

DERIVADOS AMINOÉSTER

CAMPO DE LA INVENCION

La invención se relaciona con compuestos novedosos que son inhibidores de la enzima fosfodiesterasa 4 (PDE4) y antagonistas de los receptores muscarínicos M3. Más particularmente, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) que son como se describe más adelante, con métodos para prepararlos, con composiciones que los comprenden y con su uso terapéutico.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un trastorno respiratorio que se caracteriza por una limitación progresiva y no completamente reversible del flujo del aire, que está asociada a una respuesta inflamatoria anormal ante las partículas o los gases nocivos en los pulmones.

Por esta razón, la relajación de los bronquios y la supresión de la respuesta inflamatoria son abordajes mecánicos apropiados para tratar la EPOC, que pueden dar como resultado mejoras en el estado de salud en general y en síntomas como la disnea, el resuello, la presión en el pecho, la tos o la secreción de mucus en particular, y que también pueden ser útiles para reducir las exacerbaciones.

En la actualidad, las opciones terapéuticas para combatir la EPOC se clasifican en 2 clases generales: los broncodilatadores (que abarcan los agonistas del adrenorreceptor β_2 , los agentes antimuscarínicos y las metilxantinas) y los agentes antiinflamatorios (que abarcan los glucocorticosteroides y los inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa 4

(PDE4)).

Las drogas broncodilatadoras constituyen el abordaje principal que se emplea para aliviar los síntomas en la actualidad.

Debido a que los antagonistas de los receptores muscarínicos M3 son broncodilatadores anticolinérgicos, su eficacia se basa en el hecho de que el componente reversible más importante que está asociado a la limitación del flujo del aire en los pacientes afectados por la EPOC es el incremento en la cantidad de acetilcolina (ACh) que se libera hacia los músculos lisos de las vías aéreas, que se debe a la acción del nervio eferente vago bronquial postganglionario en algunas condiciones patológicas. Como consecuencia, los compuestos que pueden antagonizar la acción de la ACh en los receptores muscarínicos son útiles para contrarrestar la broncoconstricción y para mejorar la función de los pulmones en los pacientes.

Los antagonistas de los receptores muscarínicos bloquean los efectos de la ACh sobre los receptores muscarínicos.

En la actualidad, se conocen cinco subtipos de receptores muscarínicos (M1 a M5), y en los músculos lisos de las vías aéreas humanas, pueden observarse receptores de los subtipos M1, M2 y M3. Los receptores del subtipo M1 facilitan la neurotransmisión a través de los ganglios parasimpáticos y presentan una expresión débil en las glándulas de la submucosa de las vías aéreas humanas. Los receptores M2 están localizados en las fibras de los músculos lisos. En algunas publicaciones, se ha sugerido la posibilidad de que los receptores del subtipo M2 participen en la inhibición de la relajación de los músculos lisos de las vías

aéreas que es provocada por la activación de la ciclasa de adenililo, que se produce cuando se administran compuestos como los agonistas beta. Por otro lado, los receptores presinápticos del subtipo M2 pueden hallarse en los nervios parasimpáticos postganglionarios cuyas proyecciones se extienden hasta los músculos lisos de las vías aéreas y hasta las células donde se produce el mucus.

Estos autorreceptores presinápticos del subtipo M2 participan en un mecanismo de retroalimentación negativa que, al ser estimulado, da como resultado la inhibición de la liberación de más ACh. Se sabe que los receptores presinápticos del subtipo M3 participan tanto en la contracción de los músculos lisos en el tracto respiratorio como en la secreción del mucus, por lo que constituyen un blanco importante para el alivio de los síntomas de la EPOC. Por ende, los efectos más importantes que presentan los antagonistas de los receptores muscarínicos en las vías aéreas son la broncodilatación y la disminución de la secreción del mucus, lo cual tiene lugar a través del bloqueo de los efectos sobre el sistema nervioso parasimpático que son inducidos por la ACh.

Debido a la distribución que presentan los receptores muscarínicos, los agentes que se dispersan de manera sistémica y que se unen a los receptores muscarínicos fuera del tracto respiratorio pueden producir efectos colaterales indeseables, entre los que puede mencionarse la taquicardia, la sequedad en la boca, la retención de orina y la constipación. Si bien la sequedad en la boca es el efecto colateral anticolinérgico sistémico más comúnmente asociado al uso de los antagonistas antimuscarínicos, que en particular, se debe al bloqueo sistémico de los

receptores M1 y M3, el efecto sistémico que podría resultar más serio es la taquicardia, que podría producirse como resultado del bloqueo de los receptores M2 en el corazón.

Las drogas antimuscarínicas anticolinérgicas inhalables que han sido aprobadas para tratar la EPOC incluyen el bromuro de ipratropio (Atrovent®), el bromuro de oxitropio (Oxivent®) y el bromuro de tiotropio (Spiriva®). Tanto el bromuro de ipratropio como el bromuro de oxitropio son agentes que se caracterizan por una acción breve. En contraste, el bromuro de tiotropio es el único agente antimuscarínico de acción prolongada (LAMA) que se comercializa en la actualidad para tratar la EPOC: se ha comprobado que resulta eficaz cuando se lo administra en forma de polvo seco una vez por día. Recientemente, se han registrado otros LAMA novedosos para tratar la EPOC, tales como el bromuro de aclidinio o el bromuro de glicopirrolato, y en la actualidad, hay otros LAMA que se encuentran en la fase III del desarrollo, tales como el umeclidinio.

Aunque los broncodilatadores son bastante eficaces para mejorar los síntomas, no son útiles para combatir las inflamaciones crónicas subyacentes ni para paliar los cambios en la estructura de las vías aéreas.

Los tratamientos convencionales basados en el uso de glucocorticosteroides como agentes antiinflamatorios han presentado una eficacia limitada. Sin embargo, entre los agentes antiinflamatorios que se están desarrollando en la actualidad, los inhibidores de la PDE4 han resultado eficaces para atenuar las respuestas inflamatorias asociadas a diversas células, merced a su capacidad de incrementar el nivel del AMPc.

La PDE4 es la PDE que se expresa con mayor preponderancia en

los neutrófilos y en las células T, por lo que puede inferirse que los inhibidores de la PDE4 podrían ser útiles para controlar la inflamación en el contexto de la EPOC. En particular, mediante la inhibición de la PDE4 en las células que participan en la inflamación, pueden alterarse diversas respuestas específicas, tales como la producción o la liberación de diversos mediadores proinflamatorios, entre los que pueden mencionarse las citoquinas y las especies de oxígeno reactivas, y hay evidencias bien documentadas de su eficacia en modelos de determinados aspectos del asma y de la EPOC basados en animales, así como en el contexto de la enfermedad intestinal inflamatoria, la dermatitis atópica, la psoriasis y la artritis reumática.

