



No. 13-287756- -00000-0000

Fecha: 2013-12-09 14:50:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 238

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: COMPUESTOS CON ACTIVIDAD ANTAGONISTA DE LOS RECEPTORES MUSCARINICOS Y ACTIVIDAD AGONISTA DEL RECEPTOR BETA2 ADRENÉRGICO

51. CLASIFICACION INTRNACIONAL C07 401/12

71. SOLICITANTE: CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.

DOMICILIO: Parma, Italia.

74. APODERADO SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

22. BOGOTÁ, D.C.

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO e radicación  No. 13-287756- -00000-0000 Fecha: 2013-12-09 14:50:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 238
--	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No. PCT/EP2012/060795 Fecha 07 de Junio de 2012			
Publicación Internacional No. WO 2012/168359 A1 Fecha 13 de Diciembre de 2012			
3	TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximos)		
COMPUESTOS CON ACTIVIDAD ANTAGONISTA DE LOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS Y ACTIVIDAD AGONISTA DEL RECEPTOR BETA2 ADRENÉRGICO			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) C07D 401/12		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.			TIPO
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN: Vía Palermo, 26/A, I-43100, No. TELÉFONO:			
CIUDAD: Parma, CORREO ELECTRONICO:			
PAÍS DE RESIDENCIA: Italia LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Italia			
7	INVENTOR (ES)		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1.RANCATI,		Fabio	Italiana
2.RIZZI,		Andrea	Italiana
3.AMARI,		Gabriele	Italiana
4.BIAGETTI,		Matteo	Italiana
5.LINNEY,		Ian	Inglesa
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
DIRECCIÓN		CIUDAD	PAÍS RESIDENCIA
1. c/o Chiesi Farmaceutici S.p.a. Via Palermo, 26/A,		I-43100,Parma,	Italia
2. c/o Chiesi Farmaceutici S.p.a. Via Palermo, 26/A,		I-43100, Parma,	Italia
3. c/o Chiesi Farmaceutici S.p.a. Via Palermo, 26/A,		I-43100,Parma,	Italia
4. c/o Chiesi Farmaceutici S.p.a. Via Palermo, 26/A,		I-43100, Parma,	Italia
5. c/o Chiesi Farmaceutici S.p.a. Via Palermo, 26/A,		I-43100,Parma,	Italia
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LÓPEZ DÍAZ		SILVANA MARIA	C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ
DIRECCIÓN Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6		No. TELÉFONO 6181088	
CIUDAD Bogotá, D.C.		CORREO ELECTRÓNICO notificaciones@clarkemodet.com.co	
PAÍS Colombia			
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
1.Europa		EP	11169537.5
2.Europa		EP	12165283.8
			(32) FECHA AAA/MM/DD
			2011/06/10
			2012/04/24

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	Nº 13-126230 13-104971	// Fecha 09/12/2013 17/10/2013
16	FIRMA DEL APODERADO :		
SILVANA MARIA LOPEZ DIAZ C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción 2. ☒ Reivindicaciones 3. ☐ Dibujos y/o figuras 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.		9. ☒ Poderes, si fuera el caso y Sustitución, 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

**COMPUESTOS CON ACTIVIDAD ANTAGONISTA DE LOS RECEPTORES
MUSCARÍNICOS Y ACTIVIDAD AGONISTA DEL RECEPTOR BETA2
ADRENÉRGICO**

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos con la fórmula general I, que actúan como antagonistas de los receptores muscarínicos a la vez que como agonistas del receptor beta2 adrenérgico, a procesos para su preparación, a composiciones que los comprenden, a usos terapéuticos y combinaciones con otros ingredientes farmacéuticamente activos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

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

Otra clase bien conocida de broncodilatadores consiste en antagonistas de los receptores muscarínicos (compuestos anticolinérgicos), como por ejemplo ipratropio y tiotropio. Dichos compuestos se administran también típicamente por inhalación.

Las formulaciones inhaladas de ambos, beta-2 agonistas y antagonistas de los receptores muscarínicos son agentes valiosos en el tratamiento del asma y la COPD, y ambas clases de agentes proveen alivio de los síntomas debido a su capacidad de relajar la constricción de las vías respiratorias. Las observaciones de que los efectos broncodilatadores de las dos clases de agentes eran adictivos, motivaron la realización de estudios con combinaciones de los dos agentes. En 1975, se demostró que dichos efectos beneficiosos se podían obtener combinando dos ingredientes tales como fenoterol y bromuro de ipratropio en un único aerosol. Esto motivó el desarrollo de combinaciones de dosis fijas de bromuro de ipratropio en primer lugar con fenoterol (Berodual, introducido en 1980), y luego con salbutamol (Combivent, introducido en 1994).

Más recientemente, al disponer de los antagonistas muscarínicos de acción prolongada y de los beta-2 agonistas de acción prolongada se iniciaron desarrollos de combinaciones de dichos agentes. Por ejemplo, WO 00/69468 divulga composiciones de medicamentos que contienen un antagonista de receptores muscarínicos, como por ejemplo bromuro de tiotropio, y agonistas del receptor beta-2 adrenérgico, como por ejemplo fumarato de formoterol o salmeterol, y WO 2005/115467 divulga una combinación que comprende un beta-2 agonista y un antagonista de receptores muscarínicos M3 que es una sal de 3(R) - (2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano.

Un enfoque alternativo para el desarrollo de combinaciones de dosis fijas es la identificación de moléculas que combinan ambas actividades de antagonismo de receptores muscarínicos y agonismo de beta-2. De hecho, los compuestos que poseen ambas actividades, agonista de receptores beta-2 adrenérgicos y antagonista de receptores muscarínicos son muy deseables porque dichos compuestos bifuncionales podrían proveer una broncodilatación a través de dos mecanismos de acción independientes pero con la farmacocinética de una única molécula.

Dicha clase de compuestos fue descrita en algunas solicitudes de patente, como por ejemplo WO 2004/074246, WO 2004/074812, WO 2005/051946, WO 2006/023457, WO 2006/023460, WO 2010/123766 y WO 2011/048409.

Ahora se ha descubierto que algunos derivados carbamato en particular, además de poseer ambas actividades, agonista de receptores beta-2 adrenérgicos y antagonista de receptores muscarínicos, poseen una gran afinidad por los receptores muscarínicos M3 y una actividad broncodilatadora de duración prolongada.

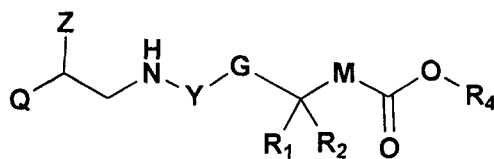
SÍNTESIS DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general I, que actúan tanto como antagonistas de receptores muscarínicos y agonistas del receptor adrenérgico beta2, con procesos para su preparación, con composiciones que los comprenden, con usos terapéuticos y con combinaciones con otros

ingredientes farmacéuticos activos entre los que están, por ejemplo, los que actualmente se usan en el tratamiento de trastornos respiratorios, por ejemplo corticoesteroides, inhibidores de P38 MAP quinasa, IKK2, inhibidores de HNE, inhibidor de PDE4, moduladores de leucotrienos, NSAIDs y reguladores de mucus.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

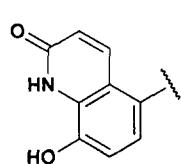
En particular, la invención hace referencia a compuestos de fórmula general



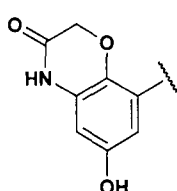
(I)

donde

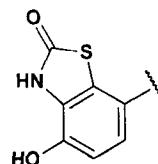
Q es un grupo de fórmula Q1, Q2, Q3, Q4, Q5 o Q6



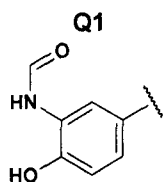
Q1



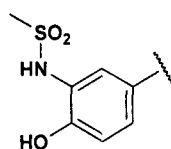
Q2



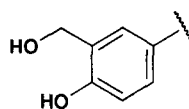
Q3



Q4



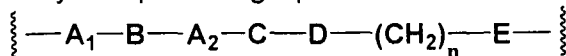
Q5



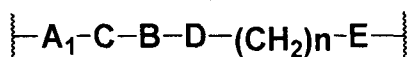
Q6

Z es H o OH;

Y se selecciona entre Y' y Y1 que son grupos divalentes de fórmula



Y'



o

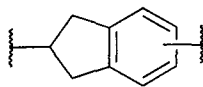
Y1

donde

A1 y A2 en forma independiente están ausentes o se seleccionan entre el grupo que consiste en (C₁-C₁₂)alquileo, (C₃-C₈)cicloalquileo y (C₃-C₈)heterocicloalquileo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (C₁-C₆)alquilo, aril(C₁-C₆)alquilo y

heteroaril(C₁-C₆)alquilo;

B se encuentra ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en (C₃-C₈)cicloalquileo, (C₃-C₈)heterocicloalquileo, arileno, heteroarileno o es un grupo de fórmula **B1**

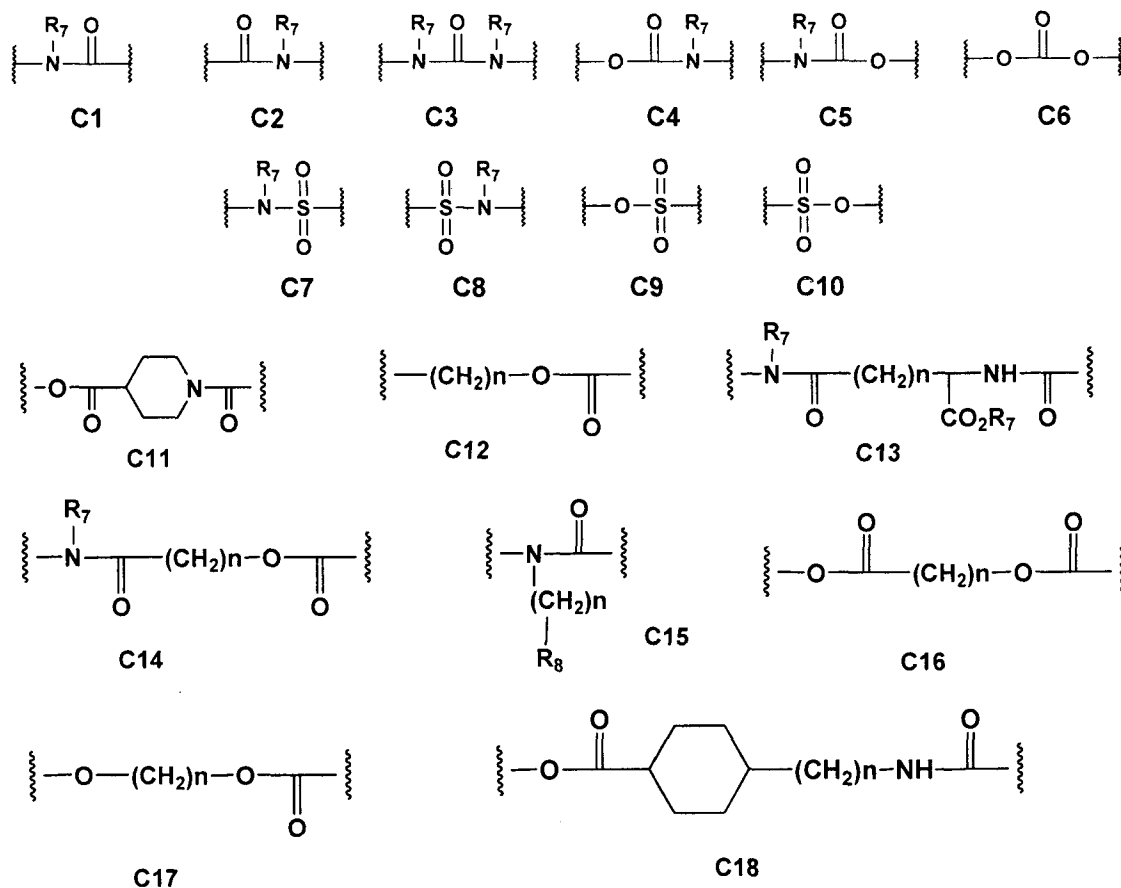


B1

opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógenos, nitrilo, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi y aril(C₁-C₆)alquilo;

C se encuentra ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -CO-, -OC(O)-, -C(OO)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- y -N(R₇)-, o es uno de los siguientes grupos

C1-C18



donde **R₇** es H o se selecciona entre el grupo que consiste en (C₁-C₈)alquilo lineal o ramificado, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-C₈)heterocicloalquilo, arilo, aril(C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alquilo y heteroarilo y **R₈** es (C₁-C₈)alcoxycarbonilo;

D se encuentra ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en (C₁-C₁₂)alquileo, -C(CH₃)₂-, arileno, (C₂-C₁₂)alquenileno, heteroarileno, (C₃-C₈)heterocicloalquileo y (C₂-C₆)alquinileno;

n es 0 o un entero entre 1 y 3;

E se encuentra ausente o se selecciona entre -O-, -NR₇-, -OC(O)- y -S-;

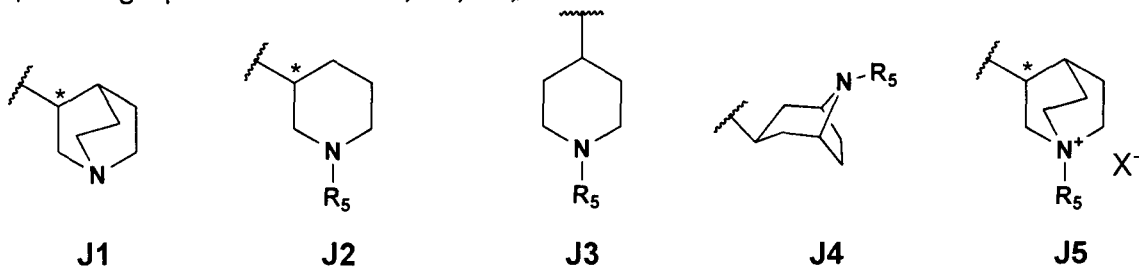
G es arileno o heteroarileno, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en átomos de halógeno, -OH, oxo (=O), -SH, -NO₂, -CN, -CON(R₆)₂, -NH₂, -NHCOR₆, -CO₂R₆, (C₁-C₁₀)alquilsulfanilo, (C₁-C₁₀)alquilsulfinilo, (C₁-C₁₀)alquilsulfonilo, (C₁-C₁₀)alquilo, arilo, haloarilo, heteroarilo y (C₁-C₁₀)alcoxi;

R₁ y **R₂** son en forma independiente H o se seleccionan entre el grupo que consiste en (C₁-C₈)alquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-C₈)heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aril(C₁-C₆)alquilo, heteroaril(C₁-C₆)alquilo y (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₆)alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o grupos (C₁-C₈)alquilo o, tomados junto con el átomo de carbono al cual están unidos, **R₁** y **R₂** pueden formar un (C₃-C₈)cicloalquilo, donde **R₁** y **R₂** no son simultáneamente H;

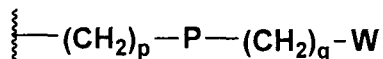
M es -O- o -N(R₃)-;

R₃ es H o se selecciona entre el grupo que consiste en (C₁-C₈)alquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, arilo y heteroarilo;

R₄ es un grupo de fórmula **J1**, **J2**, **J3**, **J4** o **J5**



R₅ es un grupo de fórmula **K**



K

donde **p** es 0 o un entero entre 1 y 4; **q** es 0 o un entero entre 1 y 4;

P se encuentra ausente o se selecciona entre un grupo divalente seleccionado entre O, S, SO, SO₂, CO, NR₆, CH=CH, N(R₆)SO₂, N(R₆)COO, N(R₆)C(O), SO₂N(R₆), CO(O)N(R₆) y C(O)N(R₆);

W se selecciona entre el grupo que consiste en H, (C₁-C₆)alquilo, (C₃-

C₈)cicloalquilo, arilo y heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en átomos de halógeno, -OH, oxo (=O), -SH, -NO₂, -CN, -CON(R₆)₂, -NH₂, -NHCOR₆, -CO₂R₆, (C₁-C₁₀)alquilsulfanilo, (C₁-C₁₀)alquilsulfinilo, (C₁-C₁₀)alquilsulfonilo, (C₁-C₁₀)alquilo y (C₁-C₁₀)alcoxi;

X⁻ es un anión fisiológicamente aceptable;

R₆ es H o se selecciona entre el grupo que consiste en (C₁-C₁₀)alquilo, (C₁-C₆)haloalquilo, (C₂-C₆)alquinilo, (C₂-C₆)alquenilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₆)alquilo, heteroarilo y arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en átomos de halógeno, -OH, oxo (=O), -SH, -NO₂, -CN, -CONH₂, -COOH, (C₁-C₁₀)alcoxycarbonilo, (C₁-C₁₀)alquilsulfanilo, (C₁-C₁₀)alquilsulfinilo, (C₁-C₁₀)alquilsulfonilo, (C₁-C₁₀)alquilo y (C₁-C₁₀)alcoxi;

y sales aceptables farmacéuticamente o solvatos del mismo.

La expresión "(C₁-C_x)alquilo" hace referencia a grupos alquilo de cadena lineal o ramificada donde la cantidad de átomos de carbono es entre 1 y x. Los ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, t-butilo, pentilo, hexilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo y similares.

De manera similar, la expresión "(C₁-C_x)alquileo" hace referencia a grupos divalentes, como por ejemplo metileno, etileno, n-propileno, isopropileno, t-butileno, pentileno, hexileno, octileno, nonileno, decileno, undecileno, dodecileno y similares.

La expresión "(C₁-C₆)haloalquilo" hace referencia al grupo "(C₁-C₆)alquilo" mencionado donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplaza por uno o más átomos de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes entre sí.

Los ejemplos de dichos grupos (C₁-C₆)haloalquilo incluyen grupos alquilo halogenados, poli-halogenados y totalmente halogenados donde uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplaza por átomos de halógeno, por ejemplo el grupo trifluorometilo.

Las expresiones "(C₁-C₁₀)alquilsulfanilo", "(C₁-C₁₀)alquilsulfinilo" o "(C₁-C₁₀)alquilsulfonilo" hacen referencia, respectivamente, a grupos alquil-S-, alquil-

SO- o alquil-SO₂-.

La expresión "hidroxi(C₁-C₆)alquilo" hace referencia a grupos -alquil-OH.

La expresión "(C₂-C_x)alquenilo" hace referencia a cadenas carbonadas lineales o ramificadas con uno o más enlaces dobles, donde la cantidad de átomos de carbono es entre 1 y x. Los ejemplos de dichos grupos comprenden etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, undecenilo, dodecenilo y similares.

De manera similar, la expresión "(C₂-C_x)alquenileno" hace referencia a grupos divalentes, como por ejemplo etenileno, propenileno, butenileno, pentenileno, hexenileno, heptenileno, octenileno, nonenileno, decenileno, undecenileno, dodecenileno y similares.

La expresión "(C₂-C_x)alquinilo" hace referencia a cadenas carbonadas lineales o ramificadas con uno o más enlaces triples, donde la cantidad de átomos de carbono es entre 1 y x. Los ejemplos de dichos grupos comprenden etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares.

De manera similar, la expresión "(C₂-C_x)alquinileno" hace referencia a grupos divalentes, como por ejemplo etinileno, propinileno, butinileno, pentinileno, hexinileno y similares.

La expresión "(C₁-C₁₀)alcoxi" hace referencia a grupos alquil-oxi (por ejemplo alcoxi), donde la porción alquilo es como se ha definido. Los ejemplos de dichos grupos comprenden metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, tert-butoxi, pentoxi, hexoxi y similares.

La expresión "(C₃-C₈)cicloalquilo" hace referencia a grupos hidrocarbonados mono- o bi-cicloalifáticos con entre 3 y 8 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo[2,2,1]hept-2-ilo y similares.

La expresión "(C₃-C₈)heterocicloalquilo" hace referencia a grupos (C₃-C₈)cicloalquilo, en donde al menos un átomo de carbono del anillo se reemplaza por un heteroátomo o grupo heteroaromático (por ejemplo N, NH, S o O). Los ejemplos incluyen quinuclidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azabiciclo[3,2,1]octan-3-ilo y azoniabiciclo[2,2,2]octanilo y similares.

De manera similar, las expresiones “(C₃-C₈)cicloalquileo” y “(C₃-C₈)heterocicloalquileo” hacen referencia a grupos divalentes, como por ejemplo, respectivamente, ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno, ciclohexileno, cicloheptileno, biciclo[2,2,1]hept-2-ileno y quinuclidinileno, pirrolidinileno, piperidinileno, azabicyclo[3,2,1]octan-3-ileno, azoniabicyclo[2,2,2]octanileno y similares.

La expresión “arilo” hace referencia sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos con entre 5 y 20, preferentemente entre 5 y 15, átomos del anillo, y donde al menos un anillo es aromático.

La expresión “heteroarilo” hace referencia a sistemas monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos con entre 5 y 20 átomos del anillo, preferentemente entre 5 y 15, en donde al menos un anillo es aromático y en donde al menos un átomo de carbono del anillo es un heteroátomo o grupo heteroaromático (por ejemplo N, NH, S o O).

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

Los ejemplos de sistemas bicíclicos arilo o heteroarilo adecuados incluyen radicales naftaleno, bifenileno, purina, pteridina, benzotriazol, quinolina, isoquinolina, indol, isoindol, benzotiofeno, dihidrobenzodioxina, dihidro-indeno, dihidrobenzodioxepina, benzooxazina y similares.

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

De manera similar, las expresiones “arileno” y “heteroarileno” hacen referencia a grupos divalentes, como por ejemplo fenileno, bifenileno y tienileno.

Las expresiones “aril(C₁-C₆)alquilo”, “heteroaril(C₁-C₆)alquilo” y “(C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₆)alquilo” hacen referencia a grupos “(C₁-C₆)alquilo” respectivamente sustituidos con uno o más grupos arilo, heteroarilo o (C₃-C₈)cicloalquilo, como se define precedentemente.

Los ejemplos de aril(C₁-C₆)alquilo incluyen trifenilmetilo.

Cuando se presentan grupos básicos amino o amonio cuaternario en los compuestos de fórmula I, pueden presentarse aniones fisiológicamente aceptables, seleccionados entre cloruro, bromuro, ioduro, trifluoroacetato, formiato, sulfato, fosfato, metansulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato, p-toluensulfonato, pamoato y naftalendisulfonato. De manera similar, en presencia de grupos ácidos como por ejemplo grupos COOH, también pueden presentarse cationes fisiológicos correspondientes, por ejemplo iones de metales alcalinos o alcalino-térreos.

Los compuestos de fórmula general I pueden contener centros asimétricos. Por lo tanto, la invención también incluye todos los estereoisómeros y diastereoisómeros ópticos y las mezclas de los mismos, en cualquier proporción.

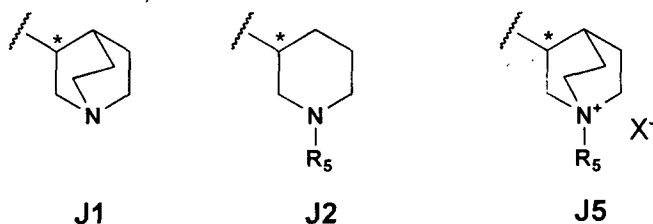
En particular, el átomo de carbono unido a los grupos R_1 , R_2 , G y M, dependiendo del significado dado a R_1 y R_2 entre los que se han informado, puede representar un centro quiral.

En una forma de realización, la configuración es (S).

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

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

En otra forma de realización, cuando en los compuestos de fórmula general I, R_4 es un grupo de fórmula J1, J2 o J5



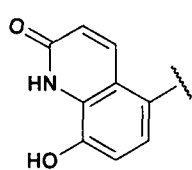
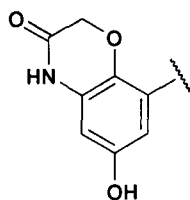
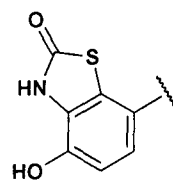
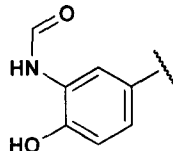
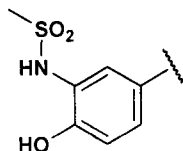
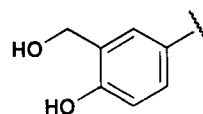
el átomo de carbono marcado con un asterisco representa un centro quiral.

En una realización preferida, este centro quiral tiene configuración (R).

Debe comprenderse que todas las formas de realización o grupos preferidos descritos en adelante para los compuestos de fórmula I pueden combinarse entre sí y también se aplican *mutatis mutandis*.

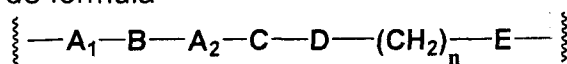
Un primer grupo preferido de compuestos es aquel de fórmula general I donde Q

es un grupo de fórmula **Q1**, **Q2**, **Q3**, **Q4**, **Q5** o **Q6**.

**Q1****Q2****Q3****Q4****Q5****Q6**

Z es H o OH;

Y es un grupo de fórmula

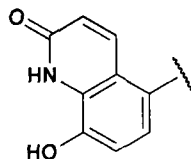


Y'

donde

A1 y **A2** en forma independiente entre sí están ausentes o se seleccionan entre el grupo que consiste en (C₁-C₁₂)alquileno, (C₃-C₈)cicloalquileno y (C₃-C₈)heterocicloalquileno; **B** se encuentra ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en (C₃-C₈)cicloalquileno, (C₃-C₈)heterocicloalquileno, arileno y heteroarileno; **C** se encuentra ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -CO-, -OC(O)-, -C(OO)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- y -N(R₇)- donde **R₇** es H o se selecciona entre el grupo que consiste en (C₁-C₈)alquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-C₈)heterocicloalquilo, arilo, aril(C₁-C₈)alquilo, (C₁-C₈)alcoxi(C₁-C₈)alquilo y heteroarilo; **D** se encuentra ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en (C₁-C₁₂)alquileno, arileno, (C₂-C₁₂)alquenileno, heteroarileno, (C₃-C₈)heterocicloalquileno y (C₂-C₆)alquinileno; **n** es 0; **E** se encuentra ausente o se selecciona entre -O-, -NR₇- y -S-; **G** es arileno o heteroarileno, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en átomos de halógeno, -OH, oxo (=O), -SH, -NO₂, -CN, -CON(R₆)₂, -NH₂, -NHCOR₆, -CO₂R₆, (C₁-C₁₀)alquilsulfanilo, (C₁-C₁₀)alquilsulfinilo, (C₁-C₁₀)alquilsulfonilo, (C₁-C₁₀)alquilo, arilo, haloarilo, heteroarilo y (C₁-C₁₀)alcoxi; **R₁**, **R₂**, **M**, **R₄** y **R₆** son como se definen precedentemente.

Son aun más preferidos dentro de este primer grupo los compuestos de fórmula general I, donde **Q** es **Q1**

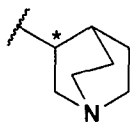


Q1

Z es -OH, **A1** se encuentra ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en (C₃-C₈)heterocicloalquileno y (C₁-C₁₂)alquileno, **A2** se encuentra ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en (C₁-C₆)alquileno, **B** se encuentra ausente o arileno, **C** se encuentra ausente, **D** se encuentra ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en (C₁-C₁₂)alquileno, heteroarileno y arileno, **n** es 0, **E** se encuentra ausente o es -O-, **G** es arileno opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

Son aun más preferidos dentro de esta clase los compuestos de fórmula general I donde **A1** se encuentra ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, heptileno, octileno y nonileno, **A2** se encuentra ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en metileno y oxadiazolina, **B** se selecciona entre el grupo que consiste en fenileno y ciclohexileno o se encuentra ausente, **C** se encuentra ausente, **D** se encuentra ausente o se selecciona entre metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, heptileno, octileno, nonileno, fenileno y oxadiazolina; **n** es 0, **G** se selecciona entre el grupo que consiste en fluoro-bifenileno y fenileno.

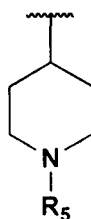
Son aun más preferidos dentro de esta clase los compuestos de fórmula general I donde **A1** se selecciona entre el grupo que consiste en etileno, pentileno, hexileno, heptileno, octileno y nonileno, **D** se encuentra ausente, **n** es 0, **R₁** es H, **R₂** se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, bifenilo, naftilo, piridinilo, difluorofenilo, metilfenilo, fluorofenilo y tiofenilo, **M** es -N(H)-, **R₄** es un grupo de fórmula **J1**



J1

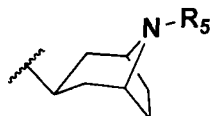
12

o J3



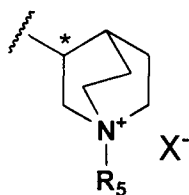
J3

o J4



J4

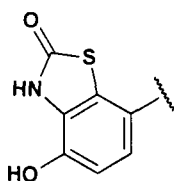
o J5



J5

donde R_5 es un grupo de fórmula **K**, donde **p** es 0 o 1, **P** se encuentra ausente o es CO, **q** se encuentra ausente o es 1 y **W** es H o se selecciona entre el grupo que consiste en (C₁-C₆)alquilo y arilo.

Otra clase de compuestos preferidos de fórmula general I es aquel donde **Q** es Q3



Q3

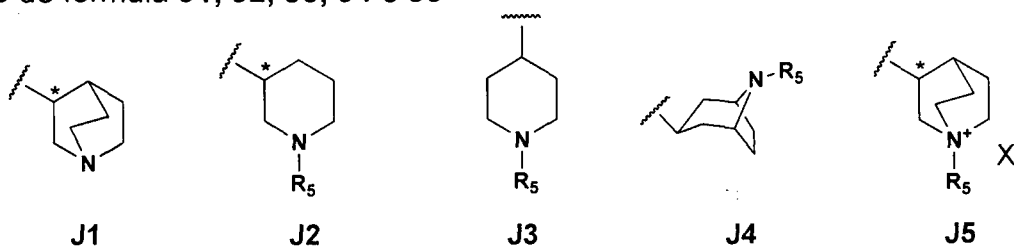
Z es H, **A1** se encuentra ausente o es (C₁-C₁₂)alquilenos, **A2** se encuentra ausente, **B** se encuentra ausente, **C** se encuentra ausente, **D** se encuentra ausente o es (C₁-C₁₂)alquilenos, **E** es -O-, **G** es arileno.

Son aun más preferidos dentro de esta clase los compuestos de fórmula general I donde **A1** se encuentra ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, heptileno, octileno y nonileno, **A2** se encuentra ausente, **B** se encuentra ausente, **C** se

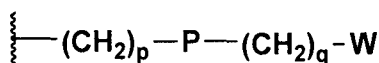
encuentra ausente, **D** se encuentra ausente o se selecciona entre metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, heptileno, octileno y nonileno; **n** es 0, **G** es fenileno.

Son aun más preferidos dentro de esta clase los compuestos de fórmula general **I** donde **A1** es nonileno, **A2**, **B** y **C** están ausentes, **D** está ausente, **n** es 0, **R₁** es H, **R₂** es fenilo, **M** es -N(H)- y **R₄** es **J1**.

Otro grupo preferido de compuestos es aquel de fórmula general **I** donde **R₁** y **R₂** son en forma independiente H o se seleccionan entre el grupo que consiste en (C₁-C₈)alquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-C₈)heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aril(C₁-C₆)alquilo, heteroaril(C₁-C₆)alquilo y (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₆)alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o grupos (C₁-C₈)alquilo o, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, **R₁** y **R₂** pueden formar un grupo (C₃-C₈)cicloalquilo, donde **R₁** y **R₂** no son simultáneamente H; **M** es -O- o -N(R₃)-; **R₃** es H o se selecciona entre el grupo que consiste en (C₁-C₈)alquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, arilo y heteroarilo; **R₄** es un grupo de fórmula **J1**, **J2**, **J3**, **J4** o **J5**



R₅ es un grupo de fórmula **K**

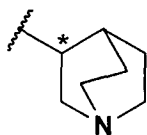


K

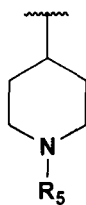
donde **p** es 0 o un entero entre 1 y 4; **q** es 0 o un entero entre 1 y 4; **P** se encuentra ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -S(O)-, -S(O₂)-, -C(O)-, -N(R₆)-, -CH=CH-, -N(R₆)S(O₂)-, -N(R₆)CO(O)-, -N(R₆)C(O)-, -SO₂N(R₆)-, -CO(O)N(R₆)- y -C(O)N(R₆)-; **W** se selecciona entre el grupo que consiste en (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, arilo y heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en átomos de halógeno, -OH, oxo (=O), -SH, -NO₂, -CN, -CON(R₆)₂, -NH₂, -NHCOR₆, -CO₂R₆, (C₁-C₁₀)alquilsulfanilo, (C₁-C₁₀)alquilsulfinilo, (C₁-

C_{10})alquilsulfonilo, (C_1-C_{10}) alquilo y (C_1-C_{10}) alcoxi; R_6 se selecciona entre el grupo que consiste en H, (C_1-C_{10}) alquilo, (C_1-C_6) haloalquilo, (C_3-C_8) cicloalquilo, heteroarilo y arilo; **G**, **Y**, **Z** y **Q** son como se definen precedentemente.

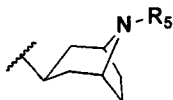
Son aun más preferidos dentro de esta clase los compuestos de fórmula general I donde R_1 y R_2 son en forma independiente H o se seleccionan entre el grupo que consiste en (C_1-C_8) alquilo, (C_3-C_8) cicloalquilo, arilo y heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o grupos (C_1-C_8) alquilo o, tomados junto con el átomo de carbono al cual están unidos, R_1 y R_2 pueden formar un grupo (C_3-C_8) cicloalquilo, donde R_1 y R_2 no son simultáneamente H; **M** es $-N(R_3)-$; R_3 es H; R_4 es un grupo de fórmula **J1**

**J1**

o **J3**

**J3**

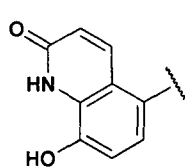
o **J4**

**J4**

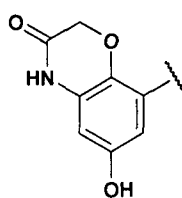
donde R_5 es un grupo de fórmula **K**, donde **p** es 0, **P** se encuentra ausente, **q** es 1 y **W** es H o se selecciona entre el grupo que consiste en (C_1-C_6) alquilo y arilo.

Son aun más preferidos dentro de esta clase los compuestos de fórmula general I donde **W** es H o fenilo; R_1 es H, R_2 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, bifenilo, naftilo, tiofenilo, piridinilo, difluorofenilo, metilfenilo y fluorofenilo; **M** es $-N(H)-$; R_4 se selecciona entre el grupo que consiste en quinuclidinilo, bencilpiperidinilo, metilpiperidinilo, bencil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ilo y azoniabicyclo[2,2,2]octanilo.

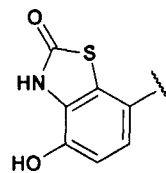
Un segundo grupo de compuestos preferidos es aquel de fórmula general I donde **Q** es un grupo de fórmula **Q1**, **Q2**, **Q3**, **Q4**, **Q5** o **Q6**.



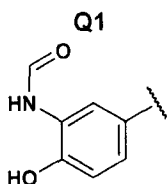
Q1



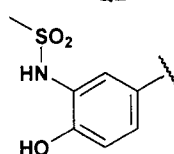
Q2



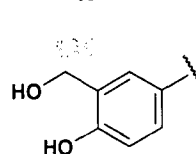
Q3



Q4



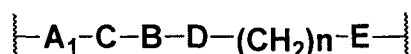
Q5



Q6

Z es H o OH;

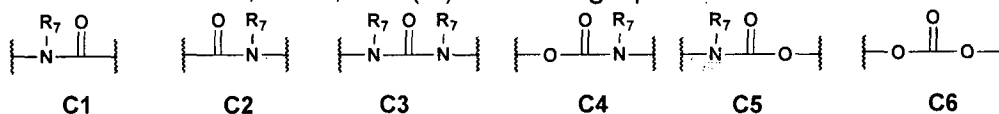
Y1 es un grupo de fórmula



Y1

donde

A1 es (C₁-C₁₂)alquileo; **C** se encuentra ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -CO-, -OC(O)- o es un grupo de fórmula C1-C18



C1

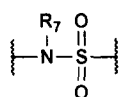
C2

C3

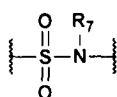
C4

C5

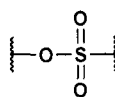
C6



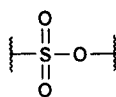
C7



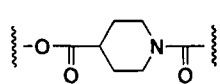
C8



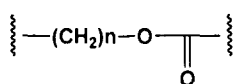
C9



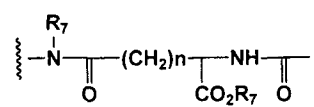
C10



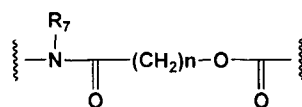
C11



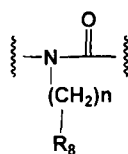
C12



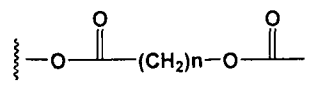
C13



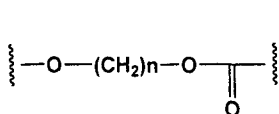
C14



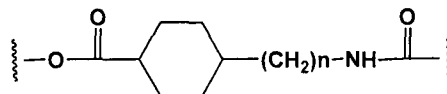
C15



C16



C17

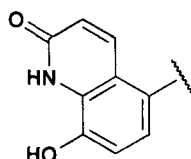


C18

donde **R₇** es H o se selecciona entre el grupo que consiste en (C₁-C₈)alquilo lineal o ramificado, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-C₈)heterocicloalquilo, arilo, (C₁-C₆)arilalquilo, (C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alquilo y heteroarilo y **R₈** es (C₁-C₈)alcoxycarbonilo; **B** se

encuentra ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en (C₃-C₈)cicloalquileo, arileno y heteroarileno, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógenos, nitrilo, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi y aril(C₁-C₆)alquilo; **D** se encuentra ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en (C₁-C₁₂)alquileo, -C(CH₃)₂-, heteroarileno y arileno; **n** es 0 o un entero entre 1 y 2; **E** es -O-; **G** es arileno o heteroarileno, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en átomos de halógeno, -OH, oxo (=O), -SH, -NO₂, -CN, -CON(R₆)₂, -NH₂, -NHCOR₆, -CO₂R₆, (C₁-C₁₀)alquilsulfanilo, (C₁-C₁₀)alquilsulfinilo, (C₁-C₁₀)alquilsulfonilo, (C₁-C₁₀)alquilo, arilo, haloarilo, heteroarilo y (C₁-C₁₀)alcoxi; **R₁**, **R₂**, **M** y **R₄** son como se definen precedentemente.

Son aun más preferidos dentro de este segundo grupo los compuestos de fórmula general I, donde **Q** es **Q1**



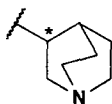
Q1

Z es -OH, **A1** se selecciona entre (C₁-C₁₂)alquileo y (C₃-C₈)heterocicloalquileo; **C** se encuentra ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -CO-, -OC(O)-, C11, C13, C14, C16, C17, C18 donde **R₇** es H o (C₁-C₈)alquilo lineal o ramificado, C7 donde **R₇** es H y C15 donde **R₈** es (C₁-C₈)alcoxycarbonilo; **B** se encuentra ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en (C₃-C₈)cicloalquileo, (C₃-C₈)heterocicloalquileo, arileno y heteroarileno, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; **D** se encuentra ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en (C₁-C₁₂)alquileo, -C(CH₃)₂-, arileno y heteroarileno; **n** es 0 o un entero entre 1 y 2; **E** es -O-; **G** es arileno, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en átomos de halógeno, arilo y heteroarilo.

Son aun más preferidos dentro de esta clase los compuestos de fórmula general I donde **A1** se selecciona entre el grupo que consiste en metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno; **C** se encuentra ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -CO-, -OC(O)-, C11, C13, C14, C16, C17, C18

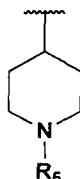
donde R_7 es H o se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo y C15 donde n es 0 o 1 y R_8 es etoxycarbonilo; **B** se encuentra ausente o se selecciona entre fenileno, piperidinileno, ciclopropileno, ciclohexileno, piridindiilo, furandiilo y oxazoldiilo, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; **D** se encuentra ausente o se selecciona entre metileno, $-C(CH_3)_2-$, fenileno y oxadiazolileno; n es 0 o un entero entre 1 y 2; **E** es $-O-$; **G** se selecciona entre fenileno y bifenileno, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, fenilo y 2-tiofenilo.

Son aun más preferidos dentro de esta clase los compuestos de fórmula general I donde **A1** se selecciona entre el grupo que consiste en metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno; **C** se encuentra ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$, $-CO-$, $-OC(O)-$, C11, C13, C14, C16, C17, C18 donde R_7 es H o se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo y isopropilo y C15 donde n es 0 o 1 y R_8 es etoxycarbonilo; **B** se encuentra ausente o se selecciona entre fenileno, piperidinileno, ciclopropileno, ciclohexileno, piridindiilo, furandiilo y oxazoldiilo, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; **D** se encuentra ausente o se selecciona entre metileno, $-C(CH_3)_2-$, fenileno y oxadiazolileno; n es 0 o un entero entre 1 y 2; **E** es $-O-$; **G** se selecciona entre fenileno y bifenileno, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, fenilo y 2-tiofenilo; R_1 es H, R_2 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, ciclohexilo, fluorofenilo y clorofenilo, **M** es $-N(H)-$, R_4 es un grupo de fórmula **J1**



J1

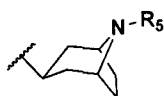
o **J3**



J3

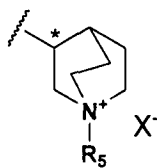
o **J4**

18



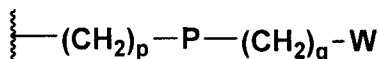
J4

o J5



J5

donde R_5 es un grupo de fórmula K



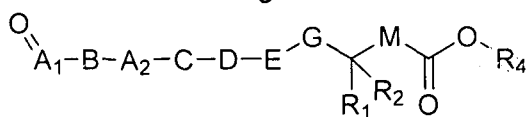
K

donde p es 0 o 1, P se encuentra ausente o es CO, q se encuentra ausente o es 1 y W es H o se selecciona entre el grupo que consiste en $(C_1\text{--}C_6)$ alquilo y arilo.

Son aun más preferidos dentro de esta clase los compuestos de fórmula general I donde $A1$ se selecciona entre el grupo que consiste en metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno; C se encuentra ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -CO-, -OC(O)-, C11, C13, C14, C16, C17 y C18 donde R_7 es H o se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo y isopropilo y C15 donde n es 0 o 1 y R_8 es etoxicarbonilo; B se encuentra ausente o se selecciona entre fenileno, piperidinileno, ciclopropileno, ciclohexileno, piridindiilo, furandiilo y oxazoldiilo, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; D se encuentra ausente o se selecciona entre metileno, $\text{-C(CH}_3)_2\text{-}$, fenileno y oxadiazolileno; n es 1; E es -O-; G es fenileno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en fenilo y 2-tiofenilo; R_1 es H, R_2 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, ciclohexilo, fluorofenilo y clorofenilo, M es -N(H)-, R_4 es un grupo de fórmula J1 o J5, donde R_5 es un grupo de fórmula K, donde p es 0 o un entero entre 1 y 4; q es 0 o un entero entre 1 y 4; P se encuentra ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en -O- y -C(O)-; W es arilo; G , Y , Z y Q son como se definen precedentemente.

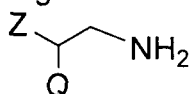
La presente invención también hace referencia a un proceso para la

preparación de los compuestos de fórmula general I, donde el proceso comprende la reacción de un compuesto de fórmula general XIX



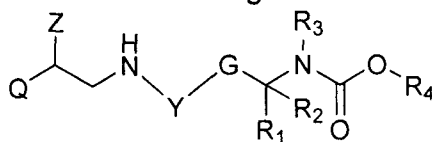
XIX

con un compuesto de fórmula general XX



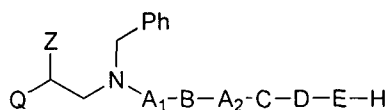
XX

La presente invención también hace referencia a un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula general I



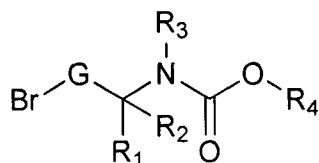
I

donde el proceso comprende la reacción de un compuesto de fórmula general XXVII



XXVII

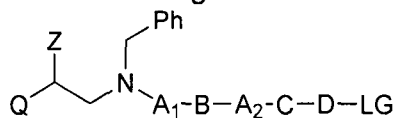
con un compuesto de fórmula XXIX



XXIX

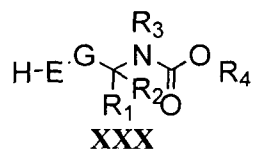
bajo condiciones de reacción de acoplamiento cruzado catalizado por metal de transición.

La presente invención también hace referencia a un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula general I, donde el proceso comprende la reacción de un compuesto de fórmula general XXIV

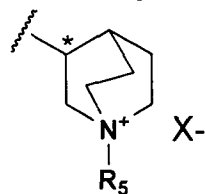


XXIV

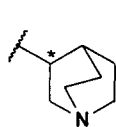
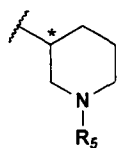
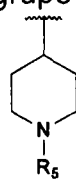
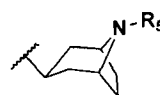
con un compuesto de fórmula XXX



La presente invención también hace referencia a un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula general I donde R_4 es **J5**

**J5**

donde este proceso comprende la reacción del precursor amina terciaria correspondiente de fórmula I donde R_5 es un grupo **J1-J4**

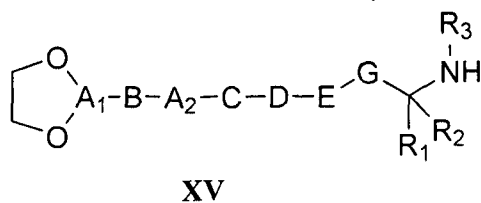
**J1****J2****J3****J4**

con un compuesto de fórmula **XXXI**

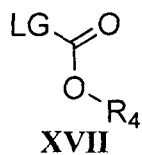
$$\text{R}_5-\text{LG}$$

XXXI

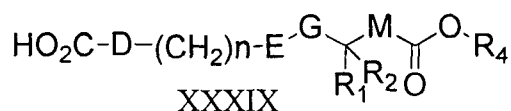
La presente invención también hace referencia a un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula general I donde **M** es $-\text{NR}_3-$, donde este proceso comprende el tratamiento de un compuesto de fórmula general **XV**



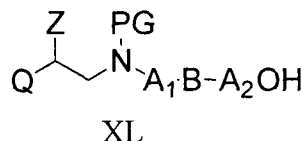
con un compuesto de fórmula general **XVII**



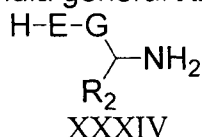
La presente invención también hace referencia a un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula general I donde **M** es $-\text{NR}_3-$, donde este proceso comprende el tratamiento de un compuesto de fórmula general **XXXIX**



con un compuesto de fórmula general **XL** seguido por la eliminación del grupo protector (PG)



La presente invención también hace referencia a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula general **XXXIV**



en sus dos formas enantioméricas, a través de la cristalización de la sal diastereomérica correspondiente, obtenida por formación de sal de la mezcla racémica con un ácido carboxílico enantioméricamente puro.

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

La presente invención también provee el uso de compuestos de fórmula I para la preparación de un medicamento.

En otro aspecto, la invención provee el uso de compuestos de fórmula I para la prevención y/o tratamiento de cualquier enfermedad bronco-obstruccionaria o inflamatoria, preferentemente asma o bronquitis crónica o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

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

La presente invención además provee un método para la prevención y/o tratamiento de cualquier enfermedad bronco-obstruccionaria o inflamatoria, preferentemente asma o bronquitis crónica o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que comprende la administración a un sujeto con necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general I.

La presente invención también provee composiciones farmacéuticas

adecuadas para la administración por inhalación.

Las preparaciones para inhalación incluyen polvos de inhalación, aerosoles para dosificación que contienen propelente o formulaciones para inhalación libres de propelente.

La invención también está dirigida a un dispositivo que puede ser un inhalador de polvo seco de dosis única o múltiple, un inhalador de dosis medida y un nebulizador de neblina suave que comprende los compuestos de fórmula I.

La invención también está dirigida a un conjunto de elementos que comprende las composiciones farmacéuticas de compuestos de fórmula I solos o en combinación con o en una mezcla con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables y un dispositivo que puede ser un inhalador de polvo seco de dosis única o múltiple, un inhalador de dosis medida y un nebulizador de vapor suave que comprende los compuestos de fórmula I.

De acuerdo con formas de realización específicas, la presente invención provee los siguientes compuestos:

Comp.	Nombre químico
1	(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)-(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
2	(3-(8-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)octiloxi)fenil)-(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
3	(3-(7-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)heptiloxi)fenil)-(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
4	(3-(6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)fenil)-(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
5	(3-(5-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)pentiloxi)fenil)-(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo

6	(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)-(fenil)metilcarbamato de 1-bencilpiperidin-4-ilo
7	(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)-(fenil)metilcarbamato de 1-metilpiperidin-4-ilo
8	(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)-(fenil)metilcarbamato de 8-bencil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ilo
9	(4-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)-(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
10	(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)(tiofen-2-il)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
11	bifenil-4-il(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)-metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
12	(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)(naftalen-1-il)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
13	bifenil-3-il(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)-metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
14	(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)(piridin-2-il)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
15	(3,5-difluorofenil)(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)-fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
16	(3,4,5-difluorofenil)(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)-fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo

17	(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)(o-tolil)-metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
18	(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)(m-tolil)-metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
19	(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)(p-tolil)-metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
20	(4-difluorofenil)(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)-noniloxi)fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
1B	(3-fluorofenil)(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
2B	(3-clorofenil)(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
1C	(ciclohexil(3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
2C	((3-((6-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)(tiofen-2-il)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
3C	((3-((6-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)(tiofen-3-il)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
21	(3-(9-(2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etilamino)noniloxi)-fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
22	(3-(4-(2-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)benciloxi)-fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo

23	(3-(2-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
24	(3R)-3-(((3-(6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)fenil)(fenil)-metilcarbamoiloxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)-1-azoniabiciclo[2,2,2]octano
3B	formiato de (3-(3-(2-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)benciloxi)fenil)-(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
4B	(3R)-3-((((3-(4-(2-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)bencil)oxi)-fenil)-(fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io
5B	(3R)-3-((((3-clorofenil)(3-(9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)-metil)-carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io
6B	(3R)-3-((((3-bromo-5-(9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)(fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io
7B	(2-cloro-3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)-(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
8B	((2,6-difluoro-3-(9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
9B	((2-bromo-5-(9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)-(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
10B	(3R)-3-((((2-cloro-3-(9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)(fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io
11B	(3R)-3-((((2,6-difluoro-3-(9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)(fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io

12B	(3R)-3-((((2-bromo-5-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)(fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io
13B	(3R)-3-((((3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-4-metilfenil)(fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io
14B	((3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-4-metoxifenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
15B	((3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-5-metoxifenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
16B	(3R)-3-((((3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-4-metoxifenil)(fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io
17B	(3R)-3-((((3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-5-metoxifenil)(fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io
18B	(3R)-3-((((5-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io
19B	(3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-5-(tiofen-2-il)fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
20B	(3R)-3-((((3-((3-((4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butoxi)bencil)oxi)-fenil)(fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io
21B	(3R)-3-((((3-((3-((4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butoxi)bencil)oxi)-fenil)(fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(2-fenoxietil)quinuclidin-1-io
22B	(3R)-3-((((3-((3-((5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-

	quinolin-5-il)etil)amino)pentil)oxi)bencil)oxi)fenil)-(fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io
23B	(3R)-3-((((3-((3-((5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentil)oxi)bencil)oxi)-fenil)(fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(2-fenoxietil)quinuclidin-1-io
24B	(3-fluorofenil)(3-(6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
25B	(3R)-3-((((3-((5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentil)oxi)fenil)(fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(4-fenilbutil)quinuclidin-1-io
26B	(3-fluorofenil)(3-(3-(2-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)benciloxi)fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
27B	(3R)-3-((((3-fluorofenil)(3-((3-(2-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)bencil)oxi)fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io
28B	(3R)-3-((((3-((4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)bencil)oxi)-fenil)(fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io
29B	(3-((4'-(2-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)bifenil-3-il)metoxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
30B	((3-((4-((4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil)carbamoil)-bencil)-oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
31B	(3-(4-(3-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)propilcarbamoil)benciloxi)-fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
32B	(3R)-3-((((3-((4-((3-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)propil)carbamoil)bencil)oxi)-

	fenil)(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)quinuclidin-1-io
33B	4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3- iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(((R)-2-hidroxi-2- (8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo
34B	4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3- iloxi)carbonilamino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 5-((R)-2-hidroxi-2- (8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)pentilo
35B	4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3- iloxi)carbonilamino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 6-((R)-2-hidroxi-2- (8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexilo
4C	4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3- iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 7-(((R)-2-hidroxi-2- (8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)heptilo
5C	4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3- iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(((R)-2-hidroxi- 2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)bencilo
6C	4-((3-(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)fenilo
7C	4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3- iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(((R)-2-hidroxi- 2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)fenilo
8C	4-((3-(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
36B	(3R)-3-(((3-((4-(1-((4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2- dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butoxi)carbonil)ciclopropil)- bencil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2- feniletíl)quinuclidin-1-io
37B	(3-(2-(3'-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-

	il)etilamino)metil)bifenil-4-il)etoxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
38B	(3-(2-(3'-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)bifenil-4-il)etoxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
39B	2-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonilamino)metil)fenoxi)acetato de 6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexilo
40B	((3-((6-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)-(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
41B	((3-((6-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)-(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
42B	(3R)-3-(((3-((6-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)(fenil)-metil)-carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io
43B	(3R)-3-(((3-((6-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)(fenil)-metil)-carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io
44B	4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo
45B	4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo
9C	2-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)acetato de 5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentilo
10C	2-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)acetato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-

	il)etil)amino)butilo
11C	2-metil-2-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)propanoato de 5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentilo
12C	2-metil-2-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)propanoato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo
13C	2,2-dimetil-3-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)propanoato de 5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentilo
14C	1-(2-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)-carbonil)amino)metil)fenoxi)acetil)piperidin-4-carboxilato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-etil)amino)butilo
15C	2-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)acetato de 4-(2-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)bencilo
16C	((3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-4-metilfenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
17C	((3-bromo-5-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)-oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
18C	((5-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
19C	((2-bromo-3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
20C	((3'-fluoro-5-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo

21C	((3-((3-(4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butoxi)bencil)-oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
22C	((3-((3-((5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentil)oxi)bencil)-oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
23C	(3R)-3-(((ciclohexil(3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io
24C	(3R)-3-(((3-((6-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)(tiofen-2-il)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io
25C	(3R)-3-(((3-fluorofenil)(3-((6-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)-metil)-carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io
26C	(3R)-3-(((3-((6-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)(tiofen-3-il)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io
27C	(3R)-3-(((3-((4-((4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil)carbamoil)bencil)oxi)-fenil)(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io
28C	(3R)-3-(((3-((7-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)heptil)oxi)fenil)(fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io
29C	(3R)-3-(((3-((7-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)heptil)oxi)fenil)(fenil)-metil)-carbamoil)oxi)-1-(3-fenilpropil)quinuclidin-1-io
30C	(3R)-3-(((3-((5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentil)oxi)fenil)(fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io
31C	1-(4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)-

	carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)fenil)ciclopentan-carboxilato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-etil)amino)butilo
32C	1-(4-((3-(fenil((((R)-quinuclidin-3-iloxi)-carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)fenil)ciclohexano-carboxilato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-etil)amino)butilo
33C	2-metil-2-(4-((3-(fenil((((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)-fenil)propanoato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo
34C	3-(fenil((((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)benzoato de 8-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)octilo
35C	3-(fenil((((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)benzoato de 9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonilo
36C	3-(fenil((((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)benzoato de 7-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)heptilo
37C	3-(fenil((((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)benzoato de 6-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexilo
38C	3-(fenil((((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)benzoato de 5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentilo
39C	3-(fenil((((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)benzoato de 4-((4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil)carbamoil)bencilo
40C	3-(fenil((((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)benzoato de 4-(N-(4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil)sulfamoil)bencilo

41C	3-(fenil((((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)benzoato de 4-(2-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)bencilo
42C	4-((3-(fenil((((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)benzamido)metil)benzoato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo
43C	3-fenil-2-(4-((3-(fenil((((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)-benzamido)propanoato de (2S)-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo
44C	((3-((3-(4-(2-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
45C	((5-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)piridin-3-il)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
46C	((3-fluorofenil)(5-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)piridin-3-il)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
47C	2-cloro-4-((3-(fenil((((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo
48C	2-fluoro-4-((3-(fenil((((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo
49C	6-((3-(fenil((((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)nicotinato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo
50C	5-((3-(fenil((((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)furan-2-carboxilato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo

51C	2-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3- iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)oxazol-4-carboxilato de 4-(((R)- 2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo
52C	3-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3- iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(((R)-2-hidroxi-2- (8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo
53C	2-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)acetato de 5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- il)etil)amino)pentilo
54C	2-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)acetato de 5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- il)etil)amino)pentilo
55C	2-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)acetato de 5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- il)etil)amino)hexilo
56C	2-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)acetato de 5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- il)etil)amino)hexilo
57C	((3-((4-((3-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- il)etil)amino)propil)carbamoil)-bencil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
58C	((3-((4-((3-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- il)etil)amino)etil)carbamoil)-bencil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
59C	((3-((4-(etil(3-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- il)etil)amino)propil)-carbamoil)bencil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
60C	((3-((4-((3-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- il)etil)amino)propil)(metil)- carbamoil)bencil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3- ilo

61C	((3-((4-((3-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)propil)(isopropil)-carbamoil)bencil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo
62C	4-((4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)-carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)-benzamido)metil)-ciclohexancarboxilato de (1R,4R)-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo
63C	4-((2-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)(metil)amino)-4-oxo-2-(4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)-fenoxi)metil)benzamido)butanoato de (2S)-metilo
64C	4-((3-(fenil(((quinuclidin-4-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)-metil)benzoato de ((1R,4R)-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)ciclohexil)metilo
65C	4-((3-(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)butil)amino)-2-oxoetilo
66C	4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)-metil)benzoato de 2-((3-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)propil)amino)-2-oxoetilo
67C	4-((3-(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)butoxi)-2-oxoetilo
68C	4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)-metil)benzoato de 2-((5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentil)oxi)-2-oxoetilo
69C	4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 2-(2-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etoxi)etilo
70C	4-((3-(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)butoxi)etilo
71C	4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)-fenoxi)metil)benzoato de 2-((5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentil)oxi)-2-oxoetilo
72C	4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 2-(2-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etoxi)etilo
73C	4-((3-(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)butoxi)etilo
74C	4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 3-(2-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)bencilo
75C	4-(2-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)benzoato de 3-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)-fenoxi)propilo
76C	4-(2-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)etil)benzoato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo
77C	4-(5-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)-carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-etil)amino)butilo
78C	4-((4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)metil)benzoato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo

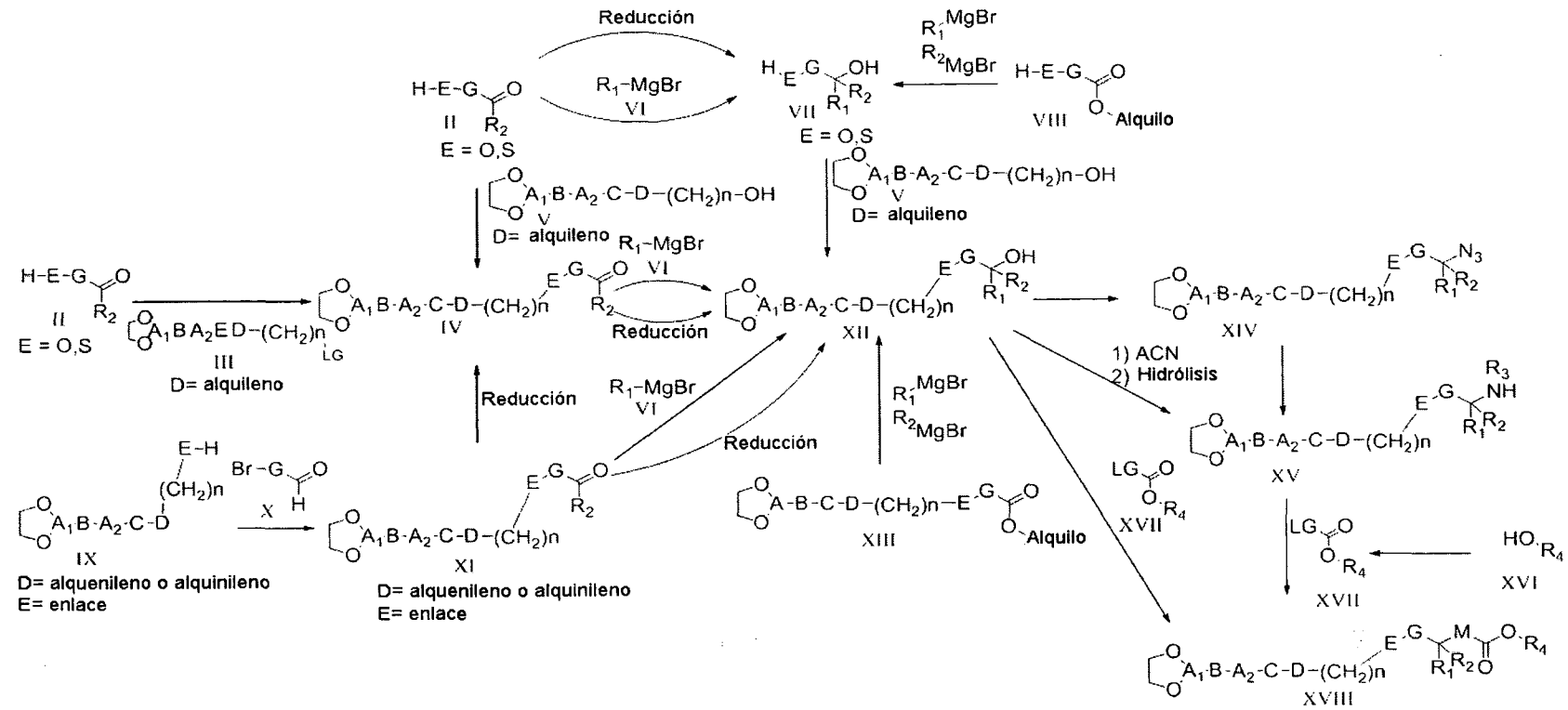
79C	4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3- iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 2-(4-(((R)-2- hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- il)etil)amino)butoxi)etilo
80C	4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3- iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(2-(((R)-2- hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- il)etil)amino)etil)bencilo
81C	4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3- iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 2-(2-(((R)-2- hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etoxi)etilo
82C	2-cloro-4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3- iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(((R)-2-hidroxi-2- (8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo
83C	2-fluoro-4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3- iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(((R)-2-hidroxi-2- (8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo

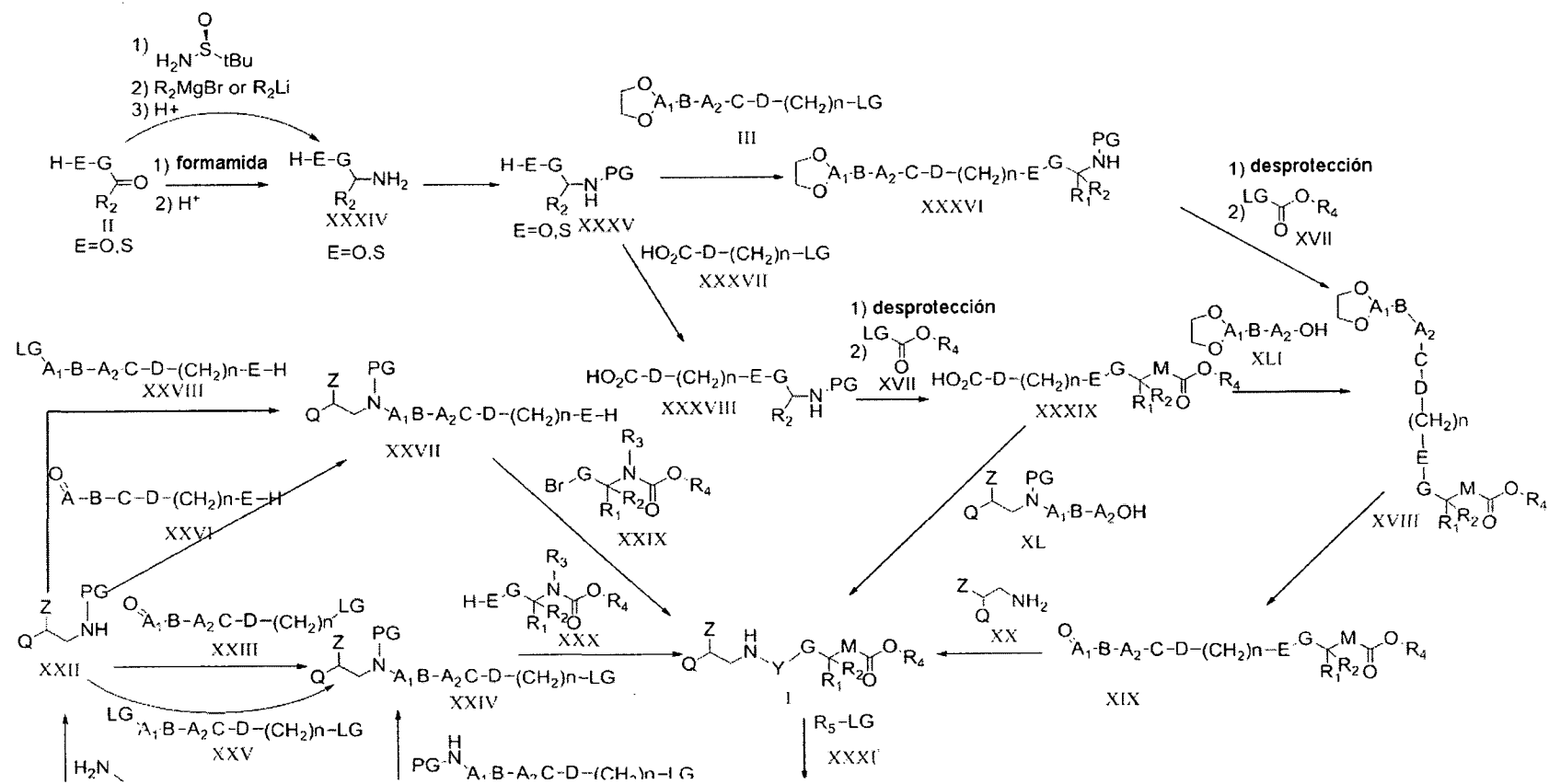
Los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de materias primas que se pueden obtener fácilmente usando los siguientes métodos y procedimientos generales o usando otra información que aquellos con una experiencia normal en el arte pueden obtener fácilmente. Aunque aquí se muestra o describe una forma de realización en particular de la presente invención, aquellos con experiencia en el arte reconocerán que todas las formas de realización o aspectos de la presente invención se pueden preparar usando los métodos descritos aquí o usando otros métodos, reactivos y materias primas conocidos por aquellos con experiencia en el arte. Ha de apreciarse también que, cuando se proporcionan condiciones de procesamiento típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, solventes, presiones, etcétera), también pueden usarse otras condiciones de procesamiento, a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o los solventes particulares usados, pero

estas condiciones pueden ser determinadas por aquél entrenado en la técnica utilizando procedimientos de optimización convencionales.

