tanto agonista del receptor beta-2 adrenérgico como agonista del receptor muscarínico son altamente deseables ya que dichos compuestos bifuncionales podrían proporcionar broncodilatación mediante dos mecanismos de acción independientes, a la vez que tienen la farmacocinética de una sola molécula.

Dicha clase de compuestos se ha descrito en algunas solicitudes de patente, tales como los documentos WO 2004/074246, WO 2004/074812, WO 2005/051946, WO 2006/023457, WO 2006/023460, WO 2010/123766, WO 2011/048409 y una solicitud de patente relacionada, PCT/EP2012/060795.

40 Biorganic & Medicinal Chemistry Letters, 21 (5), 2011, páginas 1354-1358, desvela un compuesto que contiene un resto 8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina responsable de la actividad agonista beta-2 y un resto difenilcarbamato responsable de la actividad muscarínica actividad antagonista. Los restos están conectados a través de un espaciador de quinuclidina sustituido.

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

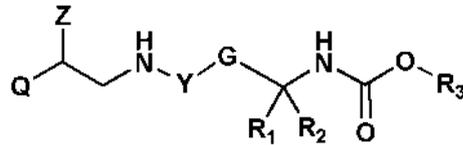
**Sumario de la invención**

50 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general I, que actúan como antagonistas del receptor muscarínico y como agonistas del receptor beta2 adrenérgico, a procedimientos para su preparación, a composiciones que los comprenden, a usos terapéuticos y a combinaciones con otros principios activos farmacéuticos entre los que se encuentran, por ejemplo, aquellos usados en la actualidad en el tratamiento de trastornos respiratorios, entre otros, agonistas de beta2, agentes antimuscarínicos, inhibidores de proteína cinasas activadas por mitógeno (P38 MAP cinasa), inhibidores de la subunidad de kappa-B cinasa del factor nuclear (IKK2), inhibidores de elastasa de neutrófilos humanos (HNE), inhibidores de fosfodiesterasa 4 (PDE4), moduladores de leucotrienos, agentes antiinflamatorios no

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

**Descripción detallada de la invención**

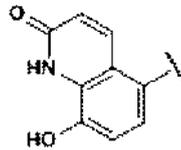
5 En particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula general I



(I)

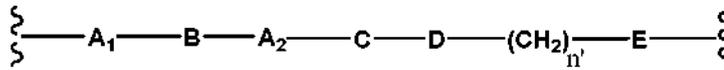
en la que

Q es un grupo de formula Q1



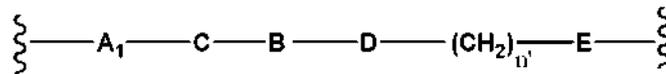
Q1

10 Z es H u OH;  
Y se selecciona entre Y' e Y1, los cuales son grupos divalentes de fórmula



Y'

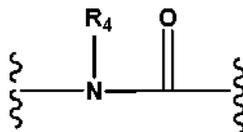
o



Y1

15 en las que

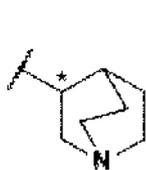
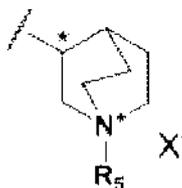
A1 es butileno;  
A2 está ausente o es alquileo (C1-C6);  
B se selecciona entre el grupo que consiste en pirazolediilo y tiofenediilo, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre metilo;  
20 C es -OC(O)- o C1



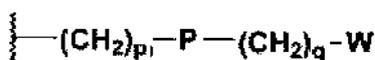
C1

en la que R4 es H;  
D está ausente;  
n' es 1;  
25 E es-O-;

**G** es fenileno;  
**R<sub>1</sub>** y **R<sub>2</sub>** son independientemente H o arilo;  
**R<sub>3</sub>** es un grupo de fórmula **J1** o **J2**

**J1****J2**

5 en la que **R<sub>5</sub>** es un grupo de fórmula **K**

**K**

en la que **p'** es 0 o 1, **P** está ausente o es CO, **q** está ausente o es 1 y **W** es heteroarilo; y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 La expresión "alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" se refiere a grupos divalentes, tales como metileno, etileno, n-propileno, isopropileno, t-butileno, pentileno, hexileno y similares.

La expresión "arilo" se refiere a sistemas de anillos mono, bi o tricíclicos que tienen de 5 a 20, preferentemente de 5 a 15, átomos de anillo, y en los que al menos un anillo es aromático.

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

Los ejemplos de sistemas monocíclicos de arilo o heteroarilo adecuados incluyen, por ejemplo, radicales tiofeno, benceno, pirol, pirazol, imidazol, isoxazol, oxazol, isotiazol, tiazol, piridina, imidazolidina, furano y similares.

20 Los ejemplos de sistemas bicíclicos de arilo o heteroarilo adecuados incluyen naftaleno, bifenileno, purina, pteridina, benzotriazol, quinolina, isoquinolina, indol, isoindol, benzotiofeno, dihidrobenzo dioxina, dihidroindeno, dihidrobenzo dioxepina, radicales benzo oxazina.

Los ejemplos de sistemas tricíclicos de arilo o heteroarilo adecuados incluyen radicales fluoreno así como derivados benzocondensados de los sistemas bicíclicos de heteroarilo mencionados anteriormente.

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

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

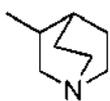
En particular, el átomo de carbono unido a los grupos **R<sub>1</sub>**, **R<sub>2</sub>**, **G** y **-NH-**, dependiendo de los significados proporcionados a **R<sub>1</sub>** y **R<sub>2</sub>** entre los anteriormente informados, puede representar un centro quiral.

En una realización, la configuración es (S).

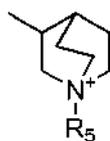
35 En otra realización, la configuración absoluta de este centro quiral es preferentemente (R).

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

Es evidente para los expertos en la materia que los compuestos de fórmula general **I** en la que **R<sub>3</sub>** es **J1** o **J2**



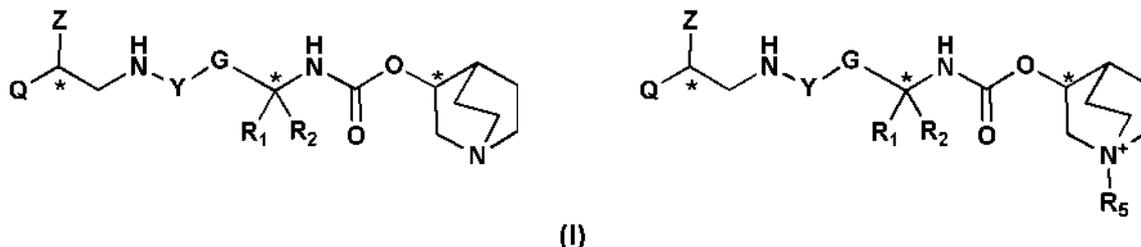
J1



J2

contienen tres centros estereogénicos, como se indica a continuación con un asterisco (\*).

Esto significa que la estructura de la fórmula I se caracteriza por ocho estereoisómeros diferentes.



- 5 Debe entenderse que todos los grupos o realizaciones preferidos descritos a continuación para compuestos de fórmula I pueden combinarse entre sí y aplicarse también *mutatis mutandis*.

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

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

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

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

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

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

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

La invención también se refiere a un kit que comprende las composiciones farmacéuticas de compuestos de fórmula I solas o en combinación con o en mezcla con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables y un dispositivo que puede ser un inhalador de polvo seco mono o multidosis, un inhalador de dosis medida y un nebulizador de una fina nebulización que comprende los compuestos fórmula I.

- 25

De acuerdo con realizaciones específicas, la presente invención proporciona los compuestos indicados a continuación:

| Comp. | Nombre químico   |
|-------|--|
| 36    | 1-metil-5-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)-1H-pirazol-3-carboxilato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo |
| 37    | 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)tiófeno-2-carboxilato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo             |
| 39    | (R)-Quinuclidin-3-il((S)-3-((3-((4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)(fenil)metil)carbamato           |

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

farmacéuticamente aceptables.

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

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

10 La presente invención también proporciona combinaciones de un compuesto de la invención, ya sea tal cual o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, con un agente antimuscarínico seleccionado entre el grupo que consiste en aclidinio, tiotropio, bromuro de tiotropio (Spiriva®), ipratropio, bromuro de ipratropio, trospio, glicopirrolato, NVA237, LAS34273, GSK656398, GSK233705, GSK57319, LAS35201, QAT370 y sales de oxitropio.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

tobramicina y aztreonam.