El roflumilast (de Daxas®) es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 4 que ha sido aprobado para el tratamiento de la bronquitis crónica asociada a la EPOC, opcionalmente en presencia de un historial de exacerbaciones. En este contexto, el roflumilast ha dado como resultado la inhibición de la inflamación y el enfisema en los pulmones en un modelo de una EPOC provocada por el cigarrillo basado en ratones. En pacientes afectados por la EPOC, la administración oral de roflumilast durante un período de 4 semanas dio como resultado una disminución significativa (de 36%) en la cantidad de neutrófilos y en la concentración de CXCL8 en el esputo. En otros análisis clínicos, se comprobó que una única administración diaria de roflumilast en una concentración de 500 mg durante un período de 12 meses fue útil para mejorar en una cierta medida la función de los pulmones en pacientes afectados por la EPOC, aunque se observó un efecto escaso en el contexto de la reducción de las

exacerbaciones o de la mejora de la calidad de vida. Más recientemente, se ha determinado que el roflumilast puede dar como resultado un incremento significativo (de aproximadamente 50 ml) en el FEV 1 y una reducción significativa (de aproximadamente 15%) de las exacerbaciones en los pacientes que padecen una enfermedad severa, caracterizada por exacerbaciones frecuentes y por una secreción excesiva de mucus. Finalmente, se ha establecido que el roflumilast puede resultar clínicamente beneficioso cuando se lo combina con salmeterol o con tiotropio, por lo que puede ser útil como un tratamiento adicional en aquellos pacientes que padecen una enfermedad severa.

Sin embargo, hasta el momento, la utilidad clínica de los inhibidores de la PDE4 se ha visto comprometida debido a la presencia de efectos colaterales asociados a su mecanismo de acción, entre los que pueden mencionarse las cefaleas, las náuseas y la emesis, que frecuentemente limitan la dosis tolerable máxima. Este problema podría ser remediado por medio de una administración por inhalación o a través del diseño de compuestos que presentaran una ventana terapéutica más ventajosa

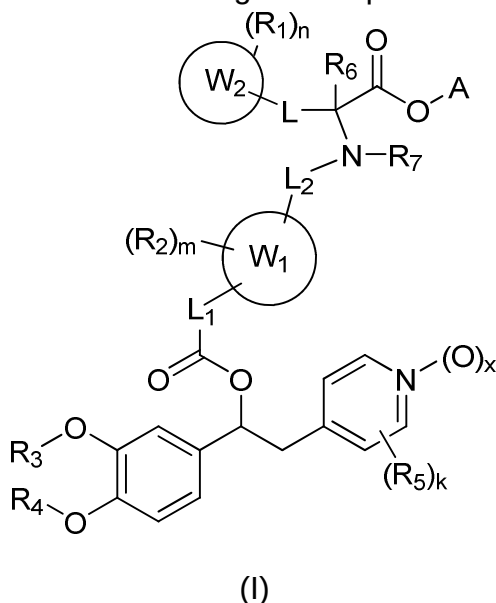
Debido a que la relajación de los bronquios y la supresión de la respuesta inflamatoria son abordajes mecanísticos apropiados para tratar la EPOC, el desarrollo de compuestos que pudieran actuar simultáneamente como antagonistas de los receptores muscarínicos M3 y como inhibidores selectivos de la PDE4 podría dar como resultado una nueva clase de drogas, caracterizadas por una combinación de propiedades de broncodilatación y antiinflamatorias, que podrían resultar útiles en la gestión de la EPOC.

Las solicitudes copendientes de los inventores n. PCT/EP2013/075526, n. PCT/EP2013/075520 y la presente invención resuelve la necesidad antes mencionada proveyendo los compuestos de la invención.

SÍNTESIS DE LA PRESENTE INVENCIÓN

La invención está relacionada con compuestos que pueden actuar como inhibidores de la enzima fosfodiesterasa 4 (PDE4) y también como antagonistas de los receptores muscarínicos M3, con métodos para prepararlos, con composiciones que los comprenden y con su uso terapéutico.

En particular la invención se dirige a compuestos de fórmula (I),



donde

cada R_1 es hidrógeno o se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en: halógeno, (C_1-C_4) alquilo, (C_1-C_4) alcoxi, (C_1-C_4) haloalquilo, hidroxilo, $-SO_2NR^I R^{II}$, $-CN$, $-NR^I SO_2 R^{III}$, $-NR^I R^{II}$, $-(CO)NR^I R^{II}$ y $-NR^I (CO)R^{III}$, y donde dicho (C_1-C_4) alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre (C_3-C_7) cicloalquilo, hidroxilo y $-NR^I R^{II}$ y

donde dicho (C₁-C₄) alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos o grupos (C₃-C₇) cicloalquilo donde,

R^I es hidrógeno o (C₁-C₆) alquilo;

R^{II} es hidrógeno o (C₁-C₆) alquilo;

R^{III} es hidrógeno o (C₁-C₆) alquilo;

n es un entero en el rango de 1 a 3;

cada R₂ es hidrógeno o se selecciona en forma independiente entre el grupo que consiste en: halógeno, (C₁-C₄) alquilo, (C₁-C₄) alcoxi, (C₁-C₄)haloalquilo, hidroxi, -SO₂NR^IR^{II}, -CN, -NR^ISO₂R^{III}, -NR^IR^{II}, -(CO)NR^IR^{II} y -NR^I(CO)R^{III} y donde dicho (C₁-C₄) alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre (C₃-C₇) cicloalquilo, hidroxi y -NR^IR^{II} y donde dicho (C₁-C₄) alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos o grupos (C₃-C₇) cicloalquilo donde,

R^I es hidrógeno o (C₁-C₆) alquilo;

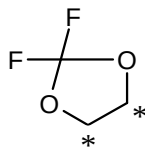
R^{II} es hidrógeno o (C₁-C₆) alquilo;

R^{III} es hidrógeno o (C₁-C₆) alquilo;

m es un entero en el rango de 1 a 3;

R₃ y R₄ son diferentes o iguales y se seleccionan en forma independiente entre el grupo que consiste en: H, (C₃-C₇) cicloalquilcarbonilo, (C₁-C₆) alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre (C₃-C₇) cicloalquilo y (C₅-C₇) cicloalquenilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, (C₅-C₇) cicloalquenilo, (C₂-C₆) alquenilo, y (C₂-C₆) alquinilo; o R₃ y R₄, junto con los átomos que los conectan, forman un anillo 2,2-difluoro-1,3-dioxolano de fórmula (r) fusionado a la unidad fenilo que se une

a los grupos $-OR_3$ y $-OR_4$, donde los asteriscos indican átomos de carbono compartidos con dicho anillo fenilo:



(r);

cada R_5 se selecciona entre el grupo que consiste en: CN, NO_2 , CF_3 y átomos de halógeno;

k es 0 o un entero en el rango de 1 a 3;

x' es 0 o 1;

L_1 se selecciona entre una unión y $-(CH_2)_p-$ donde p es un entero en el rango de 1 a 4;

W_1 se selecciona entre un grupo arileno, heteroarileno y heterocicloalquileo monocíclico saturado divalente;

L_2 es un grupo seleccionado entre: una unión, $-(CH_2)_q-$ donde q es 1 o 2, $[1]-(CO)-[X]-(CH_2)_t-[2]$, y $[1]-(SO_2)-[X]-(CH_2)_t-[2]$, donde [1] y [2] representan respectivamente el punto de unión del grupo L_2 al anillo W_1 y al átomo de nitrógeno de la cadena, y donde

[X] es una unión o un grupo arileno sustituido o no sustituido;

t es un entero en el rango de 1 a 4;

W_2 se selecciona entre un grupo arilo y heteroarilo;

L es una unión o un grupo $-(CH_2)-$;