Los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar de acuerdo al siguiente Esquema de síntesis.

8





Procedimiento general para la preparación de compuestos de fórmula

0049

Los compuestos con la fórmula general **IX** representan compuestos donde **A1** es alquileo, cicloalquileo o heterocicloalquileo sustituido con oxo, que permiten obtener un aldehído o cetona protegidos como acetal cíclico. El grupo protector acetal cíclico (PG) se puede eliminar para obtener un compuesto de fórmula general **XXVI**.

En el caso en que **A1** está ausente y **B** es un cicloalquileo, heterocicloalquileo o un grupo de fórmula **B1**, se debe considerar que la unidad carbonilo, como tal o protegida, está sobre el grupo **B**.

La síntesis de compuestos con la fórmula general **I** puede requerir la protección de las funcionalidades potencialmente reactivas además de aquellos métodos ya descritos. En un caso con dichas características, los ejemplos de grupos protectores (PG) compatibles y su métodos particulares de protección y desprotección se han descrito en "*Protective Groups in Organic Synthesis*" de T. W. Green y P. Wutz (Publicación Wiley-Interscience, 1999). Los compuestos con la fórmula general **I** se pueden preparar por ejemplo por reacción de un compuesto de fórmula general **XIX** con un compuesto de fórmula general **XX**. Esta reacción de aminación reductiva se puede llevar a cabo siguiendo varios protocolos diferentes descritos en la literatura y que son bien conocidos por aquellos con experiencia en el arte. Por ejemplo, la misma se puede llevar a cabo en un solvente tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano (THF) o diclorometano (DCM) usando un agente reductor tal como NaBH₄, NaCNBH₃ o NaBAC₃H. Sería útil obtener la imina antes de agregar el agente reductor. La reacción procede suavemente a la temperatura ambiente (RT) durante entre 1 y 12 horas.

El intermediario de fórmula general **XIX** se puede preparar fácilmente por reacción de un compuesto de fórmula general **XIV** con un compuesto de fórmula general **XVII**. La reacción transcurre suavemente a la temperatura ambiente o a menor temperatura en un solvente tal como DCM o piridina durante 1-16 horas para dar los compuestos de fórmula **XVIII**, que se pueden desproteger fácilmente en solución ácida acuosa, para dar un compuesto de fórmula general **XIX**.

Los compuestos con la fórmula general **XVII** o bien se pueden obtener comercialmente o se pueden preparar haciendo reaccionar un alcohol de fórmula general **XVI** por con ejemplo difosgeno en un solvente tal como DCM, THF o acetonitrilo (ACN) a la temperatura ambiente o a menor temperatura, durante un período de tiempo dentro del rango entre 0,5 y 12 horas, para obtener un compuesto de fórmula general **XVII** donde el grupo saliente LG es cloro. Como alternativa, un alcohol de fórmula general **XVI** se puede hacer reaccionar por ejemplo con carbonildiimidazol (CDI) para dar el mismo intermediario, donde LG es un imidazol. Otros intermediarios posibles con otros LGs conocidos se pueden preparar según se describe en la literatura.

El compuesto de fórmula general **XV**, donde **R₃** es hidrógeno, se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula general **XII** por la reacción de Ritter (acetonitrilo y ácido sulfúrico a la temperatura ambiente) seguido de hidrólisis del intermediario acetamida, que se lleva a cabo en condiciones básicas.

Como alternativa, los compuestos con la fórmula general **XV** se pueden preparar por reducción de la azida con la fórmula **XIV** por hidrogenación en atmósfera de hidrógeno o condiciones de transferencia de hidrógeno. Con los alcoholes la reacción ocurre a la temperatura ambiente o a mayor temperatura y se detiene luego de entre 1 y 12 horas. Un método de reducción alternativo puede ser la reacción de Staudinger, que incluye el tratamiento de la azida, primero por ejemplo con trifenilfosfina, seguido de hidrólisis con agua del intermediario iminofosforano. Esta reacción ocurre a la temperatura ambiente en un solvente miscible en agua tal como por ejemplo THF. El uso de un agente reductor fuerte tal como por ejemplo LiAlH_4 en THF o éter a -40°C o a menor temperatura permite llevar a cabo fácilmente la conversión necesaria del compuesto **XIV** al **XV**.

La azida **XIV** se obtiene del compuesto de fórmula **XII** por reacción con difenil fosforil azida. La reacción se lleva a cabo en un solvente de alto punto de ebullición tal como tolueno o xileno en presencia de una base fuerte tal como, pero de manera no taxativa, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) a una temperatura dentro del rango entre 80 y 120°C y se completa luego de entre 12 y 24 horas. Como alternativa la unidad hidroxilo del intermediario de fórmula **XII** se

puede convertir en un grupo saliente (LG) apropiado, tal como por ejemplo mesilo, tosilo o halógeno y luego se puede hacer reaccionar con una azida alcalina en un solvente polar tal como acetonitrilo, DMF o N-Metil-2-pirrolidona (NMP) a la temperatura ambiente o a mayor temperatura.

Los compuestos con la fórmula general **XV** donde **R₃** es alquilo, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula **XV** donde **R₃** es hidrógeno, por aminación reductiva con un aldehído o cetona apropiados. La reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones de reacción descritas para la preparación de compuestos de fórmula **I** a partir de compuestos de fórmula **XIX** y **XX**. Como alternativa, para realizar la conversión descrita se puede considerar la alquilación de aminas con haluros de alquilo, tosilatos o mesilatos de alquilo en condiciones de reacción estándar, bien conocidas por aquellos con experiencia en el arte.

Los compuestos con la fórmula general **I** donde **M** es -O-, se pueden preparar tratando un compuesto de fórmula general **XII** con un compuesto de fórmula general **XVII**. La reacción ocurre en un solvente aprótico tal como THF, DCM o DMF y requiere el uso de una base fuerte tal como hidruro de alquil litio o sodio. La misma procede rápidamente a 0°C o a menor temperatura durante un período de tiempo dentro del rango entre 1 y 12 horas. La reacción se puede llevar a cabo usando el compuesto de fórmula general **XVII** o como alternativa el compuesto análogo en el cual el átomo de cloro está sustituido por otro grupo saliente usual, como por ejemplo imidazol o p-nitro fenol, un reactivo típico para la preparación de carbonatos o carbamatos orgánicos asimétricos.

Los intermediarios de fórmula general **XII** se pueden preparar de varias maneras diferentes. Por ejemplo se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula general **VII**, donde **E** es -O- o -S-, y un aldehído de fórmula general **V** donde **D** está funcionalizado con un grupo hidroxilo que puede reaccionar convenientemente en las condiciones estándar de Mitsunobu. La reacción se realiza en solventes tales como THF o N-metil-morfolina (NMM) a una temperatura entre -10 °C a la temperatura ambiente y se completa en entre 1 y 24 horas. La misma ocurre en presencia de azodicarboxilato de dietilo (DEAD) o azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) y una fosfina orgánica tal como

trifenilfosfina.

El alcohol de fórmula general **VII** o bien se puede obtener comercialmente o se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula **II** por agregado de un reactivo de Grignard de fórmula **VI**. La reacción normalmente se lleva a cabo en un solvente aprótico tal como éter o THF a la temperatura ambiente o a menor temperatura y se completa en ente 0,5 y 12 horas. Como alternativa, se puede preparar por reducción de un compuesto de fórmula general **II**, donde **R₂** no es hidrógeno, con un agente reductor tal como, pero de manera no taxativa, NaBH₄, para obtener en este caso un compuesto de fórmula **VII** donde **R₁** es hidrógeno. La reacción se lleva a cabo en un solvente tal como metanol, etanol o THF y se completa durante un período de tiempo dentro del rango entre 1 y 12 horas. Se puede utilizar un protocolo de síntesis similar para la preparación del intermediario **XII** a partir de compuestos con la fórmula general **IV** o **XI**.

Para una persona con experiencia en el arte será claro que la preparación del compuesto de fórmula general **VII** o **XII** se puede realizar mediante una reacción de Grignard inversa en la cual, un reactivo de Grignard de fórmula G-MgBr reacciona con un compuesto de fórmula R₁C(O)R₂ en las mismas condiciones de reacción descritas anteriormente.

Si la reacción se lleva a cabo con un compuesto de fórmula general **XIII** con un reactivo de Grignard bifuncional tal como por ejemplo BrMg-R₁-R₂-MgBr, se puede obtener un compuesto de fórmula general **XII**, donde **R₁** y **R₂** se conectan para formar un ciclo. Se puede utilizar un protocolo de síntesis similar para la preparación de intermediarios de fórmula **VII**, donde **R₁** y **R₂** se conectan para formar un ciclo, a partir de compuestos con la fórmula general **VIII**.

Los compuestos con la fórmula general **IV** donde **E** es -O- o -S-, se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula general **II**, siguiendo un enfoque similar al descrito para la preparación de compuestos de fórmula **XII** a partir de **VII**. Como alternativa, los compuestos con la fórmula general **IV** se pueden obtener por alquilación de un compuesto de fórmula general **II**, con un compuesto de fórmula general **III** donde **LG** es un grupo saliente apropiado tal como tosilo, mesilo o halógeno. La reacción normalmente se lleva a cabo en solventes polares tales

como acetonitrilo o DMF, ocurre en presencia de una base tal como por ejemplo carbonato alcalino, bicarbonatos o bases orgánicas y se completa durante un período de tiempo que varía entre 1 y 24 horas.

Los compuestos con la fórmula general **XII**, donde **D** es alquenileno o alquinileno, **n** es 0 y **E** está ausente, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula **XI** en las mismas condiciones de reacción descritas para la adición de un reactivo de Grignard de fórmula **VI** a un compuesto de fórmula **II**.

La preparación de compuestos de fórmula **XI** se puede realizar por reacción de un compuesto de fórmula general **X**, o el análogo donde el bromo está sustituido con yodo o triflato, con un compuesto de fórmula general **IX**, en condiciones de reacción de acoplamiento cruzado catalizada por un metal de transición. Para realizar la conversión deseada se puede utilizar convenientemente un gran número de protocolos, reactivos y catalizadores, como saben las personas con experiencia en el arte. Queda claro que un compuesto de fórmula **XI**, donde **n** es 0, **E** está ausente y **D** es alquenileno o alquinileno, se puede hidrogenar fácilmente para dar un compuesto de fórmula **IV** donde **D** es el grupo alquilo que se obtiene por reducción de la unión insaturada.

Como alternativa, los compuestos con la fórmula general **I** donde **M** es -O-, se pueden preparar tratando un compuesto de fórmula general **XXXIX** con un compuesto de fórmula general **XL**.

En otra forma de realización de la presente invención, los compuestos con la fórmula general **I** se pueden preparar siguiendo un enfoque de síntesis diferente en el cual se hace reaccionar un compuesto de fórmula general **XXVII** con un compuesto de fórmula **XXIX** en condición de reacción de acoplamiento cruzado catalizado por un metal de transición. Como alternativa, se lo puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula **XXIV** con un compuesto de fórmula **XXX** en las condiciones descritas anteriormente para la reacción de un compuesto de fórmula **II** con un compuesto de fórmula **III**.

Los intermediarios de fórmula **XXVII** y **XXIV** se pueden preparar por reacción del compuesto de fórmula **XXII** en las condiciones de aminación reductiva, descritas anteriormente para la reacción de compuesto de fórmula **XIX** y

XX, con los compuestos de fórmula **XXVI** y **XXIII** respectivamente. Como alternativa, los compuestos de fórmula **XXVII** y **XXIV** se pueden preparar por alquilación de compuesto **XXII** con compuestos de fórmula **XXVIII** y **XXV** respectivamente en las condiciones de alquilación descritas anteriormente para la preparación del compuesto **IV** por reacción del compuesto **II** con el compuesto **III**.

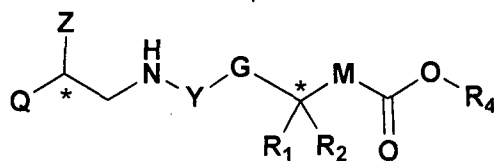
Los compuestos con la fórmula general **XXII** se pueden obtener por apertura los intermediarios epóxido **XXI** con una bencil amina opcionalmente sustituida sobre el anillo fenilo. La reacción se puede llevar a cabo con el compuesto puro o en un solvente de alto punto de ebullición tal como tolueno, xileno, isopropanol o butanol y ocurre a una temperatura dentro del rango entre 80 y 120 °C. El calentamiento térmico clásico o por microondas es eficaz para impulsar la reacción hasta completarla durante entre 1 y 24 horas.

En una forma de realización adicional de la presente invención, los compuestos de fórmula **I**, donde **R₄** es **J5** u otro grupo con una sal de amonio cuaternario, se pueden preparar haciendo reaccionar el correspondiente precursor amina terciaria de fórmula **I** donde **R₅** es **J1-J4** con un compuesto de fórmula **XXXI**. La reacción procede suavemente a la temperatura ambiente o a mayor temperatura en solvente tal como DCM, acetonitrilo, metanol o AcOEt durante un período de tiempo dentro del rango entre 1 y 24 horas.

En otra forma de realización de la presente invención, los compuestos con la fórmula general **XXIV** se pueden preparar haciendo reaccionar un intermediario de fórmula general **XXXII** con una amina de fórmula general **XXXIII**. Esta reacción es una alquilación común de una amina en la cual el grupo saliente LG (normalmente cloro, bromo o sulfato) es desplazado por a nucleófilo como la amina **XXXIII** donde **R3** es H o un grupo alquilo que puede incrementar la selectividad y se puede eliminar luego de la reacción. En la literatura se han descrito varios métodos a llevar a cabo esta reacción, que normalmente ocurre en un solvente polar a una temperatura mayor que temperatura ambiente.

Para aquellos con experiencia en el arte es evidente que los compuestos con la fórmula general **I** donde **R4** es **J1** o **J2** contienen tres centros estereogénicos, según se indica a continuación con el símbolo *. Esto significa que

la estructura de fórmula I está caracterizada por ocho estereoisómeros diferentes.



(I)

Cada diastereoisómero se puede obtener teóricamente por separación cromatográfica de la mezcla que se obtiene haciendo reaccionar mezclas racémicas de los intermediarios necesarios. Queda claro que este enfoque no es conveniente y que se lo puede utilizar solo para la separación de mezclas que contienen unos pocos diastereoisómeros.

En un enfoque más conveniente, la síntesis de cada único estereoisómero se puede realizar usando, en las reacciones descritas anteriormente, solo intermediarios enantioméricamente puros.

El alcohol enantioméricamente puro necesario para la preparación de compuestos con la fórmula general I donde **R4** es **J1**, **J2** o **J5** se puede obtener comercialmente.

La preparación de compuestos únicos enantioméricamente puros con la fórmula general **XXXII** donde LG es bromo se ha descrito en WO2005/080324, US2005-2222128, WO2004/032921, US2005/215590 y WO2005/092861 (citado por WO2007/107228). Este compuesto se puede convertir fácilmente en el epóxido **XXI** por calentamiento del precursor (donde Z es oxígeno) en un solvente apropiado en presencia de una base que catalice la formación del epóxido.

Los compuestos enantioméricamente puros con la fórmula general **XXXV** se pueden obtener por separación cromatográfica quiral de la mezcla racémica o comenzando a partir de compuestos amina enantioméricamente puros con la fórmula general **XXXIV**. Como los compuestos intermediarios de fórmula **XXXIV** contienen un grupo básico, es posible obtener los dos enantiómeros por medio de cristalización de la sal diastereomérica, que se obtiene por salificación de la mezcla racémica con un ácido carboxílico enantioméricamente puro. Para este propósito se utilizan ácidos carboxílicos ampliamente usados, por ejemplo ácido mandélico, ácido tartárico y sus derivados. La base **XXXIV** se disuelve en un

solvente polar apropiado y luego se trata con el ácido carboxílico causando la precipitación de una de las dos sales diastereoisomérica. Puede ser necesario repetir el procedimiento varias veces para obtener el nivel de pureza óptica deseado.

Como alternativa, las aminas de fórmula **XXXIV** se pueden obtener por síntesis enantioselectiva, siguiendo por ejemplo el enfoque descrito en la literatura (Tetrahedron: *Asymmetry* 13 (2002) 303-310) en el cual el aldehído de fórmula **II**, donde **R2** es H, se trata primero con una tert-butil sulfinilimida enantioméricamente pura y luego con R_2MgBr o R_2Li (donde **R2** no es H), seguido de hidrólisis del intermediario para dar la formación de los compuestos de fórmula **XXXIV** enriquecidos enantioméricamente que se pueden utilizar como tales o se pueden continuar purificando para incrementar la pureza óptica.

La amina de fórmula **XXXIV** que se puede obtener se puede continuar derivatizando fácilmente en las condiciones de reacción descritas anteriormente. Por ejemplo se puede tratar con un aldehído protegido de fórmula **III**, en las condiciones descritas para la alquilación de compuestos de fórmula **II** con compuestos de fórmula **III**, para dar el compuesto de fórmula general **XXXVI**. La desprotección del grupo amino y la reacción de compuestos de fórmula **XVII**, llevan a la preparación de un compuesto de fórmula general **XVIII**.

Como alternativa, el compuesto de fórmula general **I** se puede preparar acoplando un compuesto de fórmula general **XXXIX** con un compuesto de fórmula general **XL**, lo que permite obtener un compuesto de fórmula general **I** donde **C** es -OCO-. Este éster se puede obtener en diferentes condiciones de reacción bien conocidas por aquellos con experiencia en el arte. La reacción requiere la activación del ácido **XXXIX** con reactivos tales como DCC, EDC, HBTU HATU o se puede convertir en el correspondiente cloruro de acilo. El éster activado puede reaccionar suavemente, en DCM, piridina u otros solventes apolares, con el alcohol de fórmula **XL**.

El compuesto de fórmula **XXXIX** se puede preparar comenzando a partir de **XXXV** por alquilación con el compuesto de fórmula **XXXVII**, desprotección y reacción con el compuesto de fórmula **XVII**. Las condiciones de reacción para esta

conversión se han descrito anteriormente y han sido bien descritas en la literatura. El ácido **XXXIX** se puede hacer reaccionar fácilmente con un compuesto de fórmula **XLI**, como se describió anteriormente para la reacción con un compuesto de fórmula **XL**, para dar el compuesto de fórmula **XVIII**.

Un compuesto de fórmula general **XL** se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula general **XXXII** con una amina de fórmula PG-NH-A₁-B-A₂-OH, en las condiciones de reacción descritas para la reacción de compuestos con la fórmula general **XXXII** con compuestos con la fórmula general **XXXIII**.

Debido a todo lo anterior, la síntesis de compuestos con la fórmula general **I** se puede llevar a cabo siguiendo varios enfoques diferentes. En particular, se debe notar que la secuencia de reacción necesaria, depende fuertemente de la naturaleza de los conectores **Y** e **Y1** y de los grupos funcionales presentes en el conector. El ejemplo que se dio antes para la preparación de compuestos de fórmula **I** donde **C** es -OCO- permite apreciar este aspecto de la invención.

A continuación se describen los métodos de LCMS A, B y C, que se utilizaron para la caracterización de los compuestos de la presente invención:

Método A (IS 10cm_ESCI_Fórmico_MeCN)

Datos de HPLC

Solventes: Acetonitrilo (grado para UV lejano) con 0,1% (v/v) de ácido fórmico

Agua (Alta pureza de una unidad PureLab Option) con 0,1% de ácido fórmico

Columna: Phenomenex Luna 5 µ C18 (2), 100 x 4,6mm. (Más cartucho de precolumna)

Velocidad de flujo: 2ml/min

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

Tiempo	A%	B%
0,00	95	5
3,50	5	95
5,50	5	95

5,60	95	5
6,50	95	5

Inyecciones típicas 2-7ul

Detección UV por HP o Waters DAD

Rango de inicio (nm) 210

Rango final (nm) 400

Intervalo de rango (nm) 4,0

Detección opcional por ELS usando Polimer Labs ELS-1000.

Detección por MS: Instrumento de LC-MS Micromass ZQ, con un único cuádrupolo.

Rango de barrido para datos de MS (m/z)

Inicio (m/z) 100

Fin (m/z) 650 o 1000 de ser necesario

Con conmutación +ve / -ve

La ionización es ya sea por electrospray (ESI) o ionización química a presión atmosférica (APCI) dependiendo del tipo de los compuestos.

Método B (IS 15cm_Fórmico_ASCENTIS_HPLC_CH₃CN)

Datos de HPLC

Solventes: Acetonitrilo (grado para UV lejano) con 0,1% (v/v) de ácido fórmico

Agua (Alta pureza por unidad PureLab Ultra) con 0,1% de ácido fórmico

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

Velocidad de flujo: 1 ml/min

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

Tiempo	A%	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 típicas 0,2-10 ul

Máxima regulación de presión 400 bar.

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

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

Método C (IS 10cm_ESCI_Fórmico_MeCN)

Datos de HPLC

Solventes: Acetonitrilo (grado para UV lejano) con 0,1% (v/v) de ácido fórmico

Agua (Alta pureza por unidad PureLab Ultra) con 0,1% de ácido fórmico

Columna: Columna Hichrom ACE 3 C18-AR de modalidad mixta 100x4,6mm

Velocidad de flujo: ml/min

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

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

Inyecciones típicas 0,2-10ul

Regulación de máxima presión 400 bar.

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

Detección por matriz de diodos: (300nm, Ancho de banda 200nm; Ref. 450nm, Ancho de banda

La invención también provee composiciones farmacéuticas de compuestos

de fórmula I en mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo aquellos descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII Ed., Mack Pub., N.Y., U.S.A.

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

Se pueden utilizar diversas formas de dosificación orales para administrar los compuestos de la invención incluyendo formas sólidas tales como tabletas, cápsulas de gel blandas, cápsulas, capsuletas, gránulos, grageas y polvos. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o en combinación con diversos vehículos, diluyentes (tales como sacarosa, manitol, lactosa, almidones) y excipientes farmacéuticamente aceptables conocidos, incluyendo agentes de suspensión, solubilizantes, agentes amortiguadores, aglutinantes, desintegrantes, conservantes, colorantes, saborizantes, lubricantes y semejantes. También son ventajosas, para administrar los compuestos de la presente invención, cápsulas, tabletas y geles de liberación temporal.

También se pueden usar diferentes formas de dosificación oral 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 adecuados conocidos, tal como agua, y excipientes adecuados conocidos, tales como conservantes, agentes humectantes, edulcorantes, saborizantes, así como agentes emulsionantes y/o de suspensión de los compuestos de la invención. Los compuestos de la presente invención pueden ser inyectados, por ejemplo, por vía intravenosa, en la forma de una solución estéril isotónica. También son posibles otras preparaciones.

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

Las formulaciones para la administración vaginal pueden estar en forma de fórmula en crema, gel, pasta, espuma, o aerosol que contiene, además del ingrediente activo, por ejemplo vehículos adecuados, también son conocidas.

Para una administración tópica, la composición farmacéutica puede estar en la forma de cremas, ungüentos, linimentos, lociones, emulsiones, suspensiones, geles, soluciones, pastas, polvos, aerosoles y gotas adecuadas para su administración a la piel, ojos, oídos o nariz. La administración tópica también puede comprender una administración transdérmica utilizando 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 medio de inhalación.

Las preparaciones para inhalación incluyen polvos de inhalación, aerosoles para dosificación que contienen propelente o formulaciones para inhalación libres de propelente.

Para la administración como un polvo seco, se pueden utilizar inhaladores de dosis única o múltiple conocidos en el arte previo. En ese caso el polvo se puede cargar en gelatina, cápsulas plásticas u otras, cartuchos o envases con burbujas o en un recipiente.

Se puede agregar, a los compuestos en polvo de la invención, un diluyente o vehículo, por lo general no tóxico y químicamente inerte a los compuestos de la invención, por ejemplo lactosa o cualquier otro aditivo apropiado para mejorar la fracción respirable.

Los aerosoles para inhalación que contienen gases propelentes tales como hidrofluoroalcanos pueden contener los compuestos de la invención ya sea en solución o bien en forma de dispersión. Las formulaciones impulsadas por propelentes pueden contener otros ingredientes tales como cosolventes, estabilizantes y opcionalmente otros excipientes.

Las formulaciones para inhalación libres de propelente que comprenden los compuestos de la invención pueden estar en forma de soluciones o suspensiones en medio acuoso, alcohólico o hidro-alcohólico y las mismas se pueden

administrar por medio de nebulizadores a chorro o ultrasónicos conocidos del arte previo o por medio de nebulizadores de neblina suave tal como Respimat®.

Los compuestos de la invención se pueden administrar como el único agente activo o en combinación con otros ingredientes farmacéuticamente activos incluyendo a aquellos que se utilizan actualmente en el tratamiento de trastornos respiratorios, por ejemplo corticoesteroides, inhibidores de P38 MAP quinasa, IKK2, inhibidores de HNE, inhibidores de PDE4, moduladores de leucotrieno, NSAIDs y reguladores de la mucosidad.

Las dosificaciones de los compuestos de la invención dependen de una variedad de factores entre los que se incluyen a la enfermedad en particular a tratar, la severidad de los síntomas, la ruta de administración, la frecuencia de los intervalos de dosificación, el compuesto particular que se utiliza, la eficacia, perfil toxicológico, y perfil farmacocinético del compuesto.

Ventajosamente, los compuestos de fórmula I se pueden administrar por ejemplo, a una dosificación comprendida entre 0,001 y 1000 mg/día, preferentemente entre 0,1 y 500 mg/día.

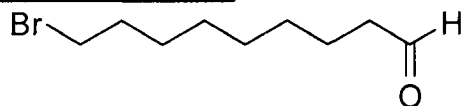
Cuando los compuestos de fórmula I se administran por vía inhalatoria, preferentemente se dan con una dosificación comprendida entre 0,001 y 500 mg/día, preferentemente entre 0,1 y 200 mg/día.

Los compuestos de fórmula I se pueden administrar para la prevención y/o tratamiento de enfermedades broncoobstructivas o inflamatorias, tales como asma, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hiperreactividad bronquial, tos, enfisema o rinitis; desórdenes urológicos tales como incontinencia urinaria, poliaquiria, cistoespasmo, cistitis crónica y vejiga sobreactiva (OAB); desórdenes gastrointestinales tales como síndrome de colon irritable, colitis espástica, diverticulitis, úlcera péptica, movilidad gastrointestinal o secreción de ácido gástrico; boca seca; midriasis, taquicardia; intervenciones oftálmicas, desórdenes cardiovasculares tales como bradicardia de seno inducida por el vago.

A continuación se describirá la presente invención con referencia a los siguientes ejemplos.

Los compuestos intermediarios para la síntesis de compuestos finales con la fórmula general (I) se obtuvieron a través de las preparaciones que se describen aquí a continuación.

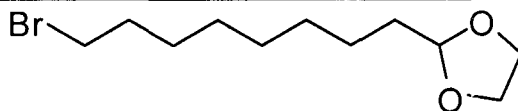
Preparación de 9-Bromononanal



Se agitaron clorocromato de piridinio (38,7 g, 180 mmol) y sílice de 60A (39 g, tamaño de partícula 35-70 micrones) suspendido en DCM (250 mL) a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se agregó 9-bromononanol (26,7 g, 120 mmol), en una porción, y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite y el filtrado resultante se concentró bajo vacío dando el compuesto del título (28,0 g, >100%). El material se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 9,77 (s, 1 H), 3,41 (t, 2 H), 2,43 (t, 2 H), 1,90-1,80 (m, 2 H), 1,63 (s, 2 H), 1,43 (s, 2 H), 1,32 (s, 6 H).

Preparación de 2-(8-Bromoocetil)-1,3-dioxolano



Se calentaron 9-bromononanal (28,0 g, supuesto 120 mmol), etilenglicol (33,6 mL, 600 mmol) y ácido *para*-toluensulfónico (2,7 g, 13 mmol) en tolueno (210 mL) a reflujo durante 20 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se detuvo con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (300 mL). La mezcla resultante se extrajo con éter dietílico (2 x 500 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (300 mL), agua (300 mL), salmuera (100 mL), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (25,2 g, 79%).

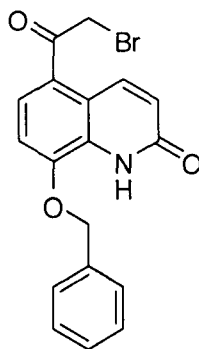
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 4,84 (t, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 3,95-3,78 (m, 4 H), 3,43-3,37 (m, 2 H), 1,90-1,79 (m, 2 H), 1,69-1,54 (m, 2 H), 1,42 (s, 3 H), 1,32 (s, 7 H).

De manera alternativa puede prepararse **9-bromononanal** de la siguiente manera:

A una solución enfriada (-78°C) de cloruro de oxalilo (11,66 g, 92 mmol) en DCM (250 mL), se agregó una solución de sulfóxido de dimetilo (DMSO) (13,0 mL, 183 mmol) en DCM (50 mL) a lo largo de 15 minutos. Después de otros 5 minutos se agregó una solución de 9-bromononanol (10,25 g, 45,9 mmol) en DCM (50 mL) por goteo a lo largo de 15 minutos. La mezcla de reacción resultante se agitó a esta temperatura durante 45 minutos. Se agregó trietilamina (32 mL, 230 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 10 minutos. Se retiró el baño de enfriamiento y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos y luego se diluyó con agua. La fase orgánica se retiró y se lavó con sulfato ácido de potasio acuoso 10% y se secó (sulfato de magnesio). La suspensión se filtró y el material filtrado se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título.

Todos los demás 1,3-dioxalanes (por ejemplo 2-(7-bromoheptil)-1,3-dioxolano; 2-(6-bromohexil)-1,3-dioxolano; 2-(5-bromopentil)-1,3-dioxolano y 2-(4-bromobutil)-1,3-dioxolano) se prepararon por el mismo método.

Preparación de 8-(Benciloxi)-5-(2-bromoacetil)quinolin-2(1H)-ona

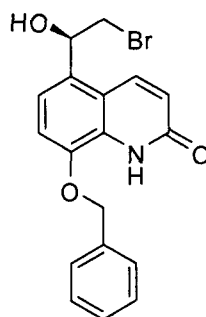


A una suspensión de 5-acetil-8-(benciloxi)quinolin-2(1H)-ona (19,4 g, 66,4 mmol) en THF anhidro (240 mL) y metanol anhidro (165 mL) se agregó una solución de tribromuro de *tetra*-n-butilamonio (54,5 g, 113,0 mmol) en THF anhidro (130 mL) por goteo a lo largo de 1,5 horas. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de concentrarse bajo presión reducida sin calentamiento. El residuo se redisolvió en metanol (200 mL). Se agregó solución acuosa saturada de cloruro de amonio (390 mL) con enfriamiento con hielo. La suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó con agua y se secó con aire bajo vacío. El sólido se suspendió en DCM y metanol (1:1 v/v, 100 mL) durante 90 minutos. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con DCM y se

secó con aire para dar el compuesto del título (18,0 g, 73%).

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

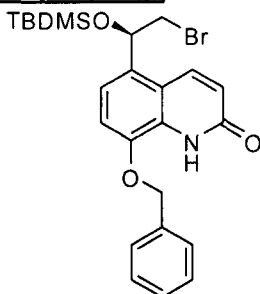
Preparación de (R)-8-(Benciloxi)-5-(2-bromo-1-hidroxietil)-quinolin-2(1H)-ona



Se formó un azeótropo de 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) con tolueno ($\times 3$) y luego se suspendió en THF anhidro (400 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se enfrió a -20°C (temperatura externa) y se agregó solución de complejo dimetilsulfuro borano (45,4 mL, 90,8 mmol, 2,0 M solución en THF) a través de una bomba de jeringa a lo largo de 3 horas. Luego de completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó durante una hora antes de detenerse con metanol (25 mL). La reacción se calentó a temperatura ambiente a lo largo de 20 minutos. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se suspendió en ácido clorhídrico acuoso (500 mL, solución 1 M) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de este tiempo el sólido se recogió mediante filtración y se lavó con agua (3×100 mL). El sólido se disolvió parcialmente en acetato de etilo y se calentó a reflujo durante 2 horas. El sólido restante se retiró por filtración en caliente y el material filtrado se evaporó para dar el compuesto del título. El sólido recogido del acetato de etilo caliente nuevamente se disolvió parcialmente en acetato de etilo y se calentó a reflujo durante 2 horas y luego se filtró para dar un filtrado que contenía producto puro. Este proceso se repitió cuatro veces más. El sólido combinado se recrystalizó desde acetato de etilo y éter de petróleo para dar el compuesto del título (20,0 g, 76%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,68 (s, 1 H); 8,19 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,58 (d, J = 7,5 Hz, 2 H); 7,41-7,36 (m, 2 H); 7,34-7,29 (m, 1 H); 7,23-7,19 (m, 2 H); 6,57 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 5,94 (d, J = 4,7 Hz, 1 H); 5,31 (s, 2 H); 5,25-5,19 (m, 1 H); 3,71-3,58 (m, 2 H).

Preparación de (R)-8-(Benciloxi)-5-(2-bromo-1-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil)quinolin-2(1H)-ona

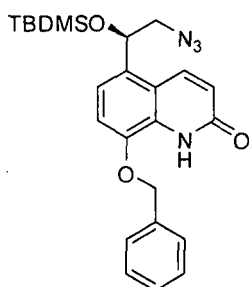


Se agregó 2,6-lutidina (6,9 mL, 59,5 mmol) a una solución de (R)-8-(benciloxi)-5-(2-bromo-1-hidroxietil)quinolin-2(1H)-ona (10,1 g, 27,0 mmol) en DCM (100 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos y luego se agregó trifluorometansulfonato de *tert*-butildimetilsililo (13,0 mL, 56,8 mmol) por goteo a lo largo de 15 minutos. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, y luego a temperatura ambiente durante la noche. Después de este tiempo la reacción se detuvo con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM (x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró bajo presión reducida. Se agregó *iso*-hexano (500 mL) al material crudo y el sólido resultante se recogió mediante filtración. El sólido se recrystalizó desde acetato de etilo y éter de petróleo (40 : 60) para dar el compuesto del título (11,3 g, 85%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,19 (s, 1 H), 8,23 (dd, J = 9,9, 4,4 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 4,6 Hz, 5 H), 7,17 (dd, J = 8,3, 4,5 Hz, 1 H), 7,03 (dd, J = 8,2, 4,4 Hz, 1 H), 6,71 (dd, J = 9,9, 3,7 Hz, 1 H), 5,18 (d, J = 4,5 Hz, 3 H), 3,63-3,56 (m, 1 H), 3,49 (dd, J = 10,4, 4,8 Hz, 1 H), 0,88 (t, J = 4,4 Hz, 9 H), 0,14 (d, J = 4,4 Hz, 3 H), - 0,11 (d, J = 4,4 Hz, 3 H).

Preparación de (R)-5-(2-Azido-1-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil)-8-(benciloxi)quinolin-2(1H)-ona

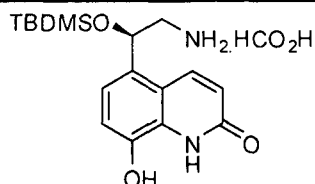
59



Se disolvió (*R*)-8-(benciloxi)-5-(2-bromo-1-(*tert*-butildimetilsililoxy)etil)-quinolin-2(1*H*)-ona (5,0 g, 10,2 mmol) en dimetilformamida (90 mL) y agua (10 mL). Se agregaron ioduro de sodio (1,7 g, 11,3 mmol) y azida de sodio (0,7 g, 11,3 mmol) en forma secuencial. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta haberse disuelto todo el sólido. La solución se calentó a 80°C durante 40 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (300 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM y los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se recristalizó desde acetato de etilo e *iso*-hexano para dar el compuesto deseado (3,6 g, 78%). Se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 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).

Preparación de formiato de (*R*)-5-(2-amino-1-(*tert*-butildimetilsililoxy)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona

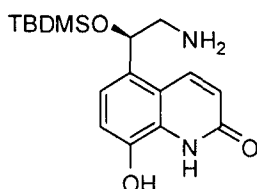


Se agregó paladio sobre carbono activado (0,4 g, 10% p/p) a una suspensión de (*R*)-5-(2-azido-1-(*tert*-butildimetilsililoxy)etil)-8-(benciloxi)quinolin-2(1*H*)-ona (2,05 g, 4,60 mmol) y formiato de amonio (2,87 g, 63 mmol) en metanol (50 mL). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 1 hora. Si después de este tiempo la reacción no se hubo completado; la mezcla de reacción se filtró a través de celite, lavando con metanol. La mezcla de reacción se concentró hasta aproximadamente 50 mL y luego se agregaron formiato de amonio (2,87 g, 63,0

mmol) y paladio sobre carbono activado (0,40 g, 10% p/p). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 20 minutos, y luego se filtró a través de celite, lavando con agua. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El sólido resultante se lavó con agua, se trituyó con acetato de etilo y se recogió mediante filtración para dar el compuesto del título (1,32 g, 86%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,34 (s, 1 H), 8,31-8,22 (m, 1 H), 7,03 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,98-6,90 (m, 1 H), 6,53 (d, J = 9,9 Hz, 1 H), 5,13 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 3,18 (s, 1 H), 2,84-2,73 (m, 2 H), 0,83 (s, 9 H), 0,06 (s, 3 H), -0,17 (s, 3 H).

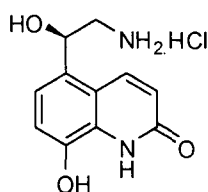
Preparación de (R)-5-(2-amino-1-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona



A una suspensión enfriada con hielo de (R)-5-(2-azido-1-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil)-8-(benciloxi)quinolin-2(1H)-ona (5,77 g, 12,8 mmol) y paladio sobre carbón activado (5,8 g, 10% p/p húmedo) en etanol (50 mL), se agregó 1,4-ciclohexadieno (12,0 mL, 126 mmol) por goteo. Luego de agitar a esta temperatura durante 30 minutos se retiró el baño de enfriamiento y se reemplazó por un baño de agua a 30 °C. La reacción se agitó a esta temperatura durante 1 hora. La suspensión se filtró y la almohadilla de filtrado se lavó con más etanol. El material filtrado se evaporó bajo presión reducida hasta secar. El sólido resultante se suspendió en acetonitrilo y se agitó durante 1 hora. La suspensión se filtró y el sólido resultante se secó al aire bajo vacío para dar el compuesto del título (2,90 g, 87%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,43 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,68 (d, J = 10 Hz, 1 H), 5,14 (m, 1 H), 2,84-2,82 (m, 2 H), 0,96 (s, 9 H), 0,19 (s, 3 H), 0,00 (s, 3 H).

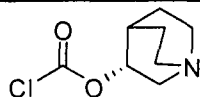
Preparación de clorhidrato de (R)-5-(2-Amino-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona



Se disolvió formiato de (*R*)-5-(2-amino-1-(*tert*-butildimetilsililo)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona (0,23 g, 0,61 mmol) en ácido clorhídrico (5 mL, solución en dioxano 4 M) y metanol (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas antes de concentrarse al vacío. El residuo resultante se lavó con acetato de etilo y se secó en un horno de vacío por 18 horas para dar el compuesto del título (0,15 g, 99%).

^1H RMN (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).

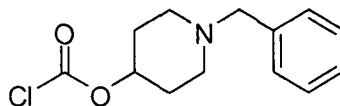
Preparación de clorhidrato de carbonocloridato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo



A una solución agitada de (*R*)-3-quinuclidinol (2,5 g, 19,66 mmol) en acetonitrilo (200 mL), se agregó cloroformiato de triclorometilo (3,06 mL, 25,57 mmol) por goteo a 0 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas antes de concentrarse al vacío para dar el compuesto del título (4,39 g, 98%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,29 (s, 1 H), 4,05-3,95 (m, 1 H), 3,43 (t, J = 10,78 Hz, 1 H), 3,12 (m, 3 H), 3,10-2,95 (m, 1 H), 2,79 (d, J = 13,27 Hz, 1 H), 2,12-2,02 (m, 1 H), 1,98 (m, J = 3,36 Hz, 1 H), 1,89-1,78 (m, 1 H), 1,75-1,59 (m, 2 H).

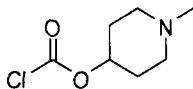
Preparación de clorhidrato de carbonocloridato de 1-bencilpiperidin-4-ilo



El compuesto del título se preparó como se describe precedentemente para carbonocloridato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo para dar el compuesto del título (0,6 g, 99%) que se usó sin purificación adicional.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,33 (s, 1 H), 7,60 (d, J = 13,85 Hz, 2 H), 7,47-7,44 (m, 3 H), 4,27 (dd, J = 16,57, 5,30 Hz, 2 H), 3,66-3,56 (m, 1 H), 3,28 (d, J = 12,34 Hz, 1 H), 3,12 (s, 2 H), 2,91 (q, J = 11,35 Hz, 1 H), 1,94 (d, J = 13,65 Hz, 2 H), 1,77-1,62 (m, 2 H).

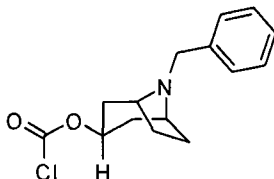
Preparación de clorhidrato de carbonocloridato de 1-metilpiperidin-4-ilo



El compuesto del título se preparó como se describe precedentemente para carbonocloridato de (R)-quinuclidin-3-ilo para dar el compuesto del título (0,42 g, 90%) que se usó sin purificación adicional.

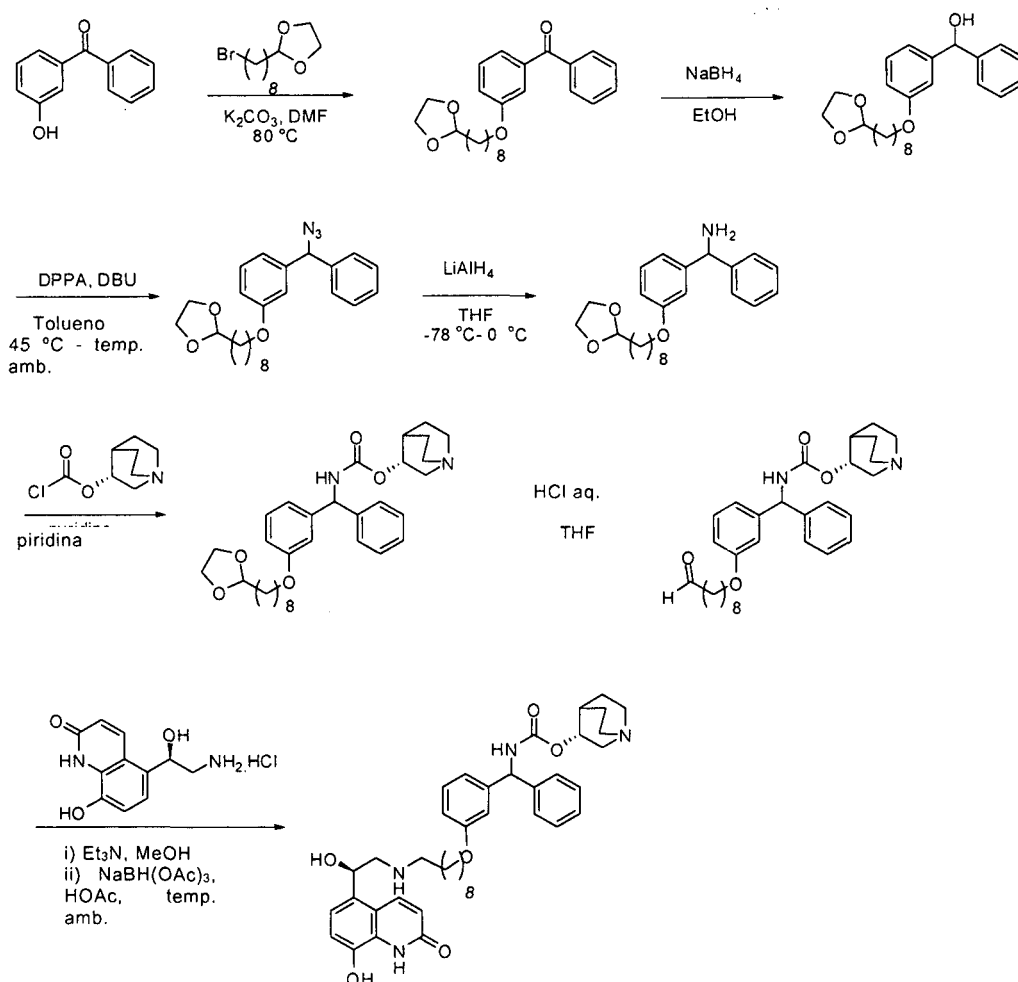
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,63 (s, 1 H); 3,93-3,89 (m, 1 H), 3,36-3,27 (m, 1 H), 3,19-3,04 (m, 2 H), 2,97-2,86 (m, 1 H), 2,70-2,63 (m, 3 H), 2,00-1,85 (m, 2 H), 1,76-1,61 (m, 2 H).

Preparación de clorhidrato de carbonocloridato de 8-bencil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ilo



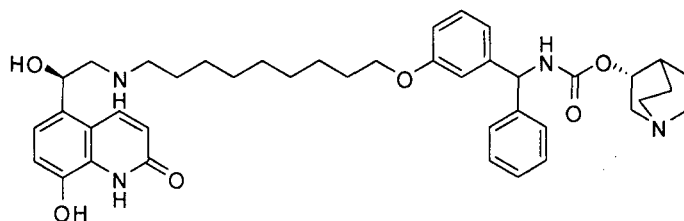
El compuesto del título se preparó como se describe precedentemente para carbonocloridato de (R)-quinuclidin-3-ilo para dar el compuesto del título (0,31 g, 84%) que se usó sin purificación adicional.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,68 (s, 2 H), 7,47 (s, 3 H), 4,13 (d, J = 6,31 Hz, 1 H), 3,99-3,90 (m, 2 H), 3,72 (s, 2 H), 2,27 (s, 2 H), 1,88 (t, J = 11,52 Hz, 6 H).

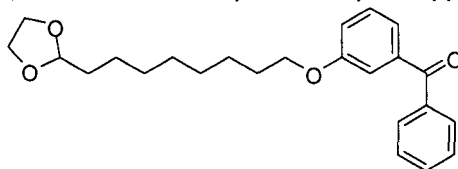


Ejemplo 1

(3-(9-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)(fenil)-metilcarbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 1)



Paso 1; (3-(8-(1,3-dioxolan-2-il)octiloxi)fenil)(fenil)metanona

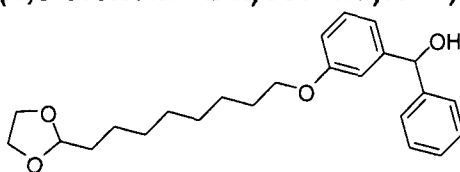


Se agregó 2-(8-bromooctil)-1,3-dioxolano (3,89 g, 14,69 mmol) a una mezcla de 3-hidroxibenzofenona (3 g, 15,13 mmol) y carbonato de potasio (4,17 g, 30,21 mmol) en dimetilformamida (50 mL). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con

acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en *iso*-hexano 0-100% para dar el compuesto del título (4,73 g, 84%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,74 (d, J = 7,53 Hz, 2 H), 7,69-7,66 (m, 1 H), 7,60-7,53 (m, 2 H), 7,46-7,43 (m, 1 H), 7,28-7,20 (m, 3 H), 4,77-4,71 (m, 1 H), 4,04-3,97 (m, 2 H), 3,90-3,80 (m, 2 H), 3,79-3,69 (m, 2 H), 1,77-1,66 (m, 2 H), 1,57-1,50 (m, 2 H), 1,54-1,15 (m, 10 H).

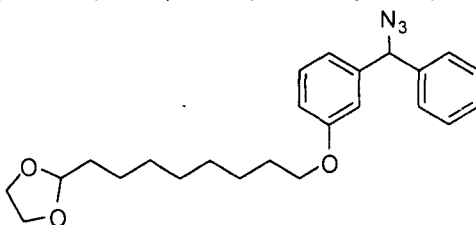
Paso 2; (3-(8-(1,3-dioxolan-2-il)octiloxi)fenil)(fenil)metanol



A una solución de (3-(8-(1,3-dioxolan-2-il)octiloxi)fenil)(fenil)-metanona (4,73 g, 12,35 mmol) en etanol (100 mL) a 0 °C se agregó borhidruro de sodio (1,88 g, 49,42 mmol) en porciones. Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se detuvo con agua (30 mL) a 0 °C y luego se concentró bajo presión reducida. El material crudo se disolvió en DCM y se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (4,33 g, 91%).

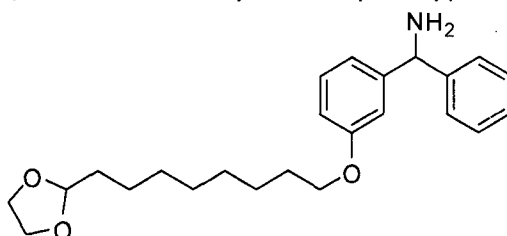
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,37 (d, J = 1,27 Hz, 2 H), 7,32-7,28 (m, 2 H), 7,23-7,16 (m, 2 H), 6,96-6,90 (m, 2 H), 6,75 (dd, J = 8,11, 2,58 Hz, 1 H), 5,85 (d, J = 4,08 Hz, 1 H), 5,65 (d, J = 4,05 Hz, 1 H), 4,79-4,73 (m, 1 H), 3,93-3,80 (m, 4 H), 3,79-3,70 (m, 2 H), 1,73-1,62 (m, 2 H), 1,59-1,51 (m, 2 H), 1,73-0,95 (m, 10 H).

Paso 3; 2-(8-(3-(Azido(fenil)metil)fenoxi)octil)-1,3-dioxolano



A una solución agitada de (3-(8-(1,3-dioxolan-2-il)octiloxi)fenil)-(fenil)metanol (1,63 g, 4,24 mmol) en tolueno (10 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó azida de difenilfosforilo (1,10 mL, 5,10 mmol) y DBU (0,77 mL, 5,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45°C durante 3 horas y luego a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en *iso*-hexano 0-100% para dar compuesto del título impuro (1,11 g, 64%). Este material se usó directamente en el siguiente paso.

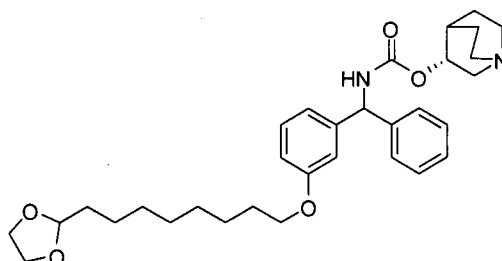
Paso 4; (3-(8-(1,3-dioxolan-2-il)octiloxi)fenil)-(fenil)metanamina



A una solución agitada de 2-(8-(3-(azido(fenil)metil)fenoxi)octil)-1,3-dioxolano (1,11 g, 2,71 mmol) en THF (15 mL) a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó una solución de hidruro de aluminio y litio (2,0M en THF, 2,8 mL, 5,60 mmol) por goteo. Luego de agitar la reacción a -78°C durante 1 hora, la mezcla de reacción se calentó hasta 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se detuvo con agua (304 mL), hidróxido de sodio 2M (304 mL) y agua (304 mL x 3). Se agregaron sulfato de magnesio anhidro y acetato de etilo y la mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con *iso*-hexano 100% a DCM 100% a DCM:metanol 25:1 (0,63 g, 39% basado en (3-(8-(1,3-dioxolan-2-il)octiloxi)fenil)-(fenil)metanol).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,39-7,18 (m, 6 H), 7,00-6,91 (m, 2 H), 6,76-6,73 (m, 1H), 5,17 (s, 1 H), 4,84 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,00-3,83 (m, 6 H), 1,79-1,53 (m, 8 H), 1,43-1,33 (m, 8 H).

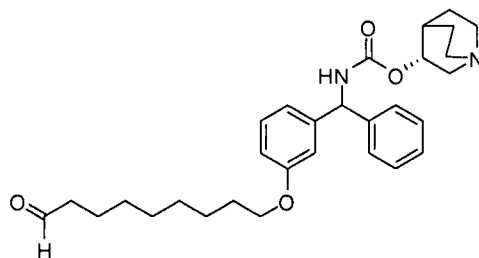
Paso 5; (3-(8-(1,3-dioxolan-2-il)octiloxi)-fenil)-(fenil)metilcarbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo



A una solución agitada de (3-(8-(1,3-dioxolan-2-il)octiloxi)fenil)-(fenil)-metanamina (0,62 g, 1,62 mmol) en piridina (10 mL) a 0°C, se agregó carbonocloridato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo (0,48 g, 2,1 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y luego se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en un cartucho KP-NH Biotage eluyendo con metanol en acetato de etilo 0-20% para dar el compuesto del título (0,67 g, 78%).

H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,41-7,18 (m, 6 H), 6,87-6,74 (m, 3 H), 5,96-5,82 (br m, 1 H), 5,32 (s ancho, 1 H), 4,86-4,82 (m, 1 H), 4,76-4,69 (m, 1 H), 4,01-3,81 (m, 6 H), 3,20 (s ancho, 1 H), 2,96-2,60 (m, 5 H), 2,00 (s ancho, 1 H), 1,79-1,19 (m, 17 H).

Paso 6; (3-(9-oxononiloxi)fenil)(fenil)-metilcarbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo



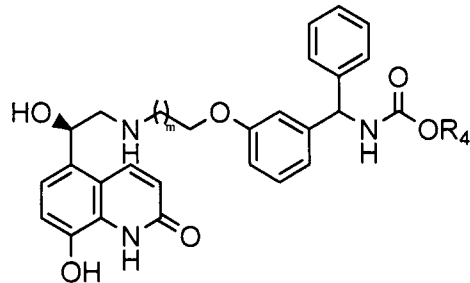
A una solución agitada de (3-(8-(1,3-dioxolan-2-il)octiloxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo (0,66 g, 1,23 mmol) en THF (10 mL) se agregó ácido clorhídrico 2M (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se agregó carbonato de potasio acuoso al 10% y la mezcla se extrajo con DCM (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron, se pasó a través de un cartucho hidrofóbico y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,64 g, rendimiento cuantitativo). El material se usó directamente en el siguiente

paso sin purificación adicional.

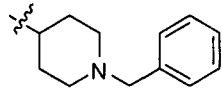
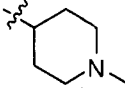
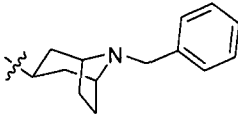
Paso 7; (3-(9-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)-(fenil)metilcarbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo

A una suspensión de clorhidrato de (*R*)-5-(2-amino-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona (0,17 g, 0,66 mmol) en metanol (2,5 mL), se agregó trietilamina (0,18 mL, 1,32 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción luego se agregó una solución de (3-(9-oxononiloxi)fenil)(fenil)-metilcarbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo (0,33 g, 0,66 mmol) en metanol (2,5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se agregó triacetoxiborhidruro de sodio (0,26 g, 1,23 mmol) seguido por ácido acético (0,15 mL, 2,64 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó agua y la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa en fase reversa para dar el compuesto del título (0,041 g, 9%).

Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento descrito para la preparación del compuesto 1:

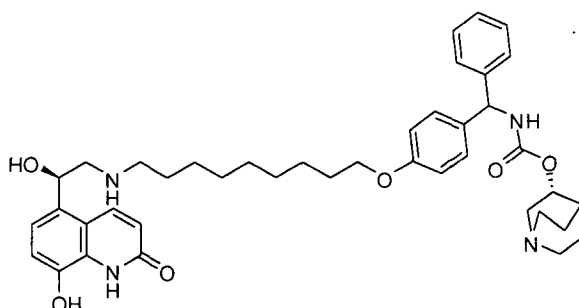


Compuesto	R ₄	m
2		7
3		6
4		5
5		4

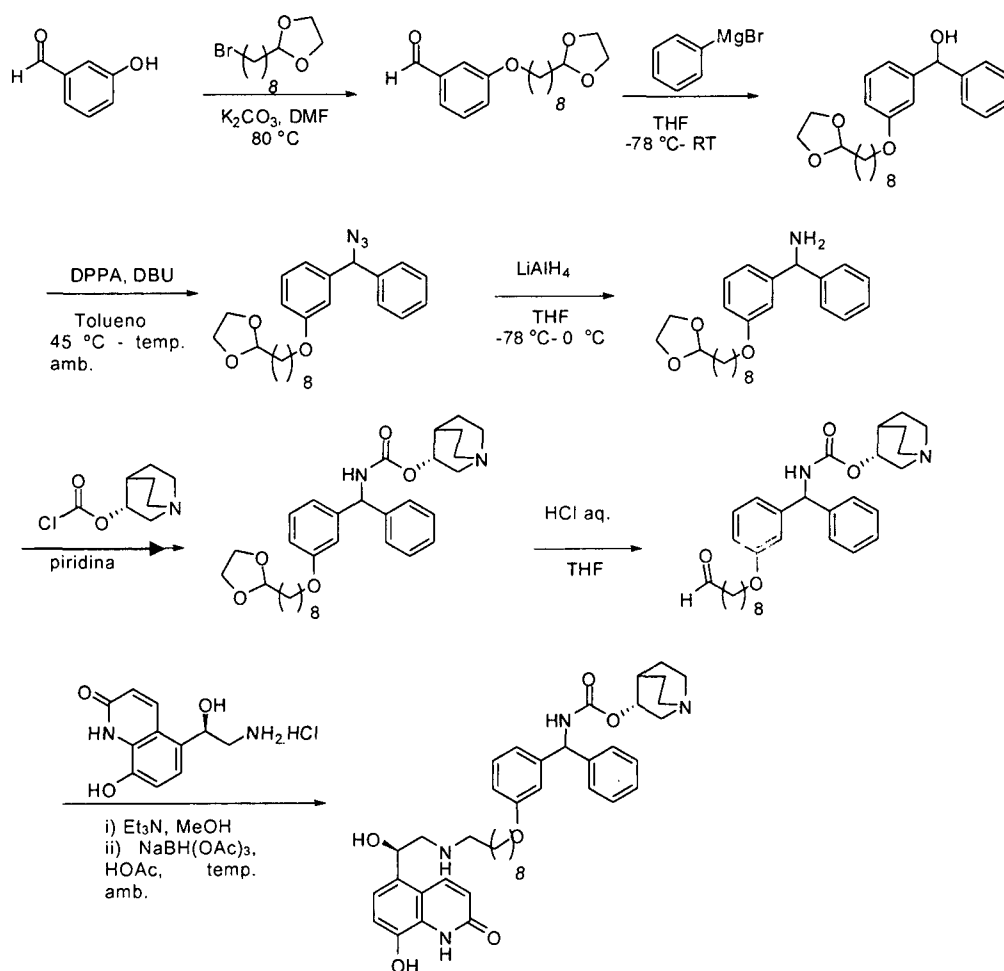
6		8
7		8
8		8

Ejemplo 9

(4-(9-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)(fenil)-metilcarbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 9)

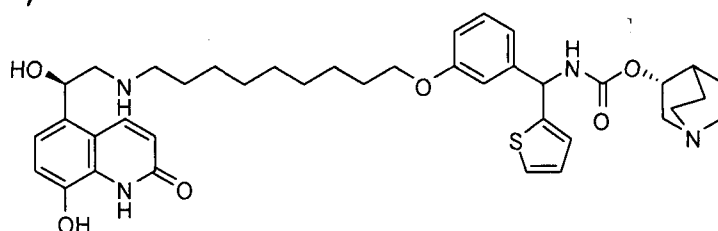


El compuesto del título se preparó como en el **Ejemplo 1** con 4-hidroxibenzofenona en lugar de 3-hidroxibenzofenona en el **Paso 1**. Los otros pasos necesarios para preparar el compuesto buscado se describen en la preparación del **Ejemplo 1**.

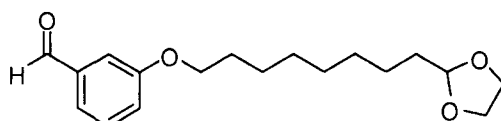


Ejemplo 10

(3-(9-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)(tiofen-2-il)metilcarbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 10)



Paso 1; 3-(8-(1,3-dioxolan-2-il)octiloxi)benzaldehído

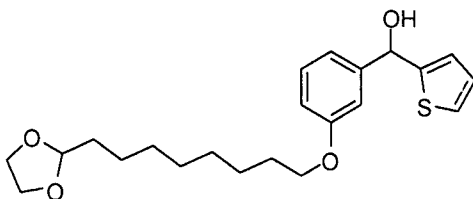


A una solución agitada de 2-(8-bromooctil)-1,3-dioxolano (5 g, 18,85 mmol) en dimetilformamida (100 mL) se agregó 3-hidroxibenzaldehído (2,37 g, 19,42 mmol) y carbonato de potasio (5,37 g, 38,83 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se

extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera, se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en *iso*-hexano 0-100% para dar el compuesto del título (4,66 g, 78%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 9,97 (s, 1 H); 7,46-7,40 (m, 2 H); 7,38 (d, J = 2,59 Hz, 1 H); 7,20-7,14 (m, 1 H); 4,84 (t, J = 4,82 Hz, 1 H); 4,05-3,93 (m, 4 H); 3,89-3,81 (m, 2 H); 1,85-1,74 (m, 2 H); 1,55-1,27 (m, 12 H).

Paso 2; (3-(8-(1,3-dioxolan-2-il)octiloxi)fenil)(tiofen-2-il)metanol



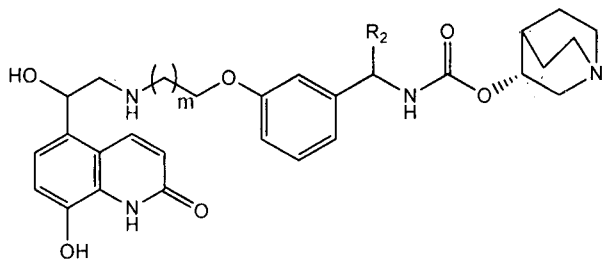
A una solución agitada de 3-(8-(1,3-dioxolan-2-il)octiloxi)benzaldehído (1,0 g, 3,25 mmol) en THF (30 mL) a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó una solución de bromuro de 2-tienilmagnesio (1M en THF, 4,23 mL, 4,23 mmol) durante 10 minutos. Luego de agitar a -78°C durante 1 hora, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La reacción se detuvo con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en *iso*-hexano 0-50% para dar el compuesto del título (1,12 g, 87%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,29-7,22 (m, 2 H), 7,05-6,95 (m, 2 H), 6,96-6,92 (m, 1 H), 6,89 (dt, J = 3,58, 1,09 Hz, 1 H), 6,85-6,81 (m, 1 H), 6,02 (s, 1 H), 4,83 (t, J = 4,83 Hz, 1 H), 4,06-3,89 (m, 4 H), 3,89-3,81 (m, 2 H), 2,47 (s, 1 H), 1,81-1,69 (m, 2 H), 1,70-1,58 (m, 2 H), 1,49-1,21 (m, 10 H).

El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 1** con (3-(8-(1,3-dioxolan-2-il)octiloxi)fenil)(tiofen-2-il)metanol en lugar de (3-(8-(1,3-dioxolan-2-il)octiloxi)fenil)(fenil)metanol en el **Paso 3**. Los otros pasos

necesarios para preparar el compuesto buscado se describen en la preparación del **Ejemplo 1**.

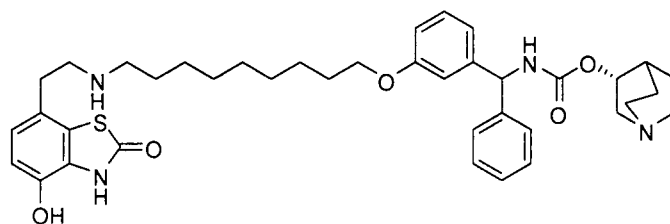
Los siguientes compuestos se prepararon usando el método descrito para la preparación del compuesto 10 usando el reactivo de Grignard apropiado para introducir bromoacetales adecuados para generar distintas longitudes de cadena (m)



Compuesto	R ₂	m
11	4-bifenilo	8
12	naftilo	8
13	3-bifenilo	8
14	2-piridinilo	8
15	3,5-difluorofenilo	8
16	3,4,5-trifluorofenilo	8
17	2-metilfenilo	8
18	3-metilfenilo	8
19	4-metilfenilo	8
20	4-fluorofenilo	8
1B	3-fluorofenilo	8
2B	3-clorofenilo	8
1C	ciclohexilo	8
2C	2-tienilo	5
3C	3-tienilo	5

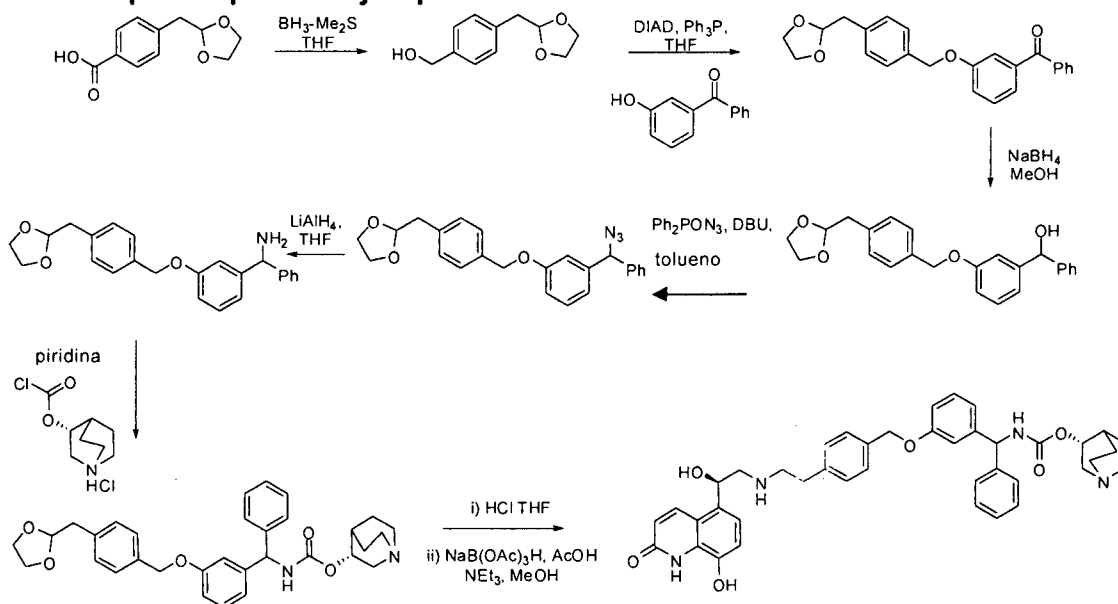
Ejemplo 21

(3-(9-(2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-il)etilamino)noniloxi)fenil)-(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 21)



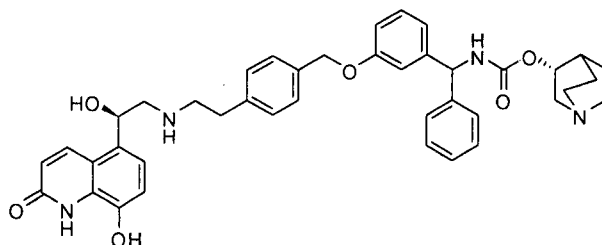
La preparación del compuesto **21** requiere **bromhidrato de 7-(2-aminoetil)-4-hidroxibenzo[d]tiazol-2(3H)-ona** (preparado como se describe en Organic Process Research & Development **2004**, 8, 628-642) en lugar de **clorhidrato de (R)-5-(2-amino-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona** en el **Ejemplo 1 Paso 7**. Los otros pasos necesarios para preparar el compuesto del título se describen en el **Ejemplo 1**.

Esquema para el Ejemplo 22

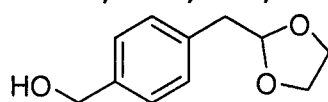


Ejemplo 22

(3-(4-(2-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)benciloxi)fenil)(fenil)-metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 22)



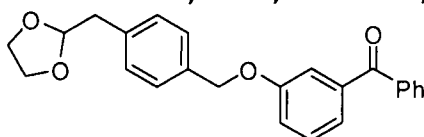
Paso 1; (4-((1,3-dioxolan-2-il)metil)fenil)metano



A una solución enfriada (0°C) de ácido 4-((1,3-dioxolan-2-il)metil)benzoico (1,02 g, 4,92 mmol) en THF anhidro (63,5 mL), se agregó una solución de complejo borano dimetilsulfuro (2,0 M en THF, 12,29 mL, 24,59 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 5 minutos y luego se eliminó el baño de enfriamiento. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se agregó metanol (1 mL). La mezcla de reacción se diluyó con agua y carbonato ácido de sodio acuoso saturado y luego se extrajo con acetato de etilo (x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó (sulfato de magnesio) se filtró y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en *iso*-hexano 0-50% para dar el compuesto del título (0,936 g, 98%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,29 (m, 4 H), 5,08-5,02 (m, 1 H), 4,67 (d, J = 5,97 Hz, 2 H), 4,00-3,78 (m, 4 H), 2,97 (d, J = 4,82 Hz, 2 H), 1,61-1,58 (m, 1H).

Paso 2; (3-(4-((1,3-dioxolan-2-il)metil)benciloxi)fenil)-(fenil)metanona



A una solución enfriada (0°C) de (4-((1,3-dioxolan-2-il)metil)fenil)metanol (0,45 g, 2,317 mmol), 3-hidroxibenzofenona (0,551 g, 2,78 mmol) y trifenilfosfina (0,729 g, 2,78 mmol) en THF anhidro, se agregó azodicarboxilato de di-*iso*-propilo (1,027 mL, 2,78 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con carbonato de potasio acuoso al 10%, salmuera y se secó (sulfato de magnesio). La suspensión se filtró y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con *iso*-hexano 100% a acetato de etilo en *iso*-hexano 25% para dar el compuesto del título (1,022 g, >100%).

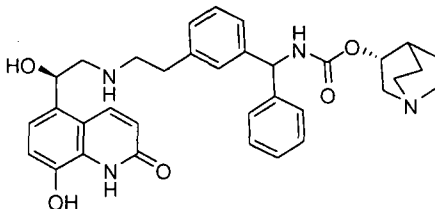
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,82-7,76 (m, 2 H), 7,63-7,55 (m, 1 H), 7,51-7,16 (m, 10 H), 5,11-5,05 (m, 3 H), 3,98-3,92 (m, 2 H), 3,87-3,82 (m, 2 H), 2,98 (d, J = 4,8 Hz, 2 H).

El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 1** con

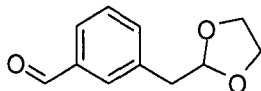
(3-(4-((1,3-dioxolan-2-il)metil)benciloxi)fenil)(fenil)metanona en lugar de (3-(8-(1,3-dioxolan-2-il)octiloxi)fenil)(fenil)metanona en el **Paso 2**. Los otros pasos necesarios para preparar el compuesto buscado se describen en el **Ejemplo 1**.

Ejemplo 23

(3-(2-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)fenil)(fenil)metilcarbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 23)



Paso 1; 3-((1,3-dioxolan-2-il)metil)benzaldehído



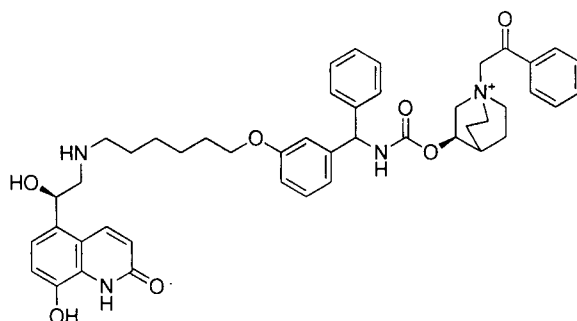
A una solución de 3-((1,3-dioxolan-2-il)metil)fenil)metanol (preparado como en el **Ejemplo 22, Paso 1** con ácido 3-((1,3-dioxolan-2-il)metil)benzoico en lugar de ácido 4-((1,3-dioxolan-2-il)metil)benzoico; 0,47 g, 2,42 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL), se agregó óxido de manganeso (IV) (2,35 g). La suspensión resultante se calentó a 100°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y la suspensión se filtró a través de una almohadilla de celite. La almohadilla de celite se lavó con acetato de etilo y el material filtrado se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,352 g, 76%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10,01 (s, 1 H), 7,79-7,74 (m, 2 H), 7,56 (dt, J = 7,6, 1,5 Hz, 1 H), 7,51-7,43 (m, 1 H), 5,13-5,08 (m, 1 H), 3,96-3,81 (m, 4 H), 3,06 (d, J = 4,6 Hz, 2 H).

El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 2** con 3-((1,3-dioxolan-2-il)metil)benzaldehído en lugar de 3-(8-(1,3-dioxolan-2-il)octiloxi)benzaldehído en el **Paso 2**. Los otros pasos necesarios para preparar el compuesto buscado se describen en el **Ejemplo 1**.

Ejemplo 24

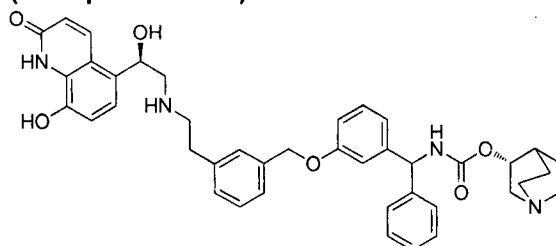
(3*R*)-3-((((3-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)(fenil)metil)-carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io



A una solución de (3-(6-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)-fenil)(fenil)metilcarbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo (**Ejemplo 4**, 0,02 g, 0,03 mmol) en metanol (0,5 mL) se agregó una solución de 2-bromoacetofenona (0,007 g, 0,04 mmol) en metanol (0,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó 2-bromoacetofenona (0,007 g, 0,04 mmol) y la reacción se continuó durante 15 minutos. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase reversa para dar el compuesto del título (0,010 g, 43%).

Ejemplo 25

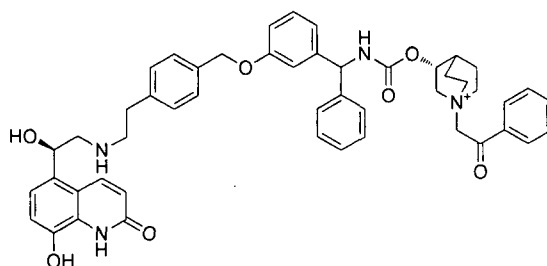
formiato de (3-(3-(2-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)benciloxi)fenil)(fenil)-metilcarbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 3B)



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 22** con ácido 3-((1,3-dioxolan-2-il)metil)benzoico en lugar de ácido 4-((1,3-dioxolan-2-il)metil)benzoico en el **Paso 1**. Los otros pasos necesarios para preparar el compuesto buscado se describen en la preparación del **Ejemplo 1**.

Ejemplo 26

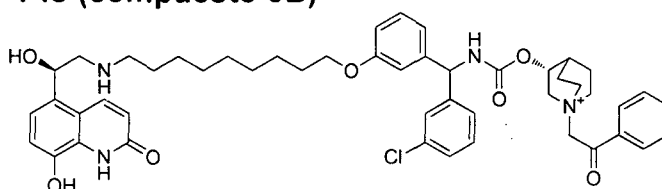
(3*R*)-3-((((3-((4-(2-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)bencil)oxi)fenil)(fenil)-metil)carbamatoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-ilo (compuesto 4B)



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 24** con (3-(4-(2-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)benciloxi)fenil)(fenil)-metilcarbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo (Ejemplo 22) en lugar de (3-(6-(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)-fenil)(fenil)metilcarbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo.

Ejemplo 27

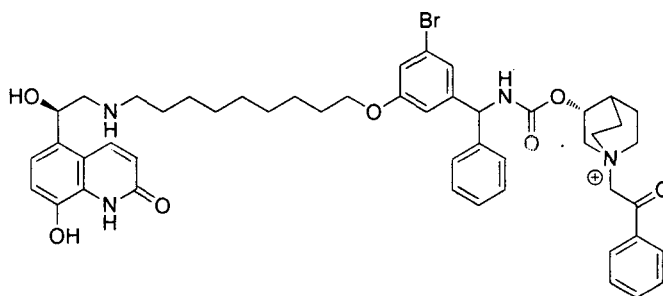
(3*R*)-3-((((3-clorofenil)(3-(9-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)metil)-carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-ilo (compuesto 5B)

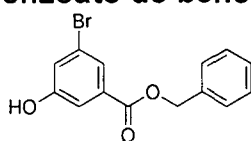


El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 24** con (3-clorofenil)(3-(9-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)-metilcarbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo (Ejemplo 26) en lugar de (3-(6-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)fenil)-(fenil)metilcarbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo.

Ejemplo 28

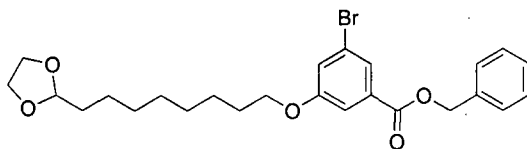
(3*R*)-3-((((3-bromo-5-(9-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)(fenil)metil)-carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-ilo (compuesto 6B)



Paso 1; 3-bromo-5-hidroxibenzoato de bencilo

A una solución agitada de ácido 3-bromo-5-hidroxibenzoico (2 g, 9,22 mmol) en dimetilformamida (50 mL) se agregó carbonato de potasio (1,27 g, 9,21 mmol) y se agitó a 0°C durante 20 minutos. Se agregó bromuro de bencilo (1,1 mL, 9,25 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (2,85 g, rendimiento cuantitativo).

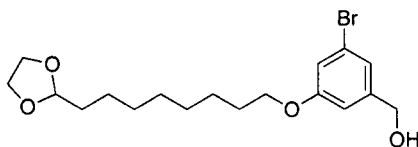
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,75-7,72 (m, 1 H); 7,51-7,48 (m, 1 H); 7,45-7,34 (m, 5 H); 7,24-7,21 (m, 1 H); 5,34 (s, 2 H)

Paso 2; 3-((8-(1,3-dioxolan-2-il)octil)oxi)-5-bromobenzoato de bencilo

A una solución agitada de 3-bromo-5-hidroxibenzoato de bencilo (2,85 g, 9,22 mmol) en dimetilformamida (50 mL) se agregó 2-(8-bromooctil)-1,3-dioxolano (2,44 g, 9,21 mmol) y carbonato de potasio (1,91 g, 13,8 mmol) y se agitó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en *iso*-hexano 0-7% para dar el compuesto del título (2,94 g, 65%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,76-7,75 (m, 1 H); 7,51-7,50 (m, 1 H); 7,45-7,34 (m, 5 H); 7,23-7,22 (m, 1 H); 5,35 (s, 2 H); 4,84 (t, $J = 4,8$ Hz; 1 H); 4,00-3,94 (m, 4 H); 3,86-3,83 (m, 2 H); 1,80-1,73 (m, 2 H); 1,68-1,63 (m, 2 H); 1,44-1,22 (m, 10 H).

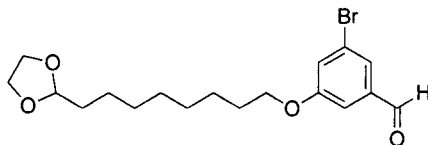
Paso 3; 3-((8-(1,3-dioxolan-2-il)octil)oxi)-5-bromofenil)metanol



A una solución de 3-((8-(1,3-dioxolan-2-yl)octil)oxi)-5-bromobenzoato de bencilo en tetrahidrofurano (30 mL) a -78°C se agregó una solución de hidruro de aluminio y litio en THF (2,0 M, 3,3 mL, 6,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas, luego se detuvo con agua (0,25 mL), hidróxido de sodio 2 M (0,25 mL) y agua (0,75 mL). Se retiró el baño de enfriamiento y se agregó acetato de etilo y sulfato de magnesio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La suspensión se filtró, se lavó con acetato de etilo y el material filtrado se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en *iso*-hexano 0-17% para dar el compuesto del título en una proporción 10:7 de producto a material de partida (1,69 g, 73%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,08 (s, 1 H); 6,97-6,96 (m, 1 H); 6,84 (m, 1 H); 4,84 (t, $J = 4,8$ Hz, 1 H); 4,66-4,63 (m, 2 H); 3,99-3,89 (m, 4 H); 3,84-3,81 (m, 2 H); 1,79-1,74 (m, 2 H); 1,66-1,63 (m, 2 H); 1,45-1,42 (m, 10 H).

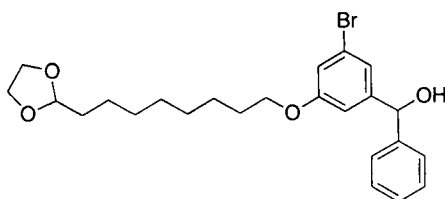
Paso 4; 3-((8-(1,3-dioxolan-2-yl)octil)oxi)-5-bromobenzaldehído



A una solución agitada de (3-((8-(1,3-dioxolan-2-yl)octil)oxi)-5-bromofenil)metanol (1,69 g, 4,36 mmol) en 1,4-dioxano (25 mL) se agregó óxido de magnesio (IV) (1,90 g, 21,9 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 horas. La suspensión se filtró, se lavó con acetato de etilo y el material filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1,25 g, 74%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 9,89 (s, 1 H); 7,56 (m, 1 H); 7,31 (m, 2 H); 4,85 (t, $J = 4,8$ Hz, 1 H); 4,10-3,95 (m 4 H); 3,86-3,83 (m, 2 H); 1,82-1,75 (m, 2 H); 1,69-1,63 (m, 2 H); 1,45-1,34 (m, 10 H).

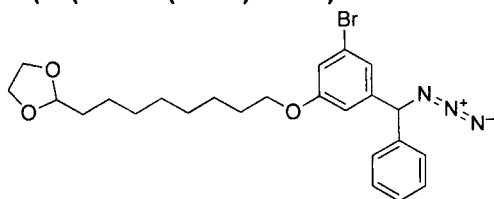
Paso 5; (3-((8-(1,3-dioxolan-2-yl)octil)oxi)-5-bromofenil)(fenil)metanol



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 10 Paso 2** con **3-((8-(1,3-dioxolan-2-yl)octil)oxi)-5-bromobenzaldehído** y bromuro de fenilmagnesio en lugar de 3-(8-(1,3-dioxolan-2-yl)octiloxi)benzaldehído y bromuro de 2-tienilmagnesio respectivamente.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,38-7,27 (m, 5 H); 7,10 (d, $J = 1,52$ Hz, 1 H); 6,95-6,91 (m, 1 H); 6,87 (s, 1 H); 5,74 (d, $J = 3,46$ Hz, 1 H); 4,84 (t, $J = 4,83$ Hz, 1 H); 3,99-3,93 (m, 2 H); 3,90 (t, $J = 6,48$ Hz, 2 H); 3,87-3,81 (m, 2 H); 2,28 (d, $J = 4,43$ Hz, 1 H); 1,78-1,60 (m, 4 H); 1,37 (d, $J = 34,79$ Hz, 10 H).

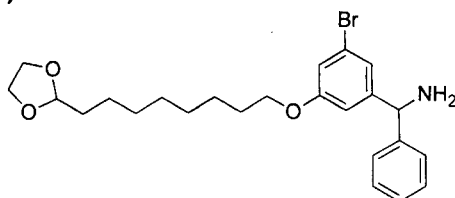
Paso 6; 2-(8-(3-(Azido(fenil)metil)-5-bromofenoxi)octil)-1,3-dioxolano



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 1 Paso 3** con **(3-((8-(1,3-dioxolan-2-yl)octil)oxi)-5-bromofenil)(fenil)metanol** en lugar de **(3-(8-(1,3-dioxolan-2-yl)octiloxi)fenil)(fenil)metanol**.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,40-7,19 (m, 5 H); 7,11-6,91 (m, 1 H); 6,97-6,95 (m, 1 H); 6,78 (s, 1 H); 5,61 (s, 1 H); 4,84 (t, $J = 4,83$ Hz, 1 H); 3,98-3,93 (m, 2 H); 3,92-3,86 (m, 2 H); 3,88-3,82 (m, 2 H); 1,79-1,61 (m, 4 H); 1,53-1,25 (m, 10 H).

Paso 7; (3-((8-(1,3-dioxolan-2-yl)octil)oxi)-5-bromofenil)(fenil)metanamina

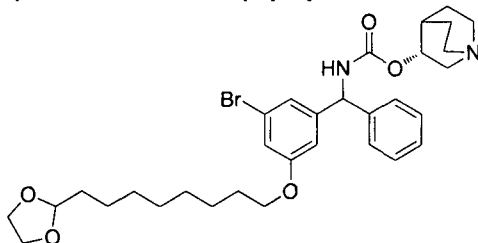


A una mezcla agitada de **2-(8-(3-(Azido(fenil)metil)-5-bromofenoxi)octil)-1,3-dioxolano** (1,19 g, 2,45 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) y agua (0,3 mL) se agregó trifenilfosfina (0,71 g, 2,69 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en *iso*-

hexano 0-100% para dar compuesto del título impuro como un aceite incoloro (0,77 g, 68%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,38-7,29 (m, 5 H); 7,11 (t, $J = 1,55$ Hz, 1 H); 6,94-6,84 (m, 2 H); 5,12 (s, 1 H); 4,84 (t, $J = 4,83$ Hz, 1 H); 3,99-3,94 (m, 2 H); 3,93-3,81 (m, 4 H); 1,77-1,60 (m, 4 H); 1,48-1,28 (m, 10 H).

Paso 8; ((3-((8-(1,3-dioxolan-2-il)octil)oxi)-5-bromofenil)(fenil)metil)carbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo

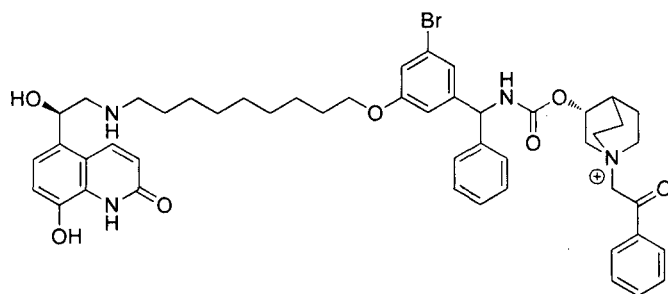


El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 1, Paso 5** con **(3-((8-(1,3-dioxolan-2-il)octil)oxi)-5-bromofenil)(fenil)-metanamina** en lugar de **(3-(8-(1,3-dioxolan-2-il)octiloxi)fenil)(fenil)-metanamina**.

Paso 9; ((3-bromo-5-((9-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)-(fenil)metil)carbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 1 Pasos 6 y 7** con **((3-((8-(1,3-dioxolan-2-il)octil)oxi)-5-bromofenil)(fenil)metil)carbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo** en lugar de **(3-(8-(1,3-dioxolan-2-il)octiloxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo** en el **Paso 6** y **((3-bromo-5-((9-oxononil)oxi)fenil)(fenil)-metil)carbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo** en lugar de **(3-(9-oxononiloxi)-fenil)(fenil)metilcarbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo** en el **Paso 7**.

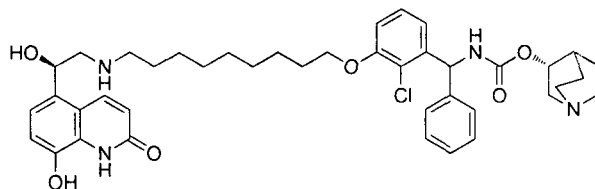
Paso 10; (3*R*)-3-(((3-bromo-5-((9-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)(fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-ilo (compuesto 6B)



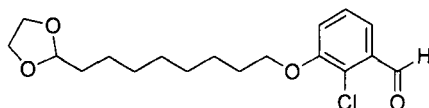
El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 24** con ((3-bromo-5-((9-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)(fenil)metil)-carbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo en lugar de (3-(6-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)fenil)-(fenil)metilcarbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo.

Ejemplo 29

(2-cloro-3-(9-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)(fenil)-metilcarbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 7B)



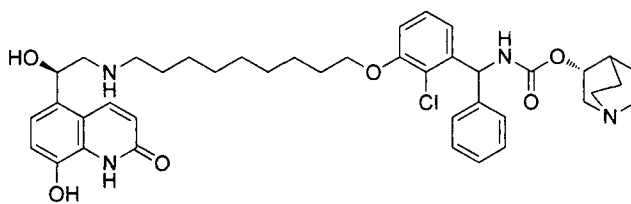
Paso 1; 3-((8-(1,3-dioxolan-2-il)octil)oxi)-2-clorobenzaldehído



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 10 Paso 1** con 2-cloro-3-hidroxibenzaldehído en lugar de 3-hidroxibenzaldehído.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 -d): δ 10,53 (d, $J = 0,92$ Hz, 1 H); 7,51 (d, $J = 7,79$ Hz, 1 H); 7,35-7,26 (m, 1 H); 7,15 (d, $J = 8,16$ Hz, 1 H); 4,86-4,81 (m, 1 H); 4,09-4,02 (m, 2 H); 4,00-3,93 (m, 2 H); 3,91-3,81 (m, 2 H); 1,91-1,76 (m, 3 H); 1,70-1,19 (m, 11 H).

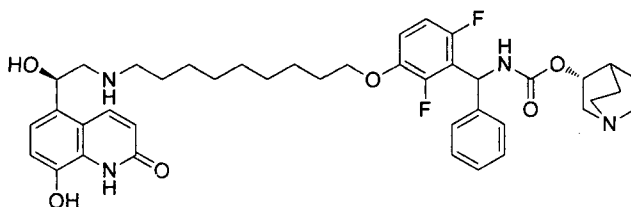
Paso 2; (2-cloro-3-(9-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)-(fenil)metilcarbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 7B)



El compuesto del título se preparó como en el **Ejemplo 10** con 3-((8-(1,3-dioxolan-2-il)octil)oxi)-2-clorobenzaldehído en lugar de 3-((8-(1,3-dioxolan-2-il)octil)oxi)-benzaldehído en el **Paso 2** y usando los pasos siguientes descritos en el **Ejemplo 1**.

Ejemplo 30

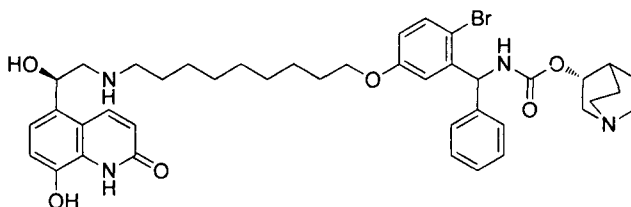
((2,6-difluoro-3-((9-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)-(fenil)metil)carbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 8B)



El compuesto del título se preparó como se describe para el **Ejemplo 29** a partir de 2,6-difluoro-3-hidroxibenzaldehído disponible comercialmente.

Ejemplo 31

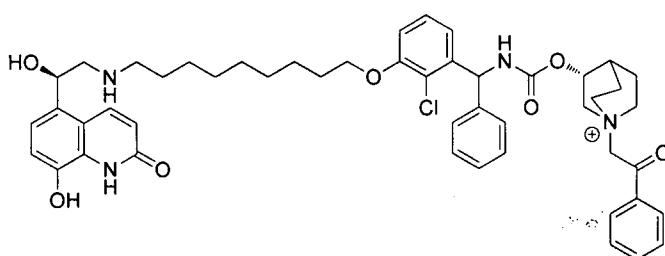
((2-bromo-5-((9-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)-(fenil)metil)carbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 9B)



El compuesto del título se preparó como se describe para el **Ejemplo 19** a partir de 2-bromo-5-hidroxibenzaldehído disponible comercialmente.

Ejemplo 32

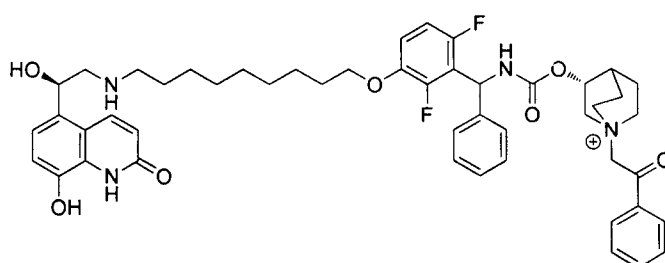
(3*R*)-3-((((2-cloro-3-((9-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)(fenil)metil)-carbamatoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-ilo (compuesto 10B)



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 24** con (2-cloro-3-(9-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)(fenil)-metilcarbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo (**Ejemplo 31**) en lugar de (3-(6-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo.

Ejemplo 33

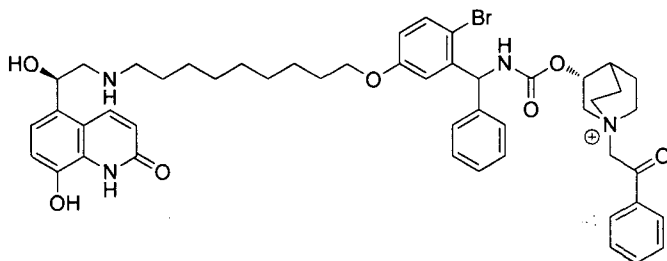
(3*R*)-3-((((2,6-difluoro-3-((9-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)(fenil)metil)-carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)quinuclidin-1-ilo (compuesto 11B)



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 24** con ((2,6-difluoro-3-((9-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)(fenil)metil)-carbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo (**Ejemplo 30**) en lugar de (3-(6-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)-hexiloxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo.

Ejemplo 34

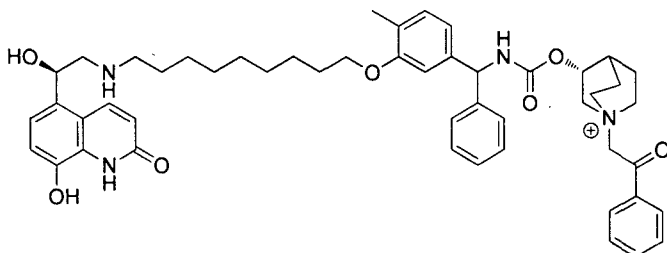
(3*R*)-3-((((2-bromo-5-((9-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)(fenil)metil)-carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)quinuclidin-1-ilo (compuesto 12B)



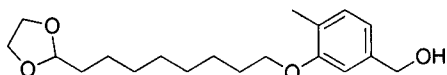
El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 24** con ((2-bromo-5-((9-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)(fenil)metil)-carbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo en lugar de (3-(6-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)fenil)-(fenil)metilcarbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo.

Ejemplo 35

(3*R*)-3-((((3-((9-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-4-metilfenil)(fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-ilo (compuesto 13B)



Paso 1; (3-((8-(1,3-dioxolan-2-il)octil)oxi)-4-metilfenil)-metanol

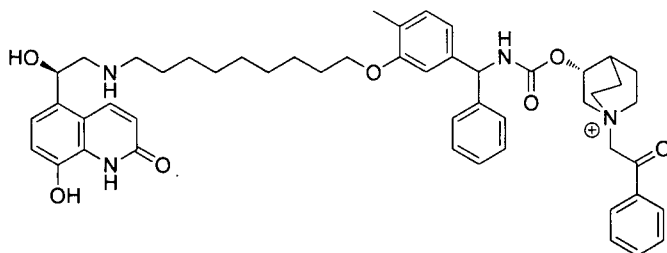


A una solución agitada de 5-(hidroximetil)-2-metilfenol (0,57 g, 4,15 mmol) en dimetilformamida (15 mL) se agregó 2-(8-bromoocil)-1,3-dioxolano (1,00 g, 3,77 mmol) y carbonato de potasio (0,63 g, 4,57 mmol) y se agitó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en *iso*-hexano 0-7% para dar el compuesto del título (0,5 g, 41%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,06 (d, J = 8 Hz, 1 H); 6,86 (s, 1 H); 6,77

(d, J = 8 Hz, 1 H); 5,10 (d, J = 5,6 Hz, 1 H); 4,75 (t, J = 4,8 Hz, 1 H); 4,44 (d, J = 5,6 Hz, 2 H); 3,94 (t, J = 6,4 Hz, 2 H); 3,86-3,84 (m, 2 H); 3,76-3,74 (m, 2 H); 2,11 (s, 3 H); 1,73 (m, 2 H); 1,53 (m, 2 H); 1,35-1,30 (m, 10 H).

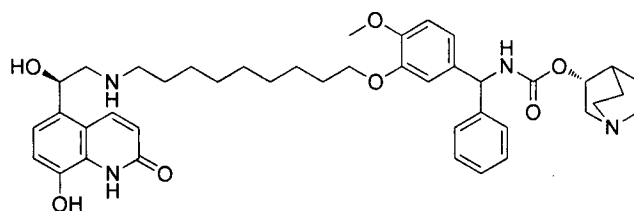
Paso 2; (3R)-3-(((3-(((9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-4-metilfenil)(fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)quinuclidin-1-io (compuesto 13B)



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 18 Pasos 4 a 9** con **(3-(((8-(1,3-dioxolan-2-il)octil)oxi)-4-metilfenil)metanol** en lugar de **(3-(((8-(1,3-dioxolan-2-il)octil)oxi)-5-bromofenil)metanol** en el **Paso 4** y los productos se usaron en los pasos subsiguientes.

Ejemplo 36

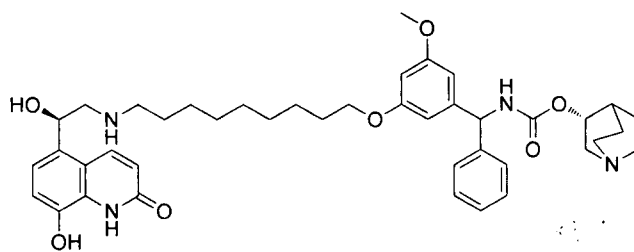
((3-(((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-4-metoxifenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 14B)



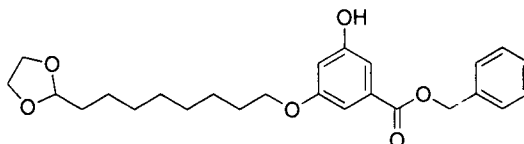
El compuesto del título se preparó como se describe para el **Ejemplo 29** a partir de 3-hidroxi-4-metoxibenzaldehído disponible comercialmente.

Ejemplo 37

((3-(((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-5-metoxifenil)(fenil)-metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 15B)

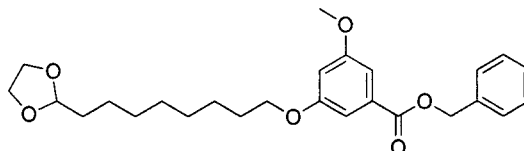


Paso 1; 3-((8-(1,3-dioxolan-2-il)octil)oxi)-5-hidroxibenzoato de bencilo



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 28 Paso 1 y 2** con ácido 3,5-dihidroxibenzoico en lugar de ácido 5-bromo-3-hidroxibenzoico en el **Paso 1** y el producto se usó en el paso siguiente.

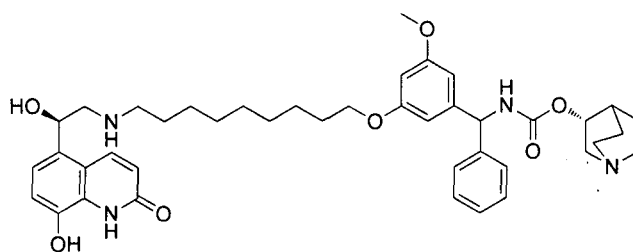
Paso 2; 3-((8-(1,3-dioxolan-2-il)octil)oxi)-5-metoxibenzoato de bencilo



A una solución enfriada con hielo de 3-((8-(1,3-dioxolan-2-il)octil)oxi)-5-hidroxibenzoato de bencilo (1,94 g, 4,53 mmol) en dimetilformamida (25 mL) se agregó carbonato de potasio (0,93 g, 6,75 mmol) seguido por yodometano (0,42 mL, 6,75 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 horas y se mantuvo a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1,76 g, 88%).

^1RMN (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$): 7,45-7,32 (m, 5 H); 7,20-7,18 (m, 2 H); 6,64-6,63 (m, 1 H); 5,35 (s, 2 H); 4,84 (t, $J = 4,8$ Hz, 1 H); 4,10-3,92 (m, 4 H); 3,86-3,82 (m, 5 H); 1,80-1,73 (m, 2 H); 1,68-1,63 (m, 2 H); 1,46-1,34 (m, 10 H).

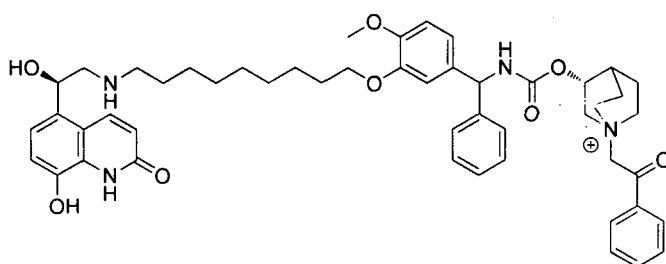
Paso 3; ((3-((9-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-5-metoxifenil)(fenil)metil)carbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 15B)



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 28 Pasos 3 a 9** con **3-((8-(1,3-dioxolan-2-il)octil)oxi)-5-metoxibenzoato de bencilo** en lugar de **3-((8-(1,3-dioxolan-2-il)octil)oxi)-5-bromobenzoato de bencilo** en el **Paso 3** y el producto se usó en los pasos subsiguientes.

Ejemplo 38

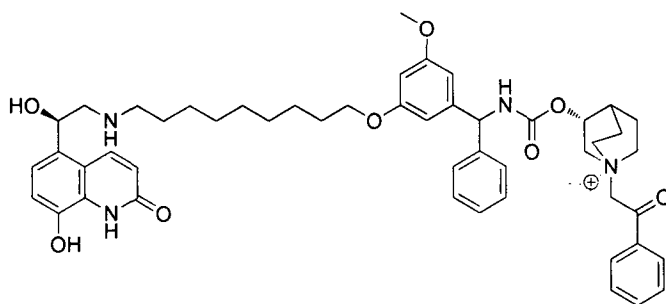
(3R)-3-((((3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-4-metoxifenil)(fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)quinuclidin-1-io (compuesto 16B)



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 24** con **((3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-4-metoxifenil)(fenil)-metil)carbamato** de **(R)-quinuclidin-3-ilo** (**Ejemplo 36**) en lugar de **(3-(6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)fenil)(fenil)metilcarbamato** de **(R)-quinuclidin-3-ilo**.

Ejemplo 39

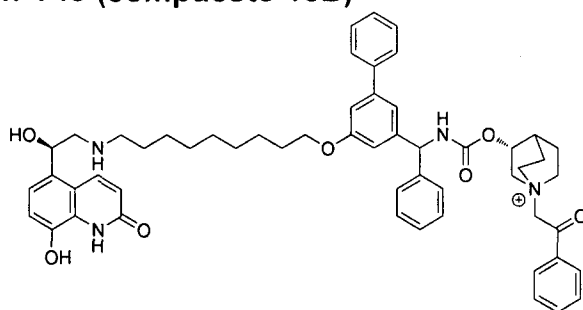
(3R)-3-((((3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-5-metoxifenil)(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)quinuclidin-1-io (compuesto 17B)



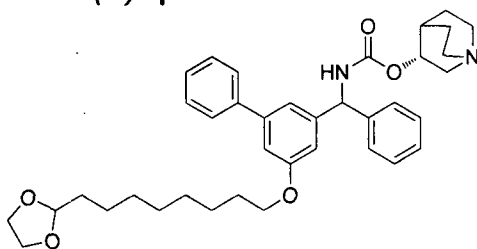
El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 24** con ((3-((9-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-5-metoxifenil)(fenil)-metil)carbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo (**Ejemplo 36**) en lugar de (3-(6-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo.

Ejemplo 40

(3*R*)-3-((((5-((9-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)-(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io (compuesto 18B)



Paso 1; ((5-((8-(1,3-dioxolan-2-il)octil)oxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)(fenil)metil)carbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo

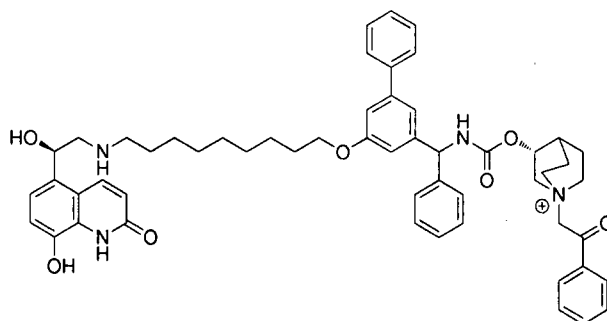


A una solución agitada de ((3-((8-(1,3-dioxolan-2-il)octil)oxi)-5-bromofenil)(fenil)metil)carbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo (0,2 g, 0,33 mmol) (preparado en el **Ejemplo 28 Paso 8**) en tolueno (4 mL) y agua (1 mL) se agregó ácido fenilborónico (0,04 g, 0,33 mmol), carbonato de sodio (0,07 g, 0,66 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,04 g, 0,03 mmol). La mezcla de reacción se

calentó en el microondas a 120°C durante 30 minutos. El solvente se eliminó bajo presión reducida, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio), se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol en acetato de etilo 0-10% para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,14 g, 71%).

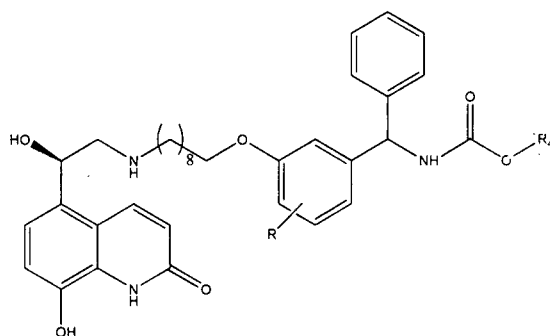
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,53 (d, J = 7,56 Hz, 2 H); 7,44-7,38 (m, 2 H); 7,38-7,27 (m, 6 H); 7,06 (s, 1 H); 7,01 (s, 1 H); 6,78 (s, 1 H); 5,95 (s ancho, 1 H); 5,4 (s ancho, 1 H); 4,86-4,81 (t, J = 4,81 Hz, 1 H); 4,77-4,71 (m, 1 H); 3,99-3,92 (m, 4 H); 3,86-3,81 (m, 2 H); 3,2-2,6 (m, 6 H); 2,03 (s, 1 H); 1,80-1,71 (m, 2 H); 1,7-1,3 (m, 15 H).

Paso 2; 3R)-3-(((5-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io (compuesto 18B)



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 28 Pasos 9 y 10** con ((5-((8-(1,3-dioxolan-2-il)octil)oxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo en lugar de ((3-bromo-5-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo en el **Paso 9** y el producto se usó en los pasos subsiguientes.

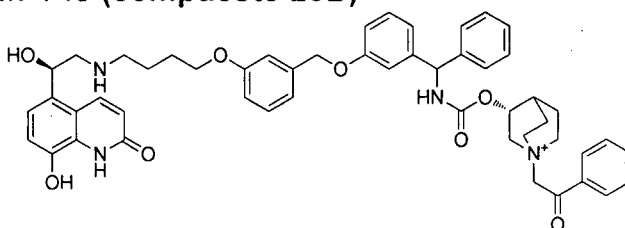
También se preparó por el método del **Ejemplo 40**



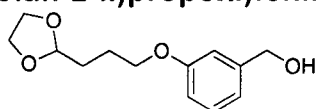
Compuesto	R	R ₄
19B	2-tienilo	

Ejemplo 41

(3R)-3-((((3-((3-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butoxi)bencil)oxi)fenil)-(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io (compuesto 20B)



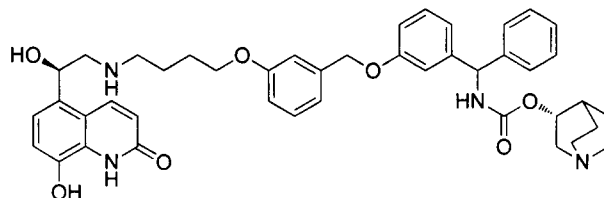
Paso 1; (3-(3-(1,3-dioxolan-2-il)propoxi)fenil)metanol



A una solución enfriada con hielo de 3-(3-(1,3-dioxolan-2-il)propoxi)benzaldehído (preparado como en el **Ejemplo 10; Paso 1**) (3,08 g, 13,1 mmol) en etanol (66 mL) se agregó borhidruro de sodio (1,98 g, 52,4 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se detuvo cuidadosamente con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se pasaron a través de una columna hidrofóbica y el solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (2,96 g, 95%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,25 (m, 1 H), 6,93-6,88 (m, 2 H), 6,82 (m, 1 H), 4,93 (m, 1 H), 4,66 (m, 2 H), 4,02-3,92 (m, 4 H), 3,87 (m, 2 H), 1,96-1,77 (m, 5 H).

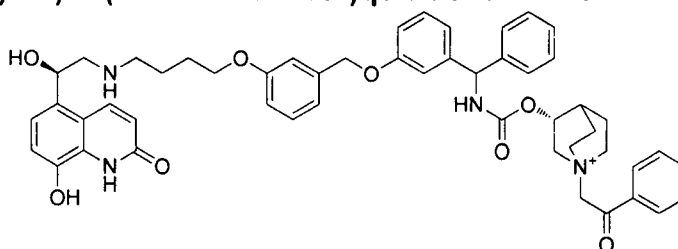
Paso 2; ((3-((3-4-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butoxi)bencil)-oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 22** con (3-(3-(1,3-dioxolan-2-il)propoxi)fenil)metanol en lugar de (4-((1,3-dioxolan-2-il)metil)fenil)metanol en el **Paso 2**. Los otros pasos necesarios para preparar el compuesto buscado se describen en la preparación del **Ejemplo 1**.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,56 (s, 1 H); 8,38 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,33-7,20 (m, 8 H); 7,07-6,85 (m, 7 H); 6,70-6,65 (m, 1 H); 5,87 (s, 1 H); 5,43-5,36 (m, 1 H); 5,03 (s, 2 H); 4,92 (m, 1 H); 4,08-4,02 (m, 2 H); 3,51-3,50 (m, 1 H); 3,27-3,06 (m, 9 H); 2,30-1,60 (m, 9 H).

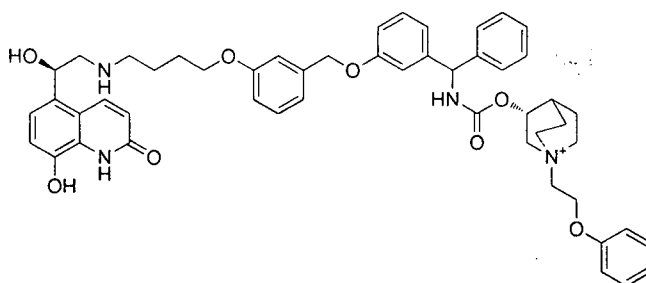
Paso 3; (3*R*)-3-(((3-((3-4-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butoxi)bencil)oxi)fenil)(fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 24** con ((3-((3-4-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butoxi)bencil)oxi)fenil)-(fenil)metil)carbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo en lugar de (3-(6-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo.

Ejemplo 42

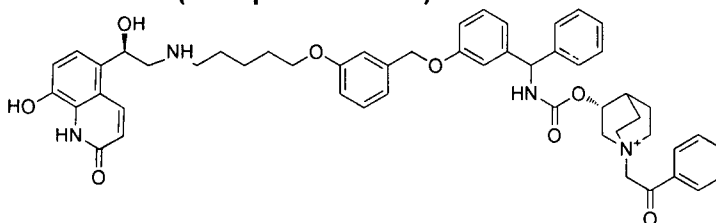
(3*R*)-3-(((3-((3-4-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butoxi)bencil)oxi)fenil)-(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-fenoxietil)quinuclidin-1-io (compuesto 21B)



El compuesto del título se preparó como en el **Ejemplo 24** con ((3-((3-(4-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butoxi)bencil)oxi)fenil)-(fenil)metil)carbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo en lugar de (3-(6-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)-hexiloxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo y β -bromofenetol en lugar de 2-bromoacetofenona.

Ejemplo 43

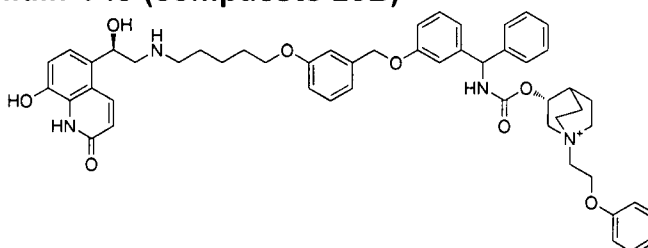
(3*R*)-3-((((3-((3-((5-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentil)oxi)bencil)oxi)fenil)-(fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-ilo (compuesto 22B)



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 22** con (3-(4-(1,3-dioxolan-2-il)butiloxi)fenil)metanol en lugar de (3-(3-(1,3-dioxolan-2-il)propoxi)fenil)metanol en el **Paso 2**. Los otros pasos necesarios para preparar el compuesto buscado se describen en la preparación del **Ejemplo 1** y el **Ejemplo 44**.

Ejemplo 44

(3*R*)-3-((((3-((3-((5-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentil)oxi)bencil)oxi)fenil)-(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-fenoxietil)quinuclidin-1-ilo (compuesto 23B)

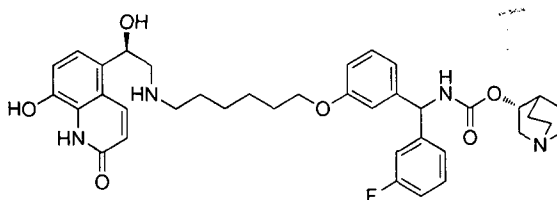


El compuesto del título se preparó como en el **Ejemplo 24** con ((3-((3-((5-

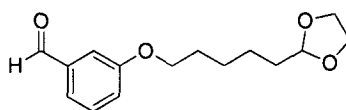
((*(R)*-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentil)oxi)bencil)oxi)fenil)-(fenil)metil)carbamato de (*(R)*-quinuclidin-3-ilo en lugar de (3-(6-((*(R)*-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)-hexiloxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (*(R)*-quinuclidin-3-ilo y β -bromofenetol en lugar de 2-bromoacetofenona.

Ejemplo 45

(3-fluorofenil)(3-(6-((*(R)*-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)-fenil)metilcarbamato de (*(R)*-quinuclidin-3-ilo (compuesto 24B)



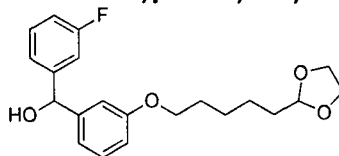
Paso 1; 3-((5-(1,3-dioxolan-2-il)pentil)oxi)benzaldehído



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 10 Paso 1** con 2-(5-bromopentil)-1,3-dioxolano en lugar de 2-(8-bromooctil)-1,3-dioxolano.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 9,99-9,92 (m, 1 H); 7,47-7,36 (m, 3 H); 7,19-7,13 (m, 1 H); 4,89-4,83 (m, 1 H); 4,04-3,82 (m, 6 H); 1,90-1,78 (m, 2 H); 1,74-1,65 (m, 2 H); 1,58-1,48 (m, 4 H).

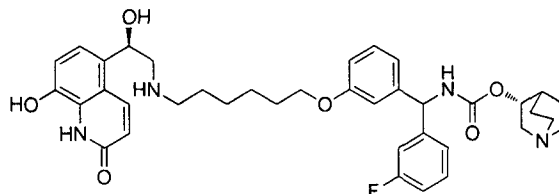
Paso 2; (3-((5-(1,3-dioxolan-2-il)pentil)oxi)fenil)(3-fluorofenil)metanol



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 10 Paso 2** con bromuro de 3-fluorofenilmagnesio y 3-((5-(1,3-dioxolan-2-il)pentil)oxi)benzaldehído en lugar de bromuro de 2-tienilmagnesio y 3-(8-(1,3-dioxolan-2-il)octiloxi)benzaldehído respectivamente.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,32- 7,08 (m, 4 H); 6,98-6,89 (m, 3 H); 6,87-6,77 (m, 1 H); 5,79-5,75 (m, 1 H); 4,88-4,82 (m, 1 H); 4,01-3,78 (m, 6 H); 2,35-2,25 (m, 1 H); 1,82-1,65 (m, 4 H); 1,54-1,44 (m, 4 H).

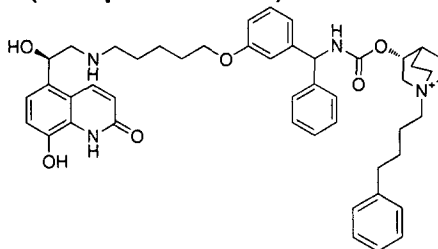
Paso 3; (3-fluorofenil)(3-(6-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)-fenil)metilcarbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo



Los otros pasos necesarios para preparar el compuesto del título se describen en el **Ejemplo 1 Pasos 3 a 7**.

Ejemplo 46

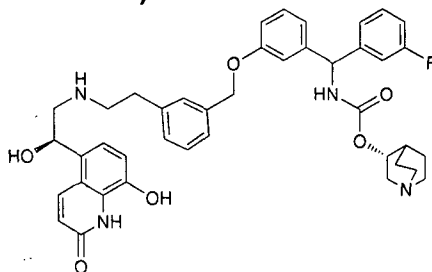
(3*R*)-3-((((3-((5-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentil)oxi)fenil)(fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(4-fenilbutil)quinuclidin-1-io (compuesto 25B)



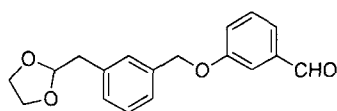
El compuesto del título se preparó como en el **Ejemplo 24** con (3-(5-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)pentiloxi)fenil)(fenil)-metilcarbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo (Ejemplo 5) en lugar de (3-(6-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)-hexiloxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo y (4-bromobutil)benceno en lugar de 2-bromoacetofenona.