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

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

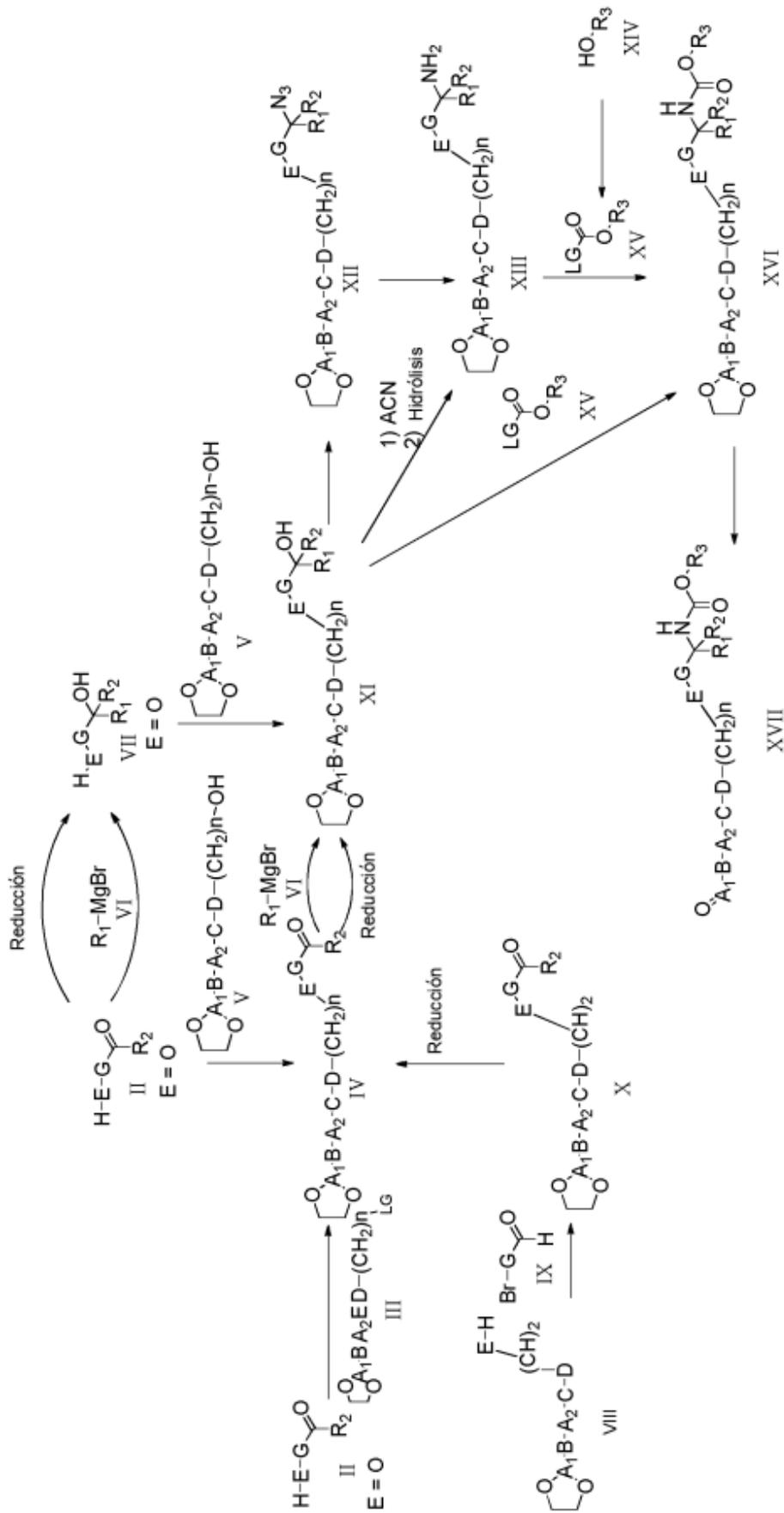
- 10 La invención también proporciona combinaciones de un compuesto de la invención, ya sea tal cual o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, con un inhibidor de SYK seleccionado entre el grupo que consiste en R406, R343 y PRT062607.

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

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

- 25 Los compuestos de fórmula general I pueden prepararse de acuerdo con los siguientes Esquemas sintéticos 1 y 2.

Esquema 1





**Procedimiento general para la preparación de compuestos de fórmula I**

Los compuestos de fórmula general **VIII** representan un compuesto en el que A1 es alquileo sustituido con oxo, lo que conduce a un aldehído o cetona protegida como acetal cíclico. El grupo protector de acetal cíclico (PG) puede retirarse dando lugar a un compuesto de fórmula general **XXIII**.

5 La síntesis de compuestos de fórmula general I puede requerir la protección de la funcionalidad reactiva potencial además de los procedimientos ya descritos. En tal caso, se describen ejemplos de grupos protectores compatibles (PG) y sus procedimientos particulares de protección y desprotección en "Protecting groups in organic Synthesis" de T.W. Green and P. Wutz (publicación de Wiley-Interscience, 1999). Los compuestos de fórmula general I pueden prepararse, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de fórmula general **XVII** con un compuesto de fórmula general **XVIII**. Esta reacción de aminación reductora puede realizarse siguiendo varios protocolos diferentes descritos en la bibliografía y conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, puede realizarse en un disolvente como metanol, etanol, tetrahidrofurano (THF) o diclorometano (DCM) utilizando un agente reductor como NaBH<sub>4</sub>, NaCNBH<sub>3</sub> o NaBAC<sub>3</sub>H. Podría ser útil obtener la imina antes de añadir el agente reductor. La reacción transcurre sin problemas a TA durante 1 a 12 horas.

15 El intermedio de fórmula general **XVII** puede prepararse fácilmente mediante la reacción de un compuesto de fórmula general **XIII** con un compuesto de fórmula general **XV**. La reacción se produce sin problemas a TA o temperatura más baja en un disolvente, tal como DCM o piridina durante 1-16 horas, lo que da lugar a compuestos de fórmula **XVI** que pueden desprotegerse fácilmente en una solución ácida acuosa, lo que da lugar a un compuesto de fórmula general **XVII** (véase **Esquema 1**).

20 Los compuestos de fórmula general **XV** están disponibles comercialmente o pueden prepararse haciendo reaccionar un alcohol de fórmula general **XIV** con, por ejemplo, difosgeno en un disolvente, tal como DCM, THF o acetonitrilo (ACN) a TA o temperatura más baja, durante un período de tiempo que varía de 0,5 a 12 horas, dando lugar a un compuesto de fórmula general **XV** en el que el grupo saliente LG es cloro. Alternativamente, el alcohol de fórmula general XIV se puede hacer reaccionar con, por ejemplo, carbonildiimidazol (CDI) conduciendo al mismo intermedio en el que LG es imidazol. Se pueden preparar otros posibles intermedios con otros LG conocidos como se describe en la bibliografía.

El compuesto de fórmula general **XIII** puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula general **XI** mediante la reacción de Ritter (acetonitrilo y ácido sulfúrico a TA) seguida de la hidrólisis del intermedio acetamida realizada en condiciones básicas.

30 Alternativamente, los compuestos de fórmula general **XIII** pueden prepararse mediante reducción de la azida de fórmula XII mediante hidrogenación en atmósfera de hidrógeno o condiciones de transferencia de hidrógeno. La reacción se produce en alcoholes a TA o superior y se detiene en 1 a 12 horas. Un procedimiento de reducción alternativo podría ser la reacción de Staudinger, que implica el tratamiento de la azida, primero con, por ejemplo, trifenilfosfina, seguido de hidrólisis del intermedio iminofosforano con agua. Esta reacción se produce a TA en un disolvente miscible en agua, tal como por ejemplo, THF. El uso de un agente reductor fuerte tal como, por ejemplo, LiAlH<sub>4</sub> en THF o éter a -40 °C o una temperatura inferior podría permitir fácilmente realizar la conversión requerida del compuesto **XIV** en **XIII**.

La azida **XII** se obtiene a partir del compuesto de fórmula **XI** por reacción con difenil fosforil azida. La reacción se realiza en un punto de ebullición alto, tal como tolueno o xileno, en presencia de una base fuerte, tal como, entre otros, 1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno (DBU) a una temperatura que varía de 80 a 120 °C y se completa en 12 a 24 horas. Alternativamente, el resto hidroxilo del intermedio de fórmula **XI** puede convertirse en un grupo saliente adecuado (LG), tal como por ejemplo, mesilo, tosilo o halógeno y después, reaccionar con una azida alcalina en un disolvente polar, tal como acetonitrilo, DMF o N-Metil-2-pirrolidona (NMP) a TA o temperatura superior.

45 Los intermedios de fórmula general **XI** pueden prepararse de varias formas diferentes. Por ejemplo, pueden prepararse a partir de la reacción de un compuesto de fórmula general **VII**, en la que E es -O-, y un aldehído de fórmula general V que presenta un grupo hidroxilo adecuado que puede reaccionar convenientemente en condiciones de Mitsunobu estándar. La reacción se realiza en disolventes, tales como THF o N-metilmorfolina (NMM) a una temperatura de -10 °C a TA y se completa en 1 a 24 horas. Ocurre en presencia de azodicarboxilato de dietilo (DEAD) o azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) y una fosfina orgánica tal como, pero sin limitarse a, trifenilfosfina.

50 El alcohol de fórmula general **VII** está disponible comercialmente o puede prepararse a partir del compuesto de fórmula **II** mediante la adición de un reactivo de Grignard de fórmula **VI**. La reacción se realiza normalmente en un disolvente aprótico como éter o THF a TA o temperatura más baja y se completa en 0,5 a 12 horas. Alternativamente, puede prepararse por reducción de un compuesto de fórmula general **II**, en la que R<sub>2</sub> no es hidrógeno, con un agente reductor tal como, pero sin limitarse a, NaBH<sub>4</sub>, conduciendo en este caso a un compuesto de fórmula **VII**, en la que R<sub>1</sub> es hidrógeno. La reacción se realiza en un disolvente como metanol, etanol o THF y se completa durante un período de tiempo que varía de 1 a 12 horas. Se puede usar un protocolo sintético similar para la preparación del intermedio **XI** a partir de compuestos de fórmula general **IV**.

Está claro para un experto en la materia que la preparación del compuesto de fórmula general **VII** o **XI** se puede lograr

mediante la reacción de Grignard inversa en la que Grignard de fórmula G-MgBr reacciona con un compuesto de fórmula  $R_1C(O)R_2$  en las mismas condiciones de reacción descritas anteriormente

Los compuestos de fórmula general **IV** en la que **E** es -O-, pueden prepararse a partir de un compuesto de fórmula general **II**, siguiendo un enfoque similar al descrito para la preparación de compuestos de fórmula **XI** a partir de **VII**.

5 Alternativamente, los compuestos de fórmula general **IV** pueden obtenerse mediante la alquilación de un compuesto de fórmula general **II**, con un compuesto de fórmula general **III** en la que LG es un grupo saliente adecuado tal como tosilato, mesilato o halógeno. La reacción se realiza normalmente en disolventes polares, tales como acetonitrilo o DMF, se produce en presencia de una base tales como, por ejemplo, carbonato alcalino, bicarbonatos o bases orgánicas y se completa durante un período de tiempo que varía de 1 a 24 horas.

10 La preparación de compuestos de fórmula **X** se puede lograr mediante la reacción de un compuesto de fórmula general **IX**, o el análogo en el que el bromo está sustituido por yodo o triflato, con un compuesto de fórmula general **VIII**, en el que n es 2, en condiciones de reacción de acoplamiento cruzado catalizado por metales de transición. El alqueno **VIII** terminal se puede hacer reaccionar, por ejemplo, en condición de reacción heck con **IX**, dando lugar a un intermedio de alqueno **X** que se puede reducir fácilmente por medio de una hidrogenación catalítica clásica de doble enlace para dar compuestos de fórmula **IV**. Se pueden usar convenientemente un gran número de protocolos, reactivos y catalizadores para lograr la conversión deseada, como es conocido por un experto en la materia.