R_6 se selecciona entre el grupo que consiste en (C_1-C_4) alquilo, (C_1-C_4) alcoxi, (C_1-C_4) haloalquilo, y $-CN$, donde dicho (C_1-C_4) alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre (C_3-C_7)

cicloalquilo, (C₁-C₄) alcoxilo y hidroxilo, o, como alternativa, cuando R₆ es (C₁-C₄) alquilo, W₂ es un anillo fenilo, uno de R₁ es un alquilo en posición orto con respecto a L, R₁ y R₆ pueden estar conectados para formar con W₂ un radical de anillo condensado seleccionado entre al menos 1H-ciclopropabencen-1,1-diilo, indan-1,1-diilo (también llamado 2,3-dihidro-1H-inden-1,1-diilo), indan-2,2-diilo (también llamado 2,3-dihidro-1H-inden-2,2-diilo), 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1,1-diilo, y 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,2-diilo;

R₇ se selecciona entre hidrógeno y (C₁-C₄) alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o -NR₁₁R₁₂ donde R₁₁ y R₁₂ se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno, (C₁-C₄) alquilo, o, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen pueden formar un grupo heterocicloalquilo saturado que tiene un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S y NH;

A es un grupo que contiene nitrógeno que puede seleccionarse entre:

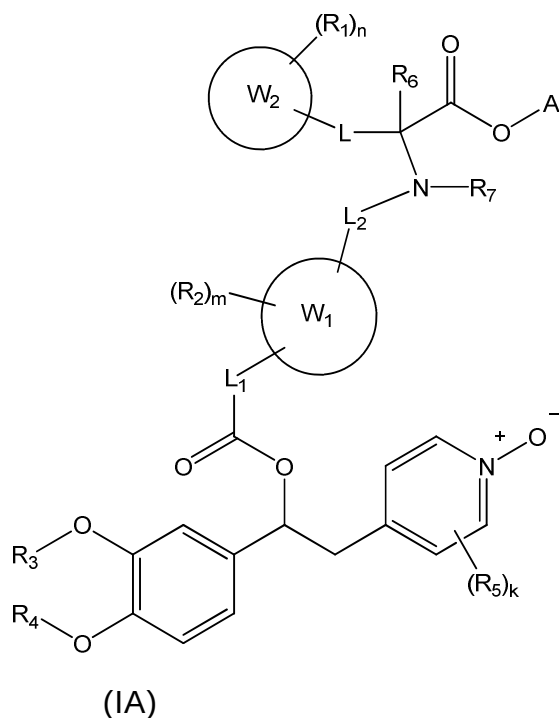
- un grupo (a) que es -(CH₂)_s-NR₈R₉ donde s es un entero en el rango de 1 a 4 y R₈ y R₉ son en forma independiente hidrógeno o (C₁-C₄) alquilo; y

- un grupo (b) que es un sistema de anillos heterocíclico saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R₁₀ que se seleccionan en forma independiente entre sí entre (C₁-C₄) alquilo y bencilo;

derivados deuterados, y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La invención además se relaciona con compuestos de fórmula (I) en donde x' es 1 el cual está representado por la fórmula (IA) en donde puede

estar presente una carga negativa en el átomo de oxígeno y hay una correspondiente carga positiva en el átomo de nitrógeno adyacente.



en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , L , L_1 , W_1 , L_2 , W_2 , A , m , n , y k son como se describió previamente.

La invención además se relaciona con los correspondientes derivados deuterados de los compuestos de fórmula (I) en donde por lo menos un átomo de hidrógeno se sustituye por correspondientes átomos de deuterio.

La invención también abarca las sales y/o solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a derivados de los compuestos de fórmula (I) en donde el compuesto parental se modifica adecuadamente por conversión de cualquiera de los

grupos ácidos o básicos libres, si están presentes, en la correspondiente sal de adición con cualquier base o ácido convencionalmente usado como farmacéuticamente aceptable.

Los ejemplos adecuados de dichas sales por consiguiente pueden incluir sales de adición ácida minerales u orgánicas de residuos básicos tales como grupos amino, así como también residuos de ácidos minerales u orgánicos tales como grupos carboxílicos.

Los cationes de bases inorgánicas que se pueden usar en forma adecuada para preparar sales de la invención comprenden iones de metales alcalinos o alcalinotérreos tales como potasio, sodio, calcio o magnesio.

Las que se obtienen por reacción del compuesto principal, funcionando como una base, con un ácido inorgánico u orgánico para formar una sal comprenden, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico y ácido cítrico.

La persona con experiencia en el arte apreciará que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con solventes en los que se hacen reaccionar o de los cuales se precipitan o cristalizan. Estos complejos son conocidos como "solvatos". Los solvatos farmacéuticamente aceptables del compuesto de la invención están dentro del alcance de la invención.

Incluidos dentro del alcance de la presente invención están también las formas polimórficas y cristalinas de los compuestos de fórmula (I), o de

sales farmacéuticamente aceptables, o solvatos de los mismos.

De aquí en adelante, los compuestos de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) y (I)', enantiómeros, diastereoisómeros de los mismos, sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y formas polimórficas y cristalinas de los mismos definidos en cualquier aspecto de la invención (excepto los compuestos intermediarios químicos) se definen como "compuestos de la invención".

La invención además comprende un proceso para la preparación de compuestos de la invención.

La invención también provee composiciones farmacéuticas de compuestos de la invención ya sea solos o en combinación, en mezcla con uno o más transportadores farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional la invención provee el uso de los compuestos de la invención como un medicamento.

En un aspecto la invención provee el uso de los compuestos de la invención para la invención de un medicamento.

En particular, la invención provee el uso de los compuestos de la invención para la prevención y/o tratamiento de cualquier enfermedad en donde es deseable una inhibición de la actividad de PDE4 junto con antagonismo de receptor M3 muscarínico.

En particular los compuestos de la invención solos o combinados con otros ingredientes activos pueden administrarse para la prevención y/o tratamiento de una enfermedad del tracto respiratorio que se caracteriza por obstrucción de las vías aéreas tales como asma y COPD. En una forma de realización, los compuestos de la invención se pueden administrar para

la prevención y/o tratamiento de COPD.

En un aspecto adicional la invención provee el uso de compuestos de la invención para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de cualquier enfermedad en donde es deseable una inhibición de la actividad de PDE4 junto con antagonismo de receptor M3 muscarínico.

Más aún, la invención provee un método para la prevención y/o tratamiento de cualquier enfermedad en donde es deseable una inhibición de la actividad de PDE4 junto con antagonismo de receptor M3 muscarínico, en donde dicho método comprende administrar a un paciente en necesidad de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

Un aspecto adicional de la invención provee un dispositivo de inhalación adecuado, que comprende una composición farmacéutica de un compuesto de la invención, que se puede seleccionar respectivamente de un inhalador en polvo de dosis individual o múltiples dosis, un inhalador presurizado de dosis medidas o un nebulizador y en particular un nebulizador de niebla suave.

Un aspecto adicional de la invención provee un conjunto de componentes que comprende las composiciones farmacéuticas de un compuesto de la invención ya sea solo o bien en combinación con uno o más ingredientes activos y un dispositivo que puede ser un inhalador en polvo de dosis individual o múltiples dosis, un inhalador de dosis medida o un nebulizador.

DEFINICIONES

El término “átomos de halógeno” incluye flúor, cloro, bromo e yodo, preferentemente cloro.

El término “(C1-Cx) alquilo” en donde x es un número entero mayor que 1, se refiere a grupos alquilo de cadena lineal y ramificada en donde el número de átomos de carbono constituyentes está en el rango entre 1 y x. Los grupos alquilo particulares son metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo, i-butilo y t-butilo.