Ejemplo 47

(3-fluorofenil)(3-(3-(2-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)benciloxi)-fenil)metilcarbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 26B)

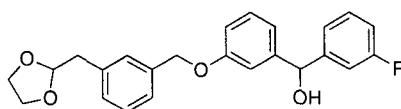


Paso 1; 3-((3-((1,3-dioxolan-2-il)metil)bencil)oxi)benzaldehído



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 22** con **(3-((1,3-dioxolan-2-yl)methyl)fenil)metanol** y **3-hidroxibenzaldehído** en lugar de **(4-((1,3-dioxolan-2-yl)methyl)fenil)metanol** y **3-hidroxibenzofenona** respectivamente en el **Paso 2**

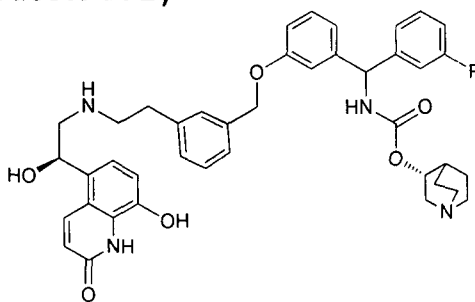
Paso 2; **(3-((3-((1,3-dioxolan-2-yl)methyl)bencil)oxi)fenil)(3-fluorofenil)metanol**



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 10 Paso 2** con bromuro de 3-fluorofenilmagnesio y 3-((3-((1,3-dioxolan-2-yl)methyl)bencil)oxi)benzaldehído en lugar de bromuro de 2-tienilmagnesio y 3-(8-(1,3-dioxolan-2-yl)octiloxi)benzaldehído respectivamente.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,34-7,21 (m, 6 H); 7,13-7,06 (m, 2 H); 7,00 (t, $J = 2,0$ Hz, 1 H); 6,97-6,87 (m, 3 H); 5,77 (d, $J = 3,5$ Hz, 1 H); 5,10-4,99 (m, 3 H); 3,94-3,87 (m, 2 H); 3,88-3,78 (m, 2 H); 2,97 (d, $J = 4,8$ Hz, 2 H); 2,35 (d, $J = 3,5$ Hz, 1 H).

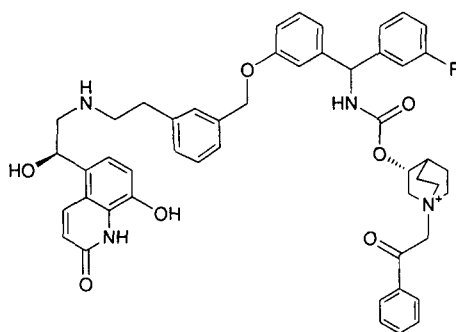
Paso 3; **(3-fluorofenil)(3-(3-(2-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)benciloxi)fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 27B)**



El compuesto del título se preparó usando los pasos descritos en el **Ejemplo 1 Pasos 3 a 7**.

Ejemplo 48

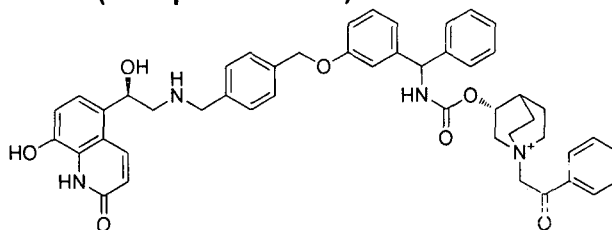
(3R)-3-((((3-fluorofenil)(3-((3-(2-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)bencil)oxi)fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-ilo (compuesto 27B)



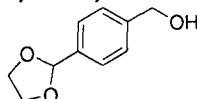
El compuesto del título se preparó como en el **Ejemplo 24** con (3-fluorofenil)(3-(3-(2-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)benciloxi)-fenil)metilcarbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo en lugar de (3-(6-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo.

Ejemplo 49

(3*R*)-3-((((3-((4-((((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)bencil)oxi)fenil)(fenil)-metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-ilo (compuesto 28B)



Paso 1; (4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)metanol

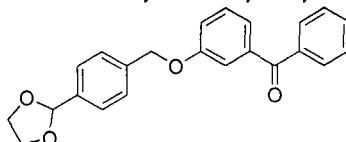


Una mezcla de tereftaldehído (5,4 g, 40 mmol), ácido *para*-toluensulfónico-monohidrato (0,4 g, 2 mmol) y etilenglicol en tolueno (80 mL) se calentó a 110°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se lavó con carbonato ácido de sodio saturado y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El material filtrado se evaporó a presión reducida para dar un aceite. El aceite se disolvió en etanol (200 mL) y luego la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se agregó borhidruro de sodio (5,9 g, 160 mmol) en porciones y la mezcla de reacción resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se detuvo con carbonato ácido de sodio saturado y luego se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El

material crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con *iso*-hexano 100% a acetato de etilo en *iso*-hexano 50% para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (3,4 g, 48%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,47 (d, $J = 8$ Hz, 2 H); 7,37 (d, $J = 8$ Hz, 2 H); 5,81 (s, 1 H); 4,69 (d, $J = 5,6$ Hz, 2 H); 4,14 (m, 2 H); 4,05 (m, 2 H), 1,83 (d, $J = 6$ Hz, 1 H).

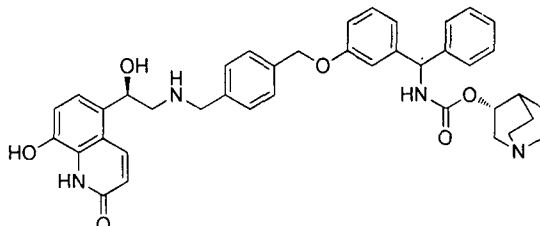
Paso 2; (3-((4-(1,3-dioxolan-2-il)bencil)oxi)fenil)-(fenil)metanona



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 22** con (4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)metanol en lugar de (4-((1,3-dioxolan-2-il)metil)fenil)metanol en el **Paso 2**.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,79-7,76 (m, 2 H); 7,58 (m, 1 H); 7,52-7,35 (m, 9 H); 7,20 (m, 1 H); 5,83 (s, 1 H); 5,13 (s, 2 H); 4,15 (m, 2 H); 4,06 (m, 2 H).

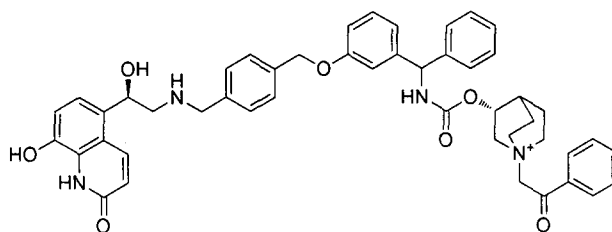
Paso 3; ((3-((4-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)bencil)oxi)fenil)-(fenil)metil)carbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo



El compuesto del título se preparó usando los pasos descritos en el **Ejemplo 1 Pasos 3 a 7**.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,37 (m, 1 H); 8,31 (s, 2 H); 8,16 (m, 1 H); 7,44-7,42 (m, 4 H); 7,38-7,34 (m, 5 H); 7,30-7,26 (m, 2 H); 7,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H); 7,08 (s, 1 H); 6,99-6,92 (m, 3 H); 6,55 (d, $J = 10$ Hz, 1 H); 5,87 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H); 5,21 (m, 1 H); 5,09 (s, 2 H); 4,72 (m, 1 H); 3,93 (s, 2 H); 3,32 (m, 1 H); 2,95-2,73 (m, 6 H); 2,06 (s, 1 H); 1,92 (s, 1 H); 1,74-1,51 (m, 3 H)

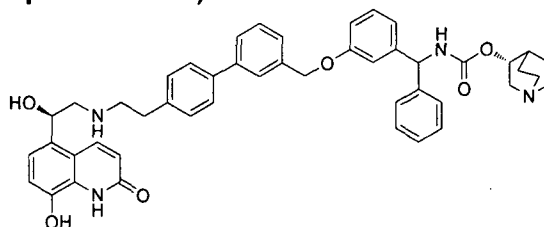
Paso 4; (3*R*)-3-((3-(4-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)benciloxi)fenil)(fenil)-metilcarbamoiloxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabíciclo[2,2,2]octano



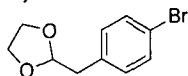
El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 24 con ((3-((4-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)bencil)oxi)fenil)(fenil)-metil)carbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo en lugar de (3-(6-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)fenil)-(fenil)metilcarbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo.

Ejemplo 50

(3-((4'-(2-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)bifenil-3-il)metoxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 29B)



Paso 1; 2-(4-Bromobencil)-1,3-dioxolano

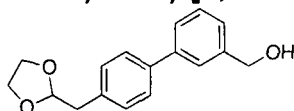


A una solución enfriada (0°C) de 4-bromofenetilalcohol (3,9 g, 19,4 mmol) en DCM (50 mL) se agregó reactivo Dess-Martin (8,22 g, 19,4 mmol). Luego de 10 minutos se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se detuvo con carbonato de potasio acuoso al 10% y la mezcla se separó. La fase acuosa se extrajo con más DCM (x 2) y las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con *iso*-hexano 100% a acetato de etilo en *iso*-hexano 50% para dar un aceite. El aceite se disolvió en tolueno (35 mL), se agregó ácido *para*-toluensulfónico-monohidrato (0,1 g, 0,52 mmol) y etilenglicol (5,3 mL, 94,2 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo bajo condiciones Dean Stark durante 2 horas. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución

se lavó con carbonato de potasio acuoso al 10%, se secó con sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con *iso*-hexano 100% a acetato de etilo en *iso*-hexano 50% para dar un aceite (2,3 g, 49%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,52-7,36 (m, 2 H); 7,19-7,06 (m, 2 H); 5,03 (t, $J = 4,6$ Hz, 1 H); 3,95-3,85 (m, 2 H); 3,86-3,76 (m, 2 H); 2,93-2,86 (m, 2 H).

Paso 2; (4'-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metanol

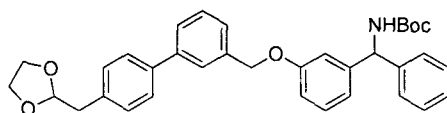


Una mezcla de 2-(4-bromobencil)-1,3-dioxolano (2,0 g, 8,2 mmol), ácido 3-formilborónico (2,45 g, 16,4 mmol), tetrakis-(trifenilfosfine)-paladio (0) (0,763 g, 0,66 mmol) y carbonato de sodio (1,74 g, 16,4 mmol) en dioxano/agua (15 mL / 3 mL) en un recipiente para microondas se desgasificó en una corriente de nitrógeno durante 10 minutos. El recipiente se selló y se calentó en el microondas a 125°C durante 30 minutos. El solvente se decantó y el residuo sólido se lavó con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y el solvente se evaporó a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con *iso*-hexano 100% a acetato de etilo en *iso*-hexano 50% para dar un aceite. El aceite se disolvió en metanol (25 mL) y se enfrió a 0°C. Se agregó borhidruro de sodio (0,393 g, 10,4 mmol) en porciones y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y luego durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con *iso*-hexano 100% a acetato de etilo en *iso*-hexano 100% para dar el compuesto del título (1,16 g, 52%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,58-7,45 (m, 4 H); 7,44-7,30 (m, 4 H); 5,09 (t, $J = 4,8$ Hz, 1 H); 4,73 (d, $J = 5,0$ Hz, 2 H); 3,99-3,83 (m, 4 H); 3,00 (d, $J = 4,8$ Hz, 2 H); 2,05-1,98 (m, 1 H).

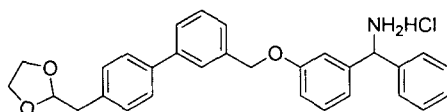
Paso 3; ((3-((4'-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de *tert*-butilo

100



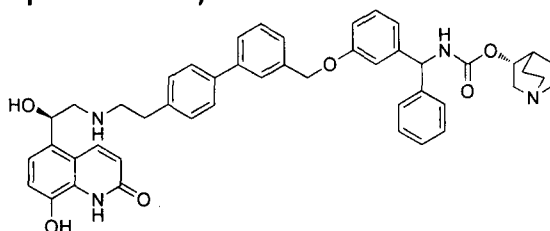
El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 22 Paso 2** con (4'-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metanol y (3-hidroxifenil)(fenil)metilcarbamato de *tert*-butilo en lugar de (4-((1,3-dioxolan-2-il)metil)fenil)metanol y 3-hidroxibenzofenona respectivamente.

Paso 4; clorhidrato de (3-((4'-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)fenil)(fenil)metanamina



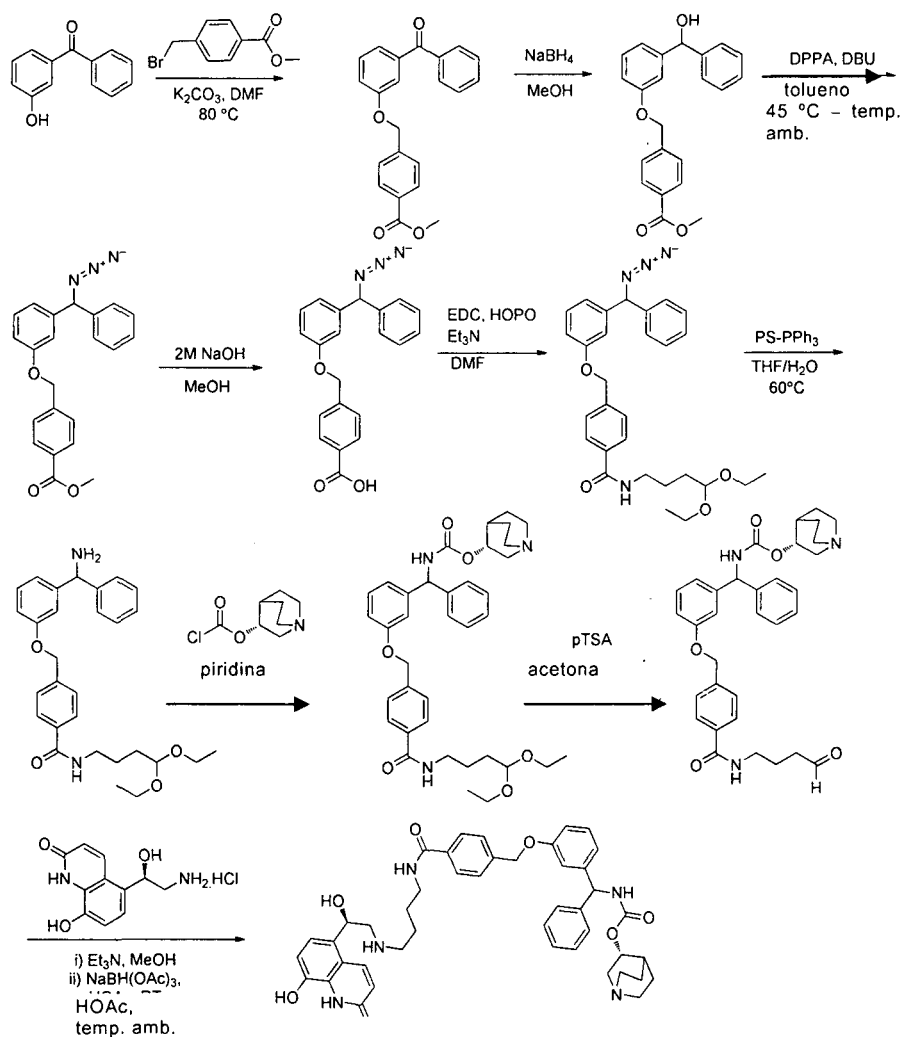
A una solución de ((3-((4'-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de *tert*-butilo (1,44 g, 2,6 mmol) en metanol (6,5 mL) se agregó cloruro de hidrógeno en dioxano (6,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente se evaporó para dar una mezcla del compuesto del título y el dimetilacetal correspondiente. El material se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 5; (3-((4'-(2-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)bifenil-3-il)metoxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 29B)



El compuesto del título se preparó usando los pasos descritos en el **Ejemplo 1 Pasos 3 a 7**.

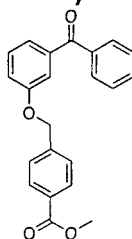
Esquema de síntesis para la preparación de análogos de éster y amida



Ejemplo 51

((3-((4-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil)carbamoil)bencil)oxi)-fenil)(fenil)metil)carbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 30B)

Paso 1; 4-((3-benzoilfenoxi)metil)benzoato de metilo



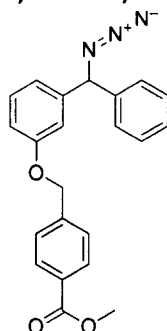
A una solución agitada de 3-hidroxibenzofenona (1,00 g, 5,04 mmol) en dimetilformamida (10 mL) se agregó carbonato de potasio (1,05 g, 7,61 mmol) y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se agregó 4-bromobenzoato de metilo (1,30 g, 6,05 mmol) en dimetilformamida (5 mL) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico

102

se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en *iso*-hexano 0-17% para dar el compuesto del título (1,64 g, 99%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,07 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H); 7,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H); 7,61-7,57 (m, 1 H); 7,52-7,37 (m, 8 H); 5,18 (s, 2 H); 3,93 (s, 3 H).

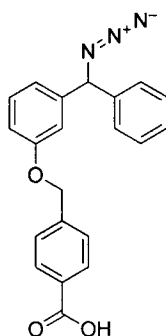
Paso 2; 4-((3-(azido(fenil)metil)fenoxi)-metil)benzoato de metilo



A una suspensión enfriada con hielo de 4-((3-benzoilfenoxi)metil)benzoato de metilo (1,62 g, 4,88 mmol) en metanol (20 mL) se agregó borhidruro de sodio (0,27 g, 7,32 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró bajo presión reducida para dar un aceite. a una solución del aceite en tolueno (25 mL) se agregó azida de difenilfosforilo (1,26 mL, 5,85 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (881 μL , 5,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en *iso*-hexano 0-10% para dar el compuesto del título (1,62 g, 92% al cabo de 2 pasos).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,05-8,03 (m, 2 H); 7,48-7,46 (m, 2 H); 7,39-7,25 (m, 6 H); 6,93-6,88 (m, 3 H); 5,67 (s, 1 H); 5,10 (s, 2 H); 3,92 (s, 3 H).

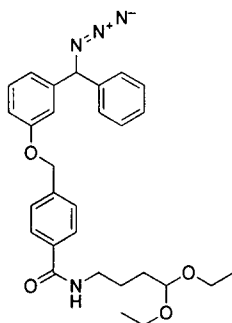
Paso 3: ácido 4-((3-(azido(fenil)metil)fenoxi)metil)benzoico



A una suspensión agitada de **4-((3-(azido(fenil)metil)fenoxi)metil)benzoato de metilo** (1 g, 2,79 mmol) en metanol (25 mL) se agregó hidróxido de sodio 2M (25 mL). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 días. Se agregó tetrahidrofurano (10 mL) a la mezcla de reacción y se agitó a 50°C durante 4 horas y luego durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 10%, se extrajo con diclorometano, se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1 g, cuantitativo).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,10 (d, $J = 8,09$ Hz, 2 H); 7,51 (d, $J = 8,03$ Hz, 2 H); 7,38-7,27 (m, 6 H); 6,95-6,88 (m, 3 H); 5,67 (s, 1 H); 5,12 (s, 2 H).

Paso 4; **4-((3-(Azido(fenil)metil)fenoxi)metil)-N-(4,4-dietoxibutil)benzamida**

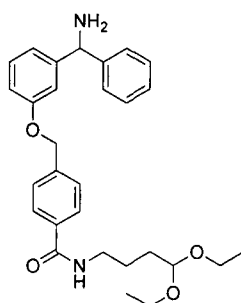


A una solución agitada de ácido 4-((3-(azido(fenil)metil)fenoxi)metil)benzoico (0,5 g, 1,39 mmol) en dimetilformamida (14 mL) se agregó clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,29 g, 1,53 mmol), 2-hidroxipiridin-N-óxido (0,16 g, 1,53 mmol) y trietilamina (0,49 mL, 3,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó 4-amino-butiraldehído dietiléter (0,27 g, 1,67 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de

reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en *iso*-hexano 0-100% para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,51 g, 73%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,78 (d, J = 8,08 Hz, 2 H); 7,46 (d, J = 7,94 Hz, 2 H); 7,40-7,24 (m, 6 H); 6,94-6,83 (m, 3 H); 6,52 (s, 1 H); 5,67 (s, 1 H); 5,08 (s, 2 H); 4,58-4,48 (m, 1 H); 3,72-3,62 (m, 2 H); 3,56-3,46 (m, 4 H); 1,83-1,69 (m, 4 H); 1,21 (t, J = 7,04 Hz, 6 H).

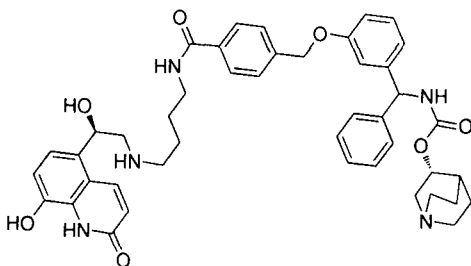
Paso 5; 4-((3-(amino(fenil)metil)fenoxi)metil)-N-(4,4-dietoxibutil)benzamida



A una solución de **4-((3-(azido(fenil)metil)fenoxi)metil)-N-(4,4-dietoxibutil)benzamida** (0,51 g, 1,03 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se agregó trifenilfosfina con soporte de polímero (3 mmol/g, 0,38 g, 1,13 mmol) y agua (0,2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró, la almohadilla de filtrado se lavó con diclorometano y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,41 g, 83%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,76 (d, J = 8,04 Hz, 2 H); 7,48 (d, J = 10,02 Hz, 2 H); 7,37-7,19 (m, 5 H); 7,03 (d, J = 2,34 Hz, 1 H); 6,98 (d, J = 7,60 Hz, 1 H); 6,83 (d, J = 2,79 Hz, 1 H); 6,41 (s, 1 H); 5,18 (s, 1 H); 5,02 (s, 2 H); 4,56-4,50 (m, 1 H); 3,67 (dq, J = 9,43, 7,05 Hz, 2 H); 3,56-3,45 (m, 4 H); 1,89-1,80 (m, 2 H); 1,73 (s, 2 H); 1,21 (t, J = 7,05 Hz, 6 H).

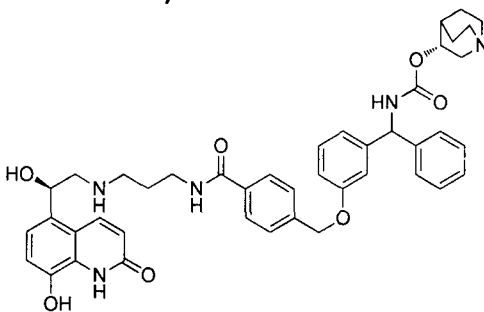
Paso 6; ((3-((4-((4-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil)carbamoil)-bencil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 30B)



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 1 Paso 5 a 7** con **4-((3-(amino(fenil)metil)fenoxi)metil)-N-(4,4-dietoxibutil)benzamida** en lugar de **(3-(8-(1,3-dioxolan-2-il)octiloxi)fenil)-(fenil)metanamina** en el **Paso 5** y el producto se usó en los pasos subsiguientes.

Ejemplo 52

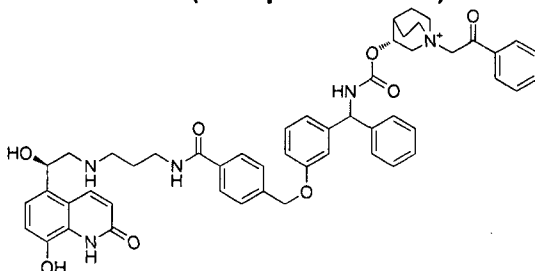
(3-(4-(3-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)propilcarbamoil)benciloxi)-fenil)(fenil)metilcarbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 31B)



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 51 con 3-amino-propilaldehído en éter dietílico en lugar de 4-amino-butiraldehído dietiléter en el Paso 4 y el producto se usó en los pasos subsiguientes.

Ejemplo 53

(3*R*)-3-((((3-(((4-(((3-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)propil)carbamoil)bencil)oxi)fenil)-(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-ilo (compuesto 32B)

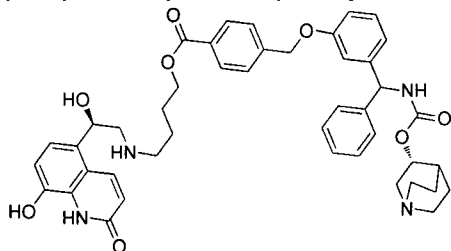


El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 24 con (3-(4-(3-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)propilcarbamoil)benciloxi)fenil)-(fenil)metilcarbamato de (*R*)-quinuclidin-

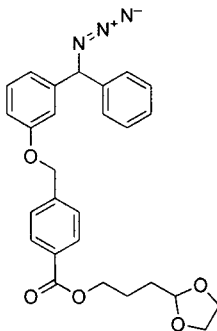
3-ilo (Ejemplo 52) en lugar de (3-(6-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo.

Ejemplo 54

4-((3-(fenil(((*R*)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)-amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo (compuesto 33B)



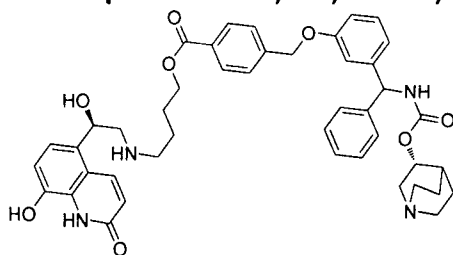
Paso 1; 4-((3-(azido(fenil)metil)fenoxi)metil)benzoato de 3-(1,3-dioxolan-2-il)propilo



A una solución agitada de 3-cloropropil-1,3-dioxolano (0,2 g, 1,35 mmol) en dimetilformamida (14 mL) se agregó **ácido 4-((3-(azido(fenil)metil)fenoxi)metil)benzoico (Ejemplo 51 Paso 3)** (0,5 g, 1,39 mmol) y carbonato de potasio (0,38 g, 2,78 mmol). La reacción se dejó agitar a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en *iso*-hexano 0-100% para dar el compuesto del título (0,63 g, 96%).

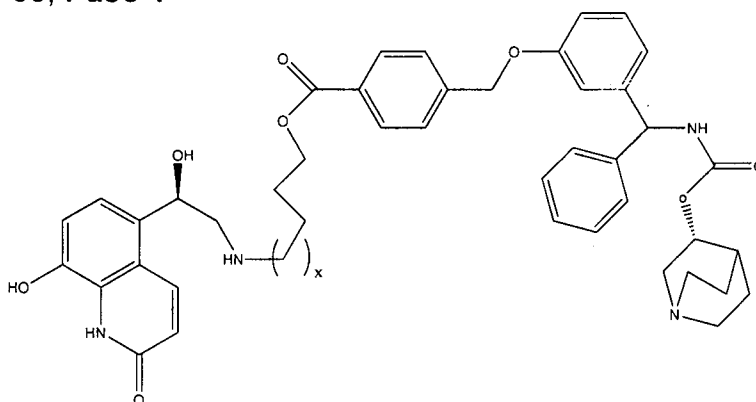
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,53-7,43 (m, 2 H); 7,39-7,25 (m, 8 H); 6,92 (d, J = 5,57 Hz, 3 H); 5,67 (s, 1 H); 5,10 (s, 2 H); 4,94 (t, J = 4,40 Hz, 1 H); 4,40-4,33 (t, J = 6,39 Hz, 2 H); 4,03-3,93 (m, 2 H); 3,93-3,81 (m, 2 H); 1,96-1,79 (m, 4 H).

Paso 2; **4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo (compuesto 33B)**



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 54 Pasos 5 y 6 con 4-((3-(azido(fenil)metil)fenoxi)-metil)benzoato de 3-(1,3-dioxolan-2-il)propilo en lugar de 4-((3-(azido(fenil)metil)fenoxi)metil)-N-(4,4-dietoxibutil)benzamida en el Paso 5 y el producto se usó en los pasos subsiguientes.

Los siguientes compuestos se prepararon usando los bromuros apropiados en el **Ejemplo 55, Paso 1**

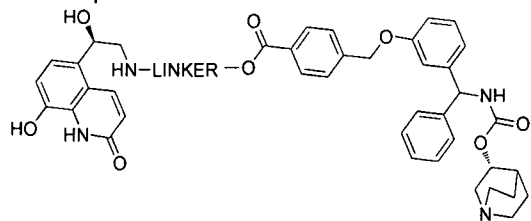


Compuesto	Bromuro	x
34B	2-(4-bromobutil)-1,3-dioxolano	2
35B	2-(5-bromopentil)-1,3-dioxolano	3
4C	2-(6-bromohexil)-1,3-dioxolano	4

Los siguientes compuestos se prepararon acoplando ácido 4-((3-(azido(fenil)metil)fenoxi)metil)benzoico (**Ejemplo 51 Paso 3**) con el alcohol apropiado usando el siguiente protocolo y el producto formado se usó en los pasos subsiguientes para la preparación del **Ejemplo 51**.

A una solución agitada de ácido 4-((3-(azido(fenil)metil)fenoxi)metil)benzoico y el alcohol apropiado (2,0 equivalentes) en DMF (0,2 M) se agregó

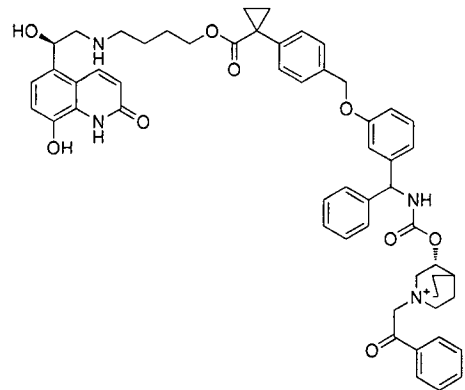
diisopropiletilamina (1,5 equivalentes) y HATU (1,2 equivalentes). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó en forma secuencial con hidróxido de sodio acuoso 1M, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en *iso*-hexano 0-50% para dar el compuesto buscado.



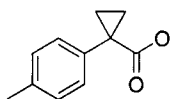
Compuesto	Conector	Alcohol
5C		
6C		
7C		
8C		

Ejemplo 56

(3R)-3-((((3-((4-(1-((4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butoxi)carbonil)ciclopropil)bencil)-oxi)fenil)(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-ilo (compuesto 36B)



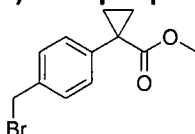
Paso 1; 1-(p-tolil)ciclopropancarboxilato de metilo



A una solución agitada de ácido 1-(p-tolil)ciclopropanecarboxílico (6 g, 34,05 mmol) en metanol (48 mL) se agregó ácido para-toluensulfónico monohidrato (0,648 g, 3,405 mmol). La reacción se agitó a 75°C durante 16 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se particionó entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (x 2), salmuera y se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite anaranjado (6,279 g, 97%). El material se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,25-7,21 (m, 2 H); 7,14-7,10 (m, 2 H); 3,62 (s, 3 H); 2,34 (s, 3 H); 1,60-1,56 (m, 2 H); 1,18-1,14 (m, 2 H).

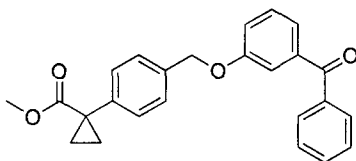
Paso 2; 1-(4-(bromometil)fenil)ciclopropanecarboxilato de metilo



A una solución agitada de 1-(p-tolil)ciclopropanecarboxilato de metilo (3 g, 15,77 mmol) en acetonitrilo (42 mL) se agregó N-bromosuccinimida (2,807 g, 15,77 mmol) seguida por peróxido de benzoilo (0,164 g, 0,473 mmol). La reacción se agitó a 80°C durante 2 horas 40 minutos y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un aceite rojo. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en *iso*-hexano 0-9% para dar el compuesto del título (2,478 g, 58%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,36-7,30 (m, 4 H); 4,49 (s, 2 H); 3,62 (s, 3 H); 1,63-1,59 (m, 2 H); 1,20-1,16 (m, 2 H).

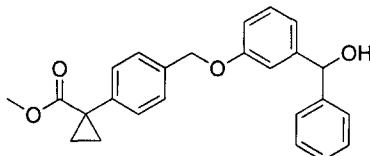
Paso 3; 1-(4-((3-benzoilfenoxi)metil)-fenil)ciclopropanecarboxilato de metilo



Se agregó 1-(4-(bromometil)fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (2,478 g, 9,207 mmol) a una mezcla de 3-hidroxibenzofenona (2,19 g, 11,05 mmol) y carbonato de potasio (3,054 g, 22,10 mmol) en dimetilformamida (46 mL). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con carbonato de potasio acuoso al 10% (x 5), NaOH 2M (x 5), salmuera y se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (3,721 g, rendimiento cuantitativo). El material se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,81-7,77 (m, 2 H); 7,61-7,56 (m, 1 H); 7,50-7,35 (m, 9 H); 7,23-7,19 (m, 1 H); 5,10 (s, 2 H); 3,62 (s, 3 H); 1,64-1,59 (m, 2 H); 1,22-1,17 (m, 2 H).

Paso 4; 1-(4-((3-(hidroxi(fenil)metil)fenoxi)-metil)fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

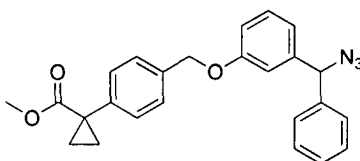


A una solución agitada de 1-(4-((3-benzoilfenoxi)metil)fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (1,85 g, 4,787 mmol) en metanol (22,6 mL) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó borhidruro de sodio (0,181 g, 4,787 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y luego se dejó calentar a temperatura ambiente. Luego de agitar durante 40 minutos la reacción se enfrió a 0 °C y se agregó más borhidruro de sodio (0,091 g, 2,380 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La reacción se detuvo con agua (3,5 mL), se filtró para retirar el material insoluble y luego se concentró bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo y se extrajo con acetato de etilo (x 2).

Los extractos orgánicos combinados se lavaron con carbonato de potasio acuoso al 10% (x 2), salmuera, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite rojo (1,824 g, 98%). El material se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,40-7,22 (m, 10 H); 7,05-7,03 (m, 1 H); 6,98 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H); 6,87 (dd, $J = 8,3, 2,6$ Hz, 1 H); 5,82 (d, $J = 3,4$ Hz, 1 H); 5,02 (s, 2 H); 3,62 (s, 3 H); 2,20 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H); 1,63-1,59 (m, 2 H); 1,20-1,16 (m, 2 H).

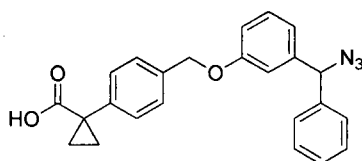
Paso 5; 1-(4-((3-(azido(fenil)metil)fenoxi)metil)-fenil)ciclopropancarboxilato de metilo



A una solución agitada de 1-(4-((3-(hidroxi(fenil)metil)-fenoxi)metil)fenil)ciclopropancarboxilato de metilo (1,824 g, 4,695 mmol) en tolueno (21,8 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó azida de difenilfosforilo (1,21 mL, 5,635 mmol) seguida por 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,84 mL, 5,635 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 3 horas y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se detuvo mediante la adición de solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un aceite marrón. El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en *iso*-hexano 0-14% para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (1,214 g, 62%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,38-7,25 (m, 10 H); 6,95-6,89 (m, 3 H); 5,67 (s, 1 H); 5,01 (s, 2 H); 3,62 (s, 3 H); 1,63-1,59 (m, 2 H); 1,20-1,16 (m, 2 H).

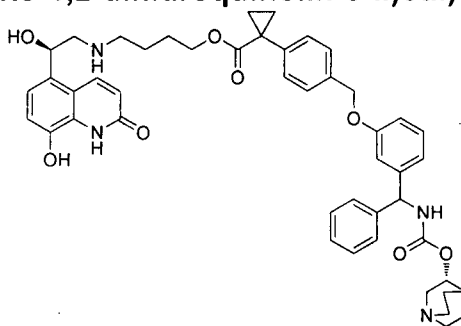
Paso 6; ácido 1-(4-((3-(azido(fenil)metil)fenoxi)metil)fenil)-ciclopropancarboxílico



A una solución agitada de 1-(4-((3-(azido(fenil)metil)fenoxi)metil)fenil)ciclopropancarboxilato de metilo (0,569 g, 1,375 mmol) en metanol (12,9 mL) y tetrahidrofurano (5,1 mL) se agregó hidróxido de sodio acuoso 2M (12,9 mL). La reacción se agitó a 50°C durante 3 horas 30 minutos y luego a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el pH se ajustó a 4 usando ácido clorhídrico acuoso 2M con agitación. La mezcla se extrajo con diclorometano (x 3) y los extractos orgánicos combinados se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,552 g, rendimiento cuantitativo). El material se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,39-7,24 (m, 10 H); 6,94-6,88 (m, 3 H); 5,67 (s, 1 H); 5,00 (s, 2 H); 1,69-1,65 (m, 2 H); 1,28-1,24 (m, 2 H).

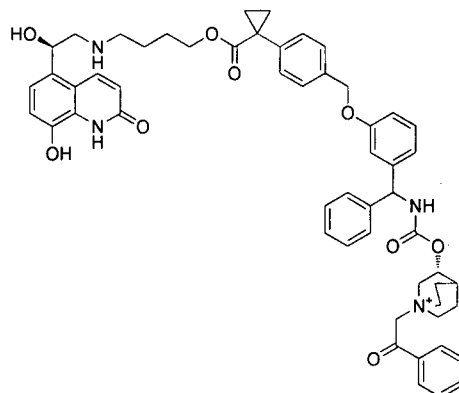
Paso 7; 1-(4-((3-(fenil(((*R*)-quinuclidin-3-iloxi)-carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)fenil)ciclopropancarboxilato de 4-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 54** Pasos 1 y 2 con ácido 1-(4-((3-(Azido(fenil)metil)fenoxi)metil)fenil)-ciclopropancarboxílico en lugar de ácido 4-((3-(azido(fenil)metil)fenoxi)metil)benzoico en el Paso 1 y el producto se usó en los pasos subsiguientes.

Paso 8; (3*R*)-3-(((3-(((4-(1-((4-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butoxi)carbonil)ciclopropil)-

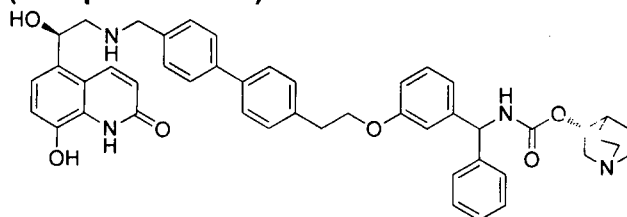
bencil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)quinuclidin-1-io
(compuesto 36B)



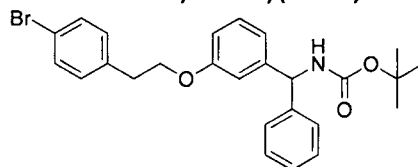
El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 24 con 1-(4-((3-(fenil(((*R*)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)-fenoxi)metil)fenil)ciclopropanecarboxilato de 4-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo en lugar de (3-(6-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)fenil)(fenil)-metilcarbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo.

Ejemplo 57

((3-(2-(4'-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 37B)



Paso 1; ((3-(4-bromofenetoil)-fenil)(fenil)metil)carbamato de *tert*-butilo

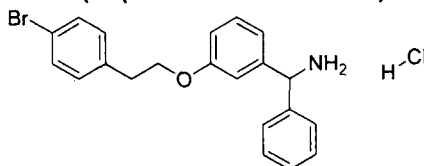


El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 22 Paso 2** con alcohol 4-bromofenético y (3-hidroxifenil)(fenil)metilcarbamato de *tert*-butilo en lugar de 4-((1,3-dioxolan-2-il)metil)fenil)metanol y 3-hidroxibenzofenona respectivamente.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,44-7,39 (m, 2 H); 7,34-7,18 (m, 6 H); 7,16-7,11 (m, 2 H); 6,84-6,74 (m, 3 H); 5,86 (s, 1 H); 5,12 (s, 1 H); 4,15-4,08 (m, 2 H);

3,01 (t, J = 6,8 Hz, 2 H); 1,43 (s, 9 H).

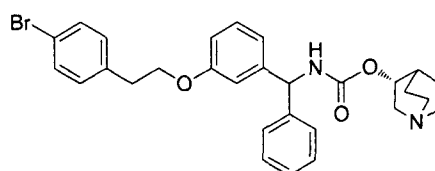
Paso 2; clorhidrato de (3-(4-bromofenetoxi)fenil)(fenil)metanamina



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 50 Paso 4 con ((3-(4-bromofenetoxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de tert-butilo en lugar de ((3-((4'-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de tert-butilo

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,95 (s, 3 H); 7,53-7,27 (m, 10 H); 7,14-7,10 (m, 1 H); 7,05-7,00 (m, 1 H); 6,96-6,90 (m, 1 H); 5,61-5,54 (m, 1 H); 4,18 (t, J = 6,7 Hz, 2 H); 3,02 (t, J = 6,7 Hz, 2 H).

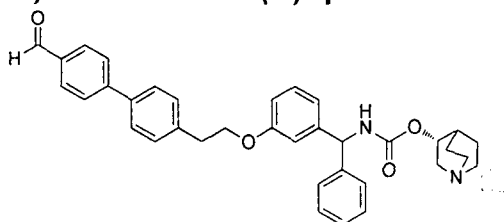
Paso 3; ((3-(4-bromofenetoxi)fenil)-(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1 Paso 5 con clorhidrato de (3-(4-bromofenetoxi)fenil)(fenil)metanamina en lugar de (3-(8-(1,3-dioxolan-2-il)octiloxi)fenil)(fenil)metanamina

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,45-7,39 (m, 2 H); 7,37-7,19 (m, 6 H); 7,16-7,10 (m, 2 H); 6,87-6,75 (m, 3 H); 5,90 (s, 1 H); 5,29 (s, 1 H); 4,75-4,68 (m, 1 H); 4,16-4,07 (m, 2 H); 3,26-3,13 (m, 1 H); 3,01 (t, J = 6,8 Hz, 2 H); 2,93-2,62 (m, 5 H); 2,02-1,96 (m, 1 H); 1,86-1,75 (m, 1 H); 1,71-1,44 (m, 2 H); 1,42-1,29 (m, 1 H).

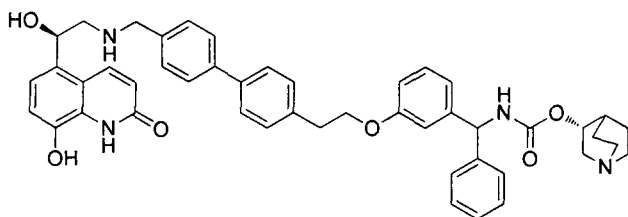
Paso 4; ((3-(2-(4'-formil-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo



Se combinó ((3-(4-bromofenetoxi)fenil)(fenil)metil)-carbamato de (R)-

quinuclidin-3-ilo (0,40 g, 0,747 mmol), ácido 4-formilfenilborónico (0,123 g, 0,822 mmol), carbonato de sodio (0,158 g, 1,494 mmol) en tolueno (9,94 mL) y agua (2,48 mL). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Se agregó tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (0,087 g, 0,075 mmol) y la mezcla se calentó a 120°C durante 30 minutos en un microondas. La mezcla se filtró y el material filtrado se particionó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un aceite marrón. El material crudo se purificó parcialmente usando un cartucho flash C18 eluyendo con acetonitrilo en agua 30-60% para dar un aceite marrón (0,174 g). El material se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

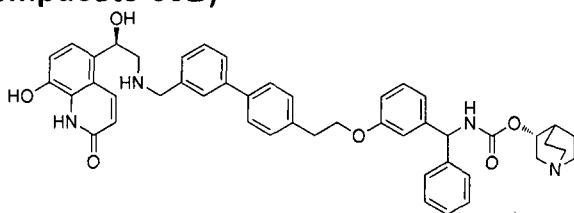
Paso 5; ((3-(2-(4'-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1 Paso 7 con ((3-(2-(4'-formil-[1,1'-bifenil]-4-il)etoxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo en lugar de (3-(9-oxononiloxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo.

Ejemplo 58

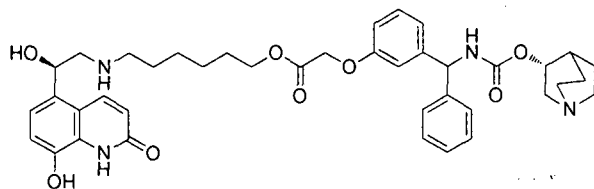
(3-(2-(3'-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)bifenil-4-il)etoxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 38B)



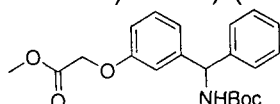
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 57 con ácido 3-formilborónico en lugar de ácido 4-formilborónico en el Paso 4 y el producto se usó en el paso siguiente.

Ejemplo 59

2-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)-carbonilamino)metil)fenoxi)acetato de 6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexilo (compuesto 39B)

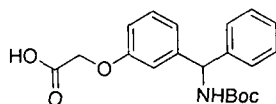


Paso 1; 2-(3-(((tert-butoxicarbonil)amino)-(fenil)metil)fenoxi)acetato de metilo



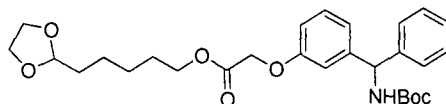
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1 Paso 1 con (3-hidroxifenil)(fenil)metilcarbamato de tert-butilo y bromoacetato de metilo en lugar de 3-hidroxibenzofenona y 2-(8-bromooctil)-1,3-dioxolano respectivamente

Paso 2; ácido 2-(3-(((tert-butoxicarbonil)amino)(fenil)-metil)fenoxi)acético



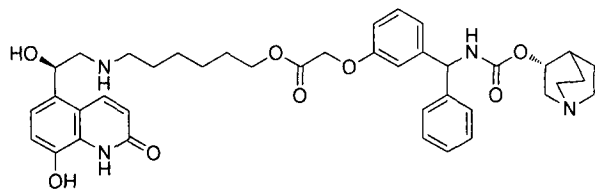
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 56 Paso 6 con 2-(3-(((tert-butoxicarbonil)amino)(fenil)metil)-fenoxi)acetato de metilo en lugar de 1-(4-((3-(azido(fenil)metil)fenoxi)-metil)fenil)ciclopropanocarboxilato de metilo.

Paso 3; 2-(3-(((tert-butoxicarbonil)amino)(fenil)metil)fenoxi)acetato de 5-(1,3-dioxolan-2-il)pentilo



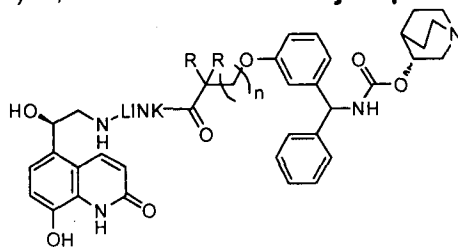
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 54 Paso 1 con ácido -2-(3-(((tert-butoxicarbonil)amino)(fenil)metil)fenoxi)acético y 2-(5-bromopentil)-1,3-dioxolano en lugar de ácido 4-((3-(azido(fenil)metil)fenoxi)-metil)benzoico y 2-(3-cloropropil)-1,3-dioxolano respectivamente.

Paso 4; 2-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)-carbonilamino)metil)fenoxi)acetato de 6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexilo (compuesto 40B)



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 53 Paso 3 y Paso 4** con **2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)-amino)(*fenil*)metil)fenoxi)acetato de 5-(1,3-dioxolan-2-il)pentilo en lugar de ((3-((4'-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)fenil)(*fenil*)-metil)carbamato de *tert*-butilo en el Paso 3 y el producto se usó en los pasos subsiguientes.**

Los siguientes compuestos se prepararon usando el agente de alquilación apropiado en el **Ejemplo 59 Paso 1** y la porción de acoplamiento apropiada en lugar de 2-(5-bromopentil)-1,3-dioxolano en el **Ejemplo 59 Paso 3**;



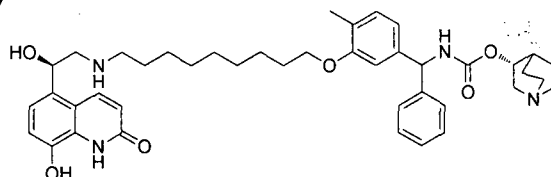
Comp.	Conector	Porción de acoplamiento	Agente de alquilación n	n	R
9C	pentilo			0	H
10C	butilo			0	H
11C	pentilo			0	Me
12C	butilo			0	Me
13C	pentilo			1	Me
14C				0	H
15C				0	H

La porción de acoplamiento para el **Compuesto 14C** se preparó a partir de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico y 2-(3-bromopropil)-1,3-dioxolano usando las condiciones de alquilación estándar descritas en el **Ejemplo**

1 Paso 1.

Ejemplo 60

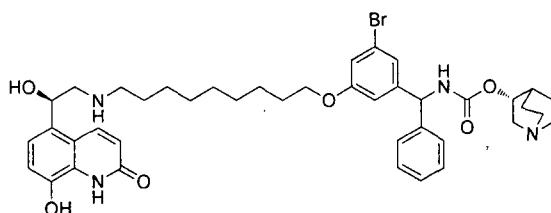
((3-((9-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-4-metilfenil)(fenil)metil)carbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo (Compuesto 16C)



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 35**.

Ejemplo 61

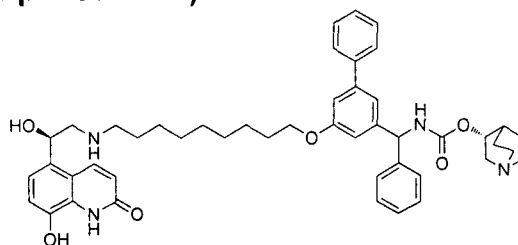
((3-bromo-5-((9-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)-(fenil)metil)carbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo (Compuesto 17C)



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 28**.

Ejemplo 62

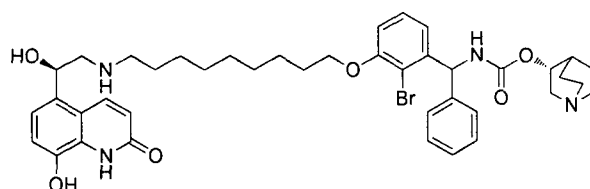
((5-((9-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)(fenil)metil)carbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo (Compuesto 18C)



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 40**.

Ejemplo 63

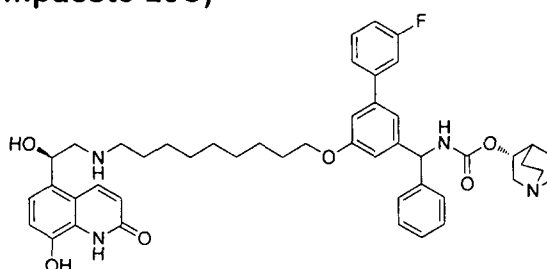
((2-bromo-3-((9-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)-(fenil)metil)carbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo (Compuesto 19C)



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 29** con 2-bromo-3-hidroxibenzaldehído en el **Paso 1**.

Ejemplo 64

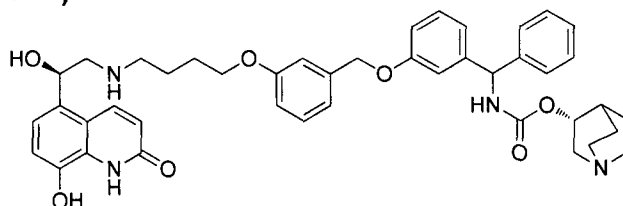
((3'-fluoro-5-((9-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)(fenil)metil)carbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo (Compuesto 20C)



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 40** con ácido 3-fluorofenilborónico en lugar de ácido fenilborónico en el **Paso 1**.

Ejemplo 65

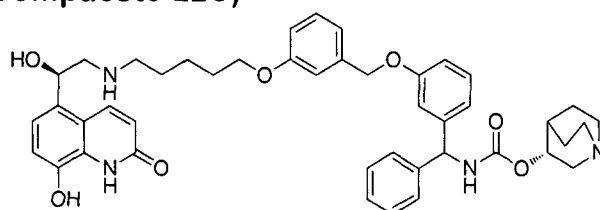
((3-((3-(4-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butoxi)bencil)oxi)fenil)-(fenil)metil)carbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo (Compuesto 21C)



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 42 Paso 2**

Ejemplo 66

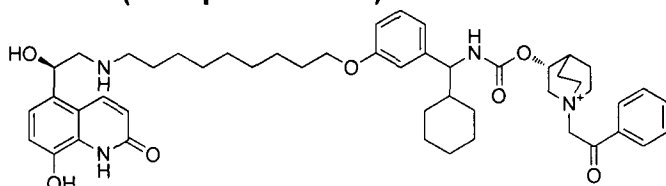
((3-((3-((5-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentil)oxi)bencil)oxi)-fenil)(fenil)metil)carbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo (Compuesto 22C)



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 44**.

Ejemplo 67

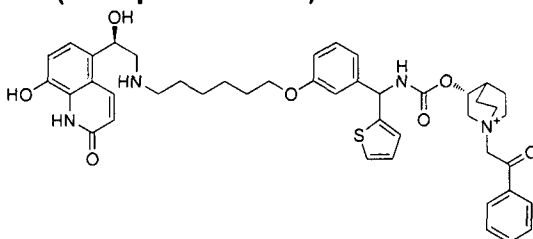
(3R)-3-(((Ciclohexil(3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)metil)carbamoil)-oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io (Compuesto 23C)



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 24** con el **Compuesto 1C** en lugar de **(3-(6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)-fenil)(fenil)metilcarbamato** de **(R)-quinuclidin-3-ilo**

Ejemplo 68

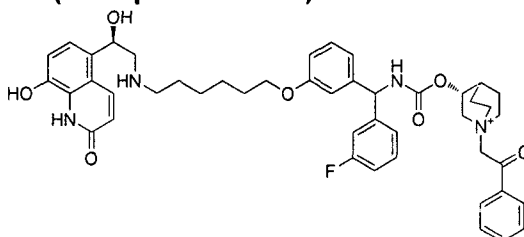
(3R)-3-(((3-((6-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)(tiofen-2-il)metil)carbamoil)-oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io (Compuesto 24C)



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 24** con el **Compuesto 2C** en lugar de **(3-(6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)fenil)-(fenil)metilcarbamato** de **(R)-quinuclidin-3-ilo**.

Ejemplo 69

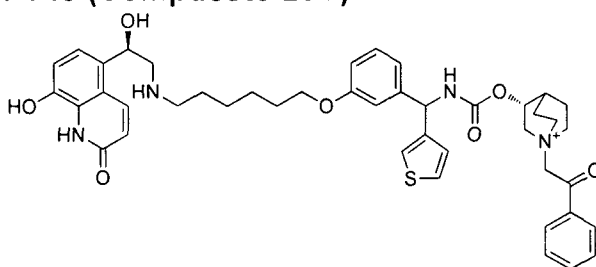
(3R)-3-(((3-Fluorofenil)(3-((6-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)metil)-carbamoil)-oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io (Compuesto 25C)



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 24** con el **Compuesto 24B** en lugar de **(3-(6-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)fenil)-(fenil)metilcarbamato** de (*R*)-quinuclidin-3-ilo.

Ejemplo 70

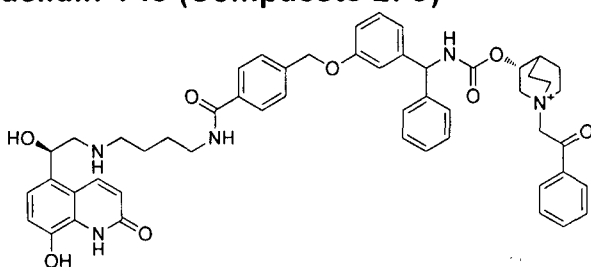
(3*R*)-3-((((3-((6-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)(tiofen-3-il)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io (Compuesto 26C)



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 24** con el **Compuesto 3C** en lugar de **(3-(6-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)-hexiloxi)fenil)-(fenil)metilcarbamato** de (*R*)-quinuclidin-3-ilo.

Ejemplo 71

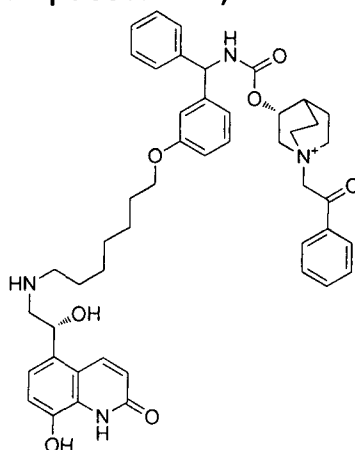
(3*R*)-3-((((3-((4-((4-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil)carbamoil)bencil)oxi)fenil)-(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io (Compuesto 27C)



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 24** con el **Compuesto 31B** en lugar de **(3-(6-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)fenil)-(fenil)metilcarbamato** de (*R*)-quinuclidin-3-ilo.

Ejemplo 72

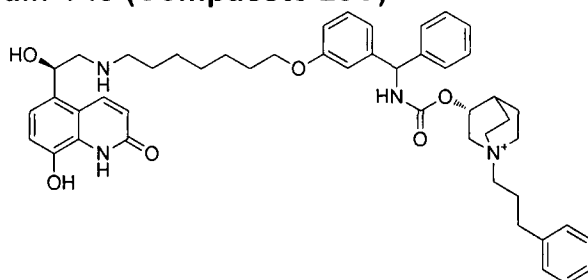
(3*R*)-3-((((3-((7-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)heptil)oxi)fenil)(fenil)metil)-carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-

feniletil)quinuclidin-1-io (Compuesto 28C)

El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 24** con el **Compuesto 3** en lugar de **(3-(6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)fenil)-(fenil)metilcarbamato** de **(R)-quinuclidin-3-ilo**.

Example73

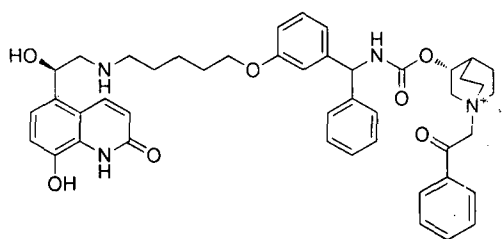
(3R)-3-((((3-((7-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)heptil)oxi)fenil)(fenil)metil)-carbamoil)oxi)-1-(3-fenilpropil)quinuclidin-1-io (Compuesto 29C)



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 24** con el **Compuesto 3** en lugar de **(3-(6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)fenil)-(fenil)metilcarbamato** de **(R)-quinuclidin-3-ilo** y **(3-bromopropil)benceno** en lugar de **bromoacetofenona**.

Ejemplo 74

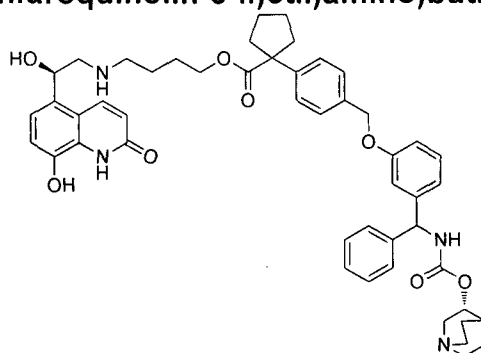
(3R)-3-((((3-((5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentil)oxi)fenil)(fenil)metil)-carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io (Compuesto 30C)



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 24** con el **Compuesto 5** en lugar de **(3-(6-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)fenil)(fenil)metilcarbamato** de (*R*)-quinuclidin-3-ilo.

Ejemplo 75

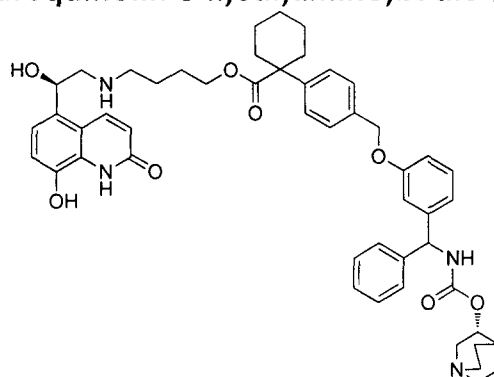
1-(4-((3-(fenil(((*R*)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)-amino)metil)fenoxi)metil)fenil)ciclopentancarboxilato de **4-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo** (**Compuesto 31C**)



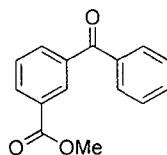
El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 56 Paso 1** a **Paso 7** con ácido 1-(*p*-tolil)ciclopentancarboxílico en lugar de ácido 1-(*p*-tolil)ciclopropanocarboxílico en el **Paso 1**.

Ejemplo 76

1-(4-((3-(fenil(((*R*)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)-amino)metil)fenoxi)metil)fenil)ciclohexancarboxilato de **4-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo** (**Compuesto 32C**)



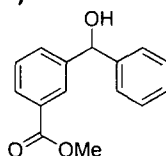
El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 56 Paso**



Una solución agitada de ácido 3-benzoilbenzoico (10,0 g, 44,4 mmol) y p-TSA (0,85 g, 4,39 mmol) en metanol (200 mL) se calentó a 75°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se particionó entre acetato de etilo y carbonato ácido de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y el material filtrado se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (9,55 g, 90%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,44 (s, 1H); 8,27 (m, 1 H); 8,01 (m, 1 H); 7,86 (m 2 H); 7,61 (m, 2 H); 7,50 (m, 2 H); 3,94 (s, 3 H).