15 Alternativamente, los compuestos de fórmula general **I** que presentan un resto éster en el enlazador Y, pueden prepararse tratando un compuesto de fórmula general **XXXVI** con un compuesto de fórmula general **XXXVII**, en la que A2 está funcionalizado con OH, en condiciones de reacción de condensación para la preparación de ésteres. Es posible preparar un compuesto de fórmula general **I**, en la que C es igual a C1, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general **XXXVI** con un compuesto **XXXVII** en el que A2 está sustituido con -NR<sub>4</sub> en las condiciones de reacción conocidas para la preparación de amida a partir de ácido carboxílico. y aminas.

20 En otra realización de la presente invención, los compuestos de fórmula general **I** pueden prepararse siguiendo un enfoque sintético diferente en el que un compuesto de fórmula general **XXIV** se hace reaccionar con un compuesto de fórmula **XXVI** en las condiciones de reacción de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición, seguido de la reducción del doble enlace -(CH)<sub>2</sub>-, dando lugar a un compuesto de fórmula **I**, en la que n = 2 o n = 3 si la reacción se realiza con un compuesto de fórmula LG-A<sub>1</sub>-B-A<sub>2</sub>-CD-CH<sub>2</sub>-(CH)<sub>2</sub>-EH. Alternativamente, se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula **XXI** con un compuesto de fórmula **XXVII** en las condiciones descritas anteriormente para la reacción de un compuesto de fórmula **II** con un compuesto de fórmula **III**.

30 Los intermedios de fórmula **XXIV** y **XXI** pueden prepararse mediante la reacción del compuesto de fórmula **XVIII** en condiciones de aminación reductora, descritas anteriormente para la reacción del compuesto de fórmula **XVII** con **XVIII**, partiendo del compuesto de fórmula **XXIII** y **XX** respectivamente. Alternativamente, los compuestos de fórmula **XXIV** y **XXI** pueden prepararse mediante la alquilación del compuesto **XVIII** con el compuesto de fórmula **XXV** y **XXII** respectivamente en las condiciones de alquilación descritas anteriormente para la preparación del compuesto **IV** mediante la reacción del compuesto **II** con el compuesto **III**.

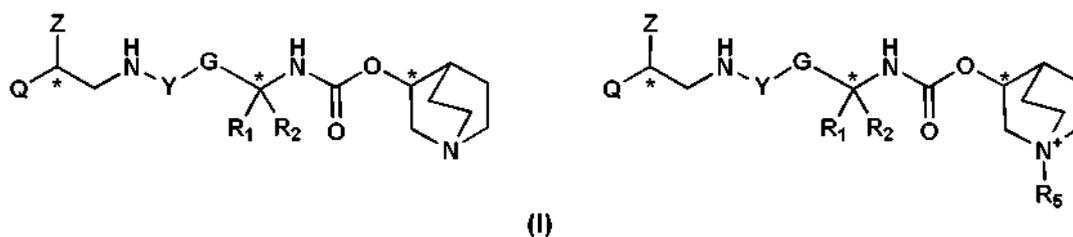
35 Los compuestos de fórmula general **XVIII** se pueden obtener mediante simple reducción de la azida de fórmula **XIX**. La reacción puede realizarse mediante una hidrogenación catalítica en presencia de catalizador de paladio. La reacción se produce, en disolvente polar, tal como metanol o etanol, en atmósfera de hidrógeno o en condiciones de transferencia de hidrógeno, usando por ejemplo, 1,4-ciclohexadieno o 1-metil-1,4-ciclohexadieno como fuente de hidrógeno. La reacción transcurre a temperatura ambiente (TA). En caso de que se realice en condiciones de transferencia de hidrógeno se pueden requerir temperaturas superiores.

La azida **XIX** puede prepararse fácilmente a partir de **XXIX** mediante la sustitución nucleofílica conocida de bromuro de alquilo con azida alcalina. La reacción transcurre a una temperatura que varía de 50 a 80 °C y en un disolvente polar tal como, por ejemplo, DMF de NMP y se puede acelerar mediante la presencia de yoduro alcalino.

45 En una realización adicional de la presente invención, los compuestos de fórmula **I**, en los que **R<sub>3</sub>** es **J<sub>2</sub>** u otro grupo que presenta una sal de amonio cuaternario, pueden prepararse haciendo reaccionar el precursor de amina terciaria correspondiente de fórmula **I** en el que **R<sub>3</sub>** es **J<sub>1</sub>** con un compuesto de fórmula **XXVIII**. La reacción transcurre suavemente a TA o temperatura superior en un disolvente tal como, DCM, acetonitrilo, metanol o AcOEt durante un período de tiempo que varía de 1 a 24 horas.

50 En otra realización de la presente invención, los compuestos de fórmula general **XXI** pueden prepararse haciendo reaccionar un intermedio de fórmula general **XXIX** con una amina de fórmula general **XXX**. Esta reacción es una alquilación común de amina en la que el grupo saliente LG (normalmente cloro, bromo o sulfato) es desplazado por un nucleófilo como la amina **XXX** como tal o protegido en el resto amina. En la bibliografía se describen varios procedimientos para realizar esta reacción, que normalmente ocurre en un solvente polar a una temperatura superior a la TA. Puede usarse una reacción similar para la preparación de un compuesto de fórmula general **XXXVII**.

55 Es evidente para los expertos en la materia que los compuestos de fórmula general **I** en la que **R<sub>3</sub>** es **J<sub>1</sub>** o **J<sub>2</sub>** contienen tres centros estereogénicos, como se indica a continuación con el símbolo asterisco (\*). Esto significa que la estructura de la fórmula **I** se caracteriza por ocho estereoisómeros diferentes.



Cada diastereoisómero puede obtenerse teóricamente mediante separación cromatográfica de la mezcla obtenida haciendo reaccionar mezclas racémicas de los intermedios requeridos. Está claro que este enfoque no es conveniente y que solo puede usarse para la separación de mezclas que contienen pocos diastereoisómeros.

- 5 En un enfoque más conveniente, la síntesis de cada estereoisómero individual puede lograrse usando, en las reacciones descritas anteriormente, solo intermedios enantioméricamente puros.

El alcohol enantioméricamente puro requerido para la preparación de compuestos de fórmula general I en la que **R3** es **J1** o **J2** está disponible comercialmente.

10 La preparación de compuestos enantioméricamente puros individuales de fórmula general **XXIX** en la que LG es bromo se describe en los documentos WO2005/080324, US2005-2222128, WO2004/032921, US2005/215590 y WO2005/092861 (citado en WO2007/107228). Los compuestos enantioméricamente puros de fórmula general **XXXII** pueden obtenerse mediante separación cromatográfica quiral de la mezcla racémica o partiendo de compuestos de amina enantioméricamente puros de fórmula general **XXXI**. Los compuestos intermedios de fórmula **XXXI** contienen un grupo básico, es posible obtener los dos enantiómeros mediante cristalización de la sal diastereomérica, obtenida por salificación de la mezcla racémica con un ácido carboxílico enantioméricamente puro. Los ácidos carboxílicos ampliamente usados para este fin son, por ejemplo, el ácido mandélico, el ácido tartárico y sus derivados. La base **XXXI** se disuelve en un disolvente polar adecuado y después se trata con ácido carboxílico enantioméricamente puro provocando la precipitación de una de las dos sales diastereoisoméricas. Podría ser necesario repetir el procedimiento varias veces para obtener el nivel deseado de exceso enantiomérico.

20 Alternativamente, las aminas de fórmula **XXXI** pueden obtenerse mediante síntesis enantioselectiva siguiendo, por ejemplo, el enfoque descrito en la bibliografía (Tetrahedron: Asymmetry 13 (2002) 303-310) en el que el aldehído de fórmula **II**, en la que **R2** es H, se trata primero con una *tert*-butil sulfonimida enantioméricamente pura y después con  $R_2MgBr$  o  $R_2Li$  (en el que **R2** no es H), seguido de hidrólisis del intermedio que conduce a la formación de compuestos enantioméricamente enriquecidos de fórmula **XXXI** que pueden usarse como tales o purificarse más para aumentar el exceso enantiomérico.

25 La amina racémica de fórmula general **XXXI** puede prepararse de varias formas diferentes, por ejemplo, mediante la adición de hidroxilamina a un compuesto de fórmula general **II** seguida de la reducción del intermedio de oxima obtenido que se puede realizar en varias condiciones de reacción conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, la hidrogenación catalítica o el uso de un agente reductor tal como,  $LiAlH_4$  o cinc en presencia de formiato de amonio son todos procedimientos muy eficaces para lograr la reducción de la oxima a amina.

30 La amina disponible de fórmula **XXXI** puede derivatizarse adicionalmente fácilmente en las condiciones de reacción descritas anteriormente. Por ejemplo, puede tratarse con un aldehído protegido de fórmula **III**, en las condiciones descritas para la alquilación de compuestos de fórmula **II** con compuestos de fórmula **III**, dando lugar al compuesto o fórmula general **XXXIII**. La desprotección del grupo amino y la reacción de los compuestos de fórmula **XV** conducen a la preparación de un compuesto de fórmula general **XVI**.

35 Alternativamente, el compuesto de fórmula general I puede prepararse acoplado un compuesto de fórmula general **XXXVI** con un compuesto de fórmula general **XXXVII** dando lugar a un compuesto de fórmula general I en el que C es -OCO- o **C1**. Este éster o amida puede obtenerse en diferentes condiciones de reacción conocidas por los expertos en la materia. La reacción requiere la activación del ácido **XXXVI** con un reactivo tal como, N,N'-diclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-hexafluorofosfato de tetrametiluronio (HBTU), (O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-hexafluorofosfato de tetrametiluronio (HATU) o puede convertirse en el correspondiente cloruro de acilo. El éster activado puede reaccionar suavemente, en DCM, piridina u otros disolventes apróticos, con el compuesto de fórmula **XXXVII**.

40 El compuesto de fórmula **XXXVI** puede prepararse partiendo de **XXXII** mediante alquilación con el compuesto de fórmula **XXXIV**, desprotección y reacción con el compuesto de fórmula **XV**. Las condiciones de reacción para esta conversión se describen anteriormente y se describen en la bibliografía. El ácido **XXXVI** puede hacerse reaccionar fácilmente con un compuesto de fórmula **XXXVIII**, como se describió anteriormente para la reacción con un compuesto de fórmula **XXXVII**, dando lugar al compuesto de fórmula **XVI**.