Por analogía, el término “(C1-Cx) alquileo” se refiere a un radical (C1-Cx)alquilo divalente, en donde (C1-Cx)alquilo es como se definió previamente.

El término “(C1-Cx) alcoxilo” o “(C1-Cx) alkoxi” en donde x es un número entero mayor que 1 se refiere a grupos alcoxilo lineales o ramificados en donde el número de átomos de carbono constituyentes está en el rango entre 1 y x. Los grupos alcoxilo particulares son metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, i-propoxilo, n-butoxilo, sec-butoxilo, i-butoxilo y t-butoxilo.

Las expresiones “(C1-Cx) haloalquilo” se refieren a los grupos “(C1-Cx)alquilo” que se definieron previamente en donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por uno o más átomos de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes entre sí. Los ejemplos de dichos grupos (C1-C6)haloalquilo por consiguiente pueden incluir grupos halogenados, polihalogenados y completamente halogenados en donde todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de halógeno, por ejemplo grupos trifluorometilo o difluorometilo.

El término “(C3-Cy) cicloalquilo”, en donde y es un número entero

mayor que o igual a 3, se refiere a grupos de hidrocarburo cíclicos saturados que contiene entre 3 y “y” átomos de carbono de anillo. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

La expresión “(C₃-C_y)cicloalquilcarbonilo” se refiere a grupos (C₃-C_y)cicloalquilCO- en donde el grupo “(C₃-C_y)cicloalquilo” tiene el significado definido previamente.

El término “(C₂-C₆)alquenilo” se refiere a cadenas de carbono lineales o ramificadas, conjugadas o no conjugadas, con uno o más enlaces dobles, en configuración cis o trans, en donde el número de átomos está en el rango entre 2 y 6.

El término “(C₅-C_z) cicloalquenilo”, en donde z es un número entero mayor que o igual a 5, se refiere a grupos de hidrocarburo cíclicos que contienen entre 5 y z átomos de carbono de anillo y uno o más enlaces dobles.

El término “(C₂-C₆)alquinilo” se refiere a cadenas de carbonos lineales o ramificadas con uno o más enlaces triples en donde el número de átomos está en el rango entre 2 y 6.

El término “arileno” se refiere a sistemas divalentes mono o bicíclicos que tienen entre 6 y 10 átomos de carbono de anillo, en donde por lo menos un anillo es aromático. Los ejemplos de arilenos adecuados incluyen a, por ejemplo los radicales fenilenediilo, naftalenediilo, tetrahidronaftalenediilo, indanediilo, indenediilo en cualquier posición adecuada, y similares.

La expresión “heteroarileno” se refiere a sistemas anulares

divalentes monocíclicos con entre 5 y 6 átomos de anillo, y en donde por lo menos un átomo de anillo es un heteroátomo (por ejemplo N, NH, S u O). Los ejemplos no limitantes de sistemas de heteroarileno adecuados incluyen a, por ejemplo, los radicales tiofenediilo, furanediilo, pirrolediilo, pirazolediilo, imidazolediilo, triazolediilo, tetrazolediilo, isoxazolediilo, oxazolediilo, isotiazolediilo, tiazolediilo, piridinadiilo en cualquier posición adecuada, y similares.

La expresión “heterocicloalquilo” se refiere a grupos cicloalquilo monocíclicos con entre 3 y 6 átomos de anillo, en donde por lo menos un átomo de carbono de anillo se reemplaza por un heteroátomo (por ejemplo N, NH, S u O). Los ejemplos no limitantes de heterocicloalquilo están representados por: pirrolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azetidínilo.

La expresión “heterocicloalquileno monocíclico saturado” se refiere a grupos saturados divalentes cicloalquilo monocíclicos con entre 3 y 6 átomos de anillo en donde por lo menos un átomo de carbono de anillo se reemplaza por un heteroátomo (por ejemplo N, NH, S u O). Los ejemplos no limitantes de “heterocicloalquileno monocíclico saturado” están representados por: pirrolidinediilo, tiazolidinediilo, imidazolidinediilo, oxazolidinediilo, piperazinediilo, piperidinediilo, morfolinodiilo, tiomorfolinodiilo, azetidinediilo radicals en cualquier posición adecuada, y similares.

El término “arilo” se refiere a sistemas mono o bicíclicos que tienen entre 6 y 10 átomos de carbono de anillo, en donde por lo menos un anillo es aromático.

La expresión “heteroarilo” se refiere a sistemas mono o bicíclicos

con entre 5 y 11 átomos de anillo, en donde por lo menos un anillo es aromático y en donde por lo menos un átomo de anillo es un heteroátomo (por ejemplo N, NH, S u O).

Los ejemplos de sistemas monocíclicos arilo o heteroarilo adecuados con entre 5 y 6 átomos de anillo incluyen a, por ejemplo, los radicales derivados de fenilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, piridilo, furanilo y similares.

Los ejemplos de sistemas bicíclicos arilo o heteroarilo adecuados con más de 6 átomos de anillo incluyen a radicales naftalenilo, bifenilenilo, tetrahidronaftalenilo, purinilo, pteridinilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, dihidrobenzo dioxinilo, dihidrobenzo dioxepinilo, benzo-oxazinilo y similares.

La expresión “sistema anular heterocíclico” se refiere a sistemas anulares opcionalmente mono, bi o tricíclicos sustituidos que pueden estar saturados, parcialmente insaturados o insaturados, tales como heterocicloalquilo o heteroarilo con entre 5 y 11 átomos de anillo en donde por lo menos un átomo de anillo es un heteroátomo (por ejemplo N, S u O). Los ejemplos de “sistema anular heterocíclico” están representados por: pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, quinuclidinilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo o radical dehidroxi escopino todos opcionalmente sustituidos con oxígeno, (C₁-C_x) alquilo o bencilo en un átomo de nitrógeno.

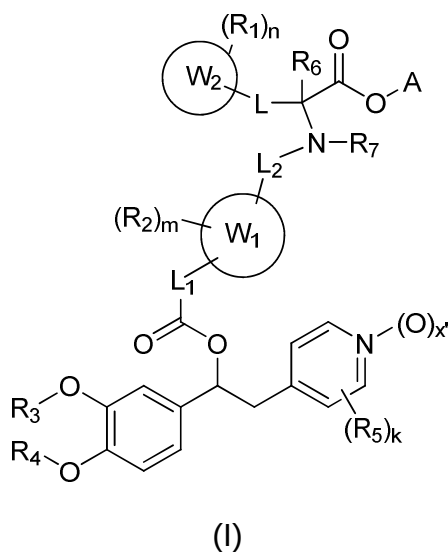
Tal como se usa en la presente descripción una porción oxo se

representa mediante (O) como alternativa a la otra representación común, por ejemplo (=O). Por consiguiente, en términos de fórmula general, el grupo carbonilo en la presente preferentemente se representa por -C(O)- como alternativa a las otras representaciones comunes tales como -CO- , - (CO)- o -C(=O)- . En general el grupo entre paréntesis es un grupo lateral, no incluido en la cadena, y los paréntesis se usan, cuando se los considera útiles, para ayudar a despejar ambigüedades de las fórmulas químicas lineales; por ejemplo el grupo sulfonilo -SO₂- también podría estar representado como -S(O)₂- para despejar ambigüedades con respecto al grupo sulfinílico -S(O)O-.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

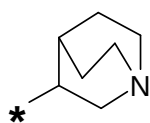
La invención está dirigida a una clase de compuestos que actúan tanto como as inhibidores de la enzima fosfodiesterasa 4 (PDE4) como así también como antagonistas del receptor M3 muscarínico

La presente invención se relaciona con derivados de fórmula general (I), derivados deuterados y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos,

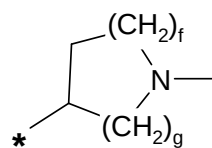


donde $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, L_1, W_1, L_2, W_2, L, A, n, m, k$ y x' son como se define precedentemente.