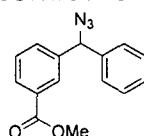
Paso 2; 3-(hidroxi(fenil)metil)benzoato de metilo



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 1 Paso 2** con **3-benzoilbenzoato de metilo** en lugar de **(3-(8-(1,3-dioxolan-2-il)octiloxi)fenil)(fenil)metanona**.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,07 (s, 1 H); 7,90 (m, 2 H); 7,58 (m, 1 H); 7,40-7,21 (m, 6 H); 5,87 (s, 1 H); 3,88 (s, 3 H); 2,46 (s, 1 H).

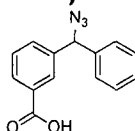
Paso 3; 3-(azido(fenil)metil)benzoato de metilo



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 1 Paso 3** con **3-(hidroxi(fenil)metil)benzoato de metilo** en lugar de **(3-(8-(1,3-dioxolan-2-il)octiloxi)fenil)(fenil)metanol**.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,09 (s, 1 H); 7,99 (m, 1 H); 7,50-7,20 (m, 7 H); 5,75 (s, 1 H); 3,93 (s, 3 H).

Paso 4; ácido 3-(azido(fenil)metil)benzoico

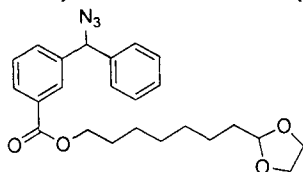


El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 56 Paso**

6 con 3-(azido(fenil)metil)benzoato de metilo en lugar de 1-(4-((3-(azido(fenil)metil)fenoxi)metil)fenil)ciclopropancarboxilato de metilo.

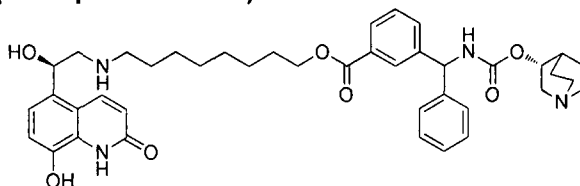
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,15 (s, 1 H); 8,00 (m, 1 H); 7,56 (m, 1 H); 7,47 (m, 1 H), 7,40-7,20 (m, 5 H); 5,72 (s, 1 H).

Paso 5; 3-(azido(fenil)metil)benzoato de 7-(1,3-dioxolan-2-il)heptilo



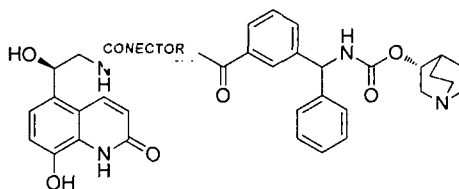
El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 54 Paso 1** con 3-(7-bromoheptil)-1,3-dioxolano y **ácido 3-(azido(fenil)metil)benzoico** en lugar de 2-(3-cloropropil)-1,3-dioxolano y **ácido 4-((3-(azido(fenil)metil)fenoxi)metil)benzoico** respectivamente.

Paso 6; 3-(fenil(((*R*)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)-amino)metil)benzoato de 8-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)octilo (Compuesto 34C)



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 54 Paso 2**.

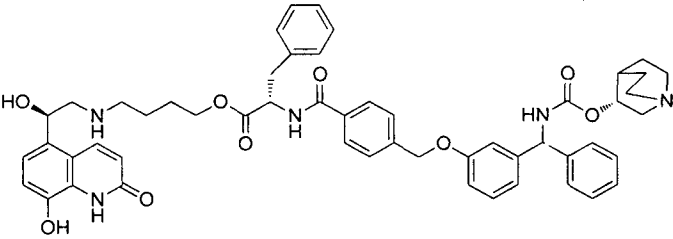
Los siguientes compuestos se prepararon usando el agente de alquilación apropiado en el **Ejemplo 80 Paso 5** y usando los productos en los pasos subsiguientes. Los agentes de alquilación basados en alcohol se acoplaron usando las condiciones descritas en el **Ejemplo 22 Paso 2** con el alcohol apropiado en lugar de (4-((1,3-dioxolan-2-il)metil)fenil)metanol. Los agentes de la alquilación basados en amina se acoplaron usando las condiciones descritas en el **Ejemplo 51 Paso 4** con la amina apropiada en lugar de 4-amino-butiraldehído dietiléter.



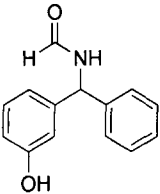
Compuesto	Conector	Agente de alquilación
35C		
36C		
37C		
38C		
39C		
40C		
41C		
42C		

Ejemplo 79

3-fenil-2-(4-((3-(fenil(((*R*)-quinuclidin-3-
iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzamido)propanoato de (2*S*)-4-(((*R*)-
2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo
(Compuesto 43C)



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

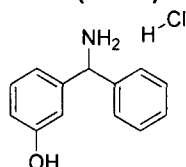


Se calentó 3-hidroxibenzofenona (25 g, 126,1 mmol) en formamida (130 mL,

3,3 mmol) a 180°C durante 18 horas. La reacción se dejó enfriar levemente y luego se volcó sobre agua enfriada con hielo y se agitó durante 30 minutos, se filtró y se lavó con agua. El sólido se agitó en agua (60 mL) y etanol (60 mL) y se calentó a 50 °C durante 1 hora, luego se dejó enfriar. El sólido se filtró y se lavó con agua para dar el compuesto del título (33,94 g, 118%).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,39-7,28 (m, 5 H); 7,21-7,13 (m, 1 H); 6,79 (d, J = 7,78 Hz, 1 H); 6,73-6,68 (m, 2 H); 5,45 (s, 1 H).

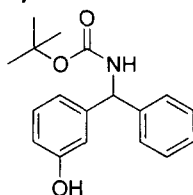
Paso 2; clorhidrato de 3-(amino(fenil)metil)fenol



Se enfrió metanol (125 mL) a 0°C y se agregó cloruro de acetilo (17,8 mL) por goteo para dar una solución 2M de cloruro de hidrógeno metanólico. Se agitó **N-((3-hidroxifenil)(fenil)metil)formamida** a 40°C durante 1,5 horas con cloruro de hidrógeno metabólico 2M. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se redisolvió en metanol y el solvente se eliminó bajo presión reducida. Este proceso se repitió tres veces para dar el compuesto del título (29,09 g, 97,9%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,76 (s, 1 H); 9,07 (s, 3 H); 7,59-7,53 (m, 2 H); 7,51-7,37 (m, 3 H); 7,26 (t, J = 7,89 Hz, 1 H); 6,99 (d, J = 7,75 Hz, 1 H); 6,90 (t, J = 1,97 Hz, 1 H); 6,81 (dd, J = 8,10, 2,32 Hz, 1 H); 5,58 (d, J = 5,82 Hz, 1 H).

Paso 3; (3-hidroxifenil)(fenil)metilcarbamato de *tert*-butilo

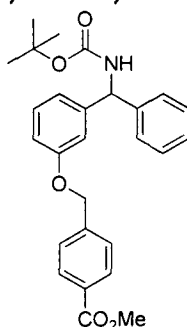


Se enfrió **clorhidrato de 3-(amino(fenil)metil)fenol** (29,09 g, 123,4 mmol) en diclorometano (450 mL) a 0°C y se agregó diisopropiletilamina (65,9 mL, 370,2 mmol) y **dicarbonato de di-*tert*-butilo** (59,2 g, 271,5 mmol) lentamente. La reacción se agitó a 0°C durante 2 horas y luego se calentó a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente se eliminó y compuesto se purificó a través de un tapón de sílice, eluyendo con acetato de etilo en *iso*-hexano 0-20% para dar un aceite negro. A esta *mezcla* en metanol (300 mL) se agregó carbonato de

potasio (51 g, 370,2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La suspensión se filtró y el material filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se redisolvió en acetato de etilo (370 mL). Se agregó sílice (73 g) y la suspensión se agitó durante 30 minutos, se filtró, y la almohadilla de filtrado se lavó con más acetato de etilo. El material filtrado se evaporó hasta secar. El residuo sólido oscuro se disolvió en acetato de etilo (200 mL), se agregó carbón y la suspensión se calentó bajo reflujo durante 1 hora. La suspensión se filtró a través de celite y el solvente se eliminó a presión reducida. El sólido oscuro se disolvió en diclorometano y se agregó *iso*-hexano y luego se evaporó el solvente (3 veces) para dar el compuesto del título (34,81 g, 92%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 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).

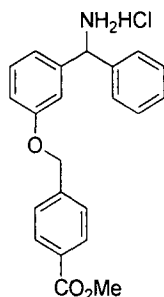
Paso 4; 4-(((3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)(fenil)metil)fenoxi)metil)benzoato de metilo



Una mezcla de **(3-hidroxifenil)(fenil)metilcarbamato de *tert*-butilo** (3,20 g, 10,7 mmol), 4-(bromometil)benzoato de metilo (2,70 g, 11,8 mmol) y carbonato de potasio (2,20 g, 16,1 mmol) en acetonitrilo (54 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se particionó entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se combinaron, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se recrystalizó desde acetato de etilo e *iso*-hexano para dar el compuesto del título (3,25 g, 68%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 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).

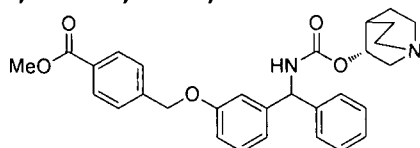
Paso 5; clorhidrato de 4-((3-(amino(fenil)metil)fenoxi)-metil)benzoato de metilo



A 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) se agregó cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 9,0 mL, 36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título (2,65 g, >95%).

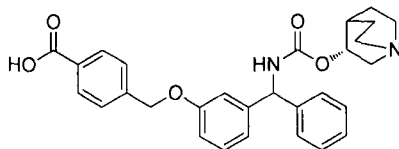
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 9,21 (s, 2 H); 8,03 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H); 7,64 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H); 7,59 (d, $J = 7,6$ Hz, 2 H); 7,49-7,34 (m, 5 H); 7,17 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H); 7,06 (dd, $J = 8,3, 2,4$ Hz, 1 H); 5,64 (s, 1 H); 5,28 (s, 2 H); 3,91 (s, 3 H).

Paso 6; 4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de metilo



El compuesto del título se preparó como en el **Ejemplo 1 Paso 5** con clorhidrato de 4-((3-(amino(fenil)metil)fenoxi)metil)benzoato de metilo en lugar de (3-(8-(1,3-dioxolan-2-il)octiloxi)fenil)(fenil)metanamina.

Paso 7; ácido 4-((3-(Fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)-metil)fenoxi)metil)benzoico

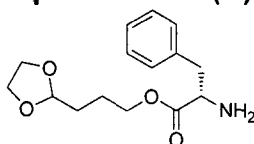


A una solución agitada de **4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de metilo** (2,27 g, 4,50 mmol) en THF (23 mL) se agregó una solución acuosa de hidróxido de litio (2,0 M, 9,0 mL, 18,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 6 por adición de ácido clorhídrico acuoso 4M.

La mezcla luego se extrajo con acetato de etilo metabólico 10% (x2) y los extractos orgánicos combinados se evaporaron a presión reducida. El residuo luego se disolvió en etanol y se evaporó nuevamente a presión reducida para dar el compuesto del título (1,85 g, 84%).

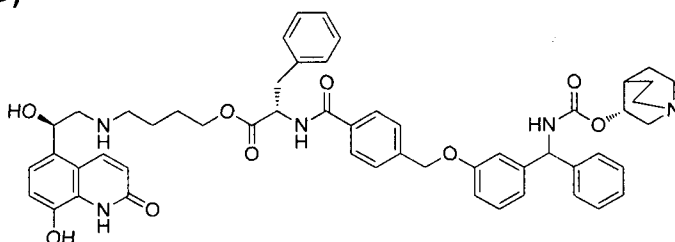
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,41 (d, J = 9,4 Hz, 1 H); 7,99 (d, J = 7,9 Hz, 2 H); 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,42-7,26 (m, 6 H); 7,09 (s, 1 H); 7,02-6,91 (m, 2 H); 5,87 (d, J = 9 Hz, 1 H); 5,21 (s, 2 H); 4,76 (s, 1 H); 3,98-2,72 (m, 6 H); 2,12-1,54 (m, 5 H).

Paso 8; 2-amino-3-fenilpropanoato de (S)-3-(1,3-dioxolan-2-il)propilo



El compuesto del título se preparó en dos pasos. Se hizo reaccionar Boc-Phe-OH con 2-(3-cloropropil)-1,3-dioxolano de acuerdo con el **Ejemplo 10 Paso 1** y el producto se hizo reaccionar con cloruro de hidrógeno en dioxano de acuerdo con el **Ejemplo 79 Paso 5**.

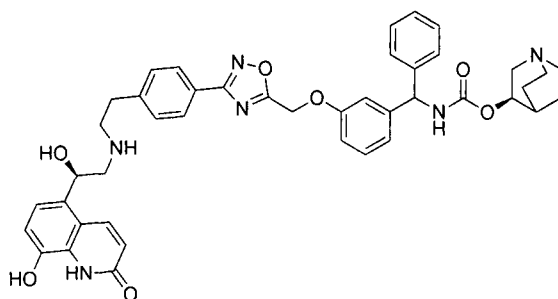
Paso 9; 3-fenil-2-(4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)-benzamido)propanoato de 2S)-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo (Compuesto 43C)



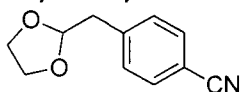
El compuesto del título se preparó en tres pasos. El producto del **Ejemplo 79 Paso 7** se acopló con el producto del **Ejemplo 79 Paso 8** usando el método descrito en el **Ejemplo 51 Paso 4**. El producto se usó en el método del **Ejemplo 1 Paso 6** seguido por el **Ejemplo 1 Paso 7**.

Ejemplo 80

((3-((3-(4-(2-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo (Compuesto 44C)



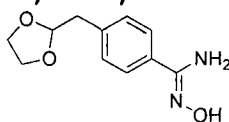
Paso 1; 4-((1,3-dioxolan-2-il)metil)benzonitrilo



A una solución agitada de 4-(2-hidroxietil)benzonitrilo (1,09 g, 7,41 mmol) en DCM (20 mL) se agregó periodinano Dess-Martin (3,77 g, 8,84 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó una mezcla 1:1 de carbonato ácido de sodio acuoso saturado y tiosulfato de sodio saturado y la mezcla bifásica se agitó durante 1 hora. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más DCM (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El material crudo se disolvió en tolueno (40 mL) y etilenglicol (2,29 g, 37,05 mmol) y se agregó ácido p-toluenosulfónico (0,14 g, 0,74 mmol). La mezcla se calentó bajo condiciones Dean Stark durante 2 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se particionó entre carbonato ácido de sodio acuoso saturado y acetato de etilo. La fase orgánica se retiró y la fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo (x3). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (1,40 g, 99%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,69-7,53 (m, 2 H); 7,48-7,34 (m, 2 H); 5,08 (t, $J = 4,5$ Hz, 1 H); 3,94-3,81 (m, 4 H); 3,03 (t, $J = 4,5$ Hz, 2 H).

Paso 2; 4-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-N'-hidroxibencimidamida

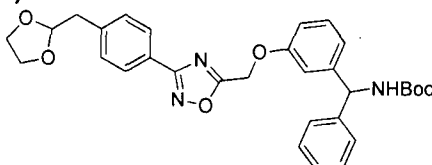


A una solución de 4-((1,3-dioxolan-2-il)metil)benzonitrilo (1,40 g, 7,41 mmol) en etanol (10 mL) se agregó hidroxilamina acuosa 50% (5 mL) y la mezcla resultante se calentó a 80°C durante 16 horas. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se particionó entre acetato de etilo y salmuera. La fase orgánica se retiró y la fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo (x2). Los

extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio acuoso y se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (1,21 g, 73%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,57 (s, 1 H); 7,62-7,49 (m, 2 H); 7,34-7,23 (m, 2 H); 5,76 (s, 2 H); 5,03-4,90 (m, 1 H); 3,95-3,66 (m, 4 H); 2,91 (dd, J = 16,6, 4,9 Hz, 2 H).

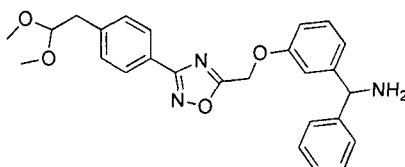
Paso 3, ((3-((3-(4-((1,3-dioxolan-2-il)metil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de *tert*-butilo



A una solución agitada de **4-((1,3-dioxolan-2-il)metil)-N'-hidroxibencimidamida** (0,747 g, 3,35 mmol) y **ácido 2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)(fenil)metil)fenoxi)acético** (**Ejemplo 59 Paso 2**, 1,0 g, 2,79 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se agregó clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,8 g, 4,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con piridina (1 mL) y se calentó a 150°C durante 30 minutos en un microondas. La reacción se diluyó con salmuera saturada y se extrajo con acetato de etilo (x3). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio y el solvente se evaporó a presión reducida. Este material se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional (1,01 g, 65%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,04-7,96 (m, 2 H); 7,45-7,37 (m, 2 H); 6,96-6,88 (m, 3 H); 5,88 (s, 1 H); 5,29 (s, 2 H); 5,19-5,07 (m, 2 H); 3,98-3,80 (m, 4 H); 3,03 (d, J = 4,6 Hz, 2 H); 1,44 (s, 9 H).

Paso 4; (3-((3-(4-(2,2-dimetoxietil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)fenil)(fenil)metanamina

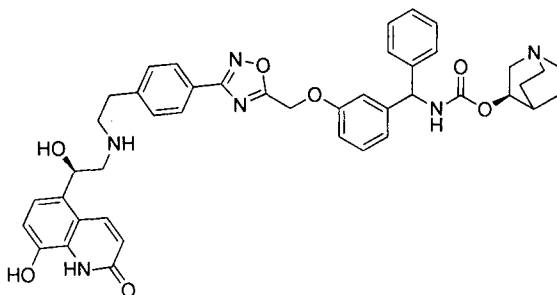


Se agregó cloruro de hidrógeno en dioxano (4,0 M, 5 mL, 24 mmol) a una solución de ((3-((3-(4-((1,3-dioxolan-2-il)metil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de *tert*-butilo (1,01 g, 1,85 mmol) en metanol

(5 mL) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se cargó en un cartucho SCX-2. El cartucho se eluyó con metanol (ocho volúmenes de columna) seguido por amoníaco/metanol. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,796 g, 96%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H); 7,42-7,15 (m, 8 H); 7,12-7,01 (m, 2 H); 6,88 (dd, $J = 8,2, 2,7$ Hz, 1 H); 5,34-5,27 (m, 2 H); 5,19 (s, 1 H); 4,60-4,54 (m, 1 H); 3,38-3,31 (m, 6 H); 2,98 (d, $J = 5,6$ Hz, 2 H).

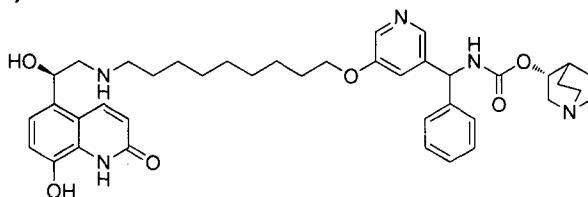
Paso 5; ((3-((3-(4-(2-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo (Compuesto 44C)



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 1 Pasos 5, 6 y 7**.

Ejemplo 81

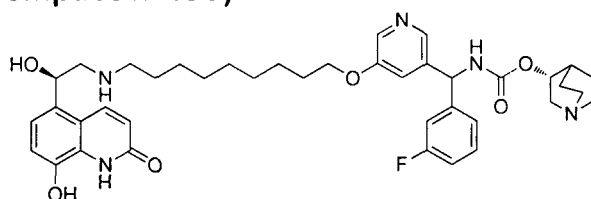
((5-((9-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)piridin-3-il)(fenil)metil)carbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo (Compuesto 45C)



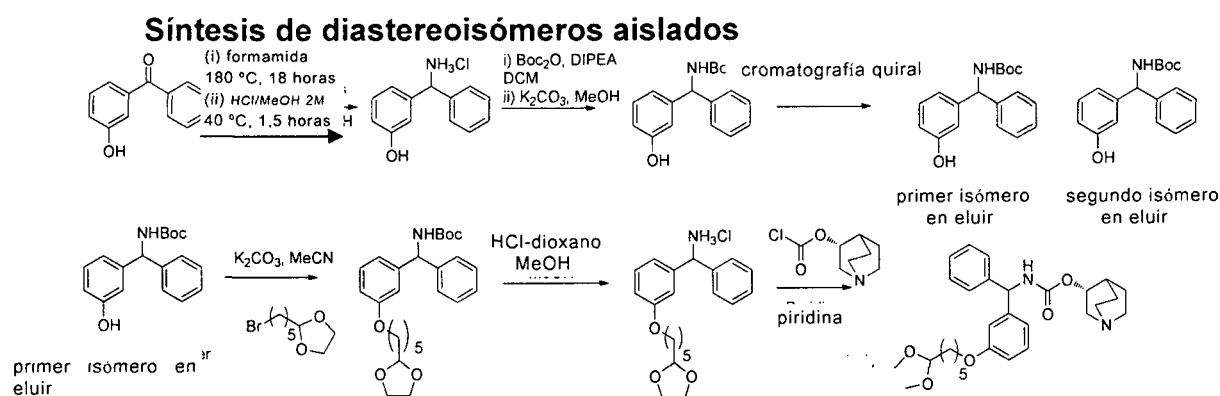
El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 10** con 5-hidroxicinotinaldehído en lugar de 3-hidroxibenzaldehído en el **Paso 1** y bromuro de fenilmagnesio en lugar de bromuro de 2-tienilmagnesio en el **Paso 2**.

Ejemplo 82

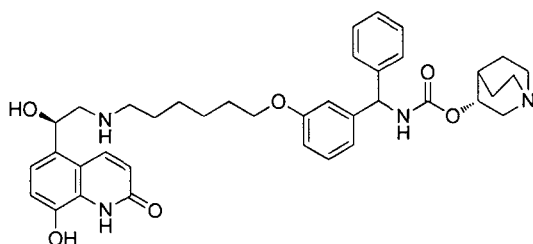
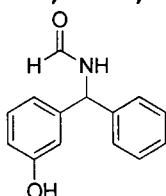
((3-fluorofenil)(5-((9-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)piridin-3-il)metil)carbamato de (*R*)-

quinuclidin-3-ilo (Compuesto 46C)

El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 10** con 5-hidroxinicotinaldehído en lugar de 3-hidroxibenzaldehído en el **Paso 1** y bromuro de 3-fluorofenilmagnesio en lugar de bromuro de 2-tienilmagnesio en el **Paso 2**.

**Ejemplo Quiral 1**

((3-((6-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)(fenil)-metil)carbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 41B)

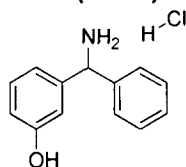
**Paso 1; *N*-((3-hidroxifenil)(fenil)metil)formamida**

Se calentó 3-hidroxibenzofenona (25 g, 126,1 mmol) en formamida (130 mL, 3,3 mmol) a 180°C durante 18 horas. La reacción se dejó enfriar levemente y luego se volcó sobre agua enfriada con hielo y se agitó durante 30 minutos, se

filtró y se lavó con agua. El sólido se agitó en agua (60 mL) y etanol (60 mL) y se calentó a 50 °C durante 1 hora, luego se dejó enfriar. El sólido se filtró y se lavó con agua para dar el compuesto del título (33,94 g, 118%).

^1H RMN (400 MHz, $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$): 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).

Paso 2; clorhidrato de 3-(amino(fenil)metil)fenol



Se enfrió metanol (125 mL) a 0°C y se agregó cloruro de acetilo (17,8 mL) por goteo para dar una solución 2M de cloruro de hidrógeno metanólico. Se agitó *N*-((3-hidroxifenil)(fenil)metil)formamida a 40°C durante 1,5 horas con cloruro de hidrógeno metanólico 2M. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se redisolvió en metanol y el solvente se eliminó bajo presión reducida. Este proceso se repitió tres veces para dar el compuesto del título (29,09 g, 97,9%)

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 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).

Paso 2a; Síntesis de mandelato de 3-(amino(fenil)metil)fenol enantioméricamente puro (enantiómero de elución rápida)

Se disolvió 3-(amino(fenil)metil)fenol (878 g, 4,4 mol) en 17,5 l de iPrOH y se calentó a reflujo. A la mezcla se agregó una solución de ácido R-mandélico (737 g, 4,8 mol) en 1760 ml de iPrOH. La mezcla se sometió a reflujo durante 1 h y luego se dejó enfriar a 10°C (durante la noche). El precipitado se filtró, se lavó con iPrOH frío y se secó en horno de vacío a 35°C. La sal recogida se sometió a reflujo en iPrOH 95% durante 1h, luego se enfrió lentamente a 70°C (comienzo de la cristalización) y se agitó a temperatura constante durante 5h. La mezcla se dejó enfriar a 10°C durante la noche. El sólido se filtró, se lavó con iPrOH frío y se secó en horno de vacío a 35°C.

Se realizaron los análisis quirales para la amina libre (la sal se trató con carbonato ácido de sodio, se extrajo con AcOEt y la capa orgánica se concentró).

Chiralpak IC, 4,6mmx250mm - (A) Etanol + 0,1% TEA (B) Hexano + 0,1%

TEA flujo: 1ml/min (10%A; 90%B)

ee >99% tiempo de retención 10,58 min

^1H RMN (600 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 4,65 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 6,70 (m, 1H, Ar), 6,82 (m, 1H, Ar), 6,86 (m, 1H, Ar), 7,12 (m, 1H, Ar), 7,18 (m, 1H, Ar), 7,23-7,29 (m, 3H, Ar), 7,33-7,38 (m, 4H, Ar), 7,42 (m, 2H, Ar).

Una muestra de amina se convirtió al clorhidrato correspondiente.

$$[\alpha]_D^{20} = -0,019^\circ \text{ (c=4,4, MeOH)}$$

Una muestra de amina se convirtió al derivado BOC correspondiente como se describe en el siguiente Paso 3 y se analizó por HPLC quiral que confirmó un tiempo de retención idéntico al enantiómero de elución rápida protegido con BOC.

Paso 2b; Síntesis de mandelato de 3-(amino(fenil)metil)fenol enantioméricamente puro (enantiómero de elución lenta)

El producto se preparó como se describe en el **Paso 2a** usando ácido S-mandélico.

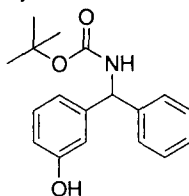
ee >99% tiempo de retención 16,37 min

Una muestra de amina se convirtió al clorhidrato correspondiente.

$$[\alpha]_D^{20} = +0,019^\circ \text{ (c=4,4, MeOH)}$$

Una muestra de amina se convirtió al derivado BOC correspondiente como se describe en el siguiente Paso 3 y se analizó por HPLC quiral que confirmó un tiempo de retención idéntico de enantiómero de elución lenta protegido con BOC.

Paso 3; (3-hidroxifenil)(fenil)metilcarbamatato de *tert*-butilo



Se enfrió clorhidrato de 3-(amino(fenil)metil)fenol (29,09 g, 123,4 mmol) en diclorometano (450 mL) a 0°C y se agregó diisopropiletilamina (65,9 mL, 370,2 mmol) y **dicarbonato de di-*tert*-butilo** (59,2 g, 271,5 mmol) lentamente. La reacción se agitó a 0°C durante 2 horas y luego se calentó a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente se eliminó y compuesto se purificó a través de un tapón de sílice, eluyendo con acetato de etilo en *iso*-hexano 0-20% para dar un aceite negro. A esta mezcla en metanol (300 mL) se agregó carbonato de

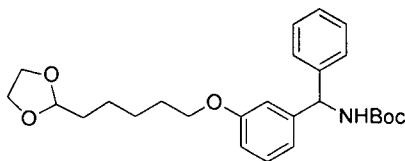
potasio (51 g, 370,2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La suspensión se filtró y el material filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se redisolvió en acetato de etilo (370 mL). Se agregó sílice (73 g) y la suspensión se agitó durante 30 minutos, se filtró, y la almohadilla de filtrado se lavó con más acetato de etilo. El material filtrado se evaporó hasta secar. El residuo sólido oscuro se disolvió en acetato de etilo (200 mL) se agregó carbón y la suspensión se calentó bajo reflujo durante 1 hora. La suspensión se filtró a través de celite y se eliminó el solvente. El sólido oscuro se disolvió en diclorometano y se agregó *iso*-hexano, luego se evaporó el solvente (3 veces) para dar el compuesto del título (34,81 g, 92%).

^1H RMN (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$): 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).

Paso 4; Resolución de la mezcla racémica en primer y segundo isómero en eluir

La mezcla racémica se purificó mediante SFC usando una columna CHIRALPAK[®] AD 20 μM 250 x 110 mm y *n*-heptano / 2-propanol / dietilamina (60 / 40 / 0,1) como eluyente con una velocidad de flujo de 570 ml / min a 25°C. A partir de 54,1 g de material crudo se separaron el primer enantiómero en eluir ($R_t = 4,5$ min, 26,7 g, >99,9% e.e.) y el segundo isómero en eluir ($R_t = 8,5$ -8,6 min, 23,9 g, 99,2 e.e.).

Paso 5; ((3-((5-(1,3-dioxolan-2-il)pentil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de *tert*-butilo

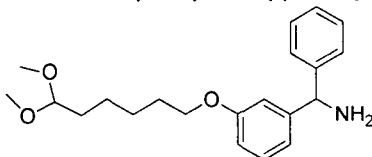


Se agregó carbonato de potasio (0,566 g, 4,10 mmol) a una solución de (3-hidroxifenil)(fenil)metilcarbamato de *tert*-butilo (derivado del primer isómero en eluir, 0,614 g, 2,05 mmol) en acetonitrilo (6 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se agregó 2-(5-bromopentil)-1,3-dioxolano (0,549 g, 2,46 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se diluyó con agua y DCM. La mezcla se pasó a través de una frita hidrofóbica y la fase orgánica se evaporó a

presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con *iso*-hexano 100% a acetato de etilo en *iso*-hexano 10% para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,503 g, 56%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,34-7,13 (m, 6 H); 6,81-6,76 (m, 3 H); 5,85 (s ancho, 1 H); 5,10 (s ancho, 1 H); 4,86 (t, $J = 4,8$ Hz, 1 H); 3,97-3,83 (m, 6 H); 1,78-1,66 (m, 4 H); 1,50-1,44 (m, 4 H), 1,30 (s, 9 H).

Paso 6; (3-((6,6-Dimetoxihexil)oxi)fenil)(fenil)metanamina



A una solución de ((3-((5-(1,3-dioxolan-2-il)pentil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de *tert*-butilo (0,483 g, 1,10 mmol) en metanol (4 mL) se agregó cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 4 mL, 16 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se cargó en un cartucho SCX-2. El cartucho se eluyó con metanol (ocho volúmenes de columna) seguido por amoníaco/metanol. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,322 g, 85%).

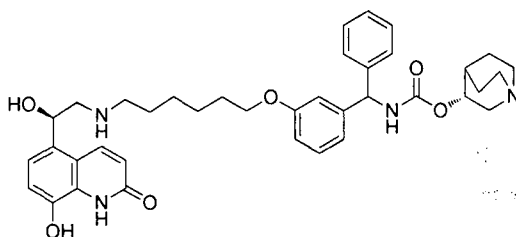
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,38-7,18 (m, 6 H); 6,94-6,92 (m, 2 H); 6,73-6,73 (m, 1 H); 5,17 (s, 1 H); 4,38 (t, $J = 5,6$ Hz, 1 H); 3,93 (t, $J = 6,4$ Hz, 2 H); 3,32 (s, 6 H); 1,80-1,73 (m, 4 H); 1,65-1,60 (m, 2 H); 1,49-1,40 (m, 4 H).

Paso 7; ((3-((6-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)(fenil)-metil)carbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 41B)

El compuesto del título se preparó usando los Pasos 5, 6 y 7 del Ejemplo 1.

Ejemplo Quiral 2

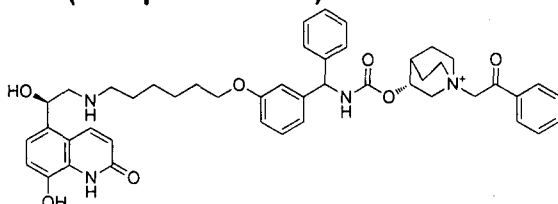
((3-((6-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)(fenil)-metil)carbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo (compuesto 42B)



El compuesto del título se preparó como en el **Ejemplo Quiral 1** con el segundo isómero en eluir del Paso 4 en el **Paso 5**.

Ejemplo Quiral 3

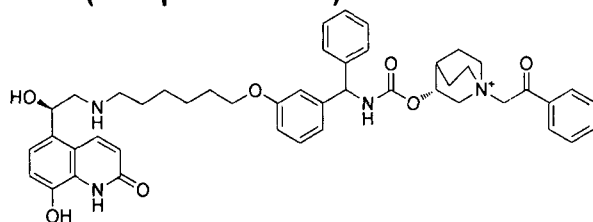
(3R)-3-((((3-((6-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)(fenil)metil)-carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io (compuesto 43B)



El compuesto del título se preparó como en el **Ejemplo 24** con el **Ejemplo Quiral 1** en lugar de **(3-(6-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)(fenil)metilcarbamoato de (R)-quinuclidin-3-ilo**.

Ejemplo Quiral 4

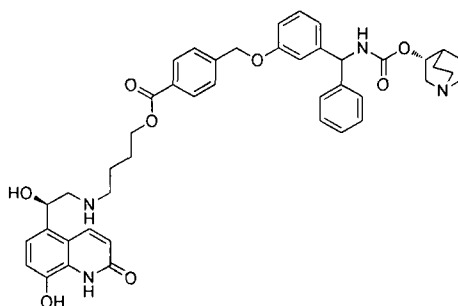
(3R)-3-((((3-((6-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)(fenil)metil)-carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io (compuesto 44B)



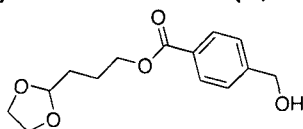
El compuesto del título se preparó como en el **Ejemplo 24** con el **Ejemplo Quiral 2** en lugar de **(3-(6-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)-(fenil)metilcarbamoato de (R)-quinuclidin-3-ilo**.

Ejemplo Quiral 5

4-((3-(fenil((((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)-amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo (compuesto 45B)



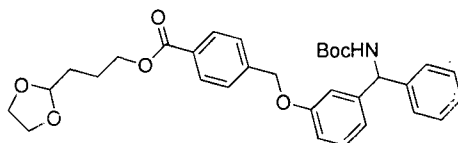
Paso 1; 4-(hidroximetil)benzoato de 3-(1,3-dioxolan-2-il)propilo



A una solución agitada de ácido 4-hidroximetilbenzoico (3,33 g, 21,9 mmol) en DMF (100 mL) se agregó carbonato de potasio (5,67 g, 41,04 mmol) seguido por 2-(3-bromopropil)-1,3-dioxolano (3,0 g, 19,9 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó en forma secuencial con agua y dos veces con salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y el material filtrado se evaporó a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con *iso*-hexano 100% a acetato de etilo en *iso*-hexano 100% para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (2,55 g, 48%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,06-7,98 (m, 2 H); 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 4,96-4,88 (m, 1 H); 4,77 (d, J = 4,0 Hz, 2 H); 4,36 (t, J = 6,4 Hz, 2 H); 4,02-3,94 (m, 2 H); 3,92-3,81 (m, 2 H); 1,96-1,80 (m, 4 H).

Paso 2; 4-(((3-(((tert-butoxicarbonil)amino)(fenil)metil)fenoxi)metil)benzoato de 3-(1,3-dioxolan-2-il)propilo

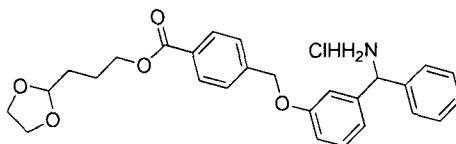


El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 22 Paso 2** con 4-(hidroximetil)benzoato de 3-(1,3-dioxolan-2-il)propilo y (3-hidroxifenil)(fenil)metilcarbamato de *tert*-butilo (primer isómero en eluir del **Ejemplo Quiral 1 Paso 4**) en lugar de (4-((1,3-dioxolan-2-il)metil)fenil)metanol y 3-hidroxibenzofenona respectivamente.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,04-8,02 (m, 2 H); 7,47-7,45 (m, 2 H); 7,33-

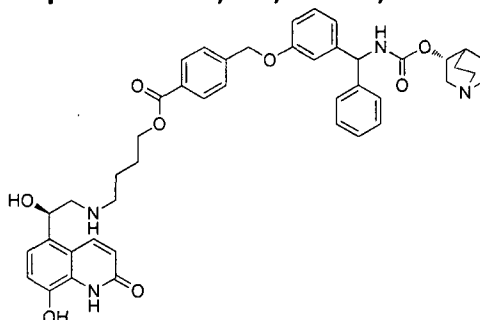
7,21 (m, 6 H); 6,88-6,84 (m, 3 H); 5,87 (s ancho, 1 H); 5,15 (s ancho, 1 H); 5,08 (s, 2 H); 4,95-4,93 (m, 1 H); 4,38-4,35 (m, 2 H); 4,10-3,97 (m, 2 H); 3,88-3,85 (m, 2 H); 1,94-1,90 (m, 2 H); 1,86-1,83 (m, 2 H), 1,30 (s, 9 H).

Paso 3; clorhidrato de 4-((3-(amino(fenil)metil)fenoxi)metil)benzoato de 3-(1,3-dioxolan-2-il)propilo



Se agregó cloruro de hidrógeno en dioxano (4,0 M, 6 mL, 24 mmol) a 4-((3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)(fenil)-metil)fenoxi)metil)benzoato de 3-(1,3-dioxolan-2-il)propilo (0,756 g, 1,38 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,750 g, 100%).

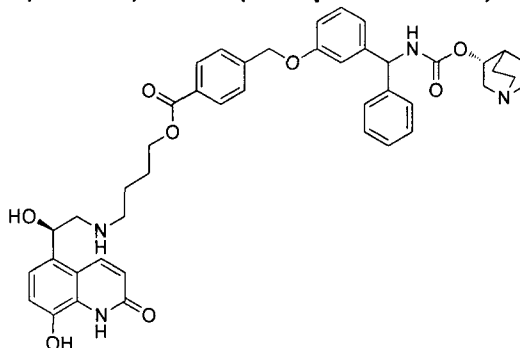
Paso 4; 4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo (compuesto 45B)



El compuesto del título se preparó usando los **Pasos 5, 6 y 7 del Ejemplo 1.**

Ejemplo Quiral 6

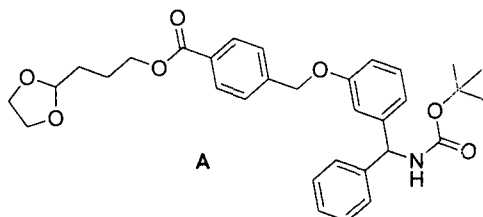
4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)-amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo (compuesto 46B)



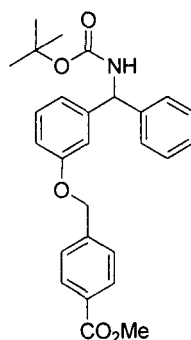
El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo Quiral 5**

con (3-hidroxifenil)(fenil)metilcarbamato de *tert*-butilo (segundo isómero en eluir del **Ejemplo Quiral 1 Paso 4**) en lugar de (3-hidroxifenil)(fenil)metilcarbamato de *tert*-butilo (primer isómero en eluir del **Ejemplo Quiral 1 Paso 4**) en el **Paso 2**.

Un método alternativo para preparar el intermediario clave **A** en el **Ejemplo Quiral 5** o el **Ejemplo Quiral 6** se detalla a continuación. El siguiente ejemplo describe el uso del segundo isómero en eluir derivado del **Ejemplo Quiral 1 Paso 4**.



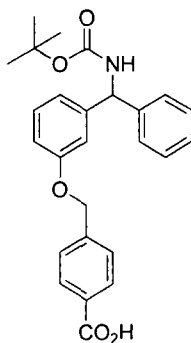
Paso 1; **4-((3-(((tert-butoxycarbonyl)amino)(fenil)metil)fenoxi)metil)benzoato de metilo**



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 106 Paso 4** con el segundo isómero en eluir del **Ejemplo Quiral 1 Paso 4** en lugar de (3-hidroxifenil)(fenil)metilcarbamato de *tert*-butilo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 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).

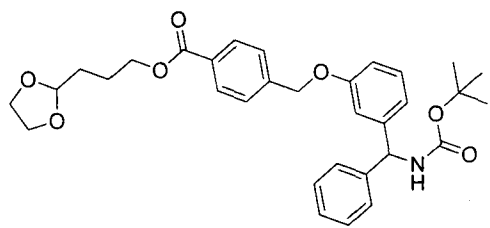
Paso 2; ácido 4-((3-(((tert-butoxycarbonyl)amino)(fenil)metil)fenoxi)metil)benzoico



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 81 Paso 7** con 4-(((3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)(fenil)metil)fenoxi)-metil)benzoato de metilo en lugar de 4-(((3-(fenil(((*R*)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de metilo.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7,94 (3 H, m), 7,54 (2 H, d, J = 7,97 Hz), 7,43 (1 H, d, J = 7,98 Hz), 7,37-7,15 (5 H, m), 7,02 (1 H, s), 6,96-6,84 (2 H, m), 5,79 (1 H, d, J = 9,68 Hz), 5,16 (2 H, s), 1,39 (9 H, s)

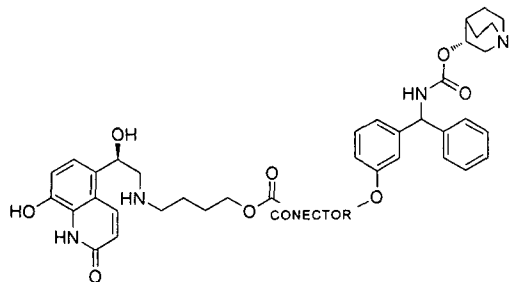
Paso 3; 4-(((3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)(fenil)metil)fenoxi)metil)benzoato de 3-(1,3-dioxolan-2-il)propilo



El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-(((3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)(fenil)metil)fenoxi)metil)benzoico y 2-(3-cloropropil)-1,3-dioxolano de acuerdo con el método del **Ejemplo Quiral 5 Paso 1**.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,04-8,02 (m, 2 H); 7,47-7,45 (m, 2 H); 7,33-7,21 (m, 6 H); 6,88-6,84 (m, 3 H); 5,87 (s ancho, 1 H); 5,15 (s ancho, 1 H); 5,08 (s, 2 H); 4,95-4,93 (m, 1 H); 4,38-4,35 (m, 2 H); 4,10-3,97 (m, 2 H); 3,88-3,85 (m, 2 H); 1,94-1,90 (m, 2 H); 1,86-1,83 (m, 2 H), 1,30 (s, 9 H).

Los siguientes compuestos se prepararon usando esta síntesis alternativa comenzando con el segundo isómero en eluir de (3-hidroxifenil)(fenil)metilcarbamato de *tert*-butilo usando el agente de alquilación apropiado en el **Paso 1**.

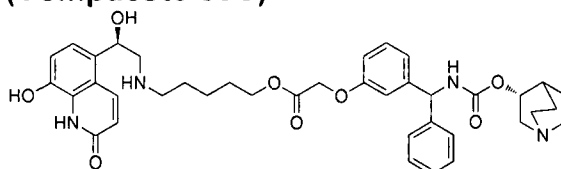


Compuesto	Conector	Agente de alquilación
-----------	----------	-----------------------

47C		
48C		
49C		
50C		
51C		
52C		

Ejemplo Quiral 7

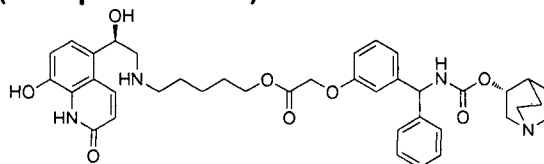
2-(3-(fenil(((*R*)-quinuclidin-3-iloxi)-carbonil)amino)metil)fenoxi)acetato
de 5-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentilo (Compuesto 53C)



El compuesto del título se preparó como se describe para el **Compuesto 9C** pero comenzando con el segundo isómero en eluir del **Ejemplo Quiral 1 Paso 4**.

Ejemplo Quiral 8

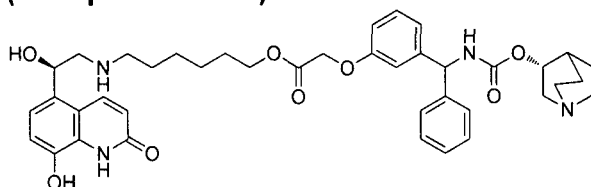
2-(3-(fenil(((*R*)-quinuclidin-3-iloxi)-carbonil)amino)metil)fenoxi)acetato
de 5-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentilo (Compuesto 54C)



El compuesto del título se preparó como se describe para el **Compuesto 9C** pero comenzando a partir del primer isómero en eluir del **Ejemplo Quiral 1 Paso 4**.

Ejemplo Quiral 9

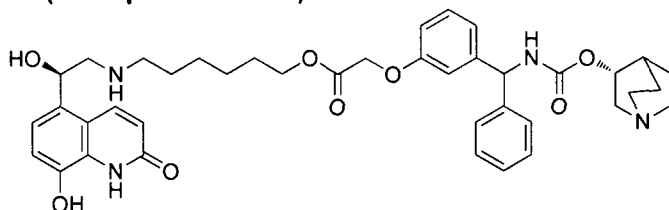
2-(3-(fenil(((*R*)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)-amino)metil)fenoxi)acetato
de 6-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexilo (Compuesto 55C)



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 59** pero comenzando con el segundo isómero en eluir del **Ejemplo Quiral 1 Paso 4**.

Ejemplo Quiral 10

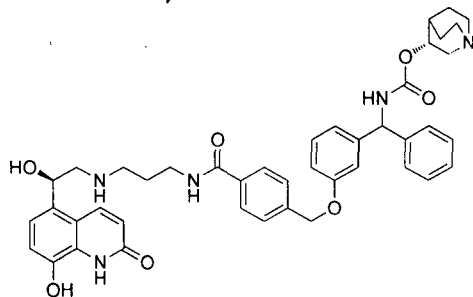
2-(3-(fenil(((*R*)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)-amino)metil)fenoxi)acetato
de 6-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexilo (Compuesto 56C)



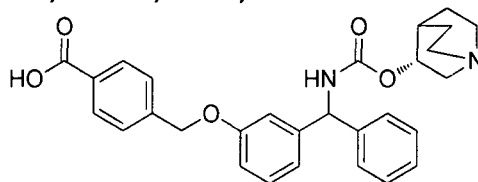
El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 59** pero comenzando a partir del primer isómero en eluir del **Ejemplo Quiral 1 Paso 4**.

Ejemplo Quiral 11

((3-((4-((3-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)propil)carbamoil)bencil)oxi)-fenil)(fenil)metil)carbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo (Compuesto 57C)



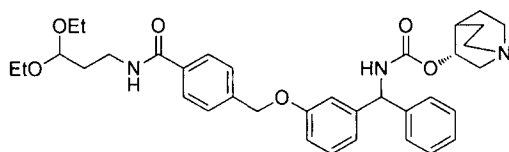
Paso 1; ácido 4-((3-(Fenil(((*R*)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoico



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 79**

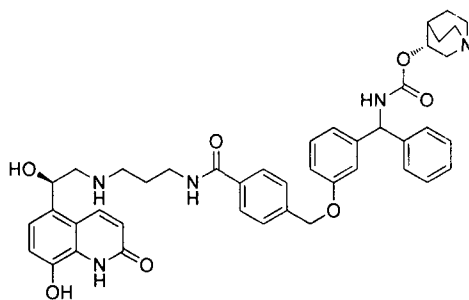
Pasos 4-7 con el segundo isómero en eluir del **Ejemplo Quiral 1 Paso 4** en lugar del (3-hidroxifenil)(fenil)metilcarbamato de *tert*-butilo racémico en el **Paso 4**.

Paso 2; ((3-((4-((3,3-dietoxipropil)carbamoil)bencil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo



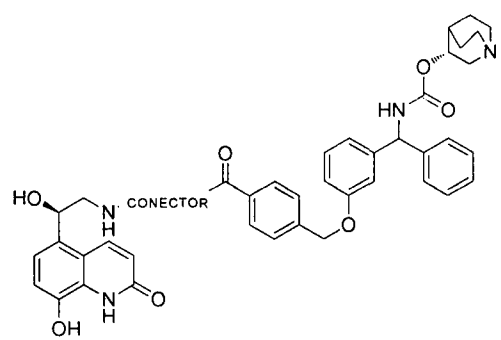
A una solución agitada de ácido 4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoico (0,300 g, 0,57 mmol) en DMF (2,5 mL) se agregó HATU (0,262 g, 0,69 mmol) y diisopropil'etilamina (0,250 mL, 1,43 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó 1-amino-3,3-dietoxipropano (0,139 mL, 0,86 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó en forma secuencial con carbonato ácido de sodio saturado y salmuera (x2). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con *iso*-hexano 100% a acetato de etilo en *iso*-hexano 100% para dar el compuesto del título (0,347 g, 99%), que se usó directamente en el siguiente paso.

Paso 3; ((3-((4-((3-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)propil)carbamoil)-bencil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 1 Paso 6 y Paso 7**.

Los siguientes compuestos se prepararon de la misma manera que el **Ejemplo Quiral 11** usando la amina apropiada en el **Paso 2**.



Compuesto Nro.	Conector	Amina
58C		
59C		
60C		
61C		
62C		
63C		
64C		
65C		
66C		

Las aminas para los **Compuestos 59C, 60C, 61C, 65C y 66C** se prepararon como se detalla a continuación (ejemplificado para la amina para el **Compuesto 60C**);

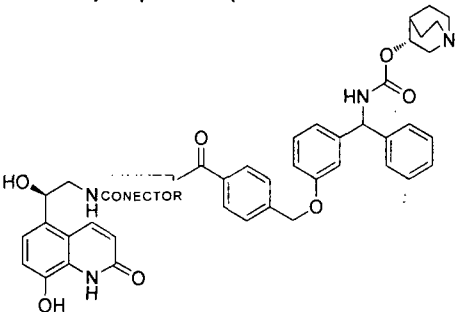
Se calentaron N-bencilmetilamina (1 equivalente), 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxalano (1,5 equivalentes) y carbonato de potasio (1,5 equivalentes) en acetonitrilo (0,4 M) a 80°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó en forma secuencial con agua y salmuera acuosa

saturada. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en un cartucho SCX-2. El material se sometió al procedimiento descrito en la síntesis de **(R)-5-(2-Amino-1-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona**.

La amina para el **Compuesto 62C** se preparó por alquilación de ácido *trans*-4-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)ciclohexancarboxílico con 2-(3-cloropropil)-1,3-dioxolano de acuerdo con el protocolo del **Ejemplo 54 Paso 1** seguido por la eliminación del grupo protector de acuerdo con el protocolo del **Ejemplo 81 Paso 5**.

La amina para el **Compuesto 63C** se preparó acoplando ácido (S)-3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-metoxi-4-oxobutanoico y 2,2-dimetoxi-N-metiletanamina de acuerdo con el protocolo del **Ejemplo Quiral 11 Paso 2** seguido por la eliminación del grupo protector de acuerdo con el protocolo del **Ejemplo 81 Paso 5**.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar al **Ejemplo Quiral 11** pero usando el alcohol apropiado (calentado a 60°C) en el **Paso 2**.



Compuesto Nro.	Conector	Alcohol
67C		
68C		
69C		
70C		

71C		
72C		
73C		
74C		

El alcohol requerido para preparar el **Compuesto 67C** se preparó como se describe en Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu, 101153000, 2 de abril de 2008.

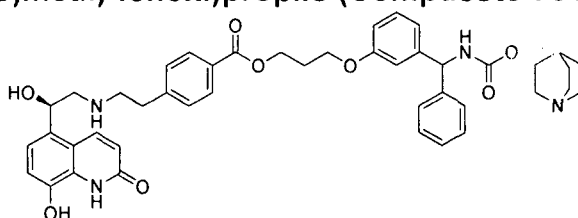
El alcohol requerido para preparar los **Compuestos 68C y 69C** se preparó a partir de la amina apropiada y ácido hidroxiaacético.

El alcohol requerido para preparar los **Compuestos 70C y 71C** se preparó a partir del alcohol apropiado y ácido hidroxiaacético.

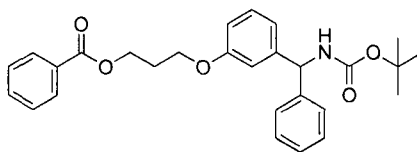
El alcohol requerido para preparar los **Compuestos 72C y 73C** se preparó a partir de etilenglicol y el bromuro apropiado.

Ejemplo Quiral 12

4-(2-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)benzoato de 3-(3-(Fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)-fenoxi)propilo (Compuesto 75C)



Paso 1; benzoato de 3-(3-(((tert-butoxicarbonil)amino)(fenil)metil)-fenoxi)propilo

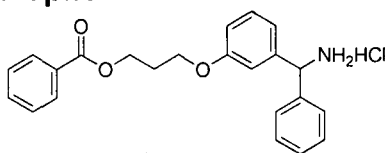


El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 22 Paso 3** con benzoato de 3-hidroxipropilo (preparado como se describe en Organic & Biomolecular Chemistry, 8(24), 5505-5510; 2010) y ((3-hidroxifenil)(fenil)metil)carbamato de *tert*-butilo (derivado del segundo isómero en eluir del **Ejemplo Quiral 1 Paso 4**) en lugar de (4-((1,3-dioxolan-2-

il)metil)fenil)metanol y 3-hidroxibenzofenona respectivamente.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,03 (d, $J = 7,7$ Hz, 2 H); 7,60-7,52 (m, 1 H); 7,48-7,40 (m, 2 H); 7,35-7,19 (m, 6 H); 6,85-6,76 (m, 3 H); 5,86 (s, 1 H); 5,13 (s, 1 H); 4,54-4,47 (m, 2 H); 4,16-4,05 (m, 2 H); 2,29-2,19 (m, 2 H); 1,43 (s, 9 H).

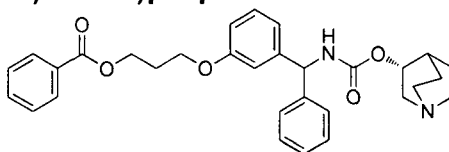
Paso 2; clorhidrato de benzoato de 3-(3-(amino(fenil)metil)fenoxi)propilo



Se agregó cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 3,30 mL, 13,2 mmol) a benzoato de 3-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)(fenil)metil)fenoxi)propilo (0,359 g, 0,78 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,271 g, 88%).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,95 (s, 3 H); 7,98 (d, $J = 7,7$ Hz, 2 H); 7,71-7,63 (m, 1 H); 7,52 (dd, $J = 15,3, 7,6$ Hz, 4 H); 7,46-7,29 (m, 4 H); 7,17 (s, 1 H); 7,05 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H); 6,96 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H); 5,60 (s, 1 H); 4,47-4,40 (m, 2 H); 4,18-4,11 (m, 2 H); 2,24-2,16 (m, 2 H).

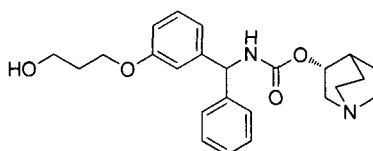
Paso 3; benzoato de 3-(3-(Fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)propilo



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 1 Paso 5** con clorhidrato de benzoato de 3-(3-(amino(fenil)metil)fenoxi)propilo en lugar de (3-(8-(1,3-dioxolan-2-il)octiloxi)fenil)(fenil)metanamina.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,05-8,00 (m, 2 H); 7,60-7,53 (m, 1 H); 7,48-7,40 (m, 2 H); 7,37-7,29 (m, 2 H); 7,28-7,18 (m, 4 H); 6,88-6,78 (m, 3 H); 5,91 (s, 1 H); 5,31 (s, 1 H); 4,72 (s, 1 H); 4,54-4,47 (m, 2 H); 4,16-4,06 (m, 2 H); 3,20 (s, 1 H); 2,93-2,63 (s, 4 H); 2,28-2,19 (m, 2 H); 2,03-1,48 (br, 6 H).

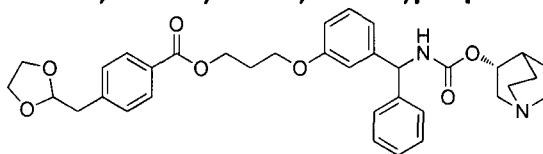
Paso 4; ((3-(3-hidroxipropoxi)fenil)-(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo



A una solución agitada de benzoato de 3-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)propilo (0,370 g, 0,72 mmol) en metanol (3,6 mL) se agregó una solución de hidróxido de litio monohidrato (0,060 g, 1,44 mmol) en agua (1,2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó más hidróxido de litio monohidrato (0,060 g, 1,44 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 16 horas. La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 3,5 horas y se dejó enfriar. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se particionó entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (x2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con carbonato de potasio acuoso al 10% (x2), salmuera saturada y se secó con sulfato de sodio anhidro. La mezcla se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,275 g, 93%).

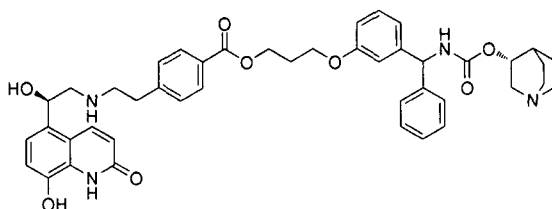
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,38-7,20 (m, 6 H); 6,83 (t, $J = 8,5$ Hz, 3 H); 5,91 (s, 1 H); 5,30 (s, 1 H); 4,72 (s, 1 H); 4,16-4,06 (m, 2 H); 3,83 (t, $J = 5,8$ Hz, 2 H); 3,19 (s, 1 H); 2,94-2,62 (m, 4 H); 2,04-1,96 (m, 2 H); 1,90-1,32 m, 7 H).

Paso 5; 4-((1,3-dioxolan-2-il)metil)benzoato de 3-(3-(Fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)-metil)fenoxi)propilo



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo Quiral 11 Paso 2** con ((3-(3-hidroxipropoxi)fenil)-(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo y ácido 4-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-benzoico en lugar de ácido 4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)-metil)fenoxi)metil)benzoico y 1-amino-3,3-dietoxipropano respectivamente.

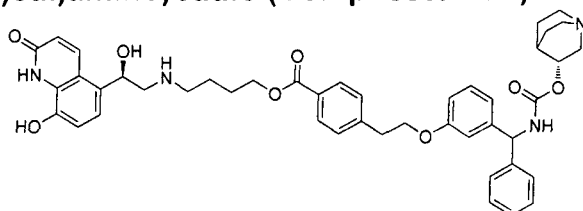
Paso 6; 4-(2-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)benzoato de 3-(3-(Fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)-metil)fenoxi)propilo (Compuesto 75C)



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 1 Pasos 6 y 7**.

Ejemplo Quiral 13

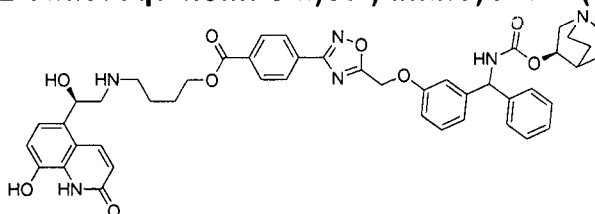
4-(2-(3-(fenil(((*R*)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)-amino)metil)fenoxi)etil)benzoato de 4-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo (Compuesto 76C)



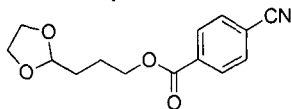
El compuesto del título se preparó como en el **Ejemplo Quiral 5** con ácido 4-(2-hidroxi)etil)benzoico en lugar de ácido 4-hidroximetilbenzoico y usando (3-hidroxifenil)(fenil)metilcarbamato de *tert*-butilo (segundo isómero en eluir del **Ejemplo Quiral 1 Paso 4**) en el **Paso 1**.

Ejemplo Quiral 14

4-(5-((3-(fenil(((*R*)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)-amino)metil)fenoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de 4-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo (Compuesto 77C)



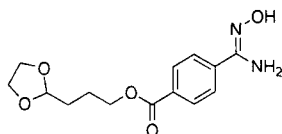
Paso 1; 4-cianobenzoato de 3-(1,3-dioxolan-2-il)propilo



El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo Quiral 4 Paso 1** con ácido 4-cianobenzoico en lugar de ácido 4-hidroximetilbenzoico.

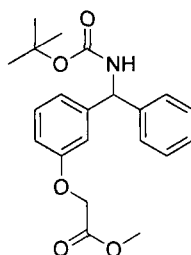
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,16-8,12 (m, 2 H); 7,77-7,73 (m, 2 H); 4,97-4,89 (m, 1 H); 4,44-4,36 (m, 2 H); 4,04-3,83 (m, 4 H); 1,97-1,88 (m, 2 H); 1,86-1,79 (m, 2 H).

Paso 2; 4-(N'-hidroxicarbamimidoil)benzoato de 3-(1,3-dioxolan-2-il)propilo



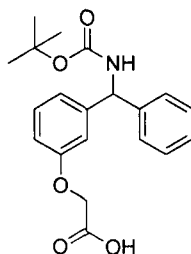
A una solución de 4-cianobenzoato de 3-(1,3-dioxolan-2-il)propilo (1,00 g, 4,38 mmol) en etanol (5 mL) se agregó hidroxilamina (solución acuosa 50%, 5 mL) y la mezcla se calentó a 80°C durante 4 horas. La reacción se diluyó con salmuera saturada y se extrajo con acetato de etilo (x3). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio y el solvente se evaporó a presión reducida. Este material se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 3; 2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)-(fenil)metil)fenoxi)acetato de metilo



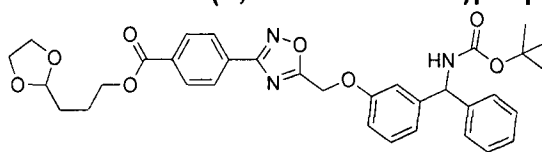
El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 79 Paso 4** con el segundo isómero en eluir del **Ejemplo Quiral 1 Paso 4** en lugar de (3-hidroxifenil)(fenil)metilcarbamato de *tert*-butilo.