45 Se puede preparar un compuesto de fórmula general **XXXVII** mediante la reacción de un compuesto de fórmula general **XXIX** con una amina de fórmula  $NH_2-A_1-B-A_2-OH$  o  $NH_2-A_1-B-A_2-NHR_4$ , en las condiciones de reacción descritas para

la reacción de compuestos de fórmula general **XXIX** con compuestos de fórmula general **XXX**.

5 Por todo lo anterior, la síntesis de compuestos de fórmula general I se puede realizar siguiendo varios enfoques diferentes. En particular, debe observarse que la secuencia de reacción requerida depende en gran medida de la naturaleza de los enlazadores **Y** e **Y1** y de los grupos funcionales presentes en el enlazador. El ejemplo dado anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula I en la que **C** es -OC(O)- o **C1**, permite a un experto en la materia técnica apreciar este aspecto de la invención.

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

#### Procedimientos de CLEM/HPLC

##### 10 Procedimiento A (10 cm \_ESCI\_FORMIC)

Configuración de la HPLC

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

Columna: - Phenomenex Luna 5µ C18 (2), 100 x 4,6 mm. (más cartucho de protección)

15 Caudal: - 2 ml/min

| Gradiente: - | A: Agua / fórmico | B: MeCN/fórmico |
|--------------|-------------------|-----------------|
| Tiempo       | % de A            | % de B          |
| 0,00         | 95                | 5               |
| 3,50         | 5                 | 95              |
| 5,50         | 5                 | 95              |
| 5,60         | 95                | 5               |
| 6,50         | 95                | 5               |

Inyecciones habituales de 2-7 µl (concentración ~ 0,2 -1 mg/ml). Detección de UV mediante DAD HP o Waters

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

Se detectaron indicios de otras longitudes de onda en los datos DAD.

Detección ELS opcional usando Polymer Labs ELS-1000.

20 Detección EM: Micromass ZQ, CL-EM cuadrupolar simple o CL-EM-EM Quattro Micro.

El separador de flujo proporciona aproximadamente 300 µl/min al espect. de masas

Intervalo de barrido para datos de EM (m/z)

|              |                               |
|--------------|-------------------------------|
| Inicio (m/z) | 100                           |
| Final (m/z)  | 650 o 1500 cuando se requiera |

25 Con conmutación +ve / -ve

La ionización es rutinariamente ESCI, una opción que proporciona datos tanto IEN como APCI en una sola ejecución. Los voltajes y temperaturas típicos de la IEN son:

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

Los voltajes y temperaturas típicos de APCI son:

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

##### Procedimiento B (condiciones HPLC - 15cm\_Formic\_Ascentis\_HPLC\_CH3CN)

Configuración de la HPLC

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

35 Columna: - Supelco, Ascentis® Express C18 o Hichrom Halo C18, 2,7 µm C18, 150 x 4,6 mm.

Caudal: - 1ml/min

## ES 2 816 210 T3

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

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

Inyecciones habituales 0,2-10 µl

Ajuste de presión máxima 400 bar.

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

Detección de matriz de diodos: (300 nm, ancho de banda 200 nm; Ref. 450 nm, ancho de banda 100 nm)

### 5 Procedimiento C (condiciones HPLC - 10cm\_Formic\_ACE-AR\_HPLC\_CH3CN)

Configuración de la HPLC

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

Columna: - columna de modo mixto Hichrom ACE 3 C18-AR 100 x 4,6 mm

10 Caudal: - 1ml/min

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

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

Inyecciones habituales 0,2-10 µl

Ajuste de presión máxima 400 bar.

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

Detección de matriz de diodos: (300 nm, ancho de banda 200 nm; Ref. 450 nm, ancho de banda 100 nm)

### 15 Procedimiento D (condiciones HPLC - 25cm\_Acidic\_Prodigy\_HPLC)

Configuración de la HPLC

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

Columna: - Phenominex Prodigy 5 µ ODS 3, 250 x 4,6 mm.

20 Caudal: - 1ml/min

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

| Tiempo | % de A | % de B |
|--------|--------|--------|
| 0,00   | 95,5   | 4,5    |
| 1,0    | 95,5   | 4,5    |
| 22     | 0      | 100    |

(continuación)

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

| Tiempo | % de A | % de B |
|--------|--------|--------|
| 23     | 0      | 100    |
| 25     | 95,5   | 4,5    |
| 30     | 95,5   | 4,5    |

Inyecciones habituales 2-7 ul

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

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

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

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

También pueden usarse diversas formas de dosificación orales líquidas para administrar los compuestos de la invención, incluyendo soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires acuosos y no acuosos. Dichas formas de dosificación también pueden contener diluyentes inertes conocidos, tales como agua y excipientes adecuados  
20 conocidos, tales como conservantes, agentes humectantes, edulcorantes, aromatizantes, así como agentes para emulsionar y/o suspender los compuestos de la invención. Los compuestos de la presente invención pueden inyectarse, por ejemplo, por vía intravenosa, en forma de una solución isotónica estéril. También son posibles otras preparaciones.

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

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

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

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

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

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

40 Puede añadirse un diluyente o vehículo, generalmente no tóxico y químicamente inerte para los compuestos de la invención, por ejemplo, lactosa o cualquier otro aditivo adecuado para mejorar la fracción respirable, a los compuestos en polvo de la invención.

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

45 Las formulaciones inhalables sin propulsor que comprenden los compuestos de la invención pueden estar en forma de soluciones o suspensiones en un medio acuoso, alcohólico o hidroalcohólico y pueden suministrarse mediante

nebulizadores de chorro o por ultrasonidos conocidos de la técnica anterior o mediante nebulizadores de una fina nebulización, tales como Respimat®.

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

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

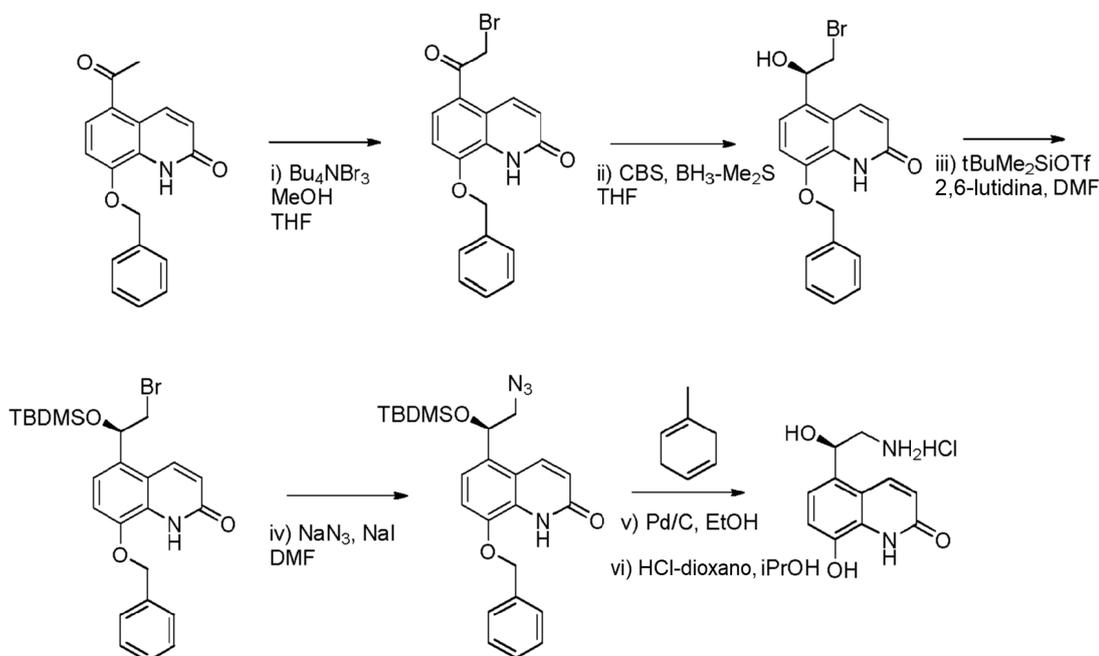
Ventajosamente, los compuestos de fórmula I pueden administrarse, por ejemplo, en una dosis comprendida entre 0,001 y 1000 mg/día, preferentemente entre 0,1 y 500 mg/día.

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

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

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

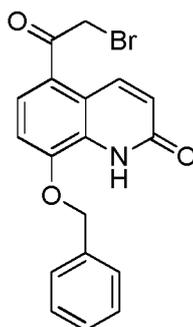
Los compuestos intermedios para la síntesis de los compuestos finales de fórmula general (I) se obtuvieron mediante las preparaciones descritas a continuación.



#### Preparación de clorhidrato de (*R*)-5-(2-amino-1-hidroxi-etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona



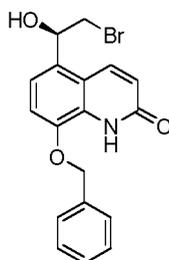
**Etapas 1; 8-(benciloxi)-5-(2-bromoacetil)quinolin-2(1H)-ona**



5 Se añadió gota a gota una suspensión de 5-acetil-8-(benciloxi)quinolin-2(1H)-ona (19,4 g, 66,4 mmol) en THF anhidro (240 ml) y metanol anhidro (165 ml) con una solución de tribromuro de *tetra-n*-butilamonio ( $\text{Bu}_4\text{NBr}_3$ ) (54,5 g, 113,0 mmol) en THF anhidro (130 ml) durante 1,5 horas. La solución resultante se agitó a TA durante una noche antes de concentrarla a presión reducida sin calentamiento. El residuo se volvió a disolver en metanol (200 ml). Se añadió solución saturada acuosa de cloruro de amonio (390 ml) con enfriamiento en hielo. Se filtró la suspensión resultante y se lavó el sólido con agua y se secó al aire al vacío. El sólido se suspendió en DCM y metanol (1:1 v/v, 100 ml) durante 90 minutos. El sólido se recogió por filtración, se lavó con DCM y se secó al aire para proporcionar el compuesto del título (18,0 g, 73%).