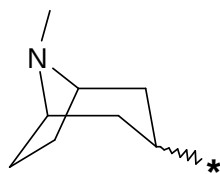
Los compuestos preferidos de fórmula (I) son aquellos donde el “sistema de anillos heterocíclico saturado” A se representa mediante un grupo de fórmula (i), (ii), (iii) o (iv):



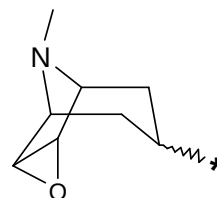
(i)



(ii)



(iii)



(iv)

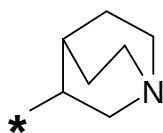
donde

$f = 1, 2$ o 3 ;

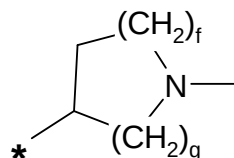
$g = 1, 2$ o 3 .

y el asterisco (*) representa el punto de unión al átomo de oxígeno de la fórmula (I).

Más preferentemente A se representa mediante un grupo de fórmula (i) o (ii):



(i)

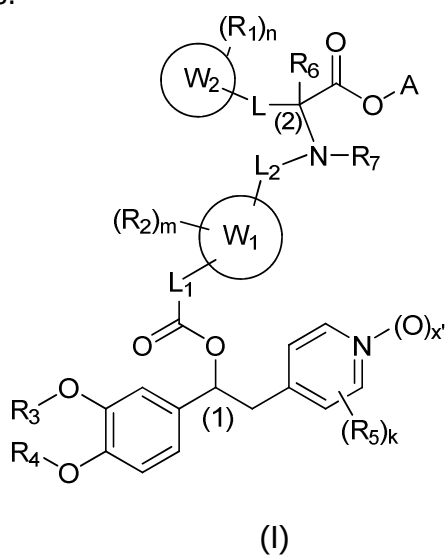


(ii)

donde f es 1 , g es 2 y el asterisco (*) representa el punto de unión al

átomo de oxígeno de la fórmula (I).

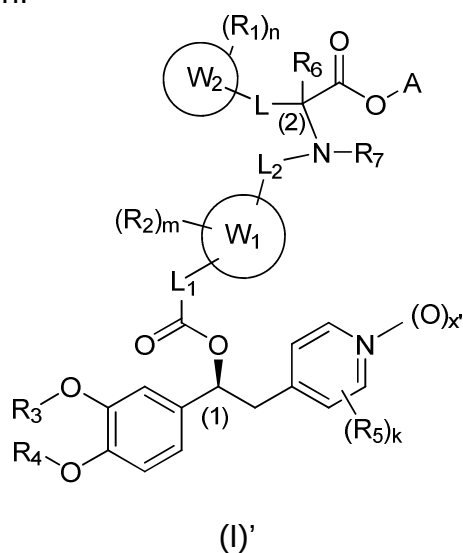
Será evidente para los especialistas en la materia que los compuestos de fórmula general (I) contienen al menos un centro estereogénico, representado por el átomo de carbono (1), y por lo tanto existen como estereoisómeros ópticos.



Será evidente para los especialistas en la materia que los compuestos de acuerdo con la invención pueden tener dos centros estereogénicos (por ejemplo en los átomos de carbono (1) y (2)), por lo tanto existen como cuatro diastereoisómeros. Cuando los compuestos de acuerdo con la invención poseen más que dos centros estereogénicos, existen como diastereoisómeros 2ⁿ (donde n aquí hace referencia a la cantidad de centros estereogénicos). Debe comprenderse que todos estos isómeros y las mezclas de los mismos en cualquier proporción están comprendidos dentro del alcance de la presente invención.

En una forma de realización preferida, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I)', que son compuestos de fórmula (I) como se define

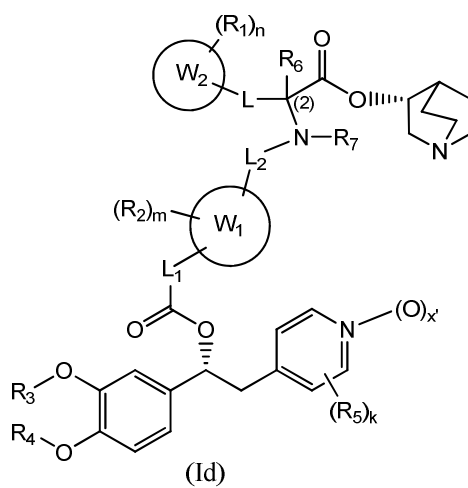
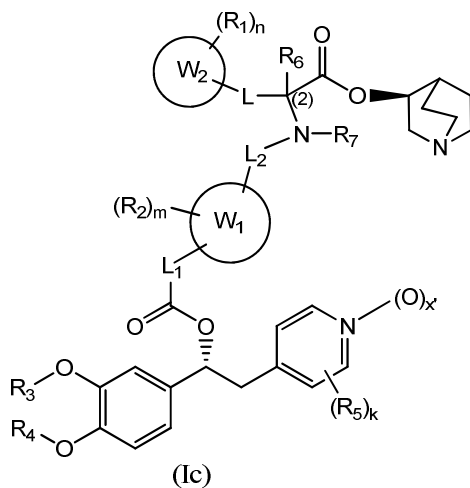
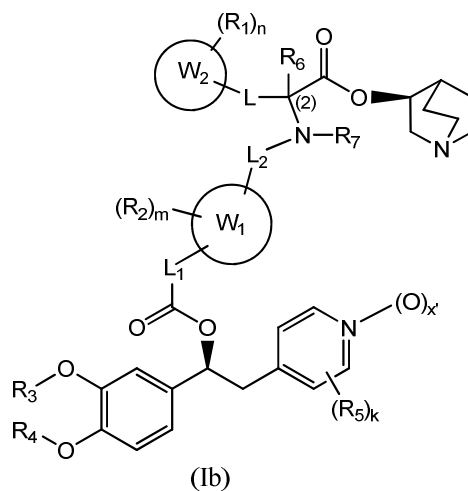
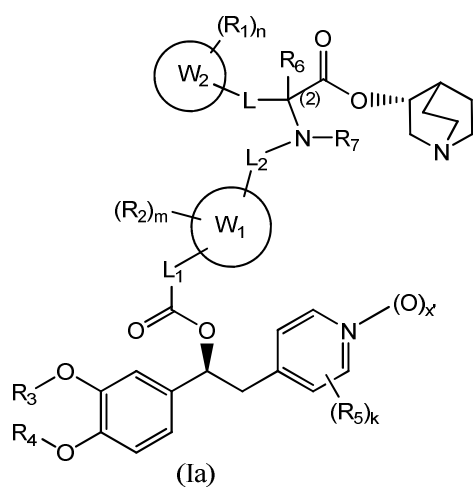
precedentemente donde la configuración absoluta del carbono (1) es la mostrada a continuación:



La configuración absoluta para el carbono (1) se asigna en base a la nomenclatura de Cahn-Ingold-Prelog basada en las prioridades de grupos.