Paso 4; ácido 2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)-(fenil)metil)fenoxi)acético



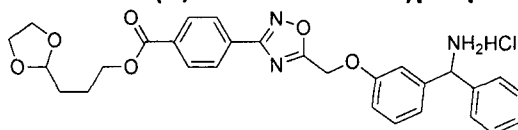
El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo 79 Paso 7** con 2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)-(fenil)metil)fenoxi)-acetato de metilo en lugar de 4-((3-(fenil(((*R*)-quinuclidin-3-ilo)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de metilo.

Paso 5; 4-(5-((3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)-(fenil)metil)fenoxi)metil)-

1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de 3-(1,3-dioxolan-2-il)propilo

A una solución de ácido 2-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)(fenil)-metil)fenoxi)acético (0,087 g, 0,34 mmol) y 4-(*N'*-hidroxycarbamimidóil)benzoato de 3-(1,3-dioxolan-2-il)propilo (0,10 g, 0,28 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se agregó clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (0,087 g, 0,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con piridina y se calentó a 150°C durante 30 minutos en un microondas. La reacción se diluyó con salmuera saturada y se extrajo con acetato de etilo (x3). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio y el solvente se evaporó a presión reducida. Este material se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional (0,142 g, 87%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,16 (s, 4H); 7,40-7,33 (m, 6 H); 7,00-6,88 (m, 3 H); 5,35-5,26 (m, 2 H); 4,97-4,92 (m, 1 H); 4,45-4,35 (m, 2 H); 4,04-3,93 (m, 2 H); 3,93-3,83 (m, 2 H); 2,01-1,81 (m, 4 H); 1,43 (s, 9 H).

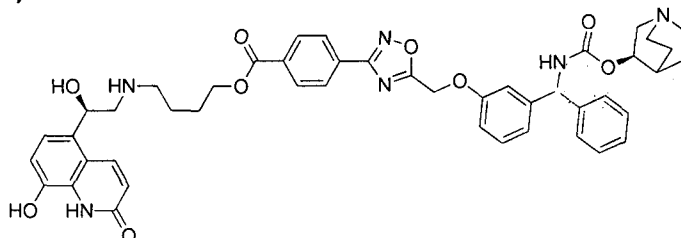
Paso 6; 4-(5-((3-(amino(fenil)metil)fenoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)clorhidrato de benzoato de 3-(1,3-dioxolan-2-il)propilo

Se agregó cloruro de hidrógeno en dioxano (4,0 M, 5 mL, 24 mmol) a 4-(5-(((3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)(fenil)-metil)fenoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de 3-(1,3-dioxolan-2-il)propilo (0,237 g, 0,41 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,212 g, 100%).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,05 (s, 3 H); 8,18-8,07 (m, 4 H); 7,50 (d, J = 7,6 Hz, 2 H); 7,42-7,30 (m, 5 H); 7,15 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,10 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1 H); 5,71-5,53 (m, 3 H); 4,86-4,81 (m, 1 H); 4,35-4,27 (m, 2 H); 3,91-3,81 (m, 2 H); 3,79-3,73 (m, 2 H); 1,86-1,68 (m, 4 H).

Paso 7; 4-(5-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoato de 4-

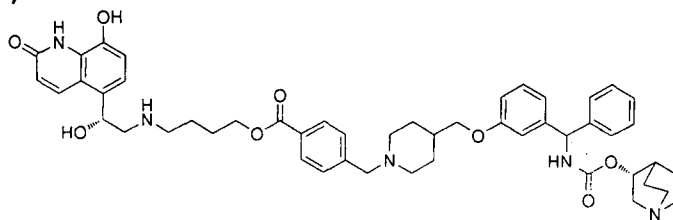
(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo
(Compuesto 77C)



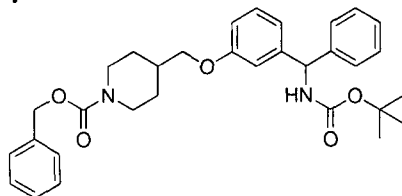
El compuesto del título se preparó usando los **Pasos 5, 6 y 7 del Ejemplo 1.**

Ejemplo Quiral 15

**4-((4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)-
 carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)metil)benzoato de 4-(((R)-2-
 hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo**
(Compuesto 78C)



**Paso 1; 4-((3-(((tert-butoxicarbonil)amino)-
 (fenil)metil)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo**

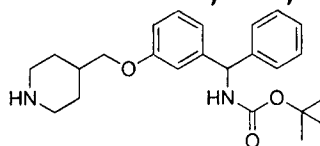


A una solución agitada de (3-hidroxifenil)(fenil)metilcarbamato de *tert*-butilo (el segundo isómero en eluir del **Ejemplo Quiral 1 Paso 4**, 1,00 g, 3,34 mmol) en DMF (15 mL) se agregó carbonato de potasio (0,554 g, 4,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos y se agregó 4-((tosiloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (preparado de acuerdo con Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 20(1), 380-382; 2010, 1,48 g, 3,67 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 2 días y luego a 80°C durante 5 días. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera saturada (x2). La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con *iso*-hexano 100% a

acetato de etilo en *iso*-hexano 50% para dar el compuesto del título (1,12 g, 63%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,40-7,18 (m, 11 H); 6,82 (d, J = 7,7 Hz, 1 H); 6,79-6,73 (m, 2 H); 5,86 (s, 1 H); 5,13 (s, 3 H); 4,23 (s, 2 H); 3,76 (d, J = 6,3 Hz, 2 H); 2,81 (m, 2 H); 1,99-1,89 (m, 1 H); 1,82 (d, J = 13,1 Hz, 2 H); 1,44 (s, 9 H); 1,33-1,22 (m, 2 H).

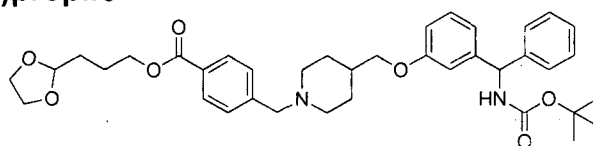
Paso 2; (fenil(3-(piperidin-4-ilmetoxi)fenil)metil)carbamato de *tert*-butilo



A una solución agitada de 4-((3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)(fenil)metil)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (1,12 g, 2,11 mmol) en etanol (10 mL) se agregó paladio sobre carbono 10% (0,22 g) y 1-metil-1,4-ciclohexadieno (1,18 mL, 10,55 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 7 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y la almohadilla de filtrado se lavó con más etanol. El material filtrado se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,716 g, 85%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,38-7,17 (m, 6 H); 6,82-6,73 (m, 3 H); 5,86 (s, 1 H); 5,15 (s, 1 H); 3,78-3,68 (m, 2 H); 3,13 (d, J = 12,3 Hz, 2 H); 2,65 (td, J = 12,1, 2,5 Hz, 2 H); 1,96-1,78 (m, 5 H); 1,33-1,18 (m, 9 H) (no exchangeable observed)

Paso 3; 4-((4-((3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)(fenil)metil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)metil)benzoato de 3-(1,3-dioxolan-2-il)propilo

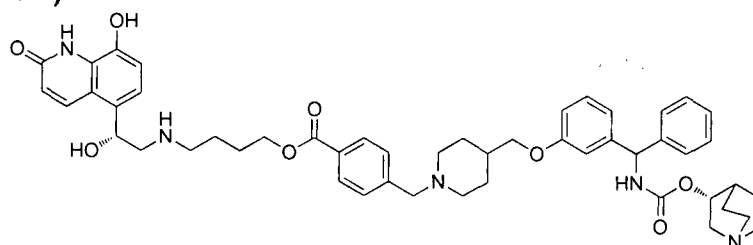


A una solución agitada de (fenil(3-(piperidin-4-ilmetoxi)fenil)metil)carbamato de *tert*-butilo (0,335 g, 0,84 mmol) y 4-formilbenzoato de 3-(1,3-dioxolan-2-il)propilo (0,706 g, 2,67 mmol) en DCM (5 mL) se agregó triacetoxiborhidruro de sodio (0,213 g, 1,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua, carbonato ácido de sodio acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión

reducida. El residuo se trituró con *iso*-hexano/éter dietílico (3:1) para dar el compuesto del título (0,286 g, 0,44 mmol).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,98 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H); 7,39 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H); 7,35-7,16 (m, 6 H); 6,83-6,73 (m, 3 H); 5,86 (s, 1 H); 5,13 (s, 1 H); 4,96-4,91 (m, 1 H); 4,40-4,32 (m, 2 H); 4,00-3,95 (m, 2 H); 3,90-3,84 (m, 2 H); 3,76 (d, $J = 5,8$ Hz, 2 H); 3,55 (s, 2 H); 2,89 (d, $J = 11,1$ Hz, 2 H); 2,05-1,97 (m, 2 H); 1,97-1,77 (m, 7 H); 1,63-1,19 (m, 11 H).

Paso 4; **4-((4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)metil)benzoato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo (Compuesto 78C)**

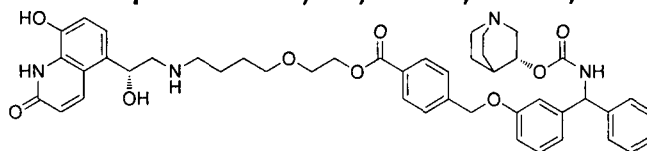


El compuesto del título se preparó como se describe en el **Ejemplo Quiral 5 Pasos 3 y 4**.

Los siguientes compuestos se prepararon como se describe precedentemente usando el primer isómero en eluir de (3-hidroxifenil)(fenil)metilcarbamato de *tert*-butilo (**Ejemplo Quiral 1 Paso 4**).

Ejemplo Quiral 16

4-((3-(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)butoxi)etilo (Compuesto 79C)

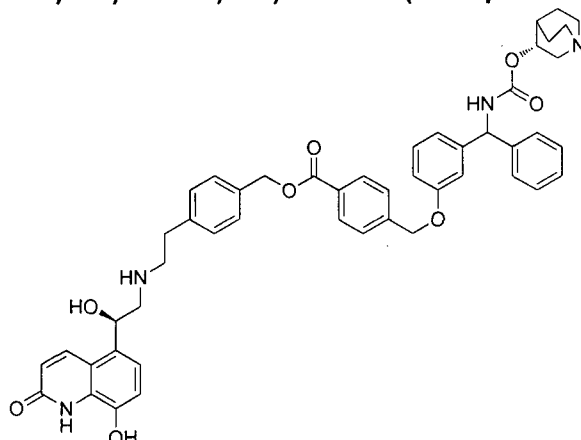


El compuesto del título se preparó como se describe para el **Compuesto 73C** usando el primer isómero en eluir de (3-hidroxifenil)(fenil)metilcarbamato de *tert*-butilo.

Ejemplo Quiral 17

4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)-

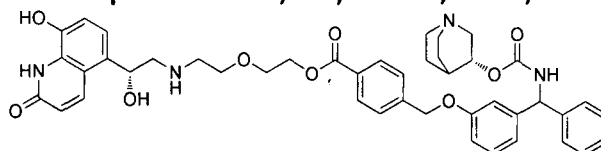
amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(2-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)bencilo (Compuesto 80C)



El compuesto del título se preparó como se describe para el **Compuesto 8C** usando el primer isómero en eluir de (3-hidroxifenil)-(fenil)metilcarbamato de *tert*-butilo.

Ejemplo Quiral 18

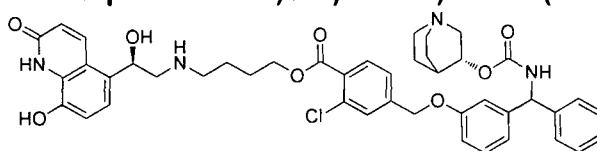
4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 2-(2-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etoxi)etilo (Compuesto 81C)



El compuesto del título se preparó como se describe para el **Compuesto 72C** usando el primer isómero en eluir de (3-hidroxifenil)-(fenil)metilcarbamato de *tert*-butilo.

Ejemplo Quiral 19

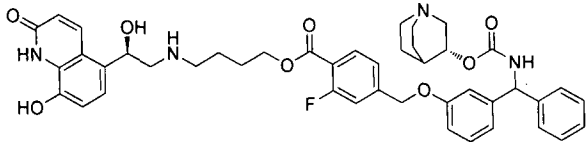
2-cloro-4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo (Compuesto 82C)



El compuesto del título se preparó como se describe para el **Compuesto 47C** usando el primer isómero en eluir de (3-hidroxifenil)-(fenil)metilcarbamato de *tert*-butilo.

Ejemplo Quiral 20

2-fluoro-4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo (Compuesto 83C)



El compuesto del título se preparó como se describe para el **Compuesto 48C** usando el primer isómero en eluir de (3-hidroxifenil)(fenil)metilcarbamato de *tert*-butilo.

Comp.	método LCMS / HPLC	datos de RMN a 400 MHz	Sal
1	B	(CD ₃ OD): δ 8,54 (s, 2 H); 8,37 (d, J = 9,88 Hz, 1 H); 7,36-7,18 (m, 7 H); 7,02 (d, J = 8,16 Hz, 1 H); 6,83-6,77 (m, 2 H); 6,68 (d, J = 9,88 Hz, 1 H); 5,86 (s, 1 H); 5,37 (dd, J = 7,81, 5,61 Hz, 1 H); 3,93 (t, J = 6,36 Hz, 2 H); 3,43 (d, J = 11,82 Hz, 1 H); 3,23-3,04 (m, 3 H); 3,06-2,93 (m, 7 H); 2,19 (s, 1 H); 2,09 (s, 1 H); 1,88 (s, 1 H); 1,78-1,66 (m, 8 H); 1,46 (s, 3 H); 1,38 (s, 9 H)	diformiato
2	B	(CD ₃ OD): δ 8,56 (s, 2 H); 8,45-8,36 (m, 1 H); 7,38-7,20 (m, 7 H); 7,05 (d, J = 8,16 Hz, 1 H); 6,89-6,78 (m, 3 H); 6,70 (d, J = 9,84 Hz, 1 H); 5,88 (s, 1 H); 5,45-5,36 (m, 1 H); 4,90 (m, 1H, oscurecido por solvente); 3,95 (t, J = 6,34 Hz, 2 H); 3,59 (m, 1 H), 3,3-2,99 (m, 9 H), 2,30 (s, 1 H); 2,16	diformiato

		(s, 1 H); 2,03-1,69 (m, 7 H); 1,58-1,39 (m, 8 H)	
3	B	(CD ₃ OD): δ 8,56 (s, 2 H); 8,40 (d, 1 H); 7,37-7,20 (m, 7 H); 7,04 (d, J = 8,16 Hz, 1 H); 6,89-6,78 (m, 3 H); 6,72 (d, 1 H); 5,88 (s, 1 H); 5,39 (t, J = 6,73 Hz, 1 H); 4,90 (m, 1H, oscurecido por solvente); 3,96 (t, J = 6,30 Hz, 2 H); 3,51 (m, 1 H); 3,22-2,98 (m, 9 H); 2,25 (s, 1 H); 2,13 (s, 1 H); 1,99-1,64 (m, 7 H); 1,59-1,41 (m, 6 H)	diformiato
4	B	(CD ₃ OD): δ 8,54 (s, 2H), 8,40 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,36-7,23 (m, 7H), 7,05 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,88-6,82 (m, 3H), 6,76 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,88 (s ancho, 1H), 5,41-5,38 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 3,99-3,96 (m, 2H), 3,58 (m, 1H), 3,27-3,06 (m, 9H), 2,29 (s ancho, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,98-1,73 (m, 6H), 1,60-1,45 (m, 5H)	diformiato
5	B	(DMSO-d ₆): δ 8,32 (s, 2H), 8,27-8,25 (m, 1H), 8,21 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,33-7,29 (m, 4H), 7,24-7,20 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98-6,90 (m, 3H), 6,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 10 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,24-5,21 (m, 1H), 4,59 (s ancho, 1H), 3,94-3,91 (m, 2H), 3,13 (m, 1H), 2,91-2,33 (m, 8H), 1,93-1,39 (m, 12H)	diformiato
6	B	(CD ₃ OD): δ 8,53 (s, 1 H), 8,38 (d, J = 9,87 Hz, 1 H), 7,45-7,21 (m, 12 H), 7,05 (d, J = 8,17 Hz, 1 H), 6,81 (s, 3 H), 6,70 (d, J = 9,84 Hz, 1 H), 5,86 (s, 1 H), 5,40 (t, J = 6,76 Hz, 1 H), 4,72 (s, 1 H), 3,95 (s, 2 H), 3,78 (s, 1 H), 3,26-3,20 (m, 2 H), 3,07 (t, J = 7,98 Hz, 2 H), 2,94 (s, 1 H), 2,60 (s, 2 H), 1,99 (s, 4 H), 1,84-1,71 (m, 6 H), 1,54-1,30 (s, 10 H).	formiato

7	B	(DMSO-d ₆): δ 8,32 (s, 1 H); 8,20 (t, J = 9,75 Hz, 2 H); 7,35-7,26 (m, 4 H); 7,25-7,16 (m, 2 H); 7,11 (d, J = 8,17 Hz, 1 H); 6,96 (d, J = 8,14 Hz, 1 H); 6,93-6,85 (m, 2 H); 6,77 (dd, J = 8,21, 2,42 Hz, 1 H); 6,53 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,81 (d, J = 9,40 Hz, 1 H); 5,21 (dd, J = 8,51, 4,13 Hz, 1 H); 4,51 (m, 1 H); 3,91 (t, J = 6,48 Hz, 2 H); 2,94-2,85 (m, 2 H); 2,79-2,72 (m, 2 H); 2,61 (s, 2 H); 2,24-1,97 (m, 5 H); 1,81 (s, 2 H); 1,72-1,62 (m, 2 H); 1,61-1,45 (m, 4 H); 1,44-1,14 (m, 10H)	formiato
8	A	(DMSO-d ₆): δ 8,35 (s, 1 H); 8,19 (d, J = 9,86 Hz, 2 H); 7,37-7,15 (m, 10 H); 7,10 (d, J = 8,15 Hz, 1 H); 6,96 (d, J = 8,13 Hz, 1 H); 6,92-6,83 (m, 2 H); 6,77 (dd, J = 8,20, 2,50 Hz, 1 H); 6,52 (d, J = 9,84 Hz, 1 H); 5,79 (d, J = 9,39 Hz, 1 H); 5,18 (m, 1 H); 4,81 (m, 1 H); 3,91 (t, J = 6,50 Hz, 2 H); 3,54 (s, 2 H); 3,15 (d, J = 5,01 Hz, 2 H); 2,84 (m, 1 H); 2,73-2,65 (m, 1 H); 1,95 (s, 2 H); 1,79 (s, 2 H); 1,71-1,52 (m, 7 H); 1,49-1,21 (m, 13 H).	formiato
9	B	(CD ₃ OD): δ 8,55 (s, 2 H); 8,36 (d, J = 9,84 Hz, 1 H); 7,34-7,21 (m, 6 H); 7,14 (s, 3 H); 7,01 (d, J = 8,24 Hz, 1 H); 6,85 (d, J = 8,24 Hz, 2 H); 6,67 (d, J = 9,82 Hz, 1 H); 5,84 (s, 1 H); 5,39-5,32 (m, 1 H); 3,93 (t, J = 3,20 Hz, 2 H); 3,46-3,29 (m, 1 H); 3,19-3,14 (m, 2 H); 3,11-2,87 (m, 8 H); 2,17 (s, 1 H); 2,07 (s, 1 H); 1,86 (s, 1 H); 1,77-1,66 (m, 7 H); 1,47 (s, 3 H); 1,38 (s, 9 H).	formiato
10	A	(CD ₃ OD): δ 8,39 (d, J = 9,83 Hz, 1 H); 7,34-	ninguna

		7,17 (m, 3 H); 6,97-6,92 (m, 4 H); 6,90-6,80 (m, 2 H); 6,65 (d, J = 9,79 Hz, 1 H); 6,07 (s, 1 H); 5,25 (dd, J = 9,11, 3,86 Hz, 1 H); 4,74 (d, J = 7,36 Hz, 1 H); 3,97 (t, J = 6,39 Hz, 2 H); 3,28-3,14 (m, 1 H); 3,03-2,63 (m, 9 H); 2,12-1,88 (m, 2 H); 1,84-1,70 (m, 3 H); 1,67-1,4 (m, 14 H)	
11	B	(DMSO-d ₆): δ 8,34 (s, 1 H); 8,28 (d, J = 9,65 Hz, 1 H); 8,18 (d, J = 9,93 Hz, 1 H); 7,62 (t, J = 8,73 Hz, 4 H); 7,49-7,39 (m, 4 H); 7,35 (t, J = 7,35 Hz, 1 H); 7,23 (t, J = 7,90 Hz, 1 H); 7,10 (d, J = 8,16 Hz, 1 H); 6,95 (d, J = 8,34 Hz, 3 H); 6,79 (d, J = 8,37 Hz, 1 H); 6,52 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,86 (d, J = 9,33 Hz, 1 H); 5,17 (t, J = 6,14 Hz, 1 H); 4,59 (s, 1 H); 3,93 (t, J = 6,49 Hz, 2 H); 3,16-3,05 (m, 1 H); 2,86-2,81 (m, 2 H); 2,81-2,37 (m, 6 H); 1,92 (s, 1 H); 1,81 (s, 1 H); 1,74-1,11 (m, 18 H)	formiato
12	A	(DMSO-d ₆): δ 8,35 (s, 2 H); 8,19 (d, J = 9,93 Hz, 1 H); 7,89-7,83 (m, 4 H); 7,54-7,45 (m, 3 H); 7,22 (t, J = 7,90 Hz, 1 H); 7,11 (d, J = 8,18 Hz, 1 H); 6,97 (d, J = 8,27 Hz, 3 H); 6,79 (d, J = 8,34 Hz, 1 H); 6,53 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,98 (s, 1 H); 5,22 (dd, J = 8,73, 4,00 Hz, 1 H); 4,61 (s, 1 H); 3,91 (t, J = 6,46 Hz, 2 H); 3,12 (m, 1 H); 2,94-2,81 (m, 2 H); 2,81-2,54 (m, 4 H); 1,93 (s, 1 H); 1,81 (s, 1 H); 1,73-1,1 (m, 20 H)	formiato
13	A	(DMSO-d ₆): δ 8,29 (d, J = 9,64 Hz, 1 H); 8,17 (d, J = 9,92 Hz, 1 H); 7,72-7,59 (m, 3 H); 7,52 (dd, J = 7,65, 1,84 Hz, 1 H); 7,48-	ninguna

		7,31 (m, 5 H); 7,21 (t, J = 7,87 Hz, 1 H); 7,07 (d, J = 8,15 Hz, 1 H); 6,99-6,88 (m, 3 H); 6,77 (d, J = 8,21 Hz, 1 H); 6,50 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,89 (d, J = 9,31 Hz, 1 H); 5,03 (dd, J = 7,83, 4,59 Hz, 1 H); 4,57 (s, 1 H); 3,92 (t, J = 6,46 Hz, 2 H); 3,08 (s, 1 H); 2,78-2,54 (m, 6 H); 1,90 (s, 1 H); 1,80 (s, 1 H); 1,72-1,61 (m, 2 H); 1,57 (s, 1 H); 1,51-1,19 (m, 17 H)	
14	A	(DMSO-d ₆): δ 8,51-8,48 (m, 1 H); 8,32 (s, 2 H); 8,19 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 8,10 (d, J = 9,1 Hz, 1 H); 7,80-7,73 (m, 1 H); 7,47 (d, J = 7,9 Hz, 1 H); 7,29-7,23 (m, 1 H); 7,19 (t, J = 7,9 Hz, 1 H); 7,10 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 6,99-6,87 (m, 3 H); 6,78 (d, J = 8,4 Hz, 1 H); 6,52 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,85 (d, J = 9,1 Hz, 1 H); 5,17 (t, J = 6,1 Hz, 1 H); 4,57 (m, 1 H); 3,91 (t, J = 6,8 Hz, 2 H); 3,16-3,04 (m, 1 H); 2,86-2,81 (m, 2 H); 2,79-2,38 (m, 4 H); 1,94-1,86 (m, 1 H); 1,86-1,73 (m, 1 H); 1,72-1,14 (m, 20 H).	diformiato
15	B	(DMSO-d ₆): δ 8,34-8,25 (m, 2 H); 8,18 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,23 (t, J = 7,9 Hz, 1 H); 7,16-7,06 (m, 4 H); 6,97-6,88 (m, 3 H); 6,81 (d, J = 8,3 Hz, 1 H); 6,52 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,86 (d, J = 9,2 Hz, 1 H); 5,15 (t, J = 6,3 Hz, 1 H); 4,62-4,55 (m, 1 H); 3,93 (t, J = 6,5 Hz, 2 H); 3,15-3,05 (m, 1 H); 2,83 (d, J = 6,3 Hz, 2 H); 2,80-2,44 (m, 4 H); 1,95-1,21 (m, 22 H).	formiato
16	B	(DMSO-d ₆): δ 8,32-8,24 (m, 2 H); 8,18 (d, J	formiato

		= 9,9 Hz, 1 H); 7,41-7,33 (m, 2 H); 7,23 (t, J = 7,9 Hz, 1 H); 7,09 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 6,97-6,87 (m, 3 H); 6,81 (d, J = 8,3 Hz, 1 H); 6,52 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,85 (d, J = 9,0 Hz, 1 H); 5,14 (t, J = 6,3 Hz, 1 H); 4,61-4,55 (m, 1 H); 3,92 (t, J = 6,5 Hz, 2 H); 3,14-3,05 (m, 1 H); 2,81 (d, J = 6,3 Hz, 2 H); 2,79-2,45 (m, 4 H); 1,93-1,21 (m, 22 H).	
17	B	(DMSO-d ₆): δ 8,22-8,06 (m, 2 H); 7,22-7,13 (m, 5 H); 7,04 (d, J = 8,14 Hz, 1 H); 6,87 (d, J = 8,11 Hz, 1 H); 6,80 (d, J = 7,85 Hz, 3 H); 6,48 (d, J = 9,85 Hz, 1 H); 5,97 (d, J = 8,81 Hz, 1 H); 4,99 (dd, J = 7,96, 4,44 Hz, 1 H); 4,54 (d, J = 7,42 Hz, 1 H); 3,93-3,86 (m, 2 H); 3,10-2,99 (m, 1 H); 2,74-2,60 (m, 6 H); 2,27 (d, J = 6,69 Hz, 3 H); 1,88 (s, 1 H); 1,77 (d, J = 13,00 Hz, 1 H); 1,73-1,61 (m, 2 H); 1,56 (s, 2 H); 1,31 (d, J = 46,22 Hz, 16 H).	ninguna
18	A	(DMSO-d ₆): δ 8,17 (d, J = 9,87 Hz, 2 H); 7,23-7,10 (m, 4 H); 7,08-7,00 (m, 2 H); 6,92-6,85 (m, 3 H); 6,77 (d, J = 8,40 Hz, 1 H); 6,49 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,75 (d, J = 9,21 Hz, 1 H); 5,00 (dd, J = 7,96, 4,49 Hz, 1 H); 4,55 (s, 1 H); 3,94-3,87 (m, 2 H); 3,07 (t, J = 10,34 Hz, 1 H); 2,74-2,60 (m, 6 H); 2,26 (s, 3 H); 1,88 (s, 1 H); 1,78 (s, 1 H); 1,73-1,61 (m, 2 H); 1,56 (s, 1 H); 1,31 (d, J = 46,94 Hz, 17 H)	ninguna
19	A	(DMSO-d ₆): δ 8,21-8,10 (m, 2 H); 7,23-7,15 (m, 3 H); 7,11 (d, J = 7,79	ninguna

		Hz, 2 H); 7,05 (d, J = 8,15 Hz, 1 H); 6,92-6,84 (m, 3 H); 6,77 (d, J = 8,32 Hz, 1 H); 6,49 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,76 (d, J = 9,15 Hz, 1 H); 5,00 (dd, J = 7,91, 4,48 Hz, 1 H); 4,55 (s, 1 H); 3,94-3,87 (m, 2 H); 3,06 (s, 1 H); 2,73-2,60 (m, 6 H); 2,25 (s, 3 H); 1,88 (s, 1 H); 1,78 (s, 1 H); 1,73-1,61 (m, 2 H); 1,56 (s, 1 H); 1,57-1,14 (m, 17 H).	
20	B	(DMSO-d ₆): δ 8,31 (s, 2 H); 8,27-8,15 (m, 2 H); 7,41-7,31 (m, 2 H); 7,24-7,07 (m, 4 H); 6,98-6,84 (m, 3 H); 6,81-6,75 (m, 1 H); 6,53 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 9,3 Hz, 1 H); 5,22-5,16 (m, 1 H); 4,62-4,54 (m, 1 H); 3,91 (t, J = 6,5 Hz, 2 H); 3,15-3,06 (m, 1 H); 2,92-2,81 (m, 2 H); 2,80-2,45 (m, 4 H); 1,94-1,20 (m, 22 H).	diformiato
1B	A	(DMSO-d ₆): δ 8,25 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 8,17 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,40-7,32 (m, 1 H); 7,25-7,15 (m, 3 H); 7,09-7,02 (m, 2 H); 6,96-6,87 (m, 3 H); 6,82-6,77 (m, 1 H); 6,49 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,84 (d, J = 9,0 Hz, 1 H); 5,00 (dd, J = 7,9, 4,5 Hz, 1 H); 4,60-4,53 (m, 1 H); 3,92 (t, J = 6,5 Hz, 2 H); 3,12-3,02 (m, 1 H); 2,77-2,53 (m, 6H); 1,92-1,20 (m, 22 H)	ninguna
2B	B	(DMSO-d ₆): δ 8,33-8,26 (m, 3 H); 8,18 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,42 (s, 1 H); 7,38-7,27 (m, 3 H); 7,22 (t, J = 8,0 Hz,	diformiato

		1 H); 7,10 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 6,98-6,87 (m, 3 H); 6,82-6,77 (m, 1 H); 6,53 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,84 (d, J = 9,2 Hz, 1 H); 5,18 (dd, J = 8,0, 4,6 Hz, 1 H); 4,62-4,55 (m, 1 H); 3,92 (t, J = 6,6 Hz, 2 H); 3,16-3,06 (m, 1 H); 2,90-2,83 (m, 2 H); 2,80-2,52 (m, 6 H); 1,94-1,22 (m, 20 H).	
1C	C	(DMSO-d ₆ @105°C): δ 8,21-8,10 (m, 3 H); 7,19-7,11 (m, 1 H); 7,06 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 6,97-6,89 (m, 2 H); 6,86-6,77 (m, 2 H); 6,74 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 6,46 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,04-4,96 (m, 1 H); 4,55-4,47 (m, 1 H); 4,28-4,18 (m, 1 H); 3,99-3,89 (m, 2 H); 3,07-2,97 (m, 1 H); 2,81-2,50 (m, 8 H); 1,88-0,79 (m, 31 H).	diformiato
2C	C	(DMSO-d ₆): δ 8,38 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 8,31 (s, 1 H); 8,19 (d, J = 9,93 Hz, 1 H); 7,41-7,38 (m, 1 H); 7,29-7,20 (m, 1 H); 7,11 (d, J = 8,16 Hz, 1 H); 7,02-6,89 (m, 4 H); 6,87-6,79 (m, 2 H); 6,53 (d, J = 9,85 Hz, 1 H); 6,00 (d, J = 8,88 Hz, 1 H); 5,19 (dd, J = 8,24, 4,47 Hz, 1 H); 4,60 (s, 1 H); 3,97-3,90 (m, 2 H); 3,12 (d, J = 13,06 Hz, 1 H); 2,87 (d, J = 8,12 Hz, 2 H); 2,80-2,49 (m, 6 H); 1,99-1,86 (m, 1 H); 1,8-1,3 (m, 13 H).	formiato
3C	B	(DMSO-d ₆): δ 8,30 (s, 2 H); 8,26-8,15 (m, 2 H); 7,46 (dd, J = 5,00, 2,93 Hz, 1 H); 7,30 (s, 1 H); 7,26-7,18 (m, 1 H); 7,12 (d, J =	diformiato

		8,17 Hz, 1 H); 7,07-7,03 (m, 1 H); 6,94 (dd, J = 19,65, 8,17 Hz, 3 H); 6,79 (d, J = 8,29 Hz, 1 H); 6,54 (d, J = 9,85 Hz, 1 H); 5,86 (d, J = 8,02 Hz, 1 H); 5,23 (dd, J = 8,83, 3,83 Hz, 1 H); 4,60 (s, 1 H); 3,96-3,90 (m, 2 H); 3,14 (s, 1 H); 2,99-2,83 (m, 2 H); 2,87-2,44 (m, 6 H); 1,92 (s, 1 H); 1,80 (s, 1 H); 1,72-1,31 (m, 12 H).	
21	A	(DMSO-d ₆): δ 8,20 (s ancho, 1H), 7,34-7,18 (m, 6H), 6,92-6,88 (m, 2H), 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,80 (s ancho, 1H), 4,57-4,55 (m, 1H), 3,93-3,90 (m, 2H), 3,10-3,05 (m, 1H), 2,72-2,68 (m, 3H), 2,60-2,50 (m, 8H), 1,88 (s, 1H), 1,71-1,67 (m, 2H), 1,64 (s ancho, 1H), 1,57-1,25 (m, 15H)	ninguna
22	A	(DMSO-d ₆): δ 8,29-8,21 (m, 2 H); 8,18 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,37-7,27 (m, 6 H); 7,26-7,18 (m, 4 H); 7,09 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 7,01 (s, 1 H); 6,97-6,84 (m, 3 H); 6,52 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 9,3 Hz, 1 H); 5,12 (t, J = 6,3 Hz, 1 H); 5,02 (s, 2 H); 4,63-4,56 (m, 1 H); 3,19-3,09 (m, 1 H); 2,97-2,52 (m, 11 H); 1,96-1,74 (m, 2 H); 1,67-1,30 (m, 3 H).	formiato
23	B	(DMSO-d ₆): δ 8,30-8,21 (m, 3 H); 8,17 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,35-7,13 (m, 8 H); 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 6,51 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 9,3 Hz, 1 H); 5,13 (t, J = 6,3 Hz, 1 H); 4,63-4,55 (m, 1 H); 3,18-3,09 (m, 1 H); 2,95-	diformiato

		2,52 (m, 11 H); 1,96-1,75 (m, 2 H); 1,65-1,28 (m, 3 H).	
24	A	(DMSO-d ₆): δ 8,60 (br d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,18-8,16 (m, 1H), 7,99-7,97 (m, 2H), 7,75-7,74 (m, 1H), 7,63-7,58 (m, 2H), 7,37-7,32 (m, 4H), 7,27-7,21 (m, 2H), 7,06-7,04 (m, 1H), 6,96-6,89 (m, 3H), 6,82-6,80 (m, 1H), 6,49-6,47 (m, 1H), 5,85 (br d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,20 (s ancho, 2H), 5,04 (br m, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,92 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,75-3,69 (m, 3H), 3,44 (m, 2H), 2,72-2,67 (m, 2H), 2,56-2,51 (m, 2H), 2,34-2,33 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,09-1,98 (m, 3H), 1,69-1,66 (m, 2H), 1,44-1,30 (m, 6H).	formiato
3B	A	(DMSO-d ₆): δ 8,30-8,22 (m, 2 H); 8,18 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,38-7,14 (m, 10 H); 7,10-7,00 (m, 2 H); 6,97-6,86 (m, 3 H); 6,51 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 8,8 Hz, 1 H); 5,10 (t, J = 6,3 Hz, 1 H); 5,02 (s, 2 H); 4,62-4,54 (m, 1 H); 3,17-3,07 (m, 1 H); 2,95-2,52 (m, 11 H); 1,95-1,74 (m, 2 H); 1,66-1,28 (m, 3 H).	formiato de
4B	B	(DMSO-d ₆): δ 8,58 (dd, J = 9,2, 4,7 Hz, 1 H); 8,40 (s, 2 H); 8,17 (dd, J = 9,9, 1,7 Hz, 1 H); 7,97 (t, J = 7,5 Hz, 2 H); 7,75 (q, J = 6,8 Hz, 1 H); 7,60 (q, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,40-7,16 (m, 10 H); 7,07-7,00 (m, 2 H); 6,97-6,87 (m, 3 H); 6,49 (dd, J = 9,9, 1,8 Hz, 1 H); 5,87-5,82 (m, 1 H); 5,22-5,14 (m, 2 H); 5,07-4,99 (m, 4 H); 4,13-4,04 (m, 1 H); 3,79-3,53 (m, 5 H); 2,85-	diformiato

		2,66 (m, 6 H); 2,38-2,31 (m, 1 H); 2,24-2,13 (m, 1 H); 2,10-1,91 (m, 3 H)	
5B	A	(DMSO-d ₆): δ 8,61 (d, J = 9,2 Hz, 1 H); 8,42 (s, 2 H); 8,18 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 8,02-7,94 (m, 2 H); 7,79-7,71 (m, 1 H); 7,65-7,57 (m, 2 H); 7,44 (d, J = 10,5 Hz, 1 H); 7,40-7,29 (m, 3 H); 7,28-7,21 (m, 1 H); 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 6,99-6,89 (m, 3 H); 6,83 (d, J = 8,3 Hz, 1 H); 6,49 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 5,87 (d, J = 8,4 Hz, 1 H); 5,24-5,13 (m, 2 H); 5,11-5,00 (m, 2 H); 4,14-4,02 (m, 1 H); 3,93 (t, J = 7,1 Hz, 2 H); 3,80-3,65 (m, 4 H); 2,79-2,66 (m, 2 H); 2,65-2,54 (m, 2 H); 2,39-2,31 (m, 1 H); 2,24-2,12 (m, 1 H); 2,11-1,91 (m, 3 H); 1,73-1,62 (m, 2 H); 1,48-1,18 (m, 13 H).	diformiato
6B	A	(DMSO-d ₆): δ 8,59 (d, J = 8,87 Hz, 1 H); 8,43 (s, 2 H); 8,18 (d, J = 9,89 Hz, 1 H); 7,98 (d, J = 7,80 Hz, 2 H); 7,79-7,71 (m, 1 H); 7,65-7,57 (m, 2 H); 7,39-7,33 (m, 4 H); 7,27 (dd, J = 8,36, 5,16 Hz, 1 H); 7,15 (d, J = 10,12 Hz, 1 H); 7,09-7,01 (m, 2 H); 7,01-6,91 (m, 2 H); 6,49 (dd, J = 9,85, 1,23 Hz, 1 H); 5,86 (d, J = 8,44 Hz, 1 H); 5,19 (s, 2 H); 5,04 (d, J = 7,00 Hz, 2 H); 4,14-4,04 (m, 1 H); 3,98-3,91 (m, 2 H); 3,7-3,5 (m, 4 H); 2,74-2,64 (m, 2 H); 2,56 (d, J = 10,06 Hz, 2 H); 2,38-2,31 (m, 2 H); 2,19 (d, J = 17,51 Hz, 1 H); 2,09-1,92 (m, 3 H); 1,66 (d, J = 8,03 Hz, 2 H); 1,32	diformiato

		(d, J = 52,59 Hz, 12 H).	
7B	B	(DMSO-d ₆): δ 8,32 (s, 1 H); 8,27 (d, J = 9,28 Hz, 1 H); 8,18 (d, J = 9,93 Hz, 1 H); 7,35-7,21 (m, 6 H); 7,15-7,03 (m, 3 H); 6,95 (d, J = 8,13 Hz, 1 H); 6,53 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 6,23 (d, J = 8,86 Hz, 1 H); 5,18 (dd, J = 8,02, 4,59 Hz, 1 H); 4,56 (s, 1 H); 4,06-3,99 (m, 2 H); 3,14-3,03 (m, 1 H); 2,86 (d, J = 7,36 Hz, 2 H); 2,79-2,53 (m, 6 H); 1,94-1,85 (m, 1 H); 1,79-1,68 (m, 3 H); 1,76-1,13 (m, 16 H).	formiato
8B	A	(DMSO-d ₆): δ 8,32 (s, 1 H); 8,22-8,11 (m, 2 H); 7,35-7,24 (m, 5 H); 7,16-7,07 (m, 2 H); 7,06-6,96 (m, 1 H); 6,95 (d, J = 8,13 Hz, 1 H); 6,53 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 6,23 (d, J = 8,18 Hz, 1 H); 5,20-5,14 (m, 1 H); 4,59 (s, 1 H); 4,02-3,95 (m, 2 H); 3,14-3,04 (m, 1 H); 2,88-2,83 (m, 2 H); 2,78-2,53 (m, 6 H); 1,99-1,77 (m, 2 H); 1,72-1,63 (m, 2 H); 1,73-1,12 (m, 16 H).	formiato
9B	A	(DMSO-d ₆): δ 8,34-8,24 (m, 3 H); 8,18 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,51-7,43 (m, 1 H); 7,37-7,19 (m, 5 H); 7,18-7,07 (m, 2 H); 6,96 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 6,83 (dd, J = 8,8, 2,9 Hz, 1 H); 6,53 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 6,16-6,07 (m, 1 H); 5,20 (dd, J = 8,4, 4,3 Hz, 1 H); 4,63-4,54 (m, 1 H); 3,94 (t, J = 6,5 Hz, 2 H); 3,19-3,04 (m, 1 H); 2,93-2,82 (m, 2 H); 2,81-2,53 (m, 6 H); 1,97-1,86 (m, 1 H); 1,85-1,08 (m,	diformiato

		19 H).	
10B	B	(DMSO-d ₆): δ 8,59 (dd, J = 8,88, 3,56 Hz, 1 H); 8,43 (s, 2 H); 8,18 (d, J = 9,92 Hz, 1 H); 8,01-7,94 (m, 2 H); 7,79-7,72 (m, 1 H); 7,61 (q, J = 6,64 Hz, 2 H); 7,39-7,21 (m, 6 H); 7,15-7,02 (m, 3 H); 6,95 (d, J = 8,10 Hz, 1 H); 6,49 (d, J = 9,83 Hz, 1 H); 6,28-6,20 (m, 1 H); 5,20 (d, J = 7,19 Hz, 2 H); 5,07-5,00 (m, 2 H); 4,09-4,00 (m, 3 H); 3,80-3,56 (m, 4 H); 2,72 (d, J = 7,37 Hz, 2 H); 2,6 (m, 2 H); 2,34 (m, 2 H); 2,2-1,9 (m, 4 H); 1,72 (d, J = 8,43 Hz, 2 H); 1,27 (t, J = 51,58 Hz, 12 H).	diformiato
11B	A	(DMSO-d ₆): δ 8,54-8,45 (m, 1 H); 8,42 (s, 2 H); 8,17 (d, J = 9,92 Hz, 1 H); 8,01-7,90 (m, 2 H); 7,75 (dd, J = 14,66, 7,33 Hz, 1 H); 7,67-7,56 (m, 2 H); 7,41-7,27 (m, 5 H); 7,19-7,10 (m, 1 H); 7,08-6,99 (m, 2 H); 6,95 (t, J = 7,26 Hz, 1 H); 6,49 (d, J = 9,84 Hz, 1 H); 6,25 (dd, J = 14,03, 8,15 Hz, 1 H); 5,19 (d, J = 12,14 Hz, 2 H); 5,05 (s, 2 H); 4,09 (dd, J = 13,40, 8,00 Hz, 1 H); 4,03-3,96 (m, 2 H); 3,83-3,50 (m, 4 H); 2,74-2,66 (m, 2 H); 2,6 (m, 2 H); 2,39-2,22 (m, 3 H); 2,11-1,91 (m, 3 H); 1,69 (d, J = 7,79 Hz, 2 H); 1,32 (d, J = 55,24 Hz, 12 H).	diformiato

12B	B	(DMSO-d ₆): δ 8,67-8,58 (m, 1 H); 8,43 (s, 2 H); 8,18 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 8,02-7,93 (m, 2 H); 7,75 (q, J =	diformiato
-----	---	--	------------

		7,1 Hz, 1 H); 7,61 (q, J = 7,8 Hz, 2 H); 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 1 H); 7,40-7,22 (m, 5 H); 7,14 (dd, J = 19,7, 3,0 Hz, 1 H); 7,06 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 6,95 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 6,85 (dd, J = 8,8, 2,9 Hz, 1 H); 6,49 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 6,21-6,11 (m, 1 H); 5,20 (d, J = 8,9 Hz, 2 H); 5,10-5,00 (m, 2 H); 4,14-4,04 (m, 1 H); 4,01-3,89 (m, 2 H); 3,81-3,51 (m, 5 H); 2,78-2,66 (m, 2 H); 2,63-2,53 (m, 2 H); 2,40-2,30 (m, 1 H); 2,23-1,90 (m, 4 H); 1,74-1,64 (m, 2 H); 1,47-1,17 (m, 12 H).	
13B	A	(DMSO-d ₆): δ 8,51 (d, J = 9,58 Hz, 1 H); 8,43 (s, 2 H); 8,17 (d, J = 9,96 Hz, 1 H); 8,01-7,95 (m, 2 H); 7,80-7,72 (m, 1 H); 7,64-7,57 (m, 2 H); 7,36-7,30 (m, 4 H); 7,26-7,21 (m, 1 H); 7,08-7,04 (m, 2 H); 6,94 (d, J = 8,15 Hz, 2 H); 6,85-6,79 (m, 1 H); 6,49 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,81 (d, J = 8,39 Hz, 1 H); 5,19 (s, 2 H); 5,06-5,01 (m, 2 H); 4,08 (s, 1 H); 3,93 (d, J = 8,29 Hz, 2 H); 3,81-3,53 (m, 4 H); 2,72-2,65 (m, 2 H); 2,6-2,5 (m, 2 H); 2,34 (t, J = 3,03 Hz, 2 H); 2,20-1,95 (m, 7 H); 1,74-1,66 (m, 2 H); 1,33 (d, J = 57,30 Hz, 12 H).	diformiato
14B	B	(CD ₃ OD): δ 8,45 (s, 2H), 8,40 (d, J = 10Hz, 1H); 7,36-7,27 (m, 6H); 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 6,93 (d, J = 8 Hz, 1H); 6,86-6,83 (m, 2H); 6,72 (d, J = 9,6 Hz, 1H); 5,85 (s ancho, 1H); 5,42 (t, J = 6,8 Hz, 1H); 5,01-4,99 (m, 1H); 3,93 (t, J = 6,4 Hz, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,70 (m, 1H), 3,27-3,15 (m, 6H); 3,10-3,06 (m, 2H); 2,37 (s ancho, 1H); 2,24 (s ancho, 1H); 2,05 (m, 1H); 1,95-1,86 (m, 2H); 1,77 -1,72 (m, 4H); 1,47-1,39 (m, 11H)	diformiato
15B	B	(DMSO-d ₆): δ 8,32 (s, 1 H); 8,18 (m, 2 H); 7,35-7,27	formiato

		(m, 4 H); 7,26-7,20 (m, 1 H); 7,10 (d, J = 8,16 Hz, 1 H); 6,99-6,91 (m, 1 H); 6,56-6,50 (m, 3 H); 6,34 (s, 1 H); 5,76 (d, J = 8,94 Hz, 1 H); 5,18 (dd, J = 8,05, 4,61 Hz, 1 H); 4,58 (s, 1 H); 3,93-3,87 (m, 2 H); 3,70 (d, J = 1,68 Hz, 3 H); 3,11 (d, J = 12,65 Hz, 1 H); 2,89-2,82 (m, 2 H); 2,74-2,5 (m, 6 H); 1,91 (s, 1 H); 1,81 (s, 1 H); 1,75-1,42 (m, 6 H); 1,67-0,96 (m, 12 H).	
16B	A	(CD ₃ OD): δ 8,57 (s, 2 H); 8,39 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 8,01 (d, J = 7,8 Hz, 2 H); 7,78-7,70 (m, 1 H); 7,62-7,55 (m, 2 H); 7,38-7,26 (m, 6 H); 7,03 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 6,90-6,81 (m, 2 H); 6,69 (dd, J = 9,8, 1,3 Hz, 1 H); 5,87 (s, 1 H); 5,41-5,34 (m, 1 H); 5,14 (s, 1 H); 4,23-4,13 (m, 1 H); 3,95-3,70 (m, 10 H); 3,20-3,14 (m, 2 H); 3,04-2,97 (m, 2 H); 2,50 (s, 1 H); 2,45-2,34 (m, 1 H); 2,27-2,17 (m, 1 H); 2,15-2,03 (m, 2 H); 1,77-1,69 (m, 5 H); 1,47-1,39 (s, 11 H)	diformiato
17B	B	(DMSO-d ₆): δ 8,55-8,48 (m, 1 H); 8,41 (s, 2 H); 8,18 (d, J = 9,92 Hz, 1 H); 8,01-7,95 (m, 2 H); 7,79-7,71 (m, 1 H); 7,64-7,57 (m, 2 H); 7,38-7,29 (m, 4 H); 7,27-7,22 (m, 1 H); 7,07 (d, J = 8,15 Hz, 1 H); 6,96 (d, J = 8,11 Hz, 1 H); 6,57-6,46 (m, 3 H); 6,37 (s, 1 H); 5,78 (d, J = 8,97 Hz, 1 H); 5,20 (s, 2 H); 5,13-5,06 (m, 1 H); 5,03 (s, 1 H); 4,14-4,03 (m, 1 H); 3,94-3,87 (m, 2 H); 3,71 (d, J = 2,10 Hz, 5 H); 3,60 (s, 2 H); 2,75 (d, J = 6,24 Hz, 2 H); 2,59 (d, J = 10,43 Hz, 2 H); 2,35 (d, J = 6,09 Hz, 1 H); 2,25-1,92 (m, 4 H); 1,71-1,62 (m, 2 H); 1,54-1,16 (m, 13 H).	diformiato
18B	B	(DMSO-d ₆): δ 8,65-8,58 (m, 1 H); 8,42 (s, 2 H);	diformiato

		8,18 (d, J = 9,89 Hz, 1 H); 7,97 (dd, J = 12,34, 7,73 Hz, 2 H); 7,77-7,70 (m, 1 H); 7,68-7,56 (m, 4 H); 7,48-7,29 (m, 7 H); 7,26 (d, J = 9,96 Hz, 2 H); 7,06 (d, J = 7,09 Hz, 2 H); 6,99 (s, 1 H); 6,94 (d, J = 8,20 Hz, 1 H); 6,52-6,48 (m, 1 H); 5,92 (d, J = 8,66 Hz, 1 H); 5,19 (d, J = 7,20 Hz, 2 H); 5,05 (d, J = 6,31 Hz, 2 H); 4,11-3,98 (m, 3 H); 3,82-3,53 (m, 6 H); 2,74-2,66 (m, 2 H); 2,39-2,31 (m, 2 H); 2,22-1,89 (m, 4 H); 1,75-1,67 (m, 2 H); 1,33 (d, J = 56,95 Hz, 12 H).	
19B	B	(CD ₃ OD): δ 8,57 (s, 2 H); 8,38 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 7,39-7,25 (m, 8 H); 7,17 (s, 1 H); 7,11-6,99 (m, 3 H); 6,76 (s, 1 H); 6,68 (dd, J = 9,83, 6,22 Hz, 1 H); 5,91 (s, 1 H); 5,35 (dd, J = 8,74, 4,54 Hz, 1 H); 4,81 (s, 1 H); 4,03-3,96 (m, 2 H); 3,18-3,07 (m, 2 H); 3,02-2,82 (m, 7 H); 2,09 (d, J = 36,56 Hz, 2 H); 1,90-1,62 (m, 6 H); 1,64-1,23 (m, 12 H).	diformiato
20B	B	(CD ₃ OD): δ 8,56 (s, 1 H); 8,39 (d, J = 10 Hz, 1 H); 8,02-7,98 (m, 2 H); 7,73 (m, 1 H); 7,61-7,55 (m, 2 H); 7,36-7,24 (m, 8 H); 7,04-6,87 (m, 7 H); 6,69 (d, J = 12 Hz, 1 H); 5,90 (s, 1 H); 5,39 (m, 1 H); 5,14-4,90 (m, 6 H); 4,26-3,71 (m, 8 H); 3,18-3,11 (m, 4 H); 2,50-1,90 (m, 8 H)	formiato
21B	A	(DMSO-d ₆): δ 8,57 (m, 1 H); 8,45 (s, 2 H); 8,24 (d, J = 12 Hz, 1 H); 7,38-7,23 (m, 10 H); 7,13-6,92 (m, 12 H); 6,54 (d, J = 8 Hz, 1 H); 5,89 (d, J = 8 Hz, 1 H); 5,16 (m, 1 H); 5,08 (s, 2 H); 4,98 (m, 1 H); 4,47 (m, 2 H); 4,08-4,00 (m, 3 H); 3,76-3,40 (m, 5 H); 2,84 (m, 2 H); 2,75 (m, 2 H); 2,36 (m, 1 H); 2,19 (m, 1 H); 2,03-1,93 (m, 3 H);	diformiato

		1,77 (m, 2 H); 1,66 (m, 2 H)	
--	--	------------------------------	--

22B	B	(CD ₃ OD): δ 8,56 (s, 1 H); 8,39 (d, J = 10 Hz, 1 H); 8,02-7,98 (m, 2 H); 7,73 (m, 1 H); 7,61-7,57 (m, 2 H); 7,36-7,23 (m, 8 H); 7,05-6,85 (m, 7 H); 6,69 (d, J = 10 Hz, 1 H); 5,90 (s, 1 H); 5,40 (t, J = 5,6 Hz, 1 H); 5,18-4,90 (m, 6 H); 4,18 (m, 1 H); 4,04-3,99 (m, 2 H); 3,85-3,60 (m, 5 H); 3,21-3,09 (m, 2 H); 3,10-3,06 (m, 2 H); 2,68-2,00 (m, 5 H); 1,85-1,79 (m, 3 H); 1,62-1,61 (m, 2 H)	formiato
23B	B	(DMSO-d ₆): δ 8,58 (m, 1 H); 8,47 (s, 2 H); 8,24 (d, J = 12 Hz, 1 H); 7,38-7,23 (m, 10 H); 7,13-6,92 (m, 12 H); 6,53 (d, J = 12 Hz, 1 H); 5,89 (d, J = 8 Hz, 1 H); 5,16 (m, 1 H); 5,08 (s, 2 H); 4,98 (m, 1 H); 4,47 (m, 2 H); 4,08-3,97 (m, 3 H); 3,93-3,37 (m, 5 H); 2,83 (m, 2 H); 2,71 (m, 2 H); 2,34 (m, 1 H); 2,19 (m, 1 H); 2,03-1,85 (m, 3 H); 1,76 (m, 2 H); 1,53-1,47 (m, 4 H)	diformiato
24B	A	(DMSO-d ₆): δ 8,29 (s, 3 H); 8,19 (d, J = 9,92 Hz, 1 H); 7,39-7,32 (m, 1 H); 7,21 (d, J = 9,99 Hz, 3 H); 7,15-7,02 (m, 2 H); 6,94 (dd, J = 19,08, 8,27 Hz, 3 H); 6,80 (d, J = 8,28 Hz, 1 H); 6,54 (d, J = 9,85 Hz, 1 H); 5,85 (d, J = 8,92 Hz, 1 H); 5,24 (dd, J = 8,95, 3,71 Hz, 1 H); 4,61 (s, 1 H); 3,96-3,89 (m, 2 H); 3,20-3,10 (m, 1 H); 3,0-2,9 (m, 2H); 2,85-2,5 (m, 6 H); 1,93 (s, 1 H); 1,81 (s, 1 H); 1,72-1,32 (m, 12 H).	diformiato
25B	A	(CD ₃ OD): δ 8,55 (s, 2 H); 8,38 (d, J = 10 Hz, 1 H); 7,37-7,18 (m, 13 H); 7,04-6,76 (m, 3 H); 6,69 (m, 1 H); 5,88 (s, 1 H); 5,40-5,36 (m, 1 H); 5,11-4,97 (m, 1 H); 4,00-3,95 (m, 2 H); 3,88-3,77 (m, 1 H); 3,22-	diformiato

		3,01 (m, 9 H); 2,78-2,65 (m, 2 H); 2,42 (s ancho, 1 H); 2,31 (s ancho, 1 H); 2,19-1,88 (m, 3 H); 1,87-1,58 (m, 12 H).	
26B	B	(DMSO-d ₆): δ 8,34-8,21 (m, 2 H); 8,17 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,40-7,13 (m, 9 H); 7,11-7,00 (m, 3 H); 6,98-6,86 (m, 3 H); 6,50 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,85 (d, J = 8,7 Hz, 1 H); 5,10 (t, J = 6,3 Hz, 1 H); 5,02 (s, 2 H); 4,67-4,51 (m, 1 H); 3,17-3,07 (m, 1 H); 2,95-2,53 (m, 8 H); 1,98-1,84 (m, 1 H); 1,81-1,74 (m, 2 H); 1,73-1,20 (m, 4 H).	formiato
27B	A	(DMSO-d ₆): δ 8,62 (d, J = 9,36 Hz, 1 H); 8,39 (s, 2 H); 8,17 (dd, J = 9,92, 2,70 Hz, 1 H); 8,00-7,90 (m, 2 H); 7,74 (q, J = 6,56 Hz, 1 H); 7,65-7,50 (m, 3 H); 7,37 (q, J = 7,36 Hz, 1 H); 7,30-7,12 (m, 7 H); 7,11-7,00 (m, 3 H); 6,98-6,87 (m, 3 H); 6,48 (dd, J = 9,87, 2,28 Hz, 1 H); 5,88 (d, J = 7,77 Hz, 1 H); 5,19 (s, 2 H); 5,03 (s, 4 H); 4,11-3,98 (m, 1 H); 3,65 (d, J = 55,36 Hz, 3 H); 2,85-2,66 (m, 2 H); 2,39-2,26 (m, 5 H); 2,33-2,03 (m, 1 H); 2,07-1,87 (m, 4 H).	diformiato
28B	A	(DMSO-d ₆): δ 8,40 (m, 1 H); 8,18 (s, 2 H); 7,92 (dd, J = 12,0, 8,0 Hz, 1 H); 7,82-7,77 (m, 2 H); 7,57 (m, 1 H); 7,46-7,39 (m, 2 H); 7,20-7,15 (m, 7 H); 7,09-7,03 (m, 2 H); 6,89-6,85 (m, 2 H); 6,77-6,72 (m, 3 H); 6,29 (dd, J = 12,0, 8,0 Hz, 1 H); 5,67 (d, J = 8,0 Hz, 1 H); 5,02 (m, 2 H); 4,87 (m, 4 H); 3,92 (m, 1 H); 3,68-3,52 (m, 6 H); 3,42 (m, 1 H); 2,49 (m, 2 H); 2,17 (m, 1 H); 2,00 (m, 1 H); 1,89-1,53 (m, 3 H)	diformiato
29B	B	(DMSO-d ₆): δ 8,30 (s, 2 H); 8,30-8,15 (m, 2 H); 7,70 (s, 1 H); 7,63-7,54 (m, 3 H); 7,50-7,37 (m,	diformiato

		2 H); 7,32-7,17 (m, 8 H); 7,12-7,04 (m, 2 H); 6,98-6,88 (m, 3 H); 6,52 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,83 (d, J = 9,2 Hz, 1 H); 5,21-5,05 (m, 3 H); 4,59 (s, 1 H); 3,15-3,10 (m, 1 H); 2,97-2,53 (m, 11 H); 1,92 (s, 1 H); 1,80 (s, 1 H); 1,72-1,24 (m, 3 H).	
30B	B	(DMSO-d ₆): δ 8,54-8,46 (m, 1 H); 8,31-8,21 (m, 2 H); 8,18 (d, J = 9,94 Hz, 1 H); 7,84 (d, J = 8,04 Hz, 2 H); 7,50 (d, J = 7,91 Hz, 2 H); 7,34-7,27 (m, 4 H); 7,26-7,19 (m, 2 H); 7,10 (d, J = 8,17 Hz, 1 H); 7,04 (s, 1 H); 6,98-6,85 (m, 3 H); 6,53 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 8,54 Hz, 1 H); 5,20 (dd, J = 8,25, 4,32 Hz, 1 H); 5,13 (s, 2 H); 4,59 (s, 1 H); 3,27 (m, 2 H); 3,12 (s, 1 H); 2,93-2,63 (m, 6 H); 1,86 (d, J = 46,19 Hz, 2 H); 1,70-1,22 (m, 10 H).	formiato
31B	B	(DMSO-d ₆): δ 8,62 (s, 1 H); 8,33-8,21 (m, 3 H); 8,19 (d, J = 9,93 Hz, 1 H); 7,85 (d, J = 7,99 Hz, 2 H); 7,50 (d, J = 7,90 Hz, 2 H); 7,35-7,19 (m, 6 H); 7,11 (d, J = 8,16 Hz, 1 H); 7,04 (s, 1 H); 6,99-6,85 (m, 3 H); 6,52 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 8,75 Hz, 1 H); 5,21 (dd, J = 8,34, 4,26 Hz, 1 H); 5,13 (s, 2 H); 4,60 (s, 1 H); 3,32 (t, J = 6,31 Hz, 2 H); 2,95-2,75 (m, 5 H); 2,67 (s, 3 H); 2,57 (d, J = 16,50 Hz, 1 H); 1,94 (s, 1 H); 1,81 (t, J = 7,70 Hz, 3 H); 1,61 (s, 2 H); 1,51 (s, 2 H).	diformiato
32B	A	(DMSO-d ₆): 8,59-8,52 (m, 2 H); 8,40 (s, 2 H); 8,18 (m, 1 H); 7,97 (t, J = 8,2 Hz, 2 H); 7,84 (dd, J = 8,0, 2,1 Hz, 2 H); 7,77-7,71 (m, 1 H); 7,60 (q, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,50 (d, J = 7,9 Hz, 2 H);	diformiato