10 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,07 (s, 1 H); 8,51 (d,  $J = 10,0$  Hz, 1 H); 7,94-7,83 (m, 1 H); 7,60 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2 H); 7,44-7,27 (m, 4 H); 6,79-6,65 (m, 1 H); 5,53-5,39 (s, 2 H); 4,93 (s, 2 H)

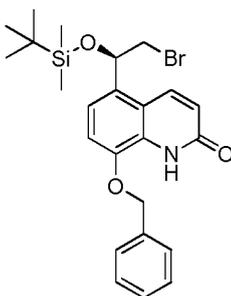
**Etapas 2; (R)-8-(benciloxi)-5-(2-bromo-1-hidroxietil)quinolin-2(1H)-ona**



15 Se destilaron azeotrópicamente con tolueno (x 3) 8-(benciloxi)-5-(2-bromoacetil)quinolin-2(1H)-ona (26,0 g, 69,9 mmol) y (*R*)-3,3-difenil-1-metiltetrahidro-3H-pirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (21,3 g, 76,8 mmol), después se suspendieron en THF anhidro (400 ml) en atmósfera de nitrógeno. La suspensión se enfrió a  $-20$  °C (temperatura externa) y se añadió solución de complejo de sulfuro de dimetilo y borano ( $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ ) (45,4 ml, 90,8 mmol, solución 2,0 M en THF) mediante una bomba de jeringa durante 3 horas. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante una hora antes de inactivarla con metanol (25 ml). La reacción se calentó a TA durante 20 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se suspendió en ácido clorhídrico acuoso (500 ml, solución 1 M) y se agitó a TA durante 18 horas. Después de este tiempo se recogió el sólido por filtración y se lavó con agua (3 x 100 ml). Se disolvió parcialmente el sólido en acetato de etilo y se calentó a reflujo durante 2 horas. El sólido restante se eliminó por filtración en caliente y el filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título. El sólido recogido del acetato de etilo caliente se volvió a disolver parcialmente en acetato de etilo y se calentó a reflujo durante 2 horas, después se filtró para dar un filtrado que contiene el producto puro. Este procedimiento se repitió otras cuatro veces. El sólido combinado se volvió a cristalizar a partir de acetato de etilo y éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (20,0 g, 76%).

20 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,68 (s, 1 H); 8,19 (d,  $J = 9,9$  Hz, 1 H); 7,58 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2 H); 7,41-7,36 (m, 2 H); 7,34-7,29 (m, 1 H); 7,23-7,19 (m, 2 H); 6,57 (d,  $J = 9,8$  Hz, 1 H); 5,94 (d,  $J = 4,7$  Hz, 1 H); 5,31 (s, 2 H); 5,25-5,19 (m, 1 H); 3,71-3,58 (m, 2 H).

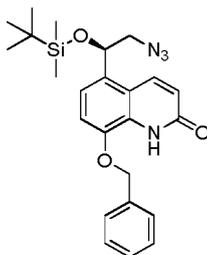
**Etapas 3; (R)-8-(benciloxi)-5-(2-bromo-1-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)quinolin-2(1H)-ona**



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

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,19 (s, 1 H); 8,23 (dd, *J* = 9,9, 4,4 Hz, 1 H); 7,43 (d, *J* = 4,6 Hz, 5 H); 7,17 (dd, *J* = 8,3, 4,5 Hz, 1 H); 7,03 (dd, *J* = 8,2, 4,4 Hz, 1 H); 6,71 (dd, *J* = 9,9, 3,7 Hz, 1 H); 5,18 (d, *J* = 4,5 Hz, 3 H); 3,63-3,56 (m, 1 H); 3,49 (dd, *J* = 10,4, 4,8 Hz, 1 H); 0,88 (t, *J* = 4,4 Hz, 9 H); 0,14 (d, *J* = 4,4 Hz, 3 H); - 0,11 (d, *J* = 4,4 Hz, 3 H).

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



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

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

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



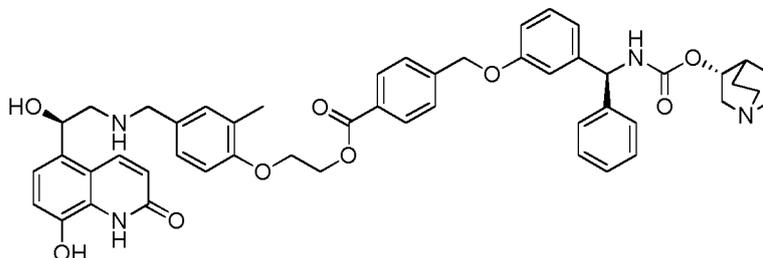
30 Se añadió una solución de **(R)-5-(2-azido-1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-8-(benziloxi)quinolin-2(1H)-ona** (4,50 g, 10,0 mmol) en etanol (50 ml) con paladio al 10% sobre carbón (4,50 g) seguido de 1-metil-1,4-ciclohexadieno (11,0 ml, 97,9 mmol). La reacción se calentó a 60 °C y después se agitó a 60 °C durante 2 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se filtró a través de una capa de celite. Se lavó la torta de filtro con más etanol y se evaporó el filtrado a presión reducida. El residuo se evaporó a partir de *iso*-propanol (x2) y se disolvió en *iso*-propanol (30 ml). Se añadió HCl-dioxano (4 M, 50 ml, 200 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 horas. Se filtró la suspensión resultante, se lavó la torta de filtro con éter y se secó el sólido al vacío en presencia de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> para proporcionar el compuesto del título (1,65 g, 62%).

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

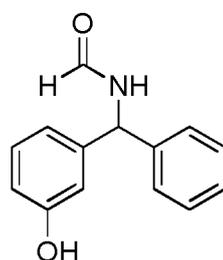


**4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 2-(4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-2-metilfenoxi)etilo**

(Compuesto 1)

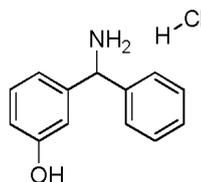


5 **Etapa 1; N-((3-hidroxifenil)(fenil)metil)formamida**



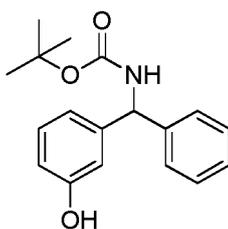
Se calentó a 180 °C 3-hidroxibenzofenona (25 g, 126,1 mmol) en formamida (130 ml, 3,3 mmol) durante 18 horas. Se dejó enfriar ligeramente la reacción, después se vertió en agua enfriada en hielo y se agitó durante 30 minutos, se filtró y se lavó con agua. Se agitó el sólido en agua (60 ml) y etanol (60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

15 **Etapa 2; Clorhidrato de 3-(amino(fenil)metil)fenol**



Se enfrió metanol (125 ml) a 0 °C y se añadió gota a gota cloruro de acetilo (17,8 ml) para dar una solución 2 M de cloruro de hidrógeno metanólico. Se agitó N-((3-hidroxifenil)(fenil)metil)formamida a 40 °C durante 1,5 horas con el cloruro de hidrógeno metanólico 2 M. Se eliminó a presión reducida el disolvente y se volvió a disolver el residuo en metanol y el disolvente se eliminó a presión reducida. Este procedimiento se repitió tres veces para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (29,09 g, 97,9%)  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,76 (s, 1 H); 9,07 (s, 3 H); 7,59-7,53 (m, 2 H); 7,51-7,37 (m, 3 H); 7,26 (t, J = 7,89 Hz, 1 H); 6,99 (d, J = 7,75 Hz, 1 H); 6,90 (t, J = 1,97 Hz, 1 H); 6,81 (dd, J = 8,10, 2,32 Hz, 1 H); 5,58 (d, J = 5,82 Hz, 1 H).

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

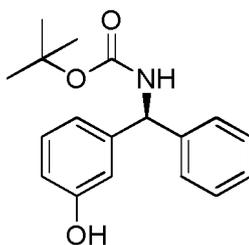


Se enfrió a 0 °C clorhidrato de 3-(amino(fenil)metil)fenol (29,09 g, 123,4 mmol) en diclorometano (450 ml) y se añadieron lentamente diisopropiltilamina (65,9 ml, 370,2 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (59,2 g, 271,5 mmol). Se agitó la reacción a 0 °C durante 2 horas, después se calentó a TA durante 16 horas. Se eliminó el disolvente y se

purificó el compuesto a través de un lecho de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-20% en *iso*-hexano para dar un aceite de color negro. A esta mezcla en metanol (300 ml) se le añadió carbonato potásico (51 g, 370,2 mmol) y se agitó a TA durante 16 horas. Se filtró la suspensión y se evaporó el filtrado a presión reducida y se volvió a disolver el residuo en acetato de etilo (370 ml). Se añadió sílice (73 g) y se agitó la suspensión durante 30 minutos, se filtró y la torta de filtro se lavó con más acetato de etilo. El filtrado se evaporó a sequedad. El residuo sólido de color negro se disolvió en acetato de etilo (200 ml) se añadió carbón y se calentó la suspensión a reflujo durante 1 hora. Se filtró la suspensión a través de celite y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvió en diclorometano el sólido de color negro y se añadió *iso*-hexano, después se evaporó el disolvente (se repitió 3 veces) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (34,81 g, 92%).

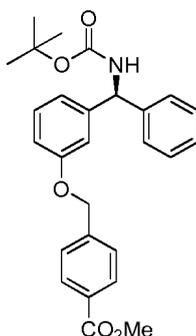
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,36-7,16 (m, 6 H); 6,80 (d, J = 7,79 Hz, 1 H); 6,74-6,69 (m, 2 H); 5,83 (s, 1 H); 5,15 (s, 1 H); 1,53-1,30 (s, 9 H).

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



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

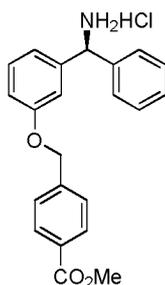
#### Etapa 5; 4-((3-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)(fenil)metil)fenoxi)metil)benzoato de (S)-metilo



Se agitó a TA una mezcla de ((3-hidroxifenil)(fenil)metil)carbamato de (S)-*terc*-butilo (3,20 g, 10,7 mmol), 4-(bromometil)benzoato de metilo (2,70 g, 11,8 mmol) y carbonato potásico (2,20 g, 16,1 mmol) en acetonitrilo (54 ml) durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. Se extrajo la fase acuosa con más acetato de etilo y se combinaron los extractos orgánicos combinados, se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se filtró el disolvente a presión reducida. Se volvió a cristalizar el residuo a partir de acetato de etilo e *iso*-hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3,25 g, 68%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,04 (d, J = 8,2 Hz, 2 H); 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 2 H); 7,34-7,20 (m, 6 H); 6,90-6,81 (m, 3 H); 5,87 (s, 1 H); 5,13 (s, 1 H); 5,07 (s, 2 H); 3,92 (s, 3 H); 1,44 (s, 9 H).