En una forma de realización preferida, para los compuestos de fórmula (I), la configuración absoluta en el carbono (1) es (S).

En una forma de realización, cuando A es un grupo de fórmula (i) como se define precedentemente, los compuestos de fórmula (I), donde (2) es un centro asimétrico, pueden existir como al menos cuatro pares de diastereoisómeros (Ia), (Ib), (Ic) y (Id) provistos a continuación, que están comprendidos dentro del alcance de la presente invención.



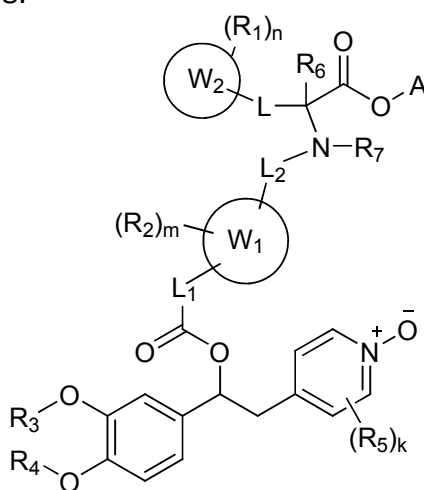
Será evidente para los especialistas en la materia que los compuestos de fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id) también pueden obtenerse como diastereoisómeros aislados donde la configuración en el centro estereogénico en el átomo de carbono (2) se define como (R) o (S).

En una forma de realización, los compuestos de fórmula (Ia) se proveen como se informa precedentemente, o como diastereoisómeros aislados de los mismos.

Debe comprenderse que todos los grupos o formas de realización preferidos descritos en la presente precedentemente y en adelante para los

compuestos de fórmula (I) pueden combinarse entre sí y se aplican a los compuestos de fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) y (I)' también *mutatis mutandis*.

En una forma de realización, la invención provee compuestos de fórmula (IA), que son N-óxidos sobre el anillo piridina de compuestos de fórmula (I) donde x' es 1, derivados deuterados y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(IA)

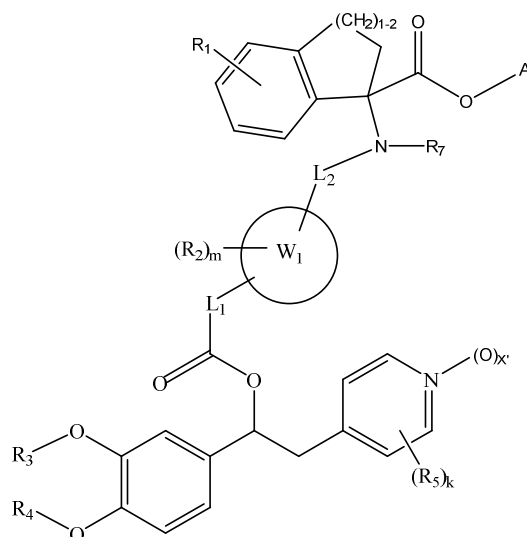
donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , L , L_1 , W_1 , L_2 , W_2 , A , m , n , y k son como se describe precedentemente.

En una forma de realización preferida, k es 2 y R_5 son átomos de halógeno. En otra forma de realización preferida dichos R_5 son dos átomos de cloro en las posiciones 3 y 5 del anillo piridina.

En una forma de realización preferida R_4 se selecciona entre (C_1 - C_6) alquilo y R_3 se selecciona entre (C_3 - C_7) cicloalquilo o (C_1 - C_6) alquilo el cual está opcionalmente sustituido con (C_3 - C_7) cicloalquilo.

En otra forma de realización preferida, R_3 y R_4 son ambos metilo.

Un compuesto preferido de fórmula (I) es aquél donde W_2 es un anillo fenilo, L es una unión, y uno de R_1 , en posición orto con respecto a L, y R_6 pueden conectarse para formar un radical de anillo, de acuerdo con la fórmula general (IB)

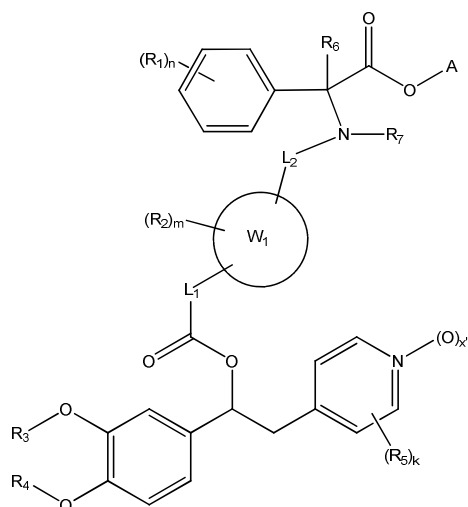


(IB)

donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_7 , A , L_1 , W_1 , L_2 , m , k y x' son como se definen precedentemente para los compuestos de fórmula (I); derivados deuterados y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

En un compuesto más preferido de fórmula (IB) L_1 es una unión, W_1 es un grupo divalente seleccionado entre tiofen-2,5-diilo, tiofen-2,4-diilo, fenilen-1,4-diilo, fenilen-1,3-diilo y fenilen-1,2-diilo, L_2 es $-(CH_2)-$, R_7 es H y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , A , m y k son como se definen precedentemente para los compuestos de fórmula (I); derivados deuterados y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otro compuesto preferido de fórmula (I) es aquél donde W_2 es un anillo fenilo y L es una unión de acuerdo con la fórmula general (IC):



(IC)

donde R_6 se selecciona entre metilo, etilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, metoximetilo, trifluorometilo y difluorometilo y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_7 , A , L_1 , W_1 , L_2 , m , n , k y x' son como se definen precedentemente para los compuestos de fórmula (I); y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

En un compuesto más preferido de fórmula (IC) L_1 es una unión, W_1 es un grupo divalente seleccionado entre tiofen-2,5-diilo, tiofen-2,4-diilo, fenilen-1,4-diilo, fenilen-1,3-diilo y fenilen-1,2-diilo, L_2 es $-(CH_2)-$, R_7 es H o metilo, R_6 se selecciona entre metilo, etilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, metoximetilo, trifluorometilo y difluorometilo y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , A , m , n , k y x' son como se definen precedentemente para los compuestos de fórmula (I); y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otro compuesto preferido de fórmula (I) es aquél donde L_1 es una unión, W_1 se selecciona entre un grupo heterocicloalquileo monocíclico saturado divalente, representado por la fórmula general (ID),



y donde

Yes So CH_2 ;

L₂ es un grupo seleccionado entre -(CH₂)_q- donde q es 1 o 2, [1]-(CO)-[X]-(CH₂)_t-[2] y [1]-(SO₂)-[X]-(CH₂)_t-[2], donde [1] y [2] representan respectivamente el punto de unión del grupo L₂ al anillo heterocicloalquileo monocíclico saturado (W₁) y al átomo de nitrógeno de la cadena, y donde

[X] es una unión o un grupo arileno sustituido o no sustituido
seleccionado entre fenilen-1,4-, -1,3- y -1,2-diilo;

t es un entero en el rango de 1 a 4;

y donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , A , W_2 , m , n , k y x' son como se definen precedentemente para los compuestos de fórmula (I), y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

De acuerdo con una forma de realización preferida, la presente invención provee los compuestos provistos a continuación:

[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo] 5-[[[1-metil-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de sal formiato de

4-[[[1-metil-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]benzoato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