		7,36-7,30 (m, 4 H); 7,28-7,21 (m, 2 H); 7,06 (t, J = 8,4 Hz, 2 H); 6,99-6,88 (m, 3 H); 6,49 (m, 1 H); 5,84 (d, J = 9,0 Hz, 1 H); 5,24-4,96 (m, 6 H); 4,15-4,03 (m, 1 H); 3,80-3,28 (m, 6 H); 2,75-2,63 (m, 4 H); 2,34 (s, 1 H); 2,23-1,89 (m, 5 H); 1,74-1,63 (m, 2 H)	
33B	B	(DMSO- d ₆): δ 8,33-8,18 (m, 2 H); 8,18 (d, J = 9,93 Hz, 1 H); 8,00-7,92 (m, 2 H); 7,57 (d, J = 7,95 Hz, 2 H); 7,35-7,21 (m, 6 H); 7,10 (d, J = 8,16 Hz, 1 H); 7,04 (s, 1 H); 6,95 (d, J = 8,04 Hz, 2 H); 6,89 (d, J = 8,33 Hz, 1 H); 6,52 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 8,71 Hz, 1 H); 5,18 (s, 3 H); 4,59 (s, 1 H); 4,32-4,25 (m, 2 H); 3,18-3,08 (m, 1 H); 2,91-2,56 (m, 6 H); 1,92 (s, 1 H); 1,95-1,39 (m, 11 H).	formiato
34B	A	(DMSO- d ₆): δ 8,28 (s, 1 H); 8,24 (d, J = 9,6 Hz, 1 H); 8,19 (d, J = 10 Hz, 1 H); 7,96 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,57 (d, J = 7,9 Hz, 2 H); 7,31-7,22 (m, 6 H); 7,10-6,87 (m, 5 H); 6,53 (d, J = 10 Hz, 1 H); 5,83 (d, J = 8,8 Hz, 1 H); 5,18-5,11 (m, 3 H); 4,56 (s ancho, 1 H); 3,13-3,08 (m, 1 H); 2,85-2,61 (m, 8 H); 1,94-1,86 (m, 1 H); 1,79-1,66 (m, 3 H), 1,63-1,24 (m, 10 H)	formiato
35B	B	(DMSO- d ₆): 8,31 (s, 1 H); 8,26-8,14 (m, 2H); 7,96 (d, J = 8 Hz, 2 H); 7,56 (d, J = 8 Hz, 2 H); 7,34-7,20 (m, 6 H); 7,13-7,00 (m, 2 H); 6,97-6,87 (m, 3 H); 6,53 (d, J = 9,6 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 8,96 Hz, 1 H); 5,23-5,08 (m, 3 H); 4,57 (s, 1 H); 4,28 (t, J = 6,44 Hz, 2 H); 3,16-3,03 (m, 1 H); 2,83-2,49 (m, 8 H); 1,94-1,26 (m, 14 H)	formiato
4C	B	(DMSO-d ₆): δ 8,29 (s, 2 H); 8,28-8,13 (m, 2 H); 7,96 (d, J = 7,9 Hz, 2 H); 7,57 (d, J = 7,9 Hz, 2 H);	diformiato

		7,34-7,19 (m, 6 H); 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,03 (s, 1 H); 6,92 (m, 3 H); 6,53 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 9,1 Hz, 1 H); 5,17 (s, 3 H); 4,57 (s, 1 H); 4,28 (t, J = 6,4 Hz, 2 H); 3,15-3,05 (m, 1 H); 2,85 (d, J = 6,4 Hz, 2 H); 2,73 (s, 5 H); 1,90 (s, 1 H); 1,85-1,66 (m, 3 H); 1,51 (s, 4 H); 1,40 (s, 3 H); 1,32 (s, 6 H).	
5C	B	(DMSO-d ₆): δ 8,22 (s, 2 H); 8,12 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,99 (d, J = 7,9 Hz, 2 H); 7,57 (d, J = 7,9 Hz, 2 H); 7,45-7,33 (m, 4 H); 7,33-7,18 (m, 6 H); 7,10-6,99 (m, 2 H); 6,96-6,85 (m, 3 H); 6,47 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 5,81 (d, J = 9,0 Hz, 1 H); 5,33 (s, 2 H); 5,18 (s, 2 H); 5,08 (dd, J = 7,6, 4,2 Hz, 1 H); 4,58 (s, 1 H); 3,79 (s, 2 H); 3,42 (s, 7 H); 3,13 (s, 2 H); 2,78-2,62 (m, 3 H); 1,92 (s, 1 H).	diformiato
6C	A	(DMSO-d ₆): δ 8,38 (s, 2 H); 8,28-8,16 (m, 2 H); 8,13 (d, J = 7,9 Hz, 2 H); 7,65 (d, J = 7,9 Hz, 2 H); 7,36-6,86 (m, 15 H); 6,52 (d, J = 10 Hz, 1 H); 5,87-5,78 (m, 1 H); 5,23 (s, 2 H); 5,05 (m, 1 H); 4,57 (s ancho, 1 H); 3,14-3,04 (m, 1 H); 2,91-2,63 (m, 11 H); 1,90 (s ancho, 1 H); 1,77 (s ancho, 1 H); 1,58 (s ancho, 1 H); 1,47 (s ancho, 1 H); 1,32 (s ancho, 1 H).	diformiato
7C	A	(DMSO-d ₆): δ 8,32-8,19 (m, 2 H); 8,21-8,10 (m, 2 H); 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,58 (d, J = 7,9 Hz, 2 H); 7,37-7,16 (m, 6 H); 7,10 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 7,05 (s, 1 H); 6,92 (dd, J = 23,2, 8,0 Hz, 3 H); 6,53 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 9,1 Hz, 1 H); 5,22-5,14 (m, 3 H); 4,70 (s, 2 H); 4,58 (s, 1 H); 3,17 (s, 1 H); 3,12 (d, J = 7,1 Hz, 3 H); 2,85 (d, J = 6,3 Hz, 2 H); 2,75 (s, 4 H); 2,65 (d, J = 20,1 Hz, 2 H); 1,92	formiato

		(s, 1 H); 1,48 (s, 6 H); 1,35 (s, 2 H).	
8C	B	(DMSO-d ₆): δ 8,27 (s, 2 H); 8,25-8,15 (m, 2 H); 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,38 (d, J = 7,9 Hz, 2 H); 7,34-7,18 (m, 8 H); 7,09-7,00 (m, 2 H); 6,96-6,85 (m, 3 H); 6,52 (d, J = 10 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 9,2 Hz, 1 H); 5,32 (s, 2 H); 5,18 (s, 2 H); 5,07 (m, 1 H); 4,60-4,53 (m, 1 H); 3,15-3,05 (m, 1 H); 2,89-2,70 (m, 9 H); 1,89 (s ancho, 2 H); 1,78 (s ancho, 2 H); 1,59 (s ancho, 1 H); 1,46 (s ancho, 1 H); 1,31 (s ancho, 1 H)	formiato
36B	B	(DMSO-d ₆): δ 8,58 (d, J = 8,9 Hz, 1 H); 8,37 (s, 2 H); 8,18 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,97 (t, J = 6,6 Hz, 2 H); 7,78-7,71 (m, 1 H); 7,60 (q, J = 7,4 Hz, 2 H); 7,40-7,21 (m, 10 H); 7,10-6,99 (m, 2 H); 6,99-6,86 (m, 3 H); 6,50 (dd, J = 9,8, 1,6 Hz, 1 H); 5,85 (d, J = 8,3 Hz, 1 H); 5,22-5,14 (m, 2 H); 5,09 (t, J = 6,2 Hz, 1 H); 5,07-4,97 (m, 3 H); 4,13-4,04 (m, 1 H); 4,01-3,94 (m, 2 H); 3,78-3,53 (m, 6 H); 2,72 (d, J = 6,1 Hz, 2 H); 2,62-2,53 (m, 1 H); 2,37-2,31 (m, 1 H); 2,24-2,13 (m, 1 H); 2,09-1,90 (m, 3 H); 1,55-1,33 (m, 6 H); 1,20-1,12 (m, 2 H).	diformiato
37B	B	(DMSO-d ₆ @105°C): δ 8,21-8,14 (m, 3 H); 7,63-7,52 (m, 5 H); 7,41-7,18 (m, 10 H); 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 6,98-6,81 (m, 4 H); 6,46 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,83 (d, J = 8,8 Hz, 1 H); 5,09 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1 H); 4,64-4,58 (m, 1 H); 4,24 (td, J = 6,7, 2,0 Hz, 2 H); 3,82 (s, 2 H); 3,13-3,03 (m, 3 H); 2,90-2,77 (m, 1 H); 2,76-2,58 (m, 4 H); 2,57-2,52 (m, 2 H); 1,94-1,88 (m, 1 H); 1,82-1,70 (m, 1 H); 1,66-1,56 (m, 1 H); 1,54-1,43 (m, 1 H); 1,36-1,24 (m, 1 H).	diformiato

38B	A	(DMSO-d ₆): δ 8,29-8,20 (m, 2 H); 8,12 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,65-7,49 (m, 4 H); 7,44-7,18 (m, 10 H); 7,08 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 6,99-6,80 (m, 4 H); 6,42 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,85-5,78 (m, 1 H); 5,11 (dd, J = 7,7, 4,5 Hz, 1 H); 4,63-4,56 (m, 1 H); 4,22-4,14 (m, 2 H); 3,86 (s, 2 H); 3,18-3,02 (m, 3 H); 2,81-2,53 (m, 5 H); 2,52-2,45 (m, 2 H); 1,95-1,73 (m, 2 H); 1,66-1,27 (m, 3 H).	formiato
------------	---	--	----------

39B	B	(DMSO-d ₆): δ 8,35 (s, 2 H); 8,26 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 8,20 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,35-7,27 (m, 4 H); 7,26-7,18 (m, 2 H); 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 6,99-6,92 (m, 4 H); 6,80-6,73 (m, 1 H); 6,53 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 9,5 Hz, 1 H); 5,24-5,18 (m, 1 H); 4,75 (d, J = 1,9 Hz, 2 H); 4,74-4,44 (m, 1 H); 4,08 (t, J = 6,6 Hz, 2 H); 3,19-3,08 (m, 1 H); 2,93-2,80 (m, 2 H); 2,81-2,60 (m, 6 H); 1,99-1,84 (m, 1 H); 1,91-1,70 (m, 1 H); 1,69-1,48 (m, 6 H); 1,48-1,24 (m, 1 H); 1,53-0,98 (m, 4 H)	diformiato
40B	A	(DMSO-d ₆): δ 8,11 (s, 3 H); 8,02 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,22-7,05 (m, 4 H); 7,08-7,01 (m, 2 H); 6,95 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 6,81 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 6,76-6,69 (m, 2 H); 6,62 (d, J = 8,3 Hz, 1 H); 6,38 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 5,63 (s, 1 H); 5,11 (d, J = 9,2 Hz, 1 H); 4,45 (s, 1 H); 3,75 (t, J = 6,4 Hz, 2 H); 3,06-2,96 (m, 1 H); 2,85-2,39 (m, 9 H); 1,79 (s, 1 H); 1,66 (s, 1 H); 1,56-1,11 (m, 11 H)	diformiato
41B	B	(DMSO-d ₆): δ 8,30 (s, 1 H); 8,24 (d, J = 10,10 Hz, 1 H); 8,19 (d, J = 9,93 Hz, 1 H); 7,37-7,17 (m, 6 H); 7,11 (d, J = 8,17 Hz, 1 H); 7,00-6,86 (m, 3 H); 6,78 (dd, J = 8,26, 2,44 Hz, 1 H); 6,56-6,48 (m, 1	formiato

		H); 5,81 (d, J = 8,52 Hz, 1 H); 5,20 (dd, J = 8,28, 4,46 Hz, 1 H); 4,58 (s, 1 H); 3,95-3,88 (m, 2 H); 3,18-3,06 (m, 1 H); 2,86-2,55 (m, 8 H); 1,91 (s, 1 H); 1,80 (s, 1 H); 1,74-1,32 (m, 12 H).	
42B	A	(DMSO-d ₆): δ 8,55 (d, J = 9,19 Hz, 1 H); 8,40 (s, 2 H); 8,19 (d, J = 9,91 Hz, 1 H); 7,98 (d, J = 7,80 Hz, 2 H); 7,76 (t, J = 7,40 Hz, 1 H); 7,61 (t, J = 7,67 Hz, 2 H); 7,40-7,30 (m, 4 H); 7,29-7,19 (m, 2 H); 7,07 (d, J = 8,17 Hz, 1 H); 6,99-6,86 (m, 3 H); 6,81 (d, J = 8,37 Hz, 1 H); 6,50 (d, J = 9,84 Hz, 1 H); 5,84 (d, J = 8,86 Hz, 1 H); 5,20 (s, 2 H); 5,09 (s, 1 H); 5,03 (s, 1 H); 4,14-4,03 (m, 1 H); 3,96-3,88 (m, 2 H); 3,82-3,55 (m, 6 H); 2,75 (s, 2 H); 2,64-2,57 (m, 2 H); 2,34 (d, J = 6,23 Hz, 1 H); 2,18 (s, 1 H); 2,13-1,88 (m, 3 H); 1,67 (d, J = 8,37 Hz, 2 H); 1,51-1,21 (m, 5 H).	diformiato
43B	A	(CD ₃ OD): δ 8,57 (s, 2H); 8,39 (d, J = 10 Hz, 1H); 8,02 (d, J = 9,6 Hz, 2 H); 7,75-7,70 (m, 1 H); 7,61-7,55 (m, 2 H); 7,40-7,24 (m, 7 H); 7,03 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 6,94-6,80 (m, 3 H); 6,70 (d, J = 9,6 Hz, 1 H); 5,90 (s, 1 H); 5,40-5,36 (m, 1 H); 5,15 (s ancho, 1 H); 4,92 (s, 2 H); 4,22-4,15 (m, 1 H); 4,00-3,66 (m, 8 H); 3,19-3,12 (m, 2 H); 3,01 (t, J = 8 Hz, 2 H); 2,51 (s, 1 H); 2,45-2,33 (m, 1 H); 2,26-2,17 (m, 1 H); 2,15-2,00 (m, 1 H); 1,84-1,69 (m, 4 H); 1,58-1,42 (m, 4 H)	diformiato

44B	C	(DMSO-d ₆): δ 8,34-8,22 (m, 3 H); 8,20 (d, J = 10 Hz, 1 H); 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 2 H); 7,38-7,20 (m, 6 H); 7,15-6,83 (m, 5 H); 6,54 (d, J = 9,6 Hz, 1 H); 5,82 (s ancho, 1 H); 5,24-	diformiato
-----	---	--	------------

		5,13 (m, 3 H); 4,61-4,59 (m, 1 H); 4,31 (t, J = 6 Hz, 2 H); 3,21-3,09 (m, 1 H); 2,95-2,42 (m, 8 H); 1,95 (s, 1 H); 1,89-,29 (m, 9 H)	
45B	B	(DMSO-d ₆): δ 8,29 (s, 1 H); 8,24 (d, J = 9,71 Hz, 1 H); 8,18 (d, J = 9,94 Hz, 1 H); 7,97 (d, J = 8,07 Hz, 2 H); 7,57 (d, J = 8,01 Hz, 2 H); 7,32-7,18 (m, 6 H); 7,09 (d, J = 8,16 Hz, 1 H); 7,04 (s, 1 H); 6,94 (d, J = 8,01 Hz, 2 H); 6,89 (dd, J = 8,27, 2,55 Hz, 1 H); 6,51 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 9,09 Hz, 1 H); 5,20-5,12 (m, 3 H); 4,58 (s, 1 H); 4,29 (t, J = 6,28 Hz, 2 H); 3,10 (d, J = 10,66 Hz, 1 H); 2,87-2,52 (m, 8 H); 2,06-1,30 (m, 10 H).	formiato
9C	A	(DMSO-d ₆): δ 8,33 (s, 2 H); 8,27 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 8,19 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,35-7,27 (m, 4 H); 7,27-7,19 (m, 2 H); 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 6,99-6,92 (m, 3 H); 6,79-6,74 (m, 1 H); 6,53 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 9,3 Hz, 1 H); 5,25-5,19 (m, 1 H); 4,75 (d, J = 2,0 Hz, 2 H); 4,80-4,37 (m, 1 H); 4,08 (t, J = 6,7 Hz, 2 H); 3,20-3,08 (m, 1 H); 2,92-2,84 (m, 2 H); 2,79-2,70 (m, 4 H); 2,70-2,59 (m, 3 H); 1,99-1,86 (m, 1 H); 1,90-1,73 (m, 1 H); 1,62-1,47 (m, 6 H); 1,43-1,20 (m, 3 H).	diformiato
10C	B	(DMSO-d ₆): δ 8,34 (s, 2 H); 8,29 (d, J = 10,0 Hz, 1 H); 8,19 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,35-7,27 (m, 4 H); 7,25-7,17 (m, 2 H); 7,10 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 6,99-6,92 (m, 3 H); 6,81-6,74 (m, 1 H); 6,52 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 9,6 Hz, 1 H); 5,22-5,16 (m, 1 H); 4,75 (s, 2 H); 4,67-4,53 (m, 1 H); 4,13-4,06 (m, 2 H); 3,21-3,04 (m, 1 H); 2,87-2,80 (m, 2 H); 2,79-2,46 (m, 7 H); 2,04-1,80 (m, 1 H); 1,95-1,68 (m, 1 H); 1,63-1,48 (m, 6 H); 1,63-1,12 (m, 1 H).	diformiato

11C	B	(DMSO-d ₆): δ 8,32-8,21 (m, 1 H); 8,24 (s, 2 H); 8,17 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,33-7,29 (m, 4 H); 7,27-7,17 (m, 2 H); 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 6,99-6,91 (m, 2 H); 6,72 (s, 1 H); 6,61 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 6,54 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,79 (d, J = 9,0 Hz, 1 H); 5,21-5,15 (m, 1 H); 4,62-4,54 (m, 1 H); 4,00 (t, J = 6,4 Hz, 2 H); 3,22-3,02 (m, 1 H); 2,88-2,83 (m, 2 H); 2,80-2,71 (m, 2 H); 2,70-2,67 (m, 4 H); 1,93-1,88 (m, 1 H); 1,81-1,80 (m, 1 H); 1,59-1,58 (m, 1 H); 1,65-1,35 (m, 12 H); 1,43-1,31 (m, 1 H); 1,24-1,14 (m, 2 H)	diformiato
------------	---	---	------------

12C	B	(DMSO-d ₆): δ 8,31 (s, 2 H); 8,41-8,12 (m, 1 H); 8,17 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,41-7,21 (m, 4 H); 7,30-7,17 (m, 1 H); 7,18 (t, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,09 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 6,95 (d, J = 8,3 Hz, 1 H); 6,99-6,83 (m, 1 H); 6,72 (s, 1 H); 6,61 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 6,51 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 5,79 (d, J = 9,0 Hz, 1 H); 5,23-5,06 (m, 1 H); 4,72-4,45 (m, 1 H); 4,01 (t, J = 6,4 Hz, 2 H); 3,25-2,98 (m, 1 H); 2,81-2,72 (m, 4 H); 2,83-2,46 (m, 4 H); 2,67-2,45 (m, 1 H); 2,01-1,80 (m, 1 H); 1,94-1,67 (m, 1 H); 1,85-1,14 (m, 11 H); 1,57-1,13 (m, 2 H).	diformiato
13C	C	(CD ₃ OD): δ 8,57 (s, 2 H); 8,37 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 7,34-7,20 (m, 7 H); 7,04 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 6,86 (s, 1 H); 6,82 (d, J = 8,1 Hz, 2 H); 6,69 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 5,83 (d, J = 7,2 Hz, 1 H); 5,38-5,32 (m, 1 H); 4,90-4,74 (m, 1 H); 4,24-3,99 (m, 2 H); 4,11-3,84 (m, 2 H); 3,41-3,36 (m, 1 H); 3,10-3,03 (m, 3 H); 3,04-2,87 (m, 3 H); 2,92-2,58 (m, 2 H); 2,26-2,06 (m, 1 H); 2,25-1,90 (m, 1 H); 2,06-1,68 (m, 1 H); 1,79-1,67 (m, 1 H); 1,67-1,59 (m, 6 H); 1,69-0,95 (m, 8 H).	diformiato

14C	A	(DMSO-d ₆): δ 8,36 (s, 2 H); 8,28 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 8,20 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,35-7,27 (m, 4 H); 7,26-7,20 (m, 2 H); 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 6,97 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,00-6,85 (m, 2 H); 6,81-6,70 (m, 1 H); 6,53 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 5,81 (d, J = 9,2 Hz, 1 H); 5,26 (dd, J = 8,9, 3,8 Hz, 1 H); 4,77 (s, 2 H); 4,74-4,52 (m, 1 H); 4,15 (d, J = 12,9 Hz, 1 H); 4,19-3,91 (m, 2 H); 3,77 (d, J = 13,3 Hz, 1 H); 3,24-3,05 (m, 2 H); 2,97-2,88 (m, 2 H); 2,86-2,53 (m, 8 H); 2,09-1,85 (m, 1 H); 2,04-1,65 (m, 3 H); 1,93-1,23 (m, 8 H); 1,58-1,24 (m, 2 H).	diformiato
15C	C	(DMSO-d ₆): δ 8,31 (s, 2 H); 8,38-8,14 (m, 1 H); 8,18 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,34-7,15 (m, 9 H); 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1 H); 6,99-6,91 (m, 4 H); 6,82-6,75 (m, 1 H); 6,51 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 5,86-5,78 (m, 1 H); 5,28-4,95 (m, 3 H); 4,88-4,74 (m, 2 H); 4,70-4,49 (m, 1 H); 3,18-3,06 (m, 1 H); 2,98-2,57 (m, 11 H); 2,01-1,80 (m, 1 H); 1,97-1,64 (m, 1 H); 1,76-1,44 (m, 1 H); 1,60-1,36 (m, 1 H); 1,56-1,16 (m, 1 H).	diformiato
16C	A	(DMSO-d ₆): δ 8,31 (s, 1 H); 8,24-8,14 (m, 2 H); 7,34-7,26 (m, 4 H); 7,23-7,18 (m, 1 H); 7,10 (d, J = 8,16 Hz, 1 H); 7,04 (d, J = 7,67 Hz, 1 H); 6,95 (d, J = 8,10 Hz, 2 H); 6,82-6,76 (m, 1 H); 6,53 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,79 (d, J = 9,14 Hz, 1 H); 5,20-5,14 (m, 1 H); 4,58 (s, 1 H); 3,94-3,88 (m, 2 H); 3,17-3,05 (m, 1 H); 2,86-2,81 (m, 2 H); 2,8-2,6 (m, 6 H); 2,09 (s, 3 H); 1,91 (s, 1 H); 1,80 (s, 1 H); 1,75-1,64 (m, 2 H); 1,76-1,12 (m, 16 H).	formiato

17C	A	(DMSO-d ₆): δ 8,32 (s, 1 H); 8,28 (d, J = 8,85 Hz, 1 H); 8,18 (d, J = 9,93 Hz, 1 H); 7,36-7,30	formiato
-----	---	--	----------

		(m, 4 H); 7,27-7,22 (m, 1 H); 7,15-7,06 (m, 2 H); 6,98 (d, J = 15,67 Hz, 3 H); 6,53 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 9,15 Hz, 1 H); 5,18 (dd, J = 7,97, 4,67 Hz, 1 H); 4,58 (s, 1 H); 3,97-3,91 (m, 2 H); 3,16-3,05 (m, 1 H); 2,88-2,83 (m, 2 H); 2,80-2,53 (m, 7 H); 1,91 (s, 1 H); 1,80 (s, 1 H); 1,95-1,11 (m, 18 H).	
18C	B	(DMSO-d ₆): δ 8,31 (s, 2 H); 8,18 (d, J = 9,92 Hz, 1 H); 7,66-7,62 (m, 2 H); 7,48-7,28 (m, 7 H); 7,27-7,19 (m, 2 H); 7,10 (d, J = 8,17 Hz, 1 H); 7,04 (s, 1 H); 6,95 (d, J = 7,85 Hz, 2 H); 6,53 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,89 (d, J = 8,99 Hz, 1 H); 5,20-5,14 (m, 1 H); 4,59 (s, 1 H); 4,09-3,93 (m, 2 H); 3,12 (d, J = 13,08 Hz, 1 H); 2,87-2,82 (m, 2 H); 2,79-2,57 (m, 6 H); 1,92 (s, 1 H); 1,81 (s, 1 H); 1,75-1,67 (m, 2 H); 1,75-1,12 (m, 16 H).	formiato
19C	A	(DMSO-d ₆ @105°C): δ 8,23-8,13 (m, 3 H); 7,60-7,49 (m, 1 H); 7,35-7,20 (m, 6 H); 7,15-7,05 (m, 2 H); 7,02-6,92 (m, 2 H); 6,51-6,45 (m, 1 H); 6,33-6,26 (m, 1 H); 5,06-5,00 (m, 1 H); 4,63-4,56 (m, 1 H); 4,10-4,01 (m, 2 H); 3,11-3,01 (m, 1 H); 2,84-2,52 (m, 8 H); 1,92-1,84 (m, 1 H); 1,82-1,54 (m, 4 H); 1,53-1,19 (m, 15 H).	diformiato
20C	C	(DMSO-d ₆): δ 8,28 (s, 2 H); 8,18 (d, J = 9,88 Hz, 1 H); 7,54-7,44 (m, 3 H); 7,39 (s, 2 H); 7,36-7,28 (m, 3 H); 7,24-7,15 (m, 2 H); 7,10 (d, J = 7,01 Hz, 2 H); 7,00 (s, 1 H); 6,95 (d, J = 8,23 Hz, 1 H); 6,53 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,89 (d, J = 8,77 Hz, 1 H); 5,16 (d, J = 7,81 Hz, 1 H); 4,59 (s, 1 H); 4,08-3,96 (m, 2 H); 3,11 (s, 1 H); 2,94-2,76 (m, 2 H); 2,7-2,3 (m, 6 H); 1,92 (s, 1 H);	formiato

		1,81 s, 1 H); 1,75-1,66 (m, 2 H); 1,75-1,13 (m, 16 H).	
21C	C	(CD ₃ OD): δ 8,56 (s, 1 H); 8,38 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,33-7,20 (m, 8 H); 7,07-6,85 (m, 7 H); 6,70-6,65 (m, 1 H); 5,87 (s, 1 H); 5,43-5,36 (m, 1 H); 5,03 (s, 2 H); 4,92 (m, 1H – oscurecido por agua); 4,08-4,02 (m, 2 H); 3,51-3,50 (m, 1 H); 3,27-3,06 (m, 9 H); 2,30-1,60 (m, 9 H).	formiato
22C	A	(CD ₃ OD): δ 8,56 (s, 1 H); 8,38 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,33-7,20 (m, 8 H); 7,07-6,85 (m, 7 H); 6,70-6,65 (m, 1 H); 5,87 (s, 1 H); 5,43-5,36 (m, 1 H); 5,03 (s, 2 H); 4,92 (m, 1H – oscurecido por agua); 4,08-4,02 (m, 2 H); 3,51-3,50 (m, 1 H); 3,27-3,06 (m, 9 H); 2,30-1,60 (m, 11 H).	formiato

23C	C	(DMSO-d ₆): δ 8,43 (s, 2 H); 8,19 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 8,03-7,88 (m, 3 H); 7,80-7,69 (m, 1 H); 7,68-7,55 (m, 2 H); 7,20 (t, J = 7,9 Hz, 1 H); 7,06 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 6,96 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 6,92-6,75 (m, 3 H); 6,49 (dd, J = 9,8, 1,3 Hz, 1 H); 5,25-5,06 (m, 3 H); 5,01-4,91 (m, 1 H); 4,26-4,00 (m, 2 H); 3,94 (t, J = 6,8 Hz, 2 H); 3,84-3,50 (m, 5 H); 2,76 (d, J = 6,3 Hz, 2 H); 2,66-2,52 (m, 2 H); 2,38-1,78 (m, 6 H); 1,77-0,77 (m, 24 H).	diformiato
24C	B	(DMSO-d ₆): δ 8,75-8,66 (m, 1 H); 8,39 (s, 2 H); 8,19 (dd, J = 9,92, 1,99 Hz, 1 H); 8,02-7,93 (m, 2 H); 7,77-7,70 (m, 1 H); 7,61 (dd, J = 15,40, 7,70 Hz, 2 H); 7,44-7,41 (m, 1 H); 7,30-7,24 (m, 1 H); 7,10-6,92 (m, 5 H); 6,89-6,81 (m, 2 H); 6,50 (dd, J = 9,85, 1,91 Hz, 1 H); 6,06-6,01 (m,	diformiato

		1 H); 5,20 (d, J = 10,80 Hz, 2 H); 5,16-5,10 (m, 1 H); 5,05 (s, 1 H); 4,14-4,06 (m, 1 H); 3,98-3,90 (m, 2 H); 3,72 (d, J = 14,98 Hz, 3 H); 3,61 (d, J = 12,36 Hz, 2 H); 2,81-2,75 (m, 2 H); 2,70-2,60 (m, 2 H); 2,44-2,29 (m, 1 H); 2,21-1,91 (m, 4 H); 1,73-1,64 (m, 2 H); 1,55-1,28 (m, 6 H).	
25C	A	(DMSO-d ₆): δ 8,59 (d, J = 9,31 Hz, 1 H); 8,38 (s, 2 H); 8,18 (dd, J = 9,94, 2,25 Hz, 1 H); 7,98 (dd, J = 7,77, 3,44 Hz, 2 H); 7,78-7,71 (m, 1 H); 7,64-7,57 (m, 2 H); 7,38 (d, J = 8,14 Hz, 1 H); 7,28-7,17 (m, 3 H); 7,11-7,05 (m, 2 H); 6,95 (d, J = 8,55 Hz, 3 H); 6,83 (d, J = 8,19 Hz, 1 H); 6,50 (dd, J = 9,85, 1,97 Hz, 1 H); 5,88 (d, J = 8,38 Hz, 1 H); 5,19 (s, 2 H); 5,06 (d, J = 17,58 Hz, 2 H); 4,08 (s, 1 H); 3,96-3,89 (m, 2 H); 3,81-3,51 (d, J = 15,32 Hz, 4 H); 2,76-2,71 (m, 2 H); 2,58 (d, J = 16,78 Hz, 2 H); 2,38-2,32 (m, 2 H); 2,10-1,94 (m, 4 H); 1,67 (d, J = 7,71 Hz, 2 H); 1,48-1,25 (m, 6 H).	diformiato
26C	C	(DMSO-d ₆): δ 8,54 (d, J = 9,47 Hz, 1 H); 8,40 (s, 2 H); 8,21-8,15 (m, 1 H); 8,02-7,94 (m, 2 H); 7,75 (dd, J = 13,60, 6,80 Hz, 1 H); 7,51 (dd, J = 14,38, 7,19 Hz, 2 H); 7,51-7,47 (m, 1 H); 7,36-7,29 (m, 1 H); 7,27-7,19 (m, 1 H); 7,09-7,02 (m, 2 H); 6,98-6,89 (m, 3 H); 6,82 (d, J = 8,31 Hz, 1 H); 6,50 (dd, J = 9,84, 2,05 Hz, 1 H); 5,89 (d, J = 8,63 Hz, 1 H); 5,20 (s, 2 H); 5,10 (s, 1 H); 5,03 (s, 1 H); 4,14-4,04 (m, 1 H); 3,96-3,89 (m, 2 H); 3,88-3,46 (m, 4 H); 2,77-2,72 (m, 2 H); 2,69-2,52 (m, 2 H); 2,34 (t, J = 3,91 Hz, 1 H); 2,17 (s, 1 H); 2,08-1,93 (m, 4 H); 1,68 (d, J = 8,24 Hz, 2	diformiato

		H); 1,51-1,26 (m, 6 H).	
27C	A	(DMSO-d ₆): δ 8,60-8,54 (m, 1 H); 8,50 (s, 1 H); 8,42 (s, 2 H); 8,17 (d, J = 9,87 Hz, 1 H); 8,01-7,92 (m, 2 H); 7,86-7,82 (m, 2 H); 7,75 (d, J = 7,15 Hz, 1 H); 7,65-7,56 (m, 2 H); 7,49 (d, J = 7,88 Hz, 2 H); 7,37-7,31 (m, 4 H); 7,29-7,23 (m, 2 H); 7,08-7,01 (m, 2 H); 6,99-6,89 (m, 3 H); 6,49 (dd, J = 9,83, 1,19 Hz, 1 H); 5,85 (d, J = 8,77 Hz, 1 H); 5,17 (d, J = 21,19 Hz, 4 H); 5,04 (d, J = 8,06 Hz, 2 H); 4,08 (s, 1 H); 3,79-3,55 (m, 4 H); 3,26 (s, 2 H); 2,73 (d, J = 7,03 Hz, 1 H); 2,69-2,52 (m, 3 H); 2,35 (d, J = 6,54 Hz, 1 H); 2,21-1,89 (m, 5 H); 1,51 (d, J = 22,95 Hz, 4 H).	diformiato
28C	B	(CD ₃ OD): δ 8,56 (s, 2 H); 8,38 (dd, J = 9,9, 3,5 Hz, 1 H); 8,03-7,98 (m, 2 H); 7,77-7,69 (m, 1 H); 7,62-7,54 (m, 2 H); 7,36-7,21 (m, 7 H); 7,04 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 6,95-6,79 (m, 3 H); 6,69 (dd, J = 9,8, 3,3 Hz, 1 H); 5,90 (s, 1 H); 5,43-5,36 (m, 1 H); 5,14 (s, 1 H); 4,25-4,14 (m, 1 H); 4,00-3,97 (m, 2 H); 3,85-3,70 (m, 5 H); 3,34 (m, 2 H); 3,22-3,19 (m, 2 H); 3,10-3,05 (m, 2 H); 2,50 (s, 1 H); 2,45-2,33 (m, 1 H); 2,27-2,02 (m, 3 H); 1,82 (s, 4 H); 1,59 (s, 6 H).	diformiato
29C	A	(CD ₃ OD): δ 8,56 (s, 2 H); 8,39 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,35-7,20 (m, 12 H); 7,04 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 6,90-6,77 (m, 3 H); 6,70 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 5,88 (s, 1 H); 5,39 (t, J = 6,7 Hz, 1 H); 5,04 (s, 1 H); 3,94 (t, J = 6,3 Hz, 2 H); 3,89-3,77 (m, 1 H); 3,55-3,18 (m, 6 H); 3,08-2,97 (m, 4 H); 2,69 (t, J = 7,1 Hz, 2 H); 2,41 (s, 1 H); 2,35-	diformiato

		2,24 (m, 1H); 2,16-1,87 (m, 4 H); 1,81-1,68 (m, 4 H); 1,56-1,39 (m, 6 H)	
30C	C	(CD ₃ OD): δ 8,56 (s, 2 H); 8,38 (dd, J = 9,9, 3,5 Hz, 1 H); 8,03-7,98 (m, 2 H); 7,77-7,69 (m, 1 H); 7,62-7,54 (m, 2 H); 7,36-7,21 (m, 7 H); 7,04 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 6,95-6,79 (m, 3 H); 6,69 (dd, J = 9,8, 3,3 Hz, 1 H); 5,90 (s, 1 H); 5,43-5,36 (m, 1 H); 5,14 (s, 1 H); 4,25-4,14 (m, 1 H); 4,00-3,97 (m, 2 H); 3,85-3,70 (m, 5 H); 3,34 (m, 2 H); 3,22-3,19 (m, 2 H); 3,10-3,05 (m, 2 H); 2,50 (s, 1 H); 2,45-2,33 (m, 1 H); 2,27-2,02 (m, 3 H); 1,82 (s, 4 H); 1,59 (s, 2 H).	diformiato
31C	B	(DMSO-d ₆): δ 8,32-8,21 (m, 3 H); 8,18 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,39-7,19 (m, 10 H); 7,09 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 7,01 (s, 1 H); 6,97-6,89 (m, 2 H); 6,88-6,82 (m, 1 H); 6,52 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 9,0 Hz, 1 H); 5,13 (t, J = 6,3 Hz, 1 H); 5,00 (s, 2 H); 4,62-4,55 (m, 1 H); 3,97 (t, J = 6,2 Hz, 2 H); 3,16-3,07 (m, 1 H); 2,81-2,52 (m, 9 H); 1,95-1,27 (m, 17 H).	diformiato

32C	B	(DMSO-d ₆): δ 8,32-8,22 (m, 3 H); 8,18 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,42-7,18 (m, 10 H); 7,10 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 7,03-6,89 (m, 3 H); 6,88-6,82 (m, 1 H); 6,53 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 9,1 Hz, 1 H); 5,18 (dd, J = 8,0, 4,5 Hz, 1 H); 5,00 (s, 2 H); 4,64-4,57 (m, 1 H); 4,02 (t, J = 6,2 Hz, 2 H); 3,20-3,09 (m, 1 H); 2,88-2,52 (m, 7 H); 2,40-2,30 (m, 2 H); 1,97-1,76 (m, 2 H); 1,73-1,16 (m, 17 H)	diformiato
33C	B	(DMSO-d ₆): δ 8,33-8,23 (m, 3 H); 8,17 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,42-7,19 (m, 10 H); 7,10 (d, J = 8,2 Hz,	diformiato

		1 H); 7,01 (s, 1 H); 6,99-6,89 (m, 2 H); 6,88-6,83 (m, 1 H); 6,53 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 9,2 Hz, 1 H); 5,19 (dd, J = 8,2, 4,5 Hz, 1 H); 5,01 (s, 2 H); 4,64-4,56 (m, 1 H); 4,03 (t, J = 6,1 Hz, 2 H); 3,20-3,09 (m, 1 H); 2,89-2,52 (m, 9 H); 1,97-1,76 (m, 2 H); 1,67-1,28 (m, 13 H).	
34C	A	(DMSO-d ₆): δ 8,39 (d, J = 9,32 Hz, 1 H); 8,30 (s, 2 H); 8,18 (d, J = 9,94 Hz, 1 H); 7,93 (s, 1 H); 7,83 (d, J = 7,72 Hz, 1 H); 7,65-7,53 (m, 1 H); 7,51-7,44 (m, 1 H); 7,35-7,30 (m, 4 H); 7,26 (d, J = 5,91 Hz, 1 H); 7,11 (d, J = 8,18 Hz, 1 H); 6,96 (d, J = 8,13 Hz, 1 H); 6,53 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,94 (d, J = 8,55 Hz, 1 H); 5,21 (dd, J = 8,61, 4,05 Hz, 1 H); 4,60 (s, 1 H); 4,28-4,21 (m, 2 H); 3,12 (s, 1 H); 2,96-2,85 (m, 2 H); 2,80-2,57 (m, 7 H); 1,92 (s, 1 H); 1,81 (s, 1 H); 1,86-1,39 (m, 5 H); 1,32 (d, J = 29,30 Hz, 10 H).	diformiato
35C	A	(DMSO-d ₆): δ 8,39 (d, J = 9,08 Hz, 1 H); 8,32 (s, 2 H); 8,18 (d, J = 9,91 Hz, 1 H); 7,93 (s, 1 H); 7,83 (d, J = 7,65 Hz, 1 H); 7,58 (s, 1 H); 7,52-7,44 (m, 1 H); 7,34 (d, J = 4,53 Hz, 4 H); 7,26 (d, J = 6,13 Hz, 1 H); 7,11 (d, J = 8,14 Hz, 1 H); 6,99-6,91 (m, 1 H); 6,56-6,47 (m, 1 H); 5,94 (d, J = 7,51 Hz, 1 H); 5,24-5,18 (m, 1 H); 4,59 (s, 1 H); 4,29-4,21 (m, 2 H); 3,12 (d, J = 12,48 Hz, 1 H); 2,88 (d, J = 9,45 Hz, 2 H); 2,69 (d, J = 52,79 Hz, 6 H); 1,92 (s, 1 H); 1,81 (s, 1 H); 1,72-1,08 (m, 18 H).	diformiato
36C	A	(DMSO-d ₆): δ 8,38 (d, J = 9,05 Hz, 1 H); 8,30 (d, J = 4,26 Hz, 2 H); 8,18 (d, J = 9,90 Hz, 1 H); 7,93 (s, 1 H); 7,83 (d, J = 7,68 Hz, 1 H); 7,58 (s, 1 H); 7,48 (t, J = 7,67 Hz, 1 H); 7,34 (d, J = 4,51 Hz, 4 H);	diformiato

		7,26 (d, J = 5,85 Hz, 1 H); 7,10 (d, J = 8,16 Hz, 1 H); 6,95 (d, J = 8,11 Hz, 1 H); 6,52 (d, J = 9,85 Hz, 1 H); 5,94 (d, J = 8,11 Hz, 1 H); 5,17 (s, 1 H); 4,58 (s, 1 H); 4,25 (t, J = 6,47 Hz, 2 H); 3,10 (s, 1 H); 2,91-2,52 (m, 8 H); 1,97-1,72 (m, 2 H); 1,73-1,65 (m, 2 H); 1,74-1,20 (m, 12 H).	
37C	A	(DMSO d ₆): δ 8,30 (s, 1 H); 8,27-8,20 (m, 1 H); 8,17-8,11 (m, 3 H); 7,65 (d, J = 7,9 Hz, 2 H); 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,36-7,15 (m, 8 H); 7,12-7,04 (m, 2 H); 6,98-6,87 (m, 3 H); 6,49 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 5,83 (d, J = 9,2 Hz, 1 H); 5,23 (s, 2 H); 5,08 (dd, J = 7,8, 4,3 Hz, 1 H); 4,57 (s, 1 H); 3,79 (s, 2 H); 3,10 (s, 2 H); 2,76-2,63 (m, 6 H); 1,90 (s, 1 H); 1,80 (s, 1 H); 1,58 (s, 1 H); 1,47 (s, 1 H); 1,33 (s, 1 H).	diformiato
38C	A	(DMSO-d ₆): δ 8,39 (d, J = 8,88 Hz, 1 H); 8,29 (s, 2 H); 8,18 (d, J = 9,91 Hz, 1 H); 7,93 (s, 1 H); 7,84 (d, J = 7,67 Hz, 1 H); 7,59 (d, J = 7,47 Hz, 1 H); 7,52-7,44 (m, 1 H); 7,34 (d, J = 4,53 Hz, 4 H); 7,26 (d, J = 5,97 Hz, 1 H); 7,10 (d, J = 8,16 Hz, 1 H); 6,95 (d, J = 8,13 Hz, 1 H); 6,52 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,94 (d, J = 8,37 Hz, 1 H); 5,19-5,12 (m, 1 H); 4,58 (s, 1 H); 4,30-4,22 (m, 2 H); 3,10 (s, 1 H); 2,84 (d, J = 6,23 Hz, 2 H); 2,79-2,58 (m, 6 H); 1,91 (s, 1 H); 1,80 (s, 1 H); 1,76-1,64 (m, 2 H); 1,62-1,32 (m, 8 H).	diformiato
39C	B	(DMSO-d ₆): δ 8,53 (s, 1 H); 8,39 (d, J = 9,67 Hz, 1 H); 8,28 (s, 2 H); 8,18 (d, J = 9,93 Hz, 1 H); 7,99 (s, 1 H); 7,87 (dd, J = 14,46, 7,77 Hz, 3 H); 7,65-7,58 (m, 1 H); 7,55-7,47 (m, 3 H); 7,34 (d, J = 4,80 Hz, 4 H); 7,28-7,23 (m, 1 H); 7,11 (d, J = 8,18 Hz,	diformiato

		1 H); 6,96 (d, J = 8,12 Hz, 1 H); 6,53 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,96 (d, J = 7,79 Hz, 1 H); 5,40 (s, 2 H); 5,21 (dd, J = 8,54, 4,15 Hz, 1 H); 4,59 (s, 1 H); 3,33-3,21 (m, 2 H); 3,12 (s, 1 H); 2,90-2,52 (m, 8 H); 1,85 (d, J = 49,16 Hz, 2 H); 1,71-1,21 (m, 8 H).	
40C	B	(CD ₃ OD): δ 8,52 (s, 2 H); 8,38 (d, J = 9,94 Hz, 1 H); 8,00 (d, J = 11,22 Hz, 2 H); 7,88 (d, J = 7,98 Hz, 2 H); 7,64 (d, J = 7,97 Hz, 2 H); 7,59-7,45 (m, 2 H); 7,33 (dd, J = 24,56, 7,68 Hz, 6 H); 7,04 (d, J = 8,21 Hz, 1 H); 6,70 (d, J = 9,84 Hz, 1 H); 6,00 (s, 1 H); 5,45 (s, 2 H); 5,42-5,35 (m, 1 H); 4,60 (s, 1 H); 3,53 (m, 1 H); 3,23-3,16 (m, 9 H); 2,97-2,89 (m, 2 H); 2,23-1,48 (m, 9 H).	diformiato
41C	B	(DMSO-d ₆): δ 8,40 (d, J = 8,99 Hz, 1 H); 8,27 (s, 2 H); 8,18 (d, J = 9,90 Hz, 1 H); 7,97 (s, 1 H); 7,86 (d, J = 7,68 Hz, 1 H); 7,67-7,52 (m, 1 H); 7,53-7,44 (m, 1 H); 7,38-7,31 (m, 6 H); 7,29-7,21 (m, 3 H); 7,15-7,05 (m, 1 H); 6,94 (d, J = 8,13 Hz, 1 H); 6,52 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,95 (d, J = 8,61 Hz, 1 H); 5,31 (s, 2 H); 5,17-5,10 (m, 1 H); 4,60 (s, 1 H); 3,14 (s, 1 H); 3,00-2,54 (m, 11 H); 1,93 (s, 1 H); 1,80 (s, 1 H); 1,60 (s, 1 H); 1,50 (s, 1 H); 1,36 (s, 1 H).	diformiato

42C	C	(DMSO-d ₆): δ 9,20-9,06 (m, 1 H); 8,32 (s, 2 H); 8,18 (d, J = 9,91 Hz, 1 H); 7,93 (d, J = 8,61 Hz, 3 H); 7,78 (d, J = 7,53 Hz, 1 H); 7,52-7,39 (m, 4 H); 7,34 (d, J = 5,28 Hz, 4 H); 7,25 (s, 1 H); 7,09 (d, J = 8,18 Hz, 1 H); 6,95 (d, J = 8,13 Hz, 1 H); 6,51 (d, J = 9,84 Hz, 1 H); 5,91 (d, J = 8,42 Hz, 1 H); 5,19-5,12 (m, 1 H); 4,61-4,50 (m, 3 H);	diformiato
-----	---	--	------------

		4,30-4,24 (m, 2 H); 3,21-3,02 (m, 1 H); 2,88-2,49 (m, 8 H); 1,91 (s, 1 H); 1,92-1,27 (m, 9 H).	
43C	A	(CD ₃ OD): δ 8,54 (s, 2 H); 8,35 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 2 H); 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,32-7,21 (m, 11 H); 7,03 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 6,91 (m, 4 H); 6,66 (dd, J = 9,8, 1,1 Hz, 1 H); 5,88 (s, 1 H); 5,39-5,34 (m, 1 H); 5,11 (s, 2 H); 4,78-4,73 (m, 1 H); 4,32-4,26 (m, 1 H); 4,14-4,09 (m, 1 H); 3,56 (s, 1 H); 3,30-3,03 (m, 11 H); 1,89-1,64 (m, 10 H).	diformiato
44C	B	(DMSO-d ₆): δ 8,36 (s, 2 H); 8,27 (d, J = 9,3 Hz, 1 H); 8,18 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,98-7,89 (m, 2 H); 7,47-7,38 (m, 2 H); 7,35-7,22 (m, 5 H); 7,21-7,16 (m, 1 H); 7,13-6,91 (m, 5 H); 6,50 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,84 (d, J = 9,4 Hz, 1 H); 5,56 (s, 2 H); 5,13-5,07 (m, 1 H); 4,59 (d, J = 7,5 Hz, 1 H); 3,11 (d, J = 10,6 Hz, 1 H); 2,96-2,78 (m, 6 H); 2,73-2,44 (m, 5 H); 1,91 (s, 1 H); 1,79 (s, 1 H); 1,59 (s, 1 H); 1,48 (s, 1 H); 1,34 (s, 1 H).	diformiato
45C	B	(DMSO-d ₆): δ 8,49-8,14 (m, 3 H); 8,20-8,13 (m, 3 H); 7,38-7,30 (m, 5 H); 7,29-7,22 (m, 1 H); 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 6,96 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 6,57-6,49 (m, 1 H); 5,92 (d, J = 9,1 Hz, 1 H); 5,21 (dd, J = 8,5, 4,2 Hz, 1 H); 4,60 (s, 1 H); 4,04-3,96 (m, 2 H); 3,18-3,07 (m, 1 H); 2,91-2,48 (m, 8 H); 1,92 (s, 1 H); 1,75-1,64 (m, 2 H); 1,52 (s, 4 H); 1,38 (d, J = 10,7 Hz, 4 H); 1,27 (s, 9 H).	diformiato
46C	A	(DMSO-d ₆): δ 8,53-8,16 (m, 4H); 7,42-7,36 (m, 2 H); 7,24-7,22 (m, 2 H); 7,11-7,04 (m, 2 H); 6,91-6,89 (m, 2 H); 6,50 (d, J = 9,6 Hz, 1 H);	diformiato

		5,95 (s, 1 H); 5,02-4,99 (dd, J = 7,9, 4,5 Hz, 1 H); 4,60-4,53 (m, 1 H); 3,92 (t, J = 6,5 Hz, 2 H); 3,12-3,02 (m, 1 H); 2,77-2,53 (m, 6H); 1,92-1,20 (m, 21 H).	
--	--	---	--

47C	A	(DMSO-d ₆): δ 8,26 (s, 2 H); 8,20 (d, J = 9,51 Hz, 1 H); 8,13 (d, J = 9,93 Hz, 1 H); 7,76 (d, J = 7,99 Hz, 1 H); 7,57 (s, 1 H); 7,43 (d, J = 8,10 Hz, 1 H); 7,27-7,13 (m, 6 H); 7,04 (d, J = 8,17 Hz, 1 H); 6,98 (s, 1 H); 6,90 (d, J = 8,08 Hz, 2 H); 6,83 (dd, J = 8,27, 2,48 Hz, 1 H); 6,45 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,76 (d, J = 9,32 Hz, 1 H); 5,21-5,02 (m, 3 H); 4,53 (m, 1 H); 4,24 (t, J = 6,14 Hz, 2 H); 3,12-3,02 (m, 1 H); 2,88-2,49 (m, 9 H); 1,85 (m, 1 H); 1,80-1,20 (m, 8 H).	diformiato
48C	C	(DMSO-d ₆): δ 8,32 (s, 2 H); 8,23 (d, J = 9,88 Hz, 1 H); 8,18 (d, J = 9,92 Hz, 1 H); 7,89 (t, J = 7,85 Hz, 1 H); 7,39-7,17 (m, 8 H); 7,13-6,98 (m, 2 H); 6,97-6,85 (m, 3 H); 6,50 (d, J = 9,85 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 9,01 Hz, 1 H); 5,18 (s, 2 H); 5,11 (t, J = 6,33 Hz, 1 H); 4,57 (s, 1 H); 4,29 (t, J = 6,33 Hz, 2 H); 3,09 (s, 1 H); 2,78 (d, J = 6,45 Hz, 2 H); 2,72 (s, 6 H); 1,90 (s, 1 H); 1,80-1,68 (m, 3 H); 1,73-1,40 (m, 6 H).	diformiato
49C	C	(DMSO-d ₆): δ 9,09-9,05 (m, 1 H); 8,36-8,23 (m, 4 H); 8,18 (d, J = 9,94 Hz, 1 H); 7,63 (d, J = 8,19 Hz, 1 H); 7,32-7,18 (m, 6 H); 7,18-6,98 (m, 2 H); 6,98-6,88 (m, 3 H); 6,55-6,47 (m, 1 H); 5,82 (d, J = 9,28 Hz, 1 H); 5,37-5,19 (m, 2 H); 5,20 (dd, J = 8,41, 4,37 Hz, 1 H); 4,59 (s, 1 H); 4,36-4,30 (m, 2 H); 3,19-3,08 (m, 1 H); 2,92-	diformiato

		2,55 (m, 8 H); 2,01-1,84 (m, 1 H); 1,95-1,39 (m, 9 H).	
50C	B	(DMSO-d ₆): δ 8,39-8,12 (m, 3 H); 8,18 (d, J = 9,94 Hz, 1 H); 7,33-7,19 (m, 7 H); 7,15-7,07 (m, 1 H); 7,04 (s, 1 H); 6,99-6,89 (m, 3 H); 6,76 (d, J = 3,48 Hz, 1 H); 6,52 (d, J = 9,86 Hz, 1 H); 5,83 (d, J = 9,2 Hz, 1 H); 5,23-5,11 (m, 3 H); 4,60 (s, 1 H); 4,28-4,21 (m, 2 H); 3,14 (dd, J = 14,7, 8,6 Hz, 1 H); 2,88-2,75 (m, 5 H); 2,72-2,48 (m, 7 H); 1,92 (d, J = 5,8 Hz, 1 H); 1,72 (t, J = 6,7 Hz, 3 H); 1,62 (d, J = 10,3 Hz, 3 H); 1,56-1,29 (m, 3 H).	diformiato
51C	C	(DMSO-d ₆): δ 8,91-8,83 (m, 1 H); 8,37-8,12 (m, 3 H); 8,17 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,32-7,17 (m, 6 H); 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,05-6,87 (m, 4 H); 6,52 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 9,3 Hz, 1 H); 5,27 (s, 2 H); 5,18 (t, J = 5,9 Hz, 1 H); 4,59 (s, 1 H); 4,26 (t, J = 6,2 Hz, 2 H); 3,18-3,09 (m, 1 H); 2,86 (d, J = 7,2 Hz, 2 H); 2,79 (s, 5 H); 2,68-2,66 (m, 1 H); 1,92 (s, 1 H); 1,75-1,56 (m, 5 H); 1,50 (s, 2 H); 1,36 (s, 2 H).	diformiato
52C	A	(DMSO-d ₆): δ 8,31-8,22 (m, 3 H); 8,17 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 8,03 (s, 1 H); 7,92 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,71 (d, J = 7,7 Hz, 1 H); 7,54 (t, J = 7,7 Hz, 1 H); 7,36-7,18 (m, 6 H); 7,12-7,02 (m, 2 H); 6,98-6,87 (m, 3 H); 6,52 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 9,3 Hz, 1 H); 5,21-5,13 (m, 3 H); 4,63-4,56 (m, 1 H); 4,30 (t, J = 6,2 Hz, 2 H); 3,18-3,08 (m, 1 H); 2,91-2,52 (m, 9 H); 1,95-1,89 (m, 1 H); 1,86-1,30 (m, 8 H).	diformiato

53C	A	(DMSO-d ₆): δ 8,30-8,24 (m, 3 H); 8,18 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,31-7,28 (m, 4 H); 7,26-7,20 (m, 2 H); 7,14-7,07 (m, 1 H); 6,96-6,94 (m, 3 H); 6,79-6,76 (m, 1 H); 6,54-6,51 (m, 1 H); 5,82-5,79 (m, 1 H); 5,19-5,16 (m, 1 H); 4,75 (s, 2 H); 4,60-4,56 (m, 1 H); 4,10-4,06 (m, 2 H); 3,11-3,09 (m, 1 H); 2,86-2,50 (m, 8 H); 1,92-1,88 (m, 1 H); 1,80-1,75 (m, 1 H); 1,58-1,48 (m, 7 H); 1,34-1,26 (m, 3 H).	diformiato
54C	A	(DMSO-d ₆): δ 8,30-8,24 (m, 3 H); 8,18 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,32-7,28 (m, 4 H); 7,24-7,20 (m, 2 H); 7,11-7,09 (m, 1 H); 6,96-6,93 (m, 3 H); 6,78-6,76 (m, 1 H); 6,53-6,51 (m, 1 H); 5,82-5,80 (m, 1 H); 5,17-5,14 (m, 1 H); 4,75 (s, 2 H); 4,59-4,55 (m, 1 H); 4,09-4,06 (m, 2 H); 3,15-3,08 (m, 1 H); 2,83-2,50 (m, 8 H); 1,91-1,87 (m, 1 H); 1,81-1,75 (m, 1 H); 1,58-1,47 (m, 7 H); 1,33-1,25 (m, 3 H).	diformiato
55C	C	(DMSO-d ₆): δ 8,32-8,27 (m, 3 H); 8,20 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,32-7,26 (m, 4 H); 7,25-7,20 (m, 2 H); 7,13-7,10 (m, 1 H); 6,98-6,94 (m, 3 H); 6,79-6,76 (m, 1 H); 6,55-6,52 (m, 1 H); 5,83-5,80 (m, 1 H); 5,29-5,26 (m, 1 H); 4,75 (s, 2 H); 4,63-4,59 (m, 1 H); 4,09-4,06 (m, 2 H); 3,20-3,15 (m, 1 H); 2,98-2,50 (m, 8 H); 1,98-1,87 (m, 1 H); 1,92-1,69 (m, 1 H); 1,76-1,28 (m, 5 H); 1,48-1,26 (m, 2 H); 1,45-1,09 (m, 4 H).	diformiato
56C	A	(DMSO-d ₆): δ 8,35-8,20 (m, 3 H); 8,19 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,34-7,27 (m, 4 H); 7,26-7,19 (m, 2 H); 7,14-7,07 (m, 1 H); 7,00-6,90 (m, 3 H); 6,80-6,73 (m, 1 H); 6,56-6,50 (m, 1 H); 5,86-5,78 (m,	diformiato

		1 H); 5,24-5,19 (m, 1 H); 4,75 (s, 2 H); 4,68-4,52 (m, 1 H); 4,11-4,04 (m, 2 H); 3,23-3,03 (m, 1 H); 2,95-2,82 (m, 2 H); 2,91-2,61 (m, 4 H); 2,73-2,50 (m, 3 H); 1,98-1,87 (m, 1 H); 1,92-1,69 (m, 1 H); 1,76-1,28 (m, 5 H); 1,48-1,26 (m, 2 H); 1,45-1,09 (m, 4 H).	
--	--	--	--

57C	A	(DMSO-d ₆): δ 8,57 (t, J = 5,5 Hz, 1 H); 8,32 (s, 2 H); 8,27-8,15 (m, 2 H); 7,84 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,35-7,19 (m, 6 H); 7,11-7,02 (m, 2 H); 6,96-6,86 (m, 3 H); 6,50 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,84-5,79 (m, 1 H); 5,16-5,09 (m, 3 H); 4,60-4,54 (m, 1 H); 3,36-3,28 (m, 2 H); 3,15-3,05 (m, 1 H); 2,83-2,52 (m, 9 H); 1,94-1,68 (m, 4 H); 1,65-1,26 (m, 3 H).	diformiato
58C	A	(DMSO-d ₆): δ 8,45 (t, J = 5,6 Hz, 1 H); 8,32 (s, 1 H); 8,27-8,16 (m, 2 H); 7,83 (d, J = 8,1 Hz, 2 H); 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,36-7,19 (m, 6 H); 7,12-7,03 (m, 2 H); 6,96-6,86 (m, 3 H); 6,48 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 9,2 Hz, 1 H); 5,14 (s, 2 H); 5,04 (t, J = 6,2 Hz, 1 H); 4,61-4,53 (m, 1 H); 3,40-3,32 (m, 2 H); 3,14-3,04 (m, 1 H); 2,83-2,52 (m, 9 H); 1,93-1,73 (m, 2 H); 1,65-1,26 (m, 3 H).	formiato
59C	A	(DMSO-d ₆ 85°C): δ 8,22-8,11 (m, 2 H); 7,76-7,65 (m, 1 H); 7,48-7,38 (m, 2 H); 7,36-7,15 (m, 8 H); 7,10-6,82 (m, 5 H); 6,51-6,40 (m, 1 H); 5,85-5,75 (m, 1 H); 5,13-4,94 (m, 3 H); 4,64-4,52 (m, 1 H); 3,40-3,22 (m, 4 H); 3,14-3,00 (m, 1 H); 2,82-2,43 (m, 9 H); 1,94-1,83 (m, 1 H); 1,81-1,55 (m, 4 H); 1,53-1,40 (m, 1 H); 1,36-	formiato

		1,23 (m, 1 H); 1,12-1,00 (m, 3 H).	
60C	B	(DMSO-d ₆ 85°C): δ 8,22-8,15 (m, 3 H); 7,73 (s, 1 H); 7,46 (d, J = 7,85 Hz, 2 H); 7,37-7,27 (m, 6 H); 7,26-7,19 (m, 2 H); 7,08 (d, J = 8,12 Hz, 2 H); 7,03 (s, 1 H); 6,95 (d, J = 7,74 Hz, 2 H); 6,48 (d, J = 9,88 Hz, 1 H); 5,83 (d, J = 7,98 Hz, 1 H); 5,11 (s, 2 H); 5,05-4,99 (m, 1 H); 4,63-4,58 (m, 1 H); 3,39 (s, 2 H); 3,09 (dd, J = 14,46, 8,25 Hz, 1 H); 2,91 (s, 3 H); 2,81-2,49 (m, 9 H); 1,93-1,89 (m, 1 H); 1,73-1,55 (m, 4 H); 1,52-1,45 (m, 1 H); 1,31 (d, J = 11,44 Hz, 1 H).	diformiato
61C	C	(DMSO-d ₆ 85°C): δ 8,25-8,15 (m, 3 H); 7,73 (s, 1 H); 7,46 (d, J = 7,85 Hz, 2 H); 7,33-7,20 (m, 7 H); 7,09 (d, J = 8,12 Hz, 1 H); 7,03 (m, 1 H); 6,97-6,87 (m, 3 H); 6,50 (d, J = 3,46 Hz, 1 H); 5,83 (d, J = 8,55 Hz, 1 H); 5,11 (s, 2 H); 5,07-5,03 (m, 1 H); 4,63-4,58 (m, 1 H); 4,00 (s, 1 H); 3,27 (t, J = 7,50 Hz, 2 H); 3,09 (dd, J = 14,43, 8,27 Hz, 1 H); 2,80-2,5 (m, 9 H); 1,93-1,89 (m, 1 H); 1,78-1,68 (m, 3 H); 1,66-1,56 (m, 1 H); 1,53-1,44 (m, 1 H); 1,32 (q, J = 9,86 Hz, 1 H); 1,15 (d, J = 6,72 Hz, 6 H).	diformiato