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

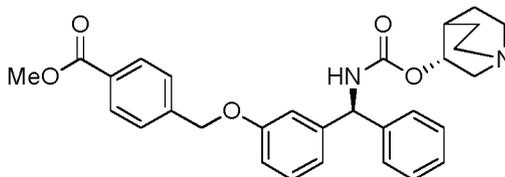


30

Se añadió una solución de **4-((3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)fenil)metil)fenoxi)metil)benzoato de metilo** (3,21 g, 7,20 mmol) en metanol (36 ml) con cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 9,0 ml, 36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,65 g, >95%).

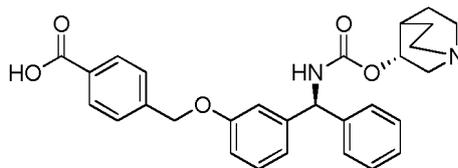
5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,21 (s, 2 H); 8,03 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H); 7,64 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H); 7,59 (d, *J* = 7,6 Hz, 2 H); 7,49-7,34 (m, 5 H); 7,17 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H); 7,06 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1 H); 5,64 (s, 1 H); 5,28 (s, 2 H); 3,91 (s, 3 H).

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



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

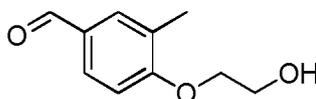
**Etapas 8; Ácido 4-((3-((*S*)-fenil(((*R*)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoico**



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

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,41 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H); 7,99 (d, *J* = 7,9 Hz, 2 H); 7,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H); 7,42-7,26 (m, 6 H); 7,09 (s, 1 H); 7,02-6,91 (m, 2 H); 5,87 (d, *J* = 9 Hz, 1 H); 5,21 (s, 2 H); 4,76 (s, 1 H); 3,98-2,72 (m, 6 H); 2,12-1,54 (m, 5 H).

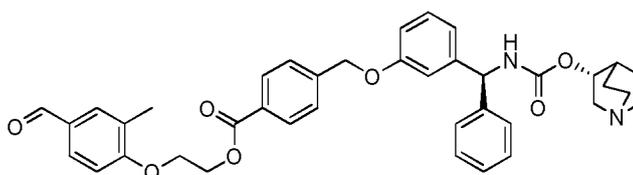
**Etapas 9; 4-(2-hidroxietoxi)-3-metilbenzaldehído**



30 Se añadió una solución en agitación de 4-hidroxi-3-metil-benzaldehído (0,545 g, 4,00 mmol) en DMF (10 ml) con carbonato potásico (1,10 g, 7,97 mmol). Se agitó a TA la mezcla de reacción durante 5 minutos y después se añadió una solución de carbonato de etileno (0,705 g, 8,00 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 90 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se diluyó con acetato de etilo y agua. Se eliminó la fase orgánica, se lavó con salmuera (x2), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,677 g, 94%).

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,87 (s, 1 H); 7,72-7,70 (m, 2 H); 6,95-6,93 (m, 1 H); 4,20-4,18 (m, 2 H); 4,04-4,03 (m, 2 H); 2,29 (s, 3 H); 1,98 (s, 1 H).

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



Se añadió una solución en agitación de **ácido 4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoico** (0,778 g, 1,49 mmol) en DMF (6 ml) con di-*iso*-propiletilamina (0,649 ml, 1,79 mmol) y HATU (0,679 g, 1,79 mmol) y se agitó la mezcla a TA durante 20 minutos. A la solución resultante se le añadió una solución de **4-(2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-2-metilfenoxi)etilo** (0,670 g, 3,72 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla se agitó a TA durante 18 horas. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo, se lavó con carbonato potásico acuoso al 10%, salmuera (x2), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se cargó en un cartucho SCX-2 y se eluyó con acetonitrilo (4 volúmenes de columna) y después trietilamina al 10%/acetonitrilo (4 volúmenes de columna).

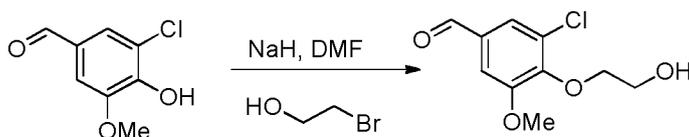
Se analizaron las fracciones de trietilamina al 10%/acetonitrilo por TLC y las fracciones que contenían producto se combinaron y se evaporaron a presión reducida. El material se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

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

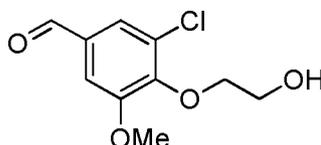
Se añadió una suspensión de **clorhidrato de (R)-5-(2-amino-1-hidroxi-2-hidroxi)quinolin-2(1H)-ona** (0,211 g, 0,83 mmol) en metanol (6 ml) con trietilamina (0,229 ml, 1,65 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos y después se añadió una solución de **4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)-benzoato de 2-(4-formil-2-metilfenoxi)etilo** (0,445 g, 0,69 mmol) en metanol (2 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1 hora. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,292 g, 1,38 mmol) seguido de ácido acético (0,188 ml, 3,28 mmol) y la reacción continuó durante 18 horas más. Se inactivó con agua la mezcla de reacción y se evaporó a presión reducida. Se disolvió el residuo en *iso*-butanol y se lavó con agua. Se evaporó la fase orgánica a presión reducida y se purificó el material en bruto por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (0,065 g, 11%).  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,29-8,20 (m, 2 H); 8,10 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,32-7,18 (m, 6 H); 7,17-7,01 (m, 4 H); 6,98-6,85 (m, 4 H); 6,47 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,81 (s, 1 H); 5,17 (s, 2 H); 5,09 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz, 1 H); 4,60 (d, J = 16,8 Hz, 3 H); 4,31 (d, J = 5,0 Hz, 2 H); 3,71 (s, 2 H); 3,12 (m, 1 H); 2,81-2,52 (m, 6 H); 2,09 (s, 4 H); 1,92 (s, 1 H); 1,69-1,26 (m, 4 H).

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

Se destaca un procedimiento alternativo para preparar el alcohol requerido mediante la síntesis de **3-cloro-4-(2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-2-metilfenoxi)etilo**.



**Preparación de 3-cloro-4-(2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-2-metilfenoxi)etilo**

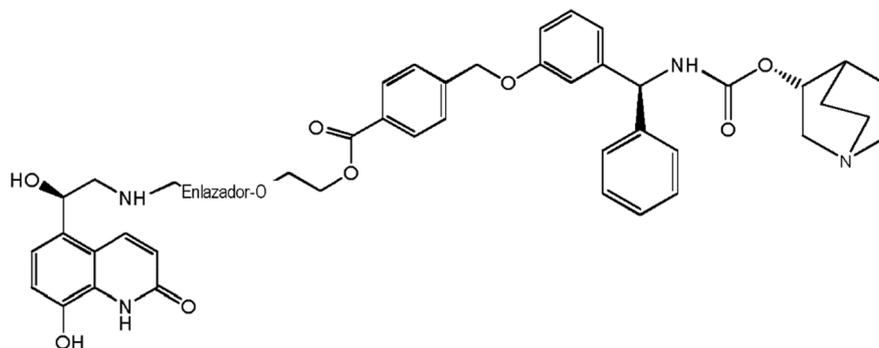


Se añadió una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,24 g, 6,00 mmol) en DMF (8 ml) con una solución de 5-clorovanillina (0,746 g, 4,00 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 minutos y se añadió 2-bromoetanol (0,42 ml, 5,93 mmol). Se calentó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

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 89,87 (s, 1 H); 7,53 (d, J = 1,6 Hz, 1 H); 7,38 (d, J = 1,6 Hz, 1 H); 4,29-4,27 (m, 2 H); 3,96 (s, 3 H); 3,90-3,85 (m, 2 H); 2,77 (t, d, J = 6,4 Hz, 1 H).

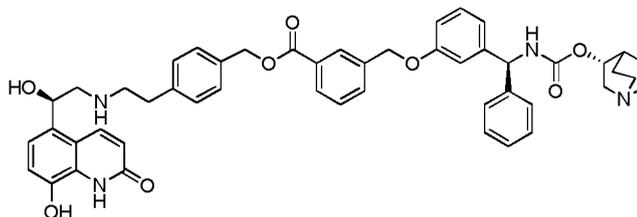
Los siguientes compuestos se prepararon del mismo modo, uniendo el alcohol requerido generado en la **etapa 9** con

el ácido de la **etapa 8** y usando el producto en las etapas siguientes.

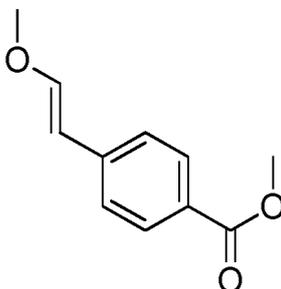


**Ejemplo 2 (no es parte de la invención)**

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



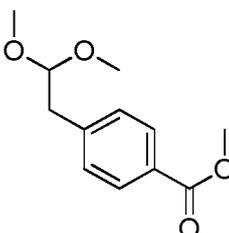
**Etapas 1; 4-(2-metoxivinil)benzoato de metilo**



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

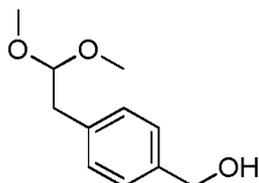
15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Mezcla de isómeros: δ 7,98-7,90 (m, 2 H); 7,63-7,59 (m, 1 H); 7,29-7,25 (m, 1 H); 7,17 (d, J = 13,0 Hz, 0,5 H); 6,25 (d, J = 7,0 Hz, 0,5 H); 5,82 (d, J = 13,0 Hz, 0,5 H); 5,31-5,25 (m, 0,5 H); 3,90 (s, 3 H); 3,83 (s, 1,5 H); 3,72 (s, 1,5 H).