1-[[4-[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etoxi] carbonilfenil]metilamino]indan-1-carboxilato de [(3R)-quinuclidin-3-ilo]

5-[[[1-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonilindan-1-il]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

5-[[[1-metil-2-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

5-[[[1-fenil-1-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-propil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

Diasteroisómero aislado de 5-[[[1-metil-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

Diasteroisómero aislado de 5-[[[1-metil-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

Diasteroisómero aislado de 4-[[[1-metil-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]benzoato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

Diasteroisómero aislado de 1-[[4-[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etoxi] carbonilfenil]metilamino]indan-1-carboxilato de [(3R)-quinuclidin-3-ilo]

Diastereoisómero aislado de 1-[[4-[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etoxi] carbonilfenil]metilamino]indan-1-carboxilato de [(3R)-quinuclidin-3-ilo]

Diastereoisómero aislado de 5-[[[1-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonilindan-1-il]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

Diastereoisómero aislado de 5-[[[1-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonilindan-1-il]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

Diastereoisómero aislado de 5-[[[1-metil-2-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

Diastereoisómero aislado de 5-[[[1-metil-2-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

5-[[[1-metil-2-[(3R)-1-oxidoquinuclidin-1-io-3-il]oxi-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

5-[[[1-(2-dimetilaminoetiloxycarbonil)indan-1-il]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

5-[[[1-[(1-metil-4-piperidil)oxycarbonil]indan-1-il]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

5-[[[1-(hidroximetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

5-[[[1-(hidroximetil)-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]-metil-amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

5-[[[1-(hidroximetil)-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

5-[[[1-(metoximetil)-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

Diasteroisómero aislado de 5-[[[1-(2-dimetilaminoetilo)oxycarbonil]indan-1-il]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

Diasteroisómero aislado de 5-[[[1-(2-dimetilaminoetilo)oxycarbonil]indan-1-il]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

Diasteroisómero aislado de 5-[[[1-[(1-metil-4-piperidil)oxycarbonil]indan-1-il]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

Diasteroisómero aislado de 5-[[[1-[(1-metil-4-piperidil)oxycarbonil]indan-1-il]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

Diastereoisómero aislado de 5-[[[1-fenil-1-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-propil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

Diastereoisómero aislado de 5-[[[1-fenil-1-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-propil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

Diastereoisómero aislado de 5-[[[1-(hidroximetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

Diastereoisómero aislado de 5-[[[1-(hidroximetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

Diastereoisómero aislado de 5-[[[1-(hidroximetil)-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

Diastereoisómero aislado de 5-[[[1-(hidroximetil)-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

Diastereoisómero aislado de 5-[[[1-(hidroximetil)-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]-metil-amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

Diastereoisómero aislado de 5-[[[1-(hidroximetil)-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]-metil-amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

Diasteroisómero aislado de 5-[[[1-(metoximetil)-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-il)-4-il]-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo] y una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La expresión “disateroisómero individual” se informó cerca del nombre químico de cada compuesto de fórmula (I) aislado como disateroisómero individual cuya configuración absoluta en el átomo de carbono estereogénico (2) en donde R₆ está conectado, no se determinó.

La invención también se relaciona con procesos para la preparación de compuestos de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener de acuerdo a la ruta sintética general del Esquema A y del Esquema B que se describen más adelante o siguiendo procedimientos levemente modificados que la persona con experiencia en el arte puede aplicar fácilmente.

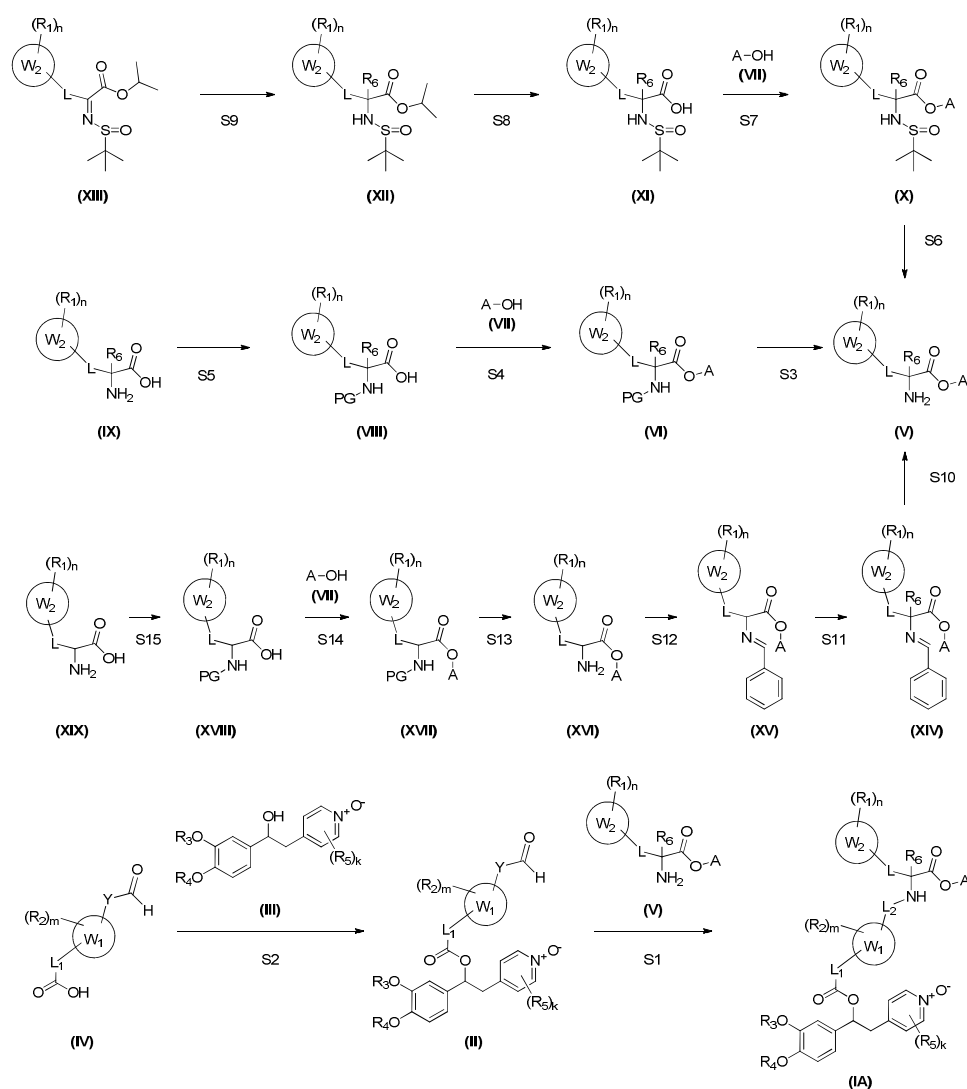
En los siguientes Esquema A y Esquema B solo los compuestos de fórmula (I) en donde x' es 1, que corresponden a los compuestos de fórmula (IA), se describen, comenzando desde los N-óxidos de piridina (III) que se describen en la solicitud internacional copendiente n. PCT/EP2013/075520. Cualquier compuesto correspondiente de fórmula (I) en donde x' es 0 puede obtenerse similarmente comenzando desde las piridinas no oxidadas, análogos de compuestos (V) que se describen en la solicitud internacional copendiente n. PCT/EP2013/075520.