62C	A	(DMSO-d ₆): δ 8,46 (t, J = 5,7 Hz, 1 H); 8,29 (s, 2 H); 8,24 (d, J = 9,3 Hz, 1 H); 8,18 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,84 (d, J = 7,9 Hz, 2 H); 7,50 (d, J = 7,9 Hz, 2 H); 7,36-7,27 (m, 4 H); 7,27-7,18 (m, 2 H); 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,04 (s, 1 H); 6,98-6,85 (m, 3 H); 6,52 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,81 (d, J = 8,9 Hz, 1 H); 5,18-5,10 (m, 3 H); 4,62-4,54 (m, 1 H); 4,00 (t, J = 6,0 Hz, 2 H); 3,17-3,06 (m, 3 H); 2,86-2,53 (m, 9 H); 2,29-	diformiato
-----	---	--	------------

		2,19 (m, 1 H); 1,96-1,86 (m, 3 H); 1,85-1,72 (m, 3 H); 1,66-1,20 (m, 10 H); 1,05-0,90 (m, 2 H).	
63C	A	(DMSO-d ₆): 10,80-10,00 (s ancho, 1 H); 8,70 (t, J = 6,32 Hz, 1 H); 8,27 (s, 2 H); 8,19 (d, J = 9,92 Hz, 1 H); 7,84 (t, J = 6,84 Hz, 2 H); 7,51 (d, J = 7,83 Hz, 2 H); 7,31 (s, 4 H); 7,23 (t, J = 7,47 Hz, 2 H); 7,11-7,02 (m, 2 H); 6,96-6,85 (m, 3 H); 6,50 (dd, J = 9,80, 3,32 Hz, 1 H); 5,81 (s, 1 H); 5,14 (s, 2 H); 5,07 (d, J = 10,80 Hz, 1 H); 4,90 (t, J = 6,69 Hz, 1 H); 4,60 (s, 1 H); 3,63 (d, J = 2,45 Hz, 3 H); 3,50-3,32 (m, 3 H); 3,15 (s, 1 H); 2,98 (s, 3 H); 2,90 (d, J = 6,19 Hz, 1 H); 2,77 (m, 7 H); 2,68 (s, 3 H); 1,94 (s, 1 H); 1,81 (s, 1 H); 1,61 (s, 1 H); 1,51 (s, 1 H); 1,37 (s, 1 H).	diformiato
64C	C	(DMSO-d ₆): δ 8,30-8,21 (m, 3 H); 8,19 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,97 (d, J = 7,9 Hz, 2 H); 7,57 (d, J = 7,9 Hz, 2 H); 7,30 (s, 4 H); 7,28-7,19 (m, 2 H); 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,03 (s, 1 H); 6,92 (dd, J = 24,4, 8,0 Hz, 3 H); 6,53 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 9,1 Hz, 1 H); 5,20-5,11 (m, 3 H); 4,59 (s, 1 H); 4,12 (d, J = 6,2 Hz, 2 H); 3,13 (m, 1 H); 2,88-2,55 (m, 8 H); 1,96-1,32 (m, 12 H); 1,14-0,88 (m, 4 H)	diformiato
65C	B	(DMSO-d ₆): δ 8,30 (s, 1 H); 8,27-8,20 (m, 1 H); 8,17-8,11 (m, 3 H); 7,65 (d, J = 7,9 Hz, 2 H); 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,36-7,15 (m, 8 H); 7,12-7,04 (m, 2 H); 6,98-6,87 (m, 3 H); 6,49 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 5,83 (d, J = 9,2 Hz, 1 H); 5,23 (s, 2 H); 5,08 (dd, J = 7,8, 4,3 Hz, 1 H); 4,57 (s, 1 H); 3,79 (s, 2 H); 3,10 (s, 2 H); 2,76-2,63 (m, 6 H); 1,90 (s, 1 H); 1,80 (s, 1 H); 1,58 (s, 1 H); 1,47 (s, 1 H); 1,33 (s, 1 H).	diformiato
66C	C	(DMSO-d ₆): δ 8,32-8,20 (m, 2 H); 8,17 (d, J = 10,0 Hz, 2 H); 8,02 (d, J = 7,9 Hz, 2 H); 7,58 (d, J = 7,9	diformiato

		Hz, 2 H); 7,31 (s, 4 H); 7,24 (t, J = 7,8 Hz, 2 H); 7,12-7,01 (m, 2 H); 6,98-6,85 (m, 3 H); 6,51 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 8,9 Hz, 1 H); 5,19 (s, 2 H); 5,11 (t, J = 6,2 Hz, 1 H); 4,70 (s, 2 H); 4,58 (s, 1 H); 3,16-3,09 (m, 4 H); 2,79 (d, J = 6,5 Hz, 2 H); 2,74-2,65 (m, 4 H); 1,91 (s, 1 H); 1,80 (s, 1 H); 1,64 (t, J = 11,6 Hz, 5 H); 1,48 (s, 1 H); 1,34 (s, 1 H).	
--	--	--	--

67C	A	(DMSO-d ₆): δ 8,30-8,16 (m, 3 H); 8,19 (d, J = 10,0 Hz, 1 H); 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,31 (s, 4 H); 7,28-7,19 (m, 2 H); 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,04 (s, 1 H); 6,97-6,86 (m, 3 H); 6,53 (d, J = 10,0 Hz, 1 H); 5,81 (m, 1 H); 5,19 (s, 2 H); 5,11 (t, J = 5,2 Hz, 1 H); 4,93 (s, 2 H); 4,58 (s, 1 H); 4,14 (t, J = 6,3 Hz, 2 H); 3,16-3,04 (m, 1 H); 2,86-2,62 (m, 8 H); 1,90 (s, 1 H); 1,79 (s, 1 H); 1,69-1,41 (m, 7 H); 1,34 (s, 1 H).	diformiato
68C	A	(DMSO-d ₆): δ 8,30-8,16 (m, 3 H); 8,00 (d, J = 8,1 Hz, 2 H); 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,31-7,18 (m, 6 H); 7,12 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 7,03 (s, 1 H); 6,96 (t, J = 6,8 Hz, 2 H); 6,89 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1 H); 6,55 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 9,2 Hz, 1 H); 5,25 (dd, J = 8,9, 3,9 Hz, 1 H); 5,19 (s, 2 H); 4,94 (s, 2 H); 4,60 (s, 1 H); 4,14 (t, J = 6,4 Hz, 2 H); 3,16 (m, 1 H); 2,98-2,89 (m, 2 H); 2,85-2,59 (m, 7 H); 1,94 (s, 1 H); 1,81 (s, 1 H); 1,65-1,55 (m, 6 H); 1,40-1,30 (m, 4 H).	formiato
69C	C	(DMSO-d ₆): δ 8,32-8,20 (m, 3 H); 8,17 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,96 (d, J = 8,1 Hz, 2 H); 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,32-7,18 (m, 6 H); 7,08-7,01 (m, 2 H); 6,97-6,84 (m, 3 H); 6,49 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,82	diformiato

		(d, J = 9,3 Hz, 1 H); 5,17 (s, 2 H); 5,09-5,02 (m, 1 H); 4,58 (s, 1 H); 4,42-4,37 (m, 2 H); 3,76-3,71 (m, 2 H); 3,61-3,55 (m, 2 H); 3,11 (t, J = 10,6 Hz, 1 H); 2,82-2,50 (m, 9 H); 1,91 (s, 1 H); 1,80 (s, 1 H); 1,59 (s, 1 H); 1,48 (s, 1 H); 1,35 (s, 1 H)	
70C	C	(DMSO-d ₆): δ 8,31-8,19 (m, 2 H); 8,16 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,96 (d, J = 8,1 Hz, 2 H); 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,31-7,18 (m, 6 H); 7,08 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 7,03 (s, 1 H); 6,97-6,90 (m, 2 H); 6,88 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1 H); 6,52 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 9,1 Hz, 1 H); 5,18-5,09 (m, 3 H); 4,57 (s, 1 H); 4,42-4,37 (m, 2 H); 3,72-3,67 (m, 2 H); 3,46 (s, 2 H); 3,21-3,02 (m, 1 H); 2,81-2,50 (m, 10 H); 1,90 (s, 1 H); 1,79 (s, 1 H); 1,53 (s, 5 H); 1,34 (s, 1 H).	formiato
71C	A	(DMSO-d ₆): δ 8,30-8,16 (m, 3 H); 8,00 (d, J = 8,1 Hz, 2 H); 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,31-7,18 (m, 6 H); 7,12 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 7,03 (s, 1 H); 6,96 (t, J = 6,8 Hz, 2 H); 6,89 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1 H); 6,55 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 9,2 Hz, 1 H); 5,25 (dd, J = 8,9, 3,9 Hz, 1 H); 5,19 (s, 2 H); 4,94 (s, 2 H); 4,60 (s, 1 H); 4,14 (t, J = 6,4 Hz, 2 H); 3,16 (m, 1 H); 2,98-2,89 (m, 2 H); 2,85-2,59 (m, 7 H); 1,94 (s, 1 H); 1,81 (s, 1 H); 1,65-1,55 (m, 6 H); 1,40-1,30 (m, 4 H).	formiato

72C	C	(DMSO-d ₆): δ 8,32-8,20 (m, 3 H); 8,17 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,96 (d, J = 8,1 Hz, 2 H); 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,32-7,18 (m, 6 H); 7,08-7,01 (m, 2 H); 6,97-6,84 (m, 3 H); 6,49 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 9,3 Hz, 1 H); 5,17 (s, 2 H); 5,09-5,02 (m, 1 H); 4,58 (s, 1 H); 4,42-4,37 (m, 2 H); 3,76-3,71 (m,	diformiato
------------	----------	--	------------

		2 H); 3,61-3,55 (m, 2 H); 3,11 (t, J = 10,6 Hz, 1 H); 2,82-2,50 (m, 9 H); 1,91 (s, 1 H); 1,80 (s, 1 H); 1,59 (s, 1 H); 1,48 (s, 1 H); 1,35 (s, 1 H)	
73C	C	(DMSO-d ₆): δ 8,31-8,19 (m, 2 H); 8,16 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,96 (d, J = 8,1 Hz, 2 H); 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,31-7,18 (m, 6 H); 7,08 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 7,03 (s, 1 H); 6,97-6,90 (m, 2 H); 6,88 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1 H); 6,52 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 9,1 Hz, 1 H); 5,18-5,09 (m, 3 H); 4,57 (s, 1 H); 4,42-4,37 (m, 2 H); 3,72-3,67 (m, 2 H); 3,46 (s, 2 H); 3,21-3,02 (m, 1 H); 2,81-2,50 (m, 10 H); 1,90 (s, 1 H); 1,79 (s, 1 H); 1,53 (s, 5 H); 1,34 (s, 1 H).	formiato
74C	C	(DMSO-d ₆): δ 8,29 (s, 1 H); 8,22 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 8,17 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,34-7,18 (m, 9 H); 7,09-7,01 (m, 2 H); 6,96-6,84 (m, 3 H); 6,49 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,81 (d, J = 9,3 Hz, 1 H); 5,33 (s, 2 H); 5,17 (s, 2 H); 5,05 (dd, J = 7,7, 4,7 Hz, 1 H); 4,56 (s, 1 H); 3,10 (m, 1 H); 2,89-2,70 (m, 10 H); 1,89 (s ancho, 2 H); 1,78 (s ancho, 2 H); 1,59 (s ancho, 1 H); 1,46 (s ancho, 1 H); 1,31 (s ancho, 1 H)	formiato
75C	B	(DMSO-d ₆): δ 8,40 (s, 1 H); 8,22 (d, J = 9,3 Hz, 1 H); 8,16 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,87 (d, J = 8,1 Hz, 2 H); 7,37-7,26 (m, 6 H); 7,26-7,18 (m, 2 H); 7,05 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 6,98-6,89 (m, 3 H); 6,82 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1 H); 6,49 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,84-5,77 (m, 1 H); 5,01 (dd, J = 7,9, 4,5 Hz, 1 H); 4,59-4,52 (m, 1 H); 4,40 (t, J = 6,2 Hz, 2 H); 4,10 (t, J = 6,2 Hz, 2 H); 3,12-3,02 (m, 1 H); 2,86-2,53 (m, 8 H); 2,20-2,11 (m, 2 H); 1,92-1,72 (m, 5 H); 1,63-	formiato

		1,22 (m, 3 H).	
76C	A	(DMSO-d ₆): δ 8,31 (s, 2 H); 8,28-8,14 (m, 2 H); 7,91 (d, J = 7,89 Hz, 2 H); 7,46 (d, J = 7,91 Hz, 2 H); 7,31 (d, J = 4,81 Hz, 4 H); 7,26-7,17 (m, 2 H); 7,10 (d, J = 8,15 Hz, 1 H); 6,98-6,87 (m, 3 H); 6,81 (d, J = 8,23 Hz, 1 H); 6,52 (d, J = 9,83 Hz, 1 H); 5,81 (d, J = 9,13 Hz, 1 H); 5,21-5,15 (m, 1 H); 4,59 (s, 2 H); 4,30-4,23 (m, 2 H); 4,19 (t, J = 6,64 Hz, 2 H); 3,13-3,07 (m, 3 H); 2,95-2,51 (m, 7 H); 1,92 (s, 1 H); 1,94-1,32 (m, 9 H).	diformiato

77C	C	(DMSO-d ₆): δ 8,41-8,12 (m, 3 H); 8,20-8,13 (m, 5 H); 7,35-7,23 (m, 5 H); 7,23-7,15 (m, 1 H); 7,13-7,05 (m, 2 H); 7,05-6,91 (m, 3 H); 6,51 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,88-5,80 (m, 1 H); 5,60 (s, 2 H); 5,18-5,11 (m, 1 H); 4,63-4,49 (m, 1 H); 4,36-4,29 (m, 2 H); 3,15-3,05 (m, 1 H); 2,86-2,71 (m, 7 H); 2,69-2,49 (m, 2 H); 1,97-1,82 (m, 1 H); 1,81-1,72 (m, 3 H); 1,69-1,60 (m, 3 H); 1,60-1,33 (m, 1 H); 1,47-1,20 (m, 1 H).	diformiato
78C	C	(CD ₃ OD): δ 8,57 (s, 2 H); 8,38 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,35-7,19 (m, 7 H); 7,03 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 6,89-6,79 (m, 3 H); 6,67 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 5,88 (s, 1 H); 5,39 (t, J = 6,7 Hz, 1 H); 4,89 (s ancho, 1 H); 4,51-4,28 (m, 2 H); 3,80 (d, J = 5,5 Hz, 2 H); 3,65 (s, 2 H); 3,46 (m, 1 H); 3,18 (d, J = 6,7 Hz, 2 H); 3,24-2,98 (m, 3 H); 3,09-2,89 (m, 5 H); 2,28-2,13 (m, 1 H); 2,19-2,07 (m, 3 H); 1,98-1,82 (m, 5 H); 1,91-1,75 (m, 5 H); 1,88-1,45 (m, 1 H); 1,51-1,37	diformiato

		(m, 2 H)	
79C	A	(DMSO-d ₆): δ 8,31 (s, 2 H); 8,23 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 8,17 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,95 (d, J = 8,1 Hz, 2 H); 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 2 H); 7,34-7,19 (m, 6 H); 7,08 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 7,02 (s, 1 H); 6,96-6,84 (m, 3 H); 6,51 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,81 (d, J = 9,2 Hz, 1 H); 5,17-5,08 (m, 3 H); 4,57 (s, 1 H); 4,42-4,37 (m, 2 H); 3,70 (t, J = 4,6 Hz, 2 H); 3,46 (s, 2 H); 3,10 (m, 2 H); 2,79 (d, J = 6,3 Hz, 2 H); 2,75-2,63 (m, 8 H); 1,84 (d, J = 44,6 Hz, 2 H); 1,53 (s, 5 H).	diformiato
80C	A	(DMSO-d ₆): δ 8,32 (s, 1 H); 8,25-8,12 (m, 2 H); 7,98 (d, J = 8,1 Hz, 2 H); 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 2 H); 7,38-7,15 (m, 11 H); 7,09-6,98 (m, 2 H); 6,94-6,84 (m, 3 H); 6,50 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,81 (d, J = 9,4 Hz, 1 H); 5,32 (s, 2 H); 5,18 (s, 2 H); 5,03 (dd, J = 7,9, 4,6 Hz, 1 H); 4,55 (s, 1 H); 3,04 (m, 1 H); 2,83-2,65 (m, 10 H); 1,94-1,83 (m, 1 H); 1,77 (s, 1 H); 1,56 (d, J = 11,1 Hz, 1 H); 1,45 (s, 1 H); 1,30 (s, 1 H)	formiato
81C	C	(CD ₃ OD): δ 8,55 (s, 1 H); 8,33 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,95 (d, J = 8,1 Hz, 2 H); 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,35-7,18 (m, 8 H); 7,02-6,88 (m, 4 H); 6,64 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 5,88 (s, 1 H); 5,32 (dd, J = 9,0, 4,3 Hz, 1 H); 5,14 (s, 2 H); 4,80 (m, 1 H); 4,53-4,49 (m, 2 H); 3,91-3,86 (m, 2 H); 3,86-3,80 (m, 2 H); 3,22-3,08 (m, 6 H); 3,01 (s, 3 H); 2,16 (d, J = 44,3 Hz, 2 H); 1,97-1,63 (m, 3 H).	formiato

82C	C	(DMSO-d ₆): δ 8,28 (s, 1 H); 8,23 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 8,17 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,81 (d, J = 8,0	formiato
-----	---	---	----------

		Hz, 1 H); 7,62 (s, 1 H); 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,32-7,19 (m, 6 H); 7,09 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 7,03 (s, 1 H); 6,96-6,84 (m, 3 H); 6,51 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 5,82 (d, J = 9,2 Hz, 1 H); 5,18-5,06 (m, 3 H); 4,57 (s, 1 H); 4,29 (t, J = 6,3 Hz, 2 H); 3,10 (s, 2 H); 2,79 (d, J = 6,5 Hz, 2 H); 2,73 (t, J = 7,9 Hz, 4 H); 1,90 (s, 1 H); 1,76 (t, J = 10,9 Hz, 3 H); 1,66-1,57 (m, 4 H); 1,47 (s, 2 H); 1,33 (s, 1 H).	
83C	C	(CD ₃ OD): δ 8,55 (s, 2 H); 8,37 (d, J = 9,9 Hz, 1 H); 7,93 (t, J = 7,7 Hz, 1 H); 7,36-7,22 (m, 9 H); 7,03 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 6,95-6,86 (m, 3 H); 6,68 (d, J = 9,8 Hz, 1 H); 5,89 (s, 1 H); 5,40-5,34 (m, 1 H); 5,16 (s, 2 H); 4,95-4,79 (m, 1 H under solvent peak); 4,42 (s, 2 H); 3,56-3,42 (m, 1 H); 3,27-3,01 (m, 9 H); 2,24 (s, 1 H); 2,12 (s, 1 H); 1,94 (s, 7 H).	diformiato

Abreviaturas

* RMN

s = singulete; d = duplete ; t = triplete; q = cuadruplete; dd = duplete de dupleted; m = multiplete; br = ancho.

Caracterización biológica

Ejemplo 83

Ensayo de unión del receptor M3 a radioligandos

Se incubaron receptores de membrana M3 humanos (15ug/pocillo) de Perkin Elmer con cloruro de metil escopolamina 0,52nM, [N-metil-3H] con los compuestos de prueba o sin ellos, 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 250ul. La solución amortiguadora de pH de ensayo que se utilizó fue Tris-HCl 50mM, NaCl 154mM (pH 7,4). La concentración final de ensayo de DMSO fue del 0,5% (v/v). Las

placas se sellaron e incubaron durante 2 horas a la temperatura ambiente en una sacudidora orbital (velocidad lenta). Se cosecharon las membranas en placas filtrantes de 96 pocillos Unifilter GF/C pre-tratadas con 0,5% de polietilenimina (v/v), usando un colector de filtración, se lavó cuatro veces con 200ul de solución amortiguadora de pH de ensayo. Las placas se secaron antes de agregar 50µl de Microscint-0, se sellaron y luego se leyeron en un contador de centelleo Trilux Microbeta. Los valores de IC₅₀ se determinan a partir de curvas de competición usando un programa para ajuste no lineal de curvas. Los valores de Ki se calcularon a partir de los valores de IC₅₀ por la ecuación de Cheng y Prusoff.

Los valores de Ki de los compuestos probados son menores de 10 nM.

Ejemplo 84

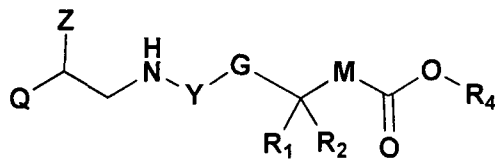
Ensayo de unión de β_2 adrenoceptor a radioligandos

Se incubaron membranas con β_2 adrenoceptores humanos (7,5 ug/pocillo) de Perkin Elmer con 125-I cianopindolol 0,3 nM con los compuestos de prueba o sin ellos, o una concentración de saturación 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. La solución amortiguadora de pH de ensayo que se utilizó 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 hora a la temperatura ambiente en una sacudidora orbital (velocidad lenta). Se cosecharon las membranas en placas filtrantes de 96 pocillos Unifilter GF/C pre-tratadas con 0,5% de polietilenimina (v/v), usando un colector de filtración, se lavó seis veces con 200 ul de solución amortiguadora de pH de lavado que contenía HEPES 10 mM y NaCl 500 mM. Las placas se secaron antes de agregar 50 µl de Microscint-0, se sellaron y luego se leyeron en un contador de centelleo Trilux Microbeta. Los valores de IC₅₀ se determinan a partir de curvas de competición usando un programa para ajuste no lineal de curvas. Los valores de Ki se calcularon a partir de los valores de IC₅₀ por la ecuación de Cheng y Prusoff.

Los valores de Ki de los compuestos probados son menores de 5 nM.

REIVINDICACIONES

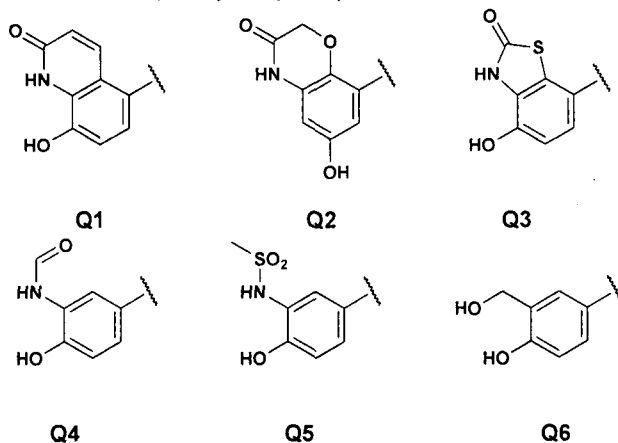
1. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE es de fórmula general I



(I)

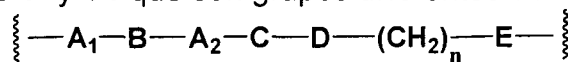
donde

Q es un grupo de fórmula **Q1**, **Q2**, **Q3**, **Q4**, **Q5** o **Q6**

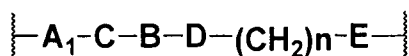


Z es H o OH;

Y se selecciona entre **Y'** y **Y1** que son grupos divalentes de fórmula

**Y**

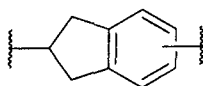
o

**Y1**

donde

A1 y **A2** en forma independiente están ausentes o se seleccionan entre el grupo que consiste en (C₁-C₁₂)alquileno, (C₃-C₈)cicloalquileno y (C₃-C₈)heterocicloalquileno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)arilalquilo y (C₁-C₆)heteroarilalquilo;

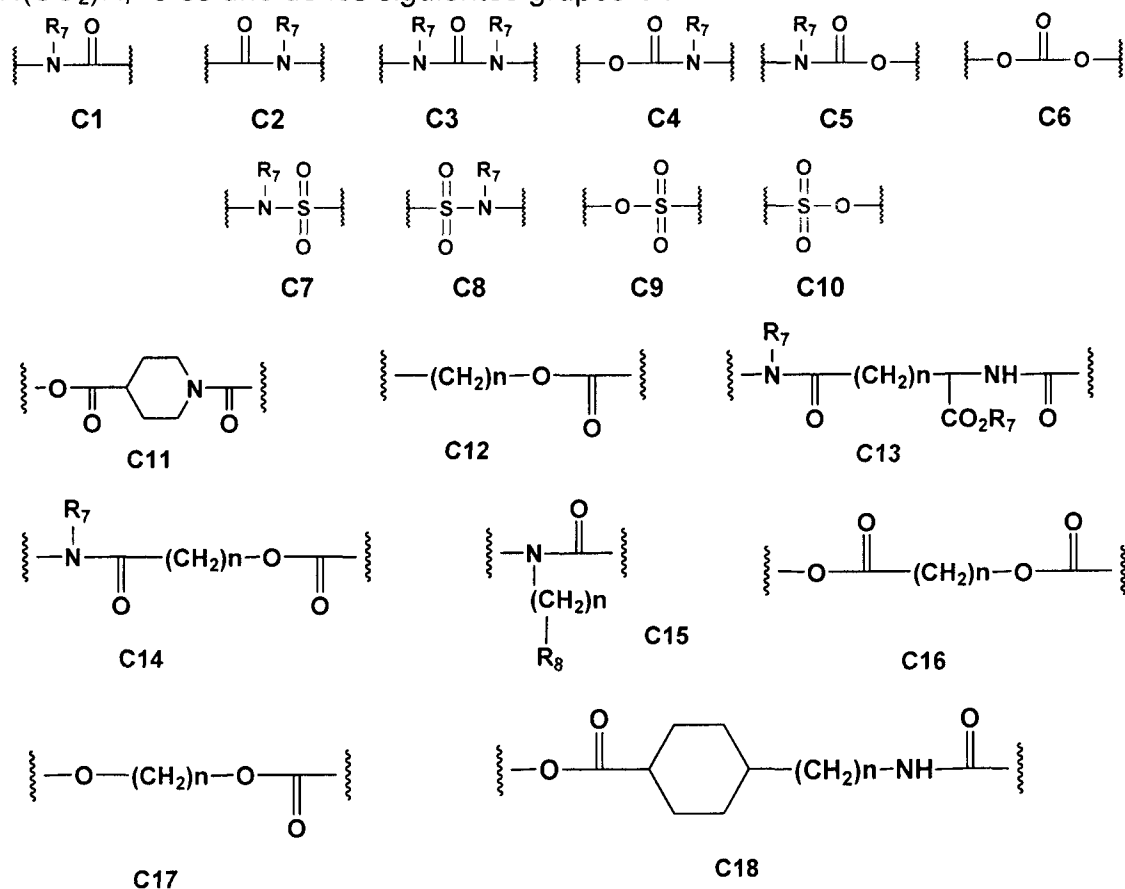
B se encuentra ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en (C₃-C₈)cicloalquileno, (C₃-C₈)heterocicloalquileno, arileno, heteroarileno o es un grupo de fórmula **B1**



B1

opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógenos, nitrilo, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi y (C₁-C₆)arilalquilo;

C se encuentra ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -CO-, -OC(O)-, -C(OO)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R₇)-, -N(CO)R₇-, -N(CO)NHR₇-, -N(SO₂)R₇- o es uno de los siguientes grupos C1-C18



donde R₇ es H o se selecciona entre el grupo que consiste en (C₁-C₈)alquilo lineal o ramificado, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-C₈)heterocicloalquilo, arilo, (C₁-C₆)arilalquilo, (C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alquilo y heteroarilo y R₈ es (C₁-C₈)alcoxycarbonilo;

D se encuentra ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en (C₁-C₁₂)alquilenos, -C(CH₃)₂-, arileno, (C₂-C₁₂)alquenileno, heteroarileno, (C₃-C₈)heterocicloalquilenos y (C₂-C₆)alquinileno;

n es 0 o un entero entre 1 y 3;

E se encuentra ausente o se selecciona entre -O-, -NR₇-, -OC(O)- y -S-;

G es arileno o heteroarileno, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en átomos de halógeno, -

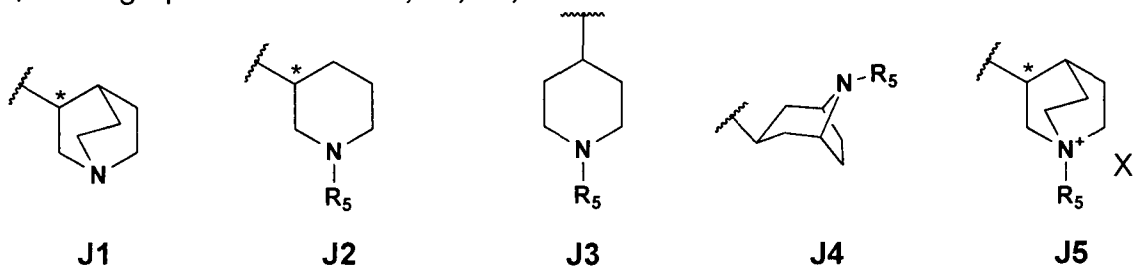
OH, oxo (=O), -SH, -NO₂, -CN, -CON(R₆)₂, -NH₂, -NHCOR₆, -CO₂R₆, (C₁-C₁₀)alquilsulfanilo, (C₁-C₁₀)alquilsulfinilo, (C₁-C₁₀)alquilsulfonilo, (C₁-C₁₀)alquilo, arilo, haloarilo, heteroarilo y (C₁-C₁₀)alcoxi;

R₁ y **R₂** son en forma independiente H o se seleccionan entre el grupo que consiste en (C₁-C₈)alquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-C₈)heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aril(C₁-C₆)alquilo, heteroaril(C₁-C₆)alquilo y (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₆)alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o grupos (C₁-C₈)alquilo o, tomados junto con el átomo de carbono al cual están unidos, **R₁** y **R₂** pueden formar un (C₃-C₈)cicloalquilo, donde **R₁** y **R₂** no son simultáneamente H;

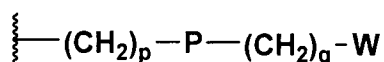
M es -O- o -N(R₃)-;

R₃ es H o se selecciona entre el grupo que consiste en (C₁-C₈)alquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, arilo y heteroarilo;

R₄ es un grupo de fórmula **J1**, **J2**, **J3**, **J4** o **J5**



R₅ es un grupo de fórmula **K**



K

donde **p** es 0 o un entero entre 1 y 4; **q** es 0 o un entero entre 1 y 4;

P se encuentra ausente o se selecciona entre un grupo divalente seleccionado entre O, S, SO, SO₂, CO, NR₆, CH=CH, N(R₆)SO₂, N(R₆)COO, N(R₆)C(O), SO₂N(R₆), CO(O)N(R₆) y C(O)N(R₆);

W se selecciona entre el grupo que consiste en H, (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, arilo y heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en átomos de halógeno, -OH, oxo (=O), -SH, -NO₂, -CN, -CON(R₆)₂, -NH₂, -NHCOR₆, -CO₂R₆, (C₁-C₁₀)alquilsulfanilo, (C₁-C₁₀)alquilsulfinilo, (C₁-C₁₀)alquilsulfonilo, (C₁-C₁₀)alquilo y

(C₁-C₁₀)alcoxi;

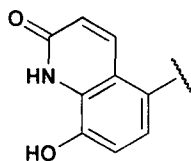
X⁻ es un anión fisiológicamente aceptable;

R₆ es H o se selecciona entre el grupo que consiste en (C₁-C₁₀)alquilo, (C₁-C₆)haloalquilo, (C₂-C₆)alquinilo, (C₂-C₆)alquenilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₆)alquilo, heteroarilo y arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en átomos de halógeno, -OH, oxo (=O), -SH, -NO₂, -CN, -CONH₂, -COOH, (C₁-C₁₀)alcoxycarbonilo, (C₁-C₁₀)alquilsulfanilo, (C₁-C₁₀)alquilsulfinilo, (C₁-C₁₀)alquilsulfonilo, (C₁-C₁₀)alquilo y (C₁-C₁₀)alcoxi;

y sales aceptables farmacéuticamente o solvatos del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE **B** se encuentra ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en (C₃-C₈)cicloalquileno, (C₃-C₈)heterocicloalquileno, arileno y heteroarileno; **C** se encuentra ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -CO-, -OC(O)-, -C(OO)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, y -N(R₇)-, donde **R**₇ es H o se selecciona entre el grupo que consiste en (C₁-C₈)alquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-C₈)heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo; **G** es arileno o heteroarileno, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en átomos de halógeno, -OH, oxo (=O), -SH, -NO₂, -CN, -CON(R₆)₂, -NH₂, -NHCOR₆, -CO₂R₆, (C₁-C₁₀)alquilsulfanilo, (C₁-C₁₀)alquilsulfinilo, (C₁-C₁₀)alquilsulfonilo, (C₁-C₁₀)alquilo y (C₁-C₁₀)alcoxi y donde **Q**, **Z**, **A1**, **A2**, **D**, **E**, **G**, **R**₁, **R**_{2, **M**, **R**₄ y **R**₆ son como se definen en la reivindicación 1.}

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE **Q** es **Q1**



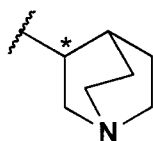
Q1

Z es -OH, **A1** se encuentra ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en (C₃-C₈)heterocicloalquileno y (C₁-C₁₂)alquileno, **A2** se encuentra ausente o (C₁-C₆)alquileno, **B** se encuentra ausente o arileno, **C** se encuentra ausente, **D** se encuentra ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en (C₁-

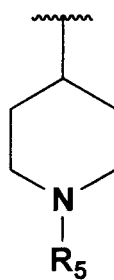
C₁₂)alquilenos, heteroarileno y arileno, **E** se encuentra ausente o es -O-, **G** es arileno opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, CARACTERIZADO PORQUE **A1** se encuentra ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, heptileno, octileno y nonileno, **A2** se encuentra ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en metileno y oxadiazolina, **B** se selecciona entre el grupo que consiste en fenileno y ciclohexileno o se encuentra ausente, **C** se encuentra ausente, **D** se encuentra ausente o se selecciona entre metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, heptileno, octileno, nonileno, fenileno y oxadiazolina; **G** se selecciona entre el grupo que consiste en fluoro-bifenileno y fenileno.

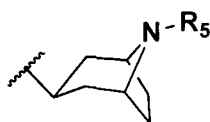
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, CARACTERIZADO PORQUE **A1** se selecciona entre el grupo que consiste en etileno, pentileno, hexileno, heptileno, octileno y nonileno, **D** se encuentra ausente, **R₁** es H, **R₂** se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, bifenilo, naftilo, piridinilo, difluorofenilo, metilfenilo, fluorofenilo y tiofenilo, **M** es -N(H)-, **R₄** es un grupo de fórmula **J1**

**J1**

o **J3**

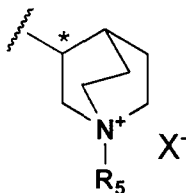
**J3**

o **J4**



J4

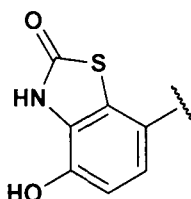
o J5



J5

donde R_5 es un grupo de fórmula K , donde p es 0 o 1, P se encuentra ausente o es CO, q se encuentra ausente o es 1 y W es H o se selecciona entre el grupo que consiste en (C_1-C_6) alquilo y arilo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE Q es $Q3$



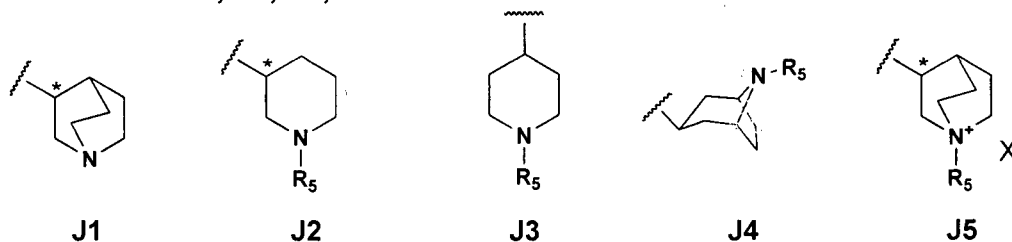
Q3

Z es H, $A1$ se encuentra ausente o es (C_1-C_{12}) alquileo, $A2$ se encuentra ausente, B se encuentra ausente, C se encuentra ausente, D se encuentra ausente o es (C_1-C_{12}) alquileo, E es -O-, G es arileno.

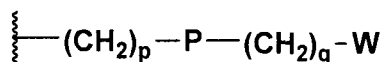
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, CARACTERIZADO PORQUE $A1$ se encuentra ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, heptileno, octileno y nonileno, $A2$ se encuentra ausente, B se encuentra ausente, C se encuentra ausente, D se encuentra ausente o se selecciona entre metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, heptileno, octileno y nonileno; G es fenileno.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE R_1 y R_2 son en forma independiente H o se seleccionan entre el grupo que consiste en (C_1-C_8) alquilo, (C_3-C_8) cicloalquilo, (C_3-C_8) heterocicloalquilo, arilo,

heteroarilo, aril(C₁-C₆)alquilo, heteroaril(C₁-C₆)alquilo y (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₆)alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o grupos (C₁-C₈)alquilo o, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, **R**₁ y **R**₂ pueden formar un grupo (C₃-C₈)cicloalquilo, donde **R**₁ y **R**₂ no son simultáneamente H; **M** es -O- o -N(R₃)-; **R**₃ es H o se selecciona entre el grupo que consiste en (C₁-C₈)alquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, arilo y heteroarilo; **R**₄ es un grupo de fórmula **J1**, **J2**, **J3**, **J4** o **J5**



R₅ es un grupo de fórmula **K**

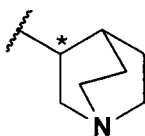


K

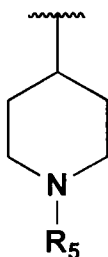
donde **p** es 0 o un entero entre 1 y 4; **q** es 0 o un entero entre 1 y 4; **P** se encuentra ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S-, -S(O)-, -S(O₂)-, -C(O)-, -N(R₆)-, -CH=CH-, -N(R₆)S(O₂)-, -N(R₆)CO(O)-, -N(R₆)C(O)-, -SO₂N(R₆)-, -CO(O)N(R₆)- y -C(O)N(R₆)-; **W** se selecciona entre el grupo que consiste en (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, arilo y heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en átomos de halógeno, -OH, oxo (=O), -SH, -NO₂, -CN, -CON(R₆)₂, -NH₂, -NHCOR₆, -CO₂R₆, (C₁-C₁₀)alquilsulfanilo, (C₁-C₁₀)alquilsulfinilo, (C₁-C₁₀)alquilsulfonilo, (C₁-C₁₀)alquilo y (C₁-C₁₀)alcoxi; **R**₆ se selecciona entre el grupo que consiste en H, (C₁-C₁₀)alquilo, (C₁-C₆)haloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, heteroarilo y arilo; **G**, **Y**, **Z** y **Q** son como se definen en la reivindicación 1.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, CARACTERIZADO PORQUE **R**₁ y **R**₂ son en forma independiente H o se seleccionan entre el grupo que consiste en (C₁-C₈)alquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, arilo y heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o grupos (C₁-C₈)alquilo o, tomados junto con el átomo de carbono al cual están unidos, **R**₁ y **R**₂ pueden formar un grupo (C₃-C₈)cicloalquilo, donde **R**₁ y **R**₂ no son

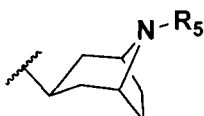
simultáneamente H; **M** es -N(R₃)-; **R**₃ es H; **R**₄ es un grupo de fórmula **J1**

**J1**

o **J3**

**J3**

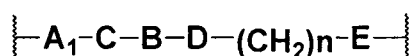
o **J4**

**J4**

donde **R**₅ es un grupo de fórmula **K**, donde **p** es 0, **P** se encuentra ausente, **q** es 1 y **W** es H o se selecciona entre el grupo que consiste en (C₁-C₆)alquilo y arilo.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, CARACTERIZADO PORQUE **W** es H o fenilo; **R**₁ es H, **R**₂ se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, bifenilo, naftilo, tiofenilo, piridinilo, difluorofenilo, metilfenilo y fluorofenilo; **M** es -N(H)-; **R**₄ se selecciona entre el grupo que consiste en quinuclidinilo, bencilpiperidinilo, metilpiperidinilo, bencil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ilo y azoniabicyclo[2,2,2]octanilo.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE **Q** es un grupo de fórmula **Q1**, **Q2**, **Q3**, **Q4**, **Q5** o **Q6**, **Z** es H o OH; **Y1** es un grupo de fórmula

**Y1**

donde **A1** es (C₁-C₁₂)alquilenos; **C** se encuentra ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -CO-, -OC(O)- o es un grupo de fórmula C₁-C₁₈ donde **R**₇ es H o se selecciona entre el grupo que consiste en (C₁-C₈)alquilo lineal o

ramificado, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-C₈)heterocicloalquilo, arilo, (C₁-C₆)arilalquilo, (C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₆)alquilo y heteroarilo y **R₈** es (C₁-C₈)alcoxycarbonilo; **B** se encuentra ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en (C₃-C₈)cicloalquilenos y arilenos; **D** se encuentra ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en (C₁-C₁₂)alquilenos, -C(CH₃)₂-, heteroarilenos y arilenos; **n** es 0 o un entero entre 1 y 2; **E** es -O-; **G** es arileno o heteroarileno, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en átomos de halógeno, -OH, oxo (=O), -SH, -NO₂, -CN, -CON(R₆)₂, -NH₂, -NHCOR₆, -CO₂R₆, (C₁-C₁₀)alquilsulfanilo, (C₁-C₁₀)alquilsulfinilo, (C₁-C₁₀)alquilsulfonilo, (C₁-C₁₀)alquilo, arilo, haloarilo, heteroarilo y (C₁-C₁₀)alcoxi; **R₁**, **R₂**, **M** y **R₄** son como se definen en la reivindicación 1.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, CARACTERIZADO PORQUE **A1** se selecciona entre el grupo que consiste en metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno; **C** se encuentra ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -CO-, -OC(O)-, C11, C13, C14, C16, C17, C18 donde **R₇** es H o se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo y isopropilo y C15 donde **n** es 0 o 1 y **R₈** es etoxycarbonilo; **B** se encuentra ausente o se selecciona entre fenileno, piperidinileno, ciclopropileno, ciclohexileno, piridindiilo, furandiilo, oxazoldiilo, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; **D** se encuentra ausente o se selecciona entre metileno, -C(CH₃)₂-, fenileno y oxadiazolileno; **n** es 0 o un entero entre 1 y 2; **E** es -O-; **G** se selecciona entre fenileno y bifenileno, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, fenilo y 2-tiofenilo.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE es

(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;
 (3-(8-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)octiloxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;
 (3-(7-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)heptiloxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;

(3-(6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;

(3-(5-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)pentiloxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;

(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de 1-bencilpiperidin-4-ilo;

(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de 1-metilpiperidin-4-ilo;

(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de 8-bencil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ilo;

(4-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;

(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)(tiofen-2-il)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;

bifenil-4-il(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;

(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)(naftalen-1-il)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;

bifenil-3-il(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;

(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)(piridin-2-il)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;

(3,5-difluorofenil)(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;

(3,4,5-difluorofenil)(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;

(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)(o-tolil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;

(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)(m-tolil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;

(3-(9-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)(*p*-tolil)metilcarbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo;
 (4-difluorofenil)(3-(9-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)metilcarbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo;
 (3-fluorofenil)(3-(9-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)metilcarbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo;
 (3-clorofenil)(3-(9-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)metilcarbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo;
 (ciclohexil(3-((9-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)metil)carbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo;
 ((3-((6-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)(tiofen-2-il)metil)carbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo;
 ((3-((6-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)(tiofen-3-il)metil)carbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo;
 (3-(9-(2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenczo[d]tiazol-7-il)etilamino)noniloxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo;
 (3-(4-(2-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)benciloxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo;
 (3-(2-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)fenil)(fenil)metilcarbamato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo;
 (3*R*)-3-((3-(6-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)fenil)(fenil)metilcarbamoiloxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)-1-azoniabicciclo[2,2,2]octano;
 (3-(3-(2-((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)benciloxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de formiato de (*R*)-quinuclidin-3-ilo;
 (3*R*)-3-(((3-((4-(2-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)bencil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-ilo;
 (3*R*)-3-(((3-clorofenil)(3-((9-(((*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-ilo;

(3R)-3-((((3-bromo-5-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io;

(2-cloro-3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;

((2,6-difluoro-3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;

((2-bromo-5-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;

(3R)-3-((((2-cloro-3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io;

(3R)-3-((((2,6-difluoro-3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io;

(3R)-3-((((2-bromo-5-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io;

(3R)-3-((((3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-4-metilfenil)(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io;

((3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-4-metoxifenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;

((3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-5-metoxifenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;

(3R)-3-((((3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-4-metoxifenil)(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io;

(3R)-3-((((3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-5-metoxifenil)(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io;

(3R)-3-((((5-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io;

(3-(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)noniloxi)-5-(tiofen-2-il)fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;

(3R)-3-((((3-((3-(4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butoxi)bencil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io;

(3R)-3-((((3-((3-(4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butoxi)bencil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-fenoxietil)quinuclidin-1-io;

(3R)-3-((((3-((3-((5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentil)oxi)bencil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io;

(3R)-3-((((3-((3-((5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentil)oxi)bencil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-fenoxietil)quinuclidin-1-io;

(3-fluorofenil)(3-(6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexiloxi)fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;

(3R)-3-((((3-((5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(4-fenilbutil)quinuclidin-1-io;

(3-fluorofenil)(3-(3-(2-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)benciloxi)fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;

(3R)-3-((((3-fluorofenil)(3-((3-(2-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)bencil)oxi)fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io;

(3R)-3-((((3-((4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)bencil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io;

(3-((4'-(2-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)etil)bifenil-3-il)metoxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;

((3-((4-((4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil)carbamoil)bencil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;

(3-(4-(3-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)propilcarbamoil)benciloxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;

(3R)-3-(((3-((4-((3-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)propil)carbamoil)bencil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io;

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

4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonilamino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 5-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)pentilo;

4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonilamino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexilo;

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

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

4-((3-(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)fenilo;

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

4-((3-(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;

(3R)-3-(((3-((4-(1-((4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butoxi)carbonil)ciclopropil)bencil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io;

(3-(2-(3'-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)metil)bifenil-4-il)etoxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;

(3-(2-(3'-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-

il)etilamino)metil)bifenil-4-il)etoxi)fenil)(fenil)metilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;
 2-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonilamino)metil)fenoxi)acetato de 6-((R)-2-
 hidrox-2-(8-hidrox-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino)hexilo;
 ((3-((6-((R)-2-hidrox-2-(8-hidrox-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-
 il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;
 ((3-((6-((R)-2-hidrox-2-(8-hidrox-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-
 il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;
 (3R)-3-(((3-((6-((R)-2-hidrox-2-(8-hidrox-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-
 il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-fenilet)quinuclidin-
 1-ilo;
 (3R)-3-(((3-((6-((R)-2-hidrox-2-(8-hidrox-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-
 il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-fenilet)quinuclidin-
 1-ilo;
 4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-
 (((R)-2-hidrox-2-(8-hidrox-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo;
 4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-
 (((R)-2-hidrox-2-(8-hidrox-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo;
 2-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)acetato de 5-((R)-2-
 hidrox-2-(8-hidrox-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentilo;
 2-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)acetato de 4-((R)-2-
 hidrox-2-(8-hidrox-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo;
 2-metil-2-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)propanoato
 de 5-((R)-2-hidrox-2-(8-hidrox-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentilo;
 2-metil-2-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)propanoato
 de 4-((R)-2-hidrox-2-(8-hidrox-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo;
 2,2-dimetil-3-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-
 iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)propanoato de 5-((R)-2-hidrox-2-(8-hidrox-2-oxo-
 1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentilo;
 1-(2-(3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)acetil)piperidin-4-
 carboxilato de 4-((R)-2-hidrox-2-(8-hidrox-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-
 il)etil)amino)butilo;

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

((3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-4-metilfenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;

((3-bromo-5-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;

((5-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;

((2-bromo-3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;

((3'-fluoro-5-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;

((3-((3-(4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butoxi)bencil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;

((3-((3-((5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentil)oxi)bencil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;

(3R)-3-(((ciclohexil(3-((9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io;

(3R)-3-(((3-((6-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)(tiofen-2-il)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io;

(3R)-3-(((3-fluorofenil)(3-((6-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io;

(3R)-3-(((3-((6-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)fenil)(tiofen-3-il)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io;

(3R)-3-(((3-((4-((4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil)carbamoil)bencil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-

feniletil)quinuclidin-1-io;

(3R)-3-(((3-((7-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)heptil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-

feniletil)quinuclidin-1-io;

(3R)-3-(((3-((7-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)heptil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(3-fenilpropil)quinuclidin-1-io;

(3R)-3-(((3-((5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamoil)oxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)quinuclidin-1-io;

1-(4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-

iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)fenil)ciclopentancarboxilato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo;

1-(4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-

iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)fenil)ciclohexancarboxilato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo;

2-metil-2-(4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-

iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)fenil)propanoato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo;

3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)benzoato de 8-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)octilo;

3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)benzoato de 9-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonilo;

3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)benzoato de 7-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)heptilo;

3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)benzoato de 6-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexilo;

3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)benzoato de 5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentilo;

3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)benzoato de 4-((4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil)carbamoil)bencilo;

3-(fenil((((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)benzoato de 4-(N-(4-((((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butil)sulfamoil)bencilo;

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

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

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

((3-((3-(4-(2-((((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metoxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;

((5-((9-((((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)piridin-3-il)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;

((3-fluorofenil)(5-((9-((((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)nonil)oxi)piridin-3-il)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;

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

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

6-((3-(fenil((((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)nicotinato de 4-((((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo;

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

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

3-((3-(fenil((((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-

(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo;
 2-(3-(fenil((((R)-quinuclidin-3-ilo)carbonil)amino)metil)fenoxi)acetato de 5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentilo;
 2-(3-(fenil((((R)-quinuclidin-3-ilo)carbonil)amino)metil)fenoxi)acetato de 5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)pentilo;
 2-(3-(fenil((((R)-quinuclidin-3-ilo)carbonil)amino)metil)fenoxi)acetato de 5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexilo;
 quinuclidin-3-ilo)carbonil)amino)metil)fenoxi)acetato de 5-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexilo;
 ((3-((4-((3-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)propil)carbamoil)bencil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;
 ((3-((4-((3-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)carbamoil)bencil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;
 ((3-((4-(etil(3-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)propil)carbamoil)bencil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;
 ((3-((4-((3-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)propil)(metil)carbamoil)bencil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;
 ((3-((4-((3-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)propil)(isopropil)carbamoil)bencil)oxi)fenil)(fenil)metil)carbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo;
 4-((4-((3-(fenil((((R)-quinuclidin-3-ilo)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzamido)metil)ciclohexancarboxilato de (1R,4R)-4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo;
 (2S)- 4-((2-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)(metil)amino)-4-oxo-2-(4-((3-(fenil((((R)-quinuclidin-3-ilo)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzamido)butanoato de metilo;

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

4-((3-(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)butil)amino)-2-oxoetilo;

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

4-((3-(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)butoxi)-2-oxoetilo;

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

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

4-((3-(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)butoxi)etilo;

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

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

4-((3-(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)butoxi)etilo;

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

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

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

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

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

4-((3-(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)butoxi)etilo;

4-((3-(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;

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

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

2-fluoro-4-((3-(fenil(((R)-quinuclidin-3-iloxi)carbonil)amino)metil)fenoxi)metil)benzoato de 4-(((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)butilo.

14. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende un compuesto de fórmula I como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

15. El uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 CARACTERIZADO PORQUE es para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de enfermedades broncoobstructivas o inflamatorias, preferentemente asma o bronquitis crónica o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

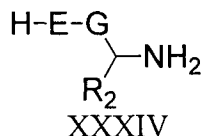
16. Una combinación de un compuesto de fórmula I como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 CARACTERIZADA PORQUE es con uno o más ingredientes activos que se eligen de las clases que consisten en agonistas

beta2, corticoesteroides, inhibidores de P38 MAP quinasa, inhibidores de IKK2, inhibidores de HNE, inhibidores de PDE4, moduladores de leucotrienos, NSAIDs y reguladores de mucus.

17. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14 CARACTERIZADA PORQUE se administra por inhalación, tal como polvos inhalables, aerosoles de dosis medida que contienen propelente o formulaciones inhalables libres de propelente.

18. Un dispositivo CARACTERIZADO PORQUE comprende la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17, que puede ser un inhalador en polvo seco de dosis individual o múltiple, un inhalador de dosis medida y un nebulizador de neblina suave.

19. Un proceso CARACTERIZADO PORQUE es para la preparación de un compuesto de fórmula general XXXIV



en su dos formas enantioméricas, el proceso que comprende la cristalización de la correspondiente sal diastereomérica, que se obtiene por salificación de la mezcla racémica con un ácido carboxílico enantioméricamente puro, donde E, G y R₂ son según se definieron en la reivindicación 1.

P.P. CHIESI FARMACEUTICI S.p.A.

**COMPUESTOS CON ACTIVIDAD ANTAGONISTA DE LOS RECEPTORES
MUSCARÍNICOS Y ACTIVIDAD AGONISTA DEL RECEPTOR BETA2
ADRENÉRGICO**

RESUMEN

Compuestos que actúan como antagonistas de los receptores muscarínicos a la vez que como agonistas del receptor beta2 adrenérgico, procesos para su preparación, composiciones que los comprenden, usos terapéuticos y combinaciones con otros ingredientes farmacéuticamente activos.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization

International Bureau



WIPO | PCT



(10) International Publication Number

WO 2012/168359 A1

(43) International Publication Date
13 December 2012 (13.12.2012)

- (51) International Patent Classification:
C07D 401/12 (2006.01) A61K 31/4709 (2006.01)
C07D 451/06 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)
C07D 453/02 (2006.01) A61P 11/08 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01) C07C 213/10 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/EP2012/060795
- (22) International Filing Date:
7 June 2012 (07.06.2012)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
11169537.5 10 June 2011 (10.06.2011) EP
12165283.8 24 April 2012 (24.04.2012) EP
- (71) Applicant (for all designated States except US): CHIESI FARMACEUTICI S.p.A. [IT/IT]; Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): RANCATI, Fabio [IT/IT]; c/o CHIESI FARMACEUTICI S.p.A., Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT). RIZZI, Andrea [IT/IT]; c/o CHIESI FARMACEUTICI S.p.A., Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT). AMARI, Gabriele [IT/IT]; c/o CHIESI FARMACEUTICI S.p.A., Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT). BIAGETTI, Matteo [IT/IT]; c/o CHIESI FARMACEUTICI S.p.A., Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT). LINNEY, Ian [GB/IT]; c/o CHIESI FARMACEUTICI S.p.A., Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT).
- (74) Agent: MINOJA, Fabrizio; Via Plinio, 63, I-20129 Milano (IT).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
- with international search report (Art. 21(3))
 - before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))



WO 2012/168359 A1

(54) Title: COMPOUNDS HAVING MUSCARINIC RECEPTOR ANTAGONIST AND BETA2 ADRENERGIC RECEPTOR AGONIST ACTIVITY

(57) Abstract: The present invention relates to compounds acting both as muscarinic receptor antagonists and beta2 adrenergic receptor agonists, to processes for their preparation, to compositions comprising them, to therapeutic uses and combinations with other pharmaceutical active ingredients.

Clarke, Modet & Co. Colombia Ltda.

PROPIEDAD INDUSTRIAL y DERECHOS DE AUTOR

Apartado Aereo 92397
Santafé de Bogotá, Colombia

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de
CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de
ITALIA

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

VIA PALERMO, 26/A, Parma, Italia

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Santa Fé de Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias; cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 6) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 7) Así mismo faculta (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

legal representative(s) of CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.

an organization existing under the laws of Italy

and in present execution of its business activity, domiciled at

Via Palermo, 26/A - PARMA, Italy

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Santa Fé de Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, vegetal varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, extensions, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or extensions, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtention or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 6) To ratify or not the officious agency.
- 7) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed at Parma (Italy)

23A

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

(Poderes otorgados en: El Salvador, Estados Unidos, México y Venezuela)

A los _____ días del mes de _____, el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado _____
firmó de su puño y letra el documento que antecede.

2. Conoce al (a la) otorgante y que este (a) está legalmente capacitado para el otorgamiento.

3. El otorgante ha firmado el referido documento en su carácter de _____
de la persona jurídica _____

4. La citada persona jurídica con sede en _____
está

legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que esta es legítima y que está facultado para otorgar este poder.

6. Las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5, me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Consul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____, el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en _____
firmó en su presencia el documento que antecede, conoce al otorgante y que este está legalmente capacitado para el otorgamiento.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Consul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

Para todos los demás países el Señor Consul de Colombia o ante quien se otorgue, debe expedir una certificación dejando constancia 1) de la existencia

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is a CORPORATION)

(Powers of attorney granted in: El Salvador, Mexico, U.S.A. and Venezuela)

This 31st day of January 2000
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. PAOLO CHIESI
(name of the person who signs the power of attorney)

of legal age and domiciled in Panama, Via Palermo n. 25

set his hand on the foregoing document.

2. The grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

3. The grantor has executed the foregoing document in his capacity of Vice President
of the juridical person Administrator

4. The mentioned juridical person with place of business in Panama, Via Palermo n. 25

is duly organized, has actual legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. The grantor has in fact the referred quality and that his/her representation is legal and that he/she is empowered to grant this power of attorney.

6. I have based the above certifications 3, 4 and 5, on the authentic documents which for such purposes were exhibited to me.

Giulio Alvarado
Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is an INDIVIDUALS)

On this _____ day of _____
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. _____
(name of the person who signs the Power of Attorney)

of legal age and domiciled at _____
signed in his presence the foregoing document, the grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

For all other countries the Colombian Consul or before who it is granted must issue a certification stating 1) the legal existence of the corporation, 2) that the corporate purposes are actually being accomplished, 3) that the

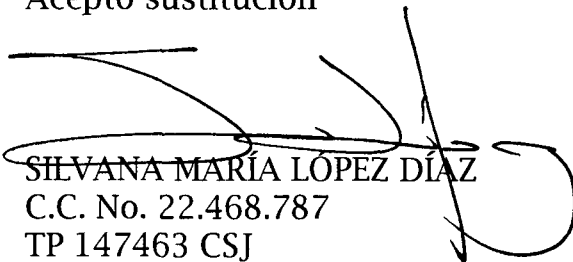
Yo, **DILIA RODRÍGUEZ D´ALEMAN**, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Bogotá, Colombia, atentamente informo a usted que sustituyo el poder con que obro a la doctora **SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ**, domiciliada en Bogotá, identificada con la Cédula de Ciudadanía No. 22.468.787 y portadora de la tarjeta profesional No. 147.463 del CSJ, con las mismas facultades con que me fueron conferidas para este caso.

Señor Superintendente,



DILIA RODRIGUEZ D´ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá
TP 20824 CSJ

Acepto sustitución



SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ
C.C. No. 22.468.787
TP 147463 CSJ

PRESENTACION PERSONAL

El anterior escrito fue presentado ante el
NOTARIO ONCE (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.
personalmente por DIANA RODRIGUEZ

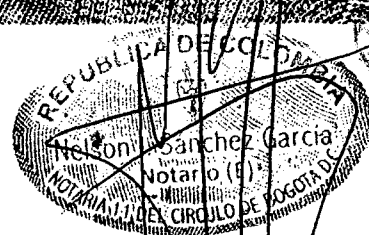
ALFARAN
quien exhibió la c.c. 4654882 BOGOTA
y Tarjeta Profesional No. 20824 C.S.J.

20 SEP 2013

Firma [Signature]

Fecha [Signature]

Nelson J. Sanchez Garcia
Notario (E)



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 126230

Bogotá D.C., Diciembre 09 de 2013 - 08:37:28

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	126223	09/12/2013		4.620.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-287756- -00000-0000

Fecha: 2013-12-09 14:50:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 238

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Diciembre 9 de 2013 - 08:37:29

237

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 104971

Bogotá D.C., Octubre 17 de 2013 - 09:18:53

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	104950	17/10/2013		2.650.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1642 S.DISTINTIVO CAMBIOO TITULARIDAT-TRANSFERENCIA INSCRIPC	270.000.00	270.000.00
				\$270.000.00

SON: **DOSCIENTOS SETENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-287756- -00000-0000

Fecha: 2013-12-09 14:50:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 238

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Octubre 17 de 2013 - 09:18:56

238

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐

Indicación que se solicita una PCT

☐

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-287756-00000-0000

(2009-11-10)

Fecha: 2013-12-09 14:50:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 238