20 **Etapas 2; 4-(2,2-dimetoxietil)benzoato de metilo**



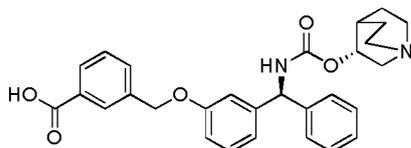
Se añadió una solución de **4-(2-metoxivinil)benzoato de metilo** (1,36 g, 7,08 mmol) en metanol (30 ml) con ácido *para*-toluenosulfónico monohidrato (pTSA) (0,135 g, 0,71 mmol) y se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante 18 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se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

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



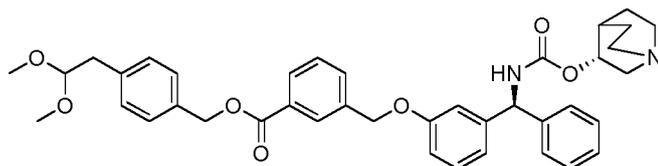
Se añadió gota a gota una solución enfriada (-78 °C) de **4-(2,2-dimetoxietil)benzoato de metilo** (asumido 7,08 mmol) en THF (30 ml) con una solución de hidruro de litio y aluminio (2,0 M en THF, 3,50 ml, 7,00 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA durante 4 horas. La mezcla se trató secuencialmente con agua (0,266 ml), hidróxido sódico acuoso 2 M (0,266 ml) y agua (3 x 0,266 ml). La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se añadió sulfato de magnesio. La mezcla se agitó a TA durante 1 hora y después se filtró a través de celite. Se lavó la torta de filtro con más acetato de etilo y se combinaron los filtrados. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo al 0-30% en *iso*-hexano para proporcionar el compuesto del título (0,854 g, 62%).  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,32-7,30 (m, 2 H); 7,26-7,23 (m, 2 H); 4,68 (d, *J* = 5,6 Hz, 2 H); 4,55-4,52 (m, 1 H); 3,34 (s, 6 H); 2,92 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H); 1,28 - 1,24 (m, 1 H).

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



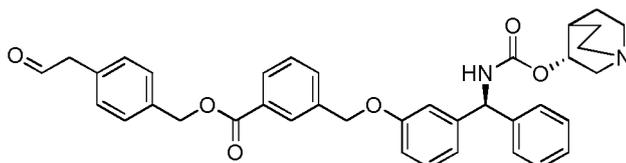
Se preparó el compuesto del título como se describe en el **ejemplo 1 etapas 5 a 8** con 3-(bromometil)benzoato de metilo sustituyendo a 4-(bromometil)benzoato de metilo en la **Etapa 5**.

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



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

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



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

sin purificación adicional.

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

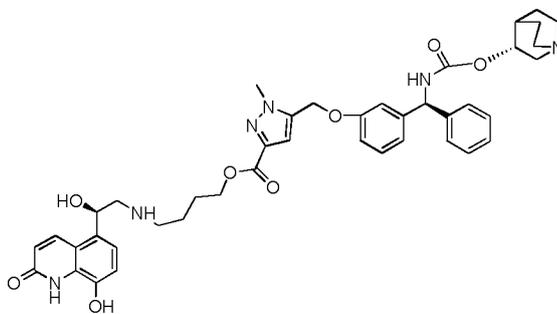
Se preparó el compuesto del título como se describe en el **ejemplo 1 etapa 11** con **3-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(2-oxoetil)encilo** sustituyendo a **4-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de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

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

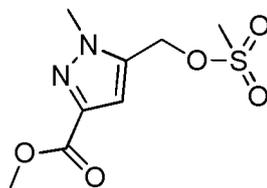
**Ejemplo 3**

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

(Compuesto 36)

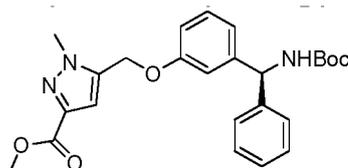


**Etapa 1; 1-metil-5-(((metilsulfonil)oxi)metil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo**



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

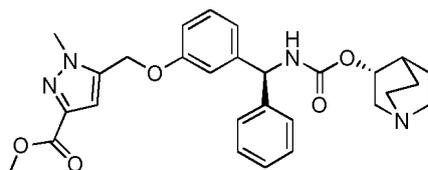
**Etapa 2; 5-((3-(((terc-butoxicarbonil)amino) (fenil)metil)fenoxi)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de (S)-metilo**



El compuesto del título se preparó como se describe en el **ejemplo 1 etapa 5** con **1-metil-5-(((metilsulfonil)oxi)metil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo** sustituyendo a 4-(bromometil)benzoato de metilo.

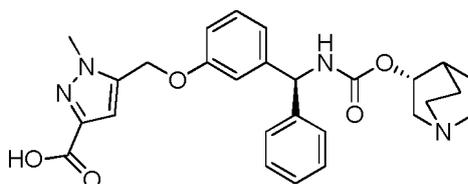
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,37-7,21 (m, 7 H); 6,92 (d, J = 7,7 Hz, 1 H); 6,87-6,81 (m, 3 H); 5,88 (s, 1 H); 5,25-4,98 (m, 1 H); 5,00 (s, 2 H); 4,05-3,91 (m, 3 H); 3,92 (s, 3 H); 1,44 (s, 9 H).

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



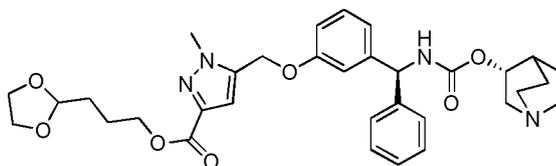
5 El compuesto del título se preparó como se describe en el **ejemplo 1 etapa 6** con **5-((3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)(fenil)metil)fenoxi)-metil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de (*S*)-metilo** sustituyendo a **4-(((3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)(fenil)metil)fenoxi)metil)benzoato de metilo**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

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



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

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



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

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

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

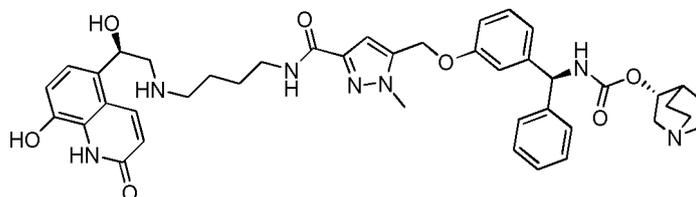
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,48-8,07 (m, 3 H); 8,18 (d, J = 9,93 Hz, 1 H); 7,33-7,19 (m, 6 H); 7,13-7,04 (m, 2 H); 7,00-6,90 (m, 3 H); 6,88 (s, 1 H); 6,51 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,83 (d, J = 8,56 Hz, 1 H); 5,32-5,03 (m, 3 H); 4,60 (s, 2 H); 4,26-4,19 (m, 2 H); 4,10-3,66 (m, 3 H); 3,20-3,08 (m, 1 H); 2,93-2,54 (m, 9 H); 2,06-1,28 (m, 8 H).

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

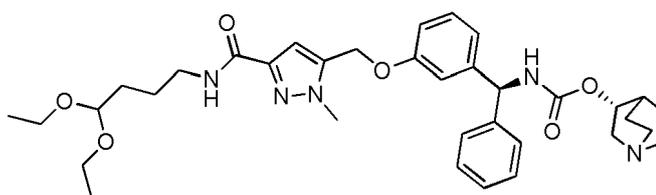
| Número de compuesto | Agente alquilante adecuado | Estructura |
|---------------------|----------------------------|------------|
| 37                  |                            |            |

## Ejemplo 4

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

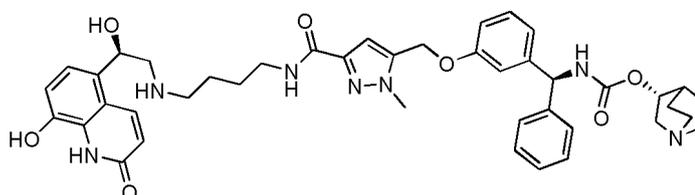


5 **Etap 1; ((S)-3-((3-((4,4-dietoxibutil)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo**



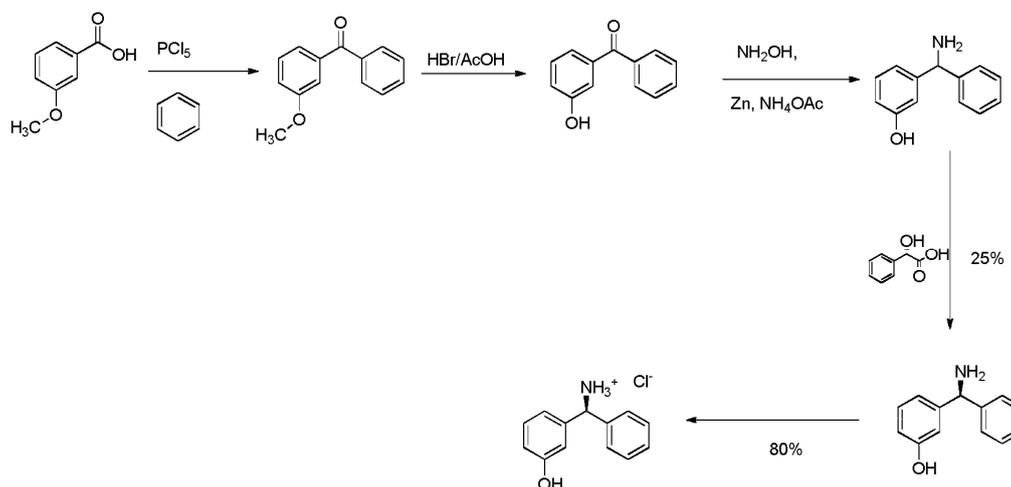
Se añadió una solución en agitación de **ácido 1-metil-5-((3-((S)-fenil(((R)-quinuclidin-3-ilo)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)-1H-pirazol-3-carboxílico** (0,30 g, 0,61 mmol) en DMF (6 ml) con trietilamina (0,2 ml, 1,53 mmol), dietil acetal de 4-aminobutiraldehído (0,20 ml, 1,22 mmol), EDCI (0,18 g,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

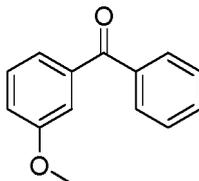
15 **Etap 2; ((S)-3-((3-((4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil)carbamoil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (Compuesto 39)**



El compuesto del título se preparó como se describe en el **ejemplo 2 etapa 6** y la **etapa 7**.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,30 (s a, 1 H); 8,48-8,07 (m, 3 H); 8,21-8,10 (m, 2 H); 7,34-7,19 (m, 6 H); 7,15-7,04 (m, 2 H); 7,00-6,91 (m, 2 H); 6,75 (s, 1 H); 6,53 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,84 (d, J = 8,57 Hz, 1 H); 5,31-5,10 (m, 3 H); 4,61 (s, 1 H); 3,88 (s, 3 H); 3,31-2,97 (m, 3 H); 2,95-2,56 (m, 7 H); 1,94 (s, 1 H); 1,82 (s, 1 H); 1,73-1,16 (m, 9 H).

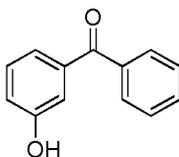
**Síntesis a gran escala de clorhidrato de (S)-3-(amino(fenil)metil)fenol**



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

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

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 7,80 (m, 2 H); 7,57 (m, 1 H); 7,46 (m, 2 H); 7,32-7,37 (m, 3 H); 7,12 (m, 1 H); 3,83 (s, 3 H).

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

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

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 7,80 (m, 2 H); 7,58 (m, 1 H); 7,47 (m, 2 H); 7,39 (m, 1 H); 7,28-7,34 (m, 2 H); 7,11 (m, 1 H); 5,59 (s a, 1 H).

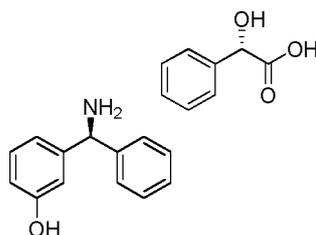
**Etapas 3; 3-(amino(fenil)metil)fenol**

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

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

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 9,25 (s a, 1 H); 7,36 (m, 2 H); 7,25 (m, 2 H); 7,15 (m, 1 H); 7,03 (m, 1 H); 6,79 (m, 2 H); 6,54 (m, 1 H); 4,98 (s, 1 H); 2,17 (s a, 2 H).

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



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

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

#### Etapa 5; Clorhidrato de (S)-3-(amino(phenyl)methyl)phenol



10 Se suspendió **(S)-mandelato (S)-3-(amino(phenyl)methyl)phenol** (1027 g, 2,9 mol) en acetato de etilo. Se añadió gota a gota una solución de hidrogenocarbonato sódico (737 g, 8,8 mol) en agua (11,05 l) y la mezcla se agitó a TA durante 18 horas. La mezcla se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 x10 l). Los extractos orgánicos combinados se combinaron y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar 464 g (85%) de amina en forma de cristales de color amarillo claro.

15 La amina (464 g, 2,3 mol) se suspendió en metanol y se añadió gota a gota HCl 4 M en AcOEt (3500 ml, 14 mol). La mezcla se agitó durante 18 horas y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se trituró con éter (2740 ml) durante 18 horas. La suspensión se filtró, la torta de filtro se lavó con éter y se secó.  
 20 RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,74 (s, 1 H); 9,19 (s, 3 H); 7,54 (m, 2 H); 7,40 (m, 2 H); 7,33 (m, 1 H); 7,19 (m, 1 H); 7,00 (m, 1 H); 6,89 (m, 1 H); 6,78 (m, 1 H); 5,49 (s, 1H, CH).

| Comp. | Procedimiento CLEM/HPLC | Datos de RMN a 400 MHz  | Sal        |
|-------|-------------------------|---|------------|
| 36    | A                       | (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,48-8,07 (m, 3 H); 8,18 (d, J = 9,93 Hz, 1 H); 7,33-7,19 (m, 6 H); 7,13-7,04 (m, 2 H); 7,00-6,90 (m, 3 H); 6,88 (s, 1 H); 6,51 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,83 (d, J = 8,56 Hz, 1 H); 5,32-5,03 (m, 3 H); 4,60 (s, 2 H); 4,26-4,19 (m, 2 H); 4,10-3,66 (m, 3 H); 3,20-3,08 (m, 1 H); 2,93-2,54 (m, 9 H); 2,06-1,28 (m, 8 H).   | Diformiato |
| 37    | C                       | (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,30-8,20 (m, 2 H); 8,18 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,93 (s, 1 H); 7,82 (d, J = 1,5 Hz, 1 H); 7,34-7,26 (m, 4 H); 7,28-7,18 (m, 2 H); 7,09 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 7,02 (s, 1 H); 6,94 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 6,88 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1 H); 6,51 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 5,16-5,11 (m, 1 H); 5,07 (s, 2 H); 4,58 (s, 1 H); 4,28-4,21 (m, 2 H); 3,11 (d, J = 11,1 Hz, 1 H); 2,85-2,58 (m, 7 H); 1,96-1,33 (m, 11 H). | Formiato   |
| 39    | C                       | (DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,30 (s a, 1 H); 8,48-8,07 (m, 3 H); 8,21-8,10 (m, 2 H); 7,34-7,19 (m, 6 H); 7,15-7,04 (m, 2 H); 7,00-6,91 (m, 2 H); 6,75 (s, 1 H); 6,53 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,84 (d, J = 8,57 Hz, 1 H); 5,31-5,10 (m, 3 H); 4,61 (s, 1 H); 3,88 (s, 3 H); 3,31-2,97 (m, 3 H); 2,95-2,56 (m, 7 H); 1,94 (s, 1 H); 1,82 (s, 1 H); 1,73-1,16 (m, 9 H).  | Diformiato |

#### Caracterización biológica

##### Ejemplo 5

##### Ensayo de unión de radioligando a receptor M3

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

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

### Ejemplo 15

#### Ensayo de unión de radioligando a adrenerreceptor β<sub>2</sub>

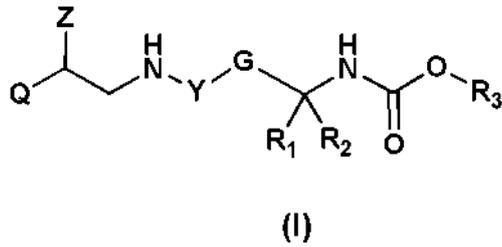
15 Se incubaron membranas con adrenerreceptor β<sub>2</sub> humano (7,5 ug/pocillo) de Perkin Elmer con 125-I cianopindolol 0,3 nM con o sin compuestos de ensayo o una concentración saturante de s-propranolol (2 µM) para la determinación de la unión no específica. El ensayo se llevó a cabo en placas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

20

25

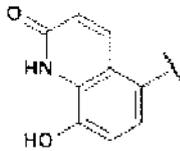
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general I



en la que

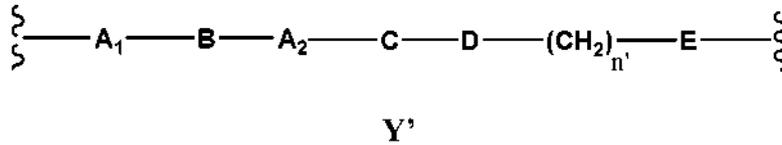
5 **Q** es un grupo de fórmula **Q1**



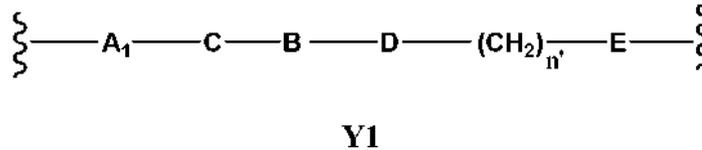
**Q1**

**Z** es H u OH;

**Y** se selecciona entre **Y'** e **Y1**, los cuales son grupos divalentes de fórmula

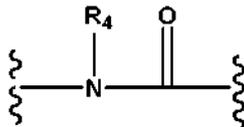


10 o



en las que

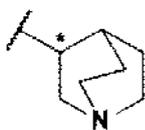
15 **A1** es butileno;  
**A2** está ausente o es alquileno (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);  
**B** se selecciona entre el grupo que consiste en pirazolediilo y tioenodiilo, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados entre metilo;  
**C** es -OC(O)- o es **C1**



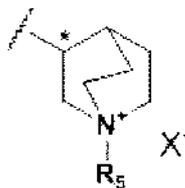
**C1**

20 en la que **R4** es H;  
**D** está ausente;  
**n'** es 1;  
**E** es -O-;  
**G** es fenileno;  
**R1** y **R2** son independientemente H o arilo;

R<sub>3</sub> es un grupo de fórmula J1 o J2

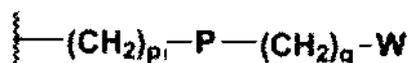


J1



J2

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



K

- 5 en la que p' es 0 o 1, P está ausente i es CO, q está ausente o es 1 y W es heteroarilo, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I como se ha definido en la reivindicación 1, con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 10 3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en la prevención y/o tratamiento de enfermedades bronco-obstructivas o inflamatorias.
4. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que las enfermedades bronco-obstructivas o inflamatorias son asma o bronquitis crónica o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
- 15 5. Una combinación de un compuesto de fórmula I como se ha definido en la reivindicación 1 con uno o más principios activos seleccionados entre las clases que consisten en beta2-agonistas, agentes antimuscarínicos, inhibidores de proteína cinasas activadas por mitógeno (P38 MAP cinasa), inhibidores de la subunidad de kappa-B cinasa del factor nuclear (IKK2), inhibidores de elastasa de neutrófilos humanos (HNE), inhibidores de fosfodiesterasa 4 (PDE4), moduladores de leucotrienos, agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE), agentes antitusivos, reguladores del moco, mucolíticos, expectorantes/reguladores mucocinéticos, mucolíticos peptídicos, antibióticos, inhibidores de JAK, inhibidores de SYK, inhibidores de PI3Kdelta o PI3Kgamma, corticosteroides y antagonistas de M3/inhibidores de PDE4 (MAPI).
- 20 6. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 para su administración por inhalación, tal como polvos inhalables, aerosoles medidores que contienen propulsor o formulaciones inhalables sin propulsores.
7. Un dispositivo que comprende la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, que puede ser un inhalador de polvo seco mono o multidosis, un inhalador de dosis medida y un nebulizador de nebulización final.