Los procesos de preparación que se describen a continuación y se informan en el siguiente Esquema A no se deben interpretar como

limitantes del alcance de los métodos de síntesis disponibles para la preparación de los compuestos de la invención.

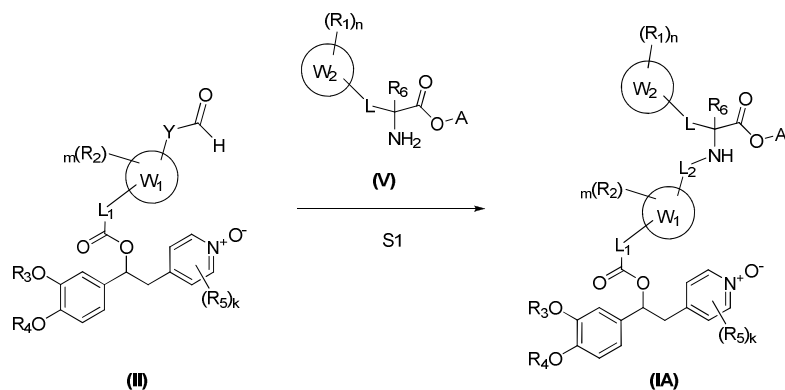
En los siguientes Esquema A y Esquema B, para los compuestos de fórmula (IA) y para los compuestos de fórmula (II) a (XXI), a menos que se indique de otra manera, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , L_1 , W_1 , L_2 , W_2 , L , A , n , m , k y x' son como se definió previamente, PG es un grupo protector e Y es un grupo que se elige de un enlace, $-\text{CH}_2-$, $[1]-(\text{CO})-[X]-(\text{CH}_2)_{t'}-[2]$, y $[1]-(\text{SO}_2)-[X]-(\text{CH}_2)_{t'}-[2]$, en donde [1] y [2] representa, respectivamente el punto de unión del grupo Y al anillo W_1 y a un grupo formilo, y en donde [X] es un enlace o un grupo arileno sustituido o sin sustituir y t' es 0 o un número entero en el rango entre 1 y 3.

Esquema A



Los compuestos de fórmula (IA) se pueden preparar de acuerdo al Esquema 1/ (S1) siguiente por reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (V) como se describe más adelante.

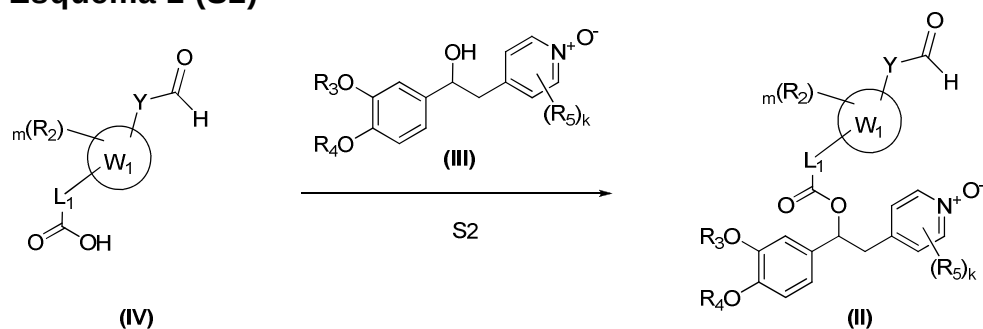
Esquema 1 (S1)



Las condiciones típicas de reacción comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (V) en un solvente adecuado, tal como acetonitrilo, DCM o etanol en presencia de un ácido, tal como ácido acético, y una base opcional, tal como trietilamina, y un agente reductor, tal como NaB(OAc)₃H o NaBH₃CN, a una temperatura apropiada, tal como temperatura ambiental (o ambiente) o 0°C o 40°C.

Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar de acuerdo al Esquema 2/ (S2) siguiente por reacción de un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (III) como se describe más adelante.

Esquema 2 (S2)



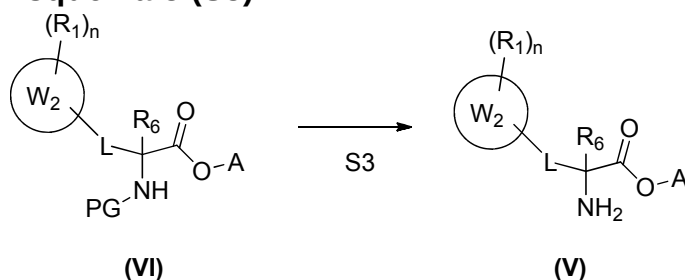
Las condiciones típicas de reacción comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (III) en un solvente adecuado, tal como DCM, en presencia de un agente acoplante adecuado, tal como EDC/DMAP o HATU, a una temperatura apropiada, tal

como temperatura ambiental (o ambiente).

Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar como se describe en la solicitud internacional copendiente n. PCT/EP2013/075520.

Los compuestos de fórmula (V) se pueden preparar de acuerdo al Esquema 3/ (S3) siguiente por desprotección de un compuesto de fórmula (VI).

Esquema 3 (S3)

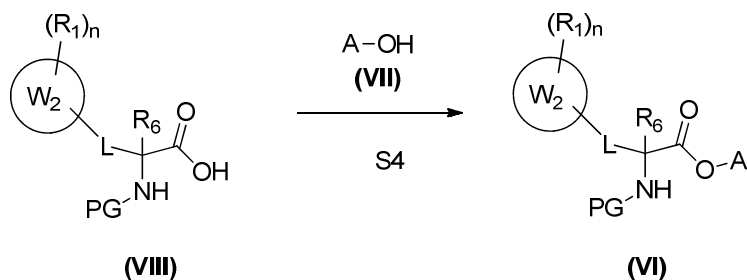


Las condiciones típicas de reacción comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI) con una fuente de hidrógeno, tal como formato de amonio o hidrógeno gaseoso sobre un catalizador adecuado, tal como 10% de Pd/C, en un solvente adecuado, tal como EtOAc, a una temperatura apropiada, tal como temperatura ambiental (o ambiente).

Los compuestos de fórmula (V) también se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula (VI) en un solvente adecuado, tal como 1,4-dioxano, en presencia de un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico, a una temperatura apropiada, tal como temperatura ambiental (o ambiente).

Los compuestos de fórmula (VI) se pueden preparar de acuerdo al Esquema 4/ (S4) siguiente por reacción de un compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula (VII) como se describe más adelante.

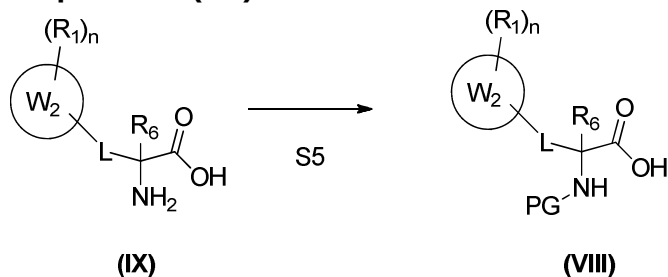
Esquema 4 (S4)



Las condiciones típicas de reacción comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula (VII) en un solvente adecuado, tal como THF en presencia de un agente acoplante adecuado, tal como DCC/HOBt o EDC/DMAP o HATU, a una temperatura apropiada, tal como temperatura ambiental (o ambiente) o 40°C.

Los compuestos de fórmula (VIII) se pueden preparar de acuerdo al Esquema 5/ (S5) siguiente por reacción de un compuesto de fórmula (IX) como se describe más adelante.

Esquema 5 (S5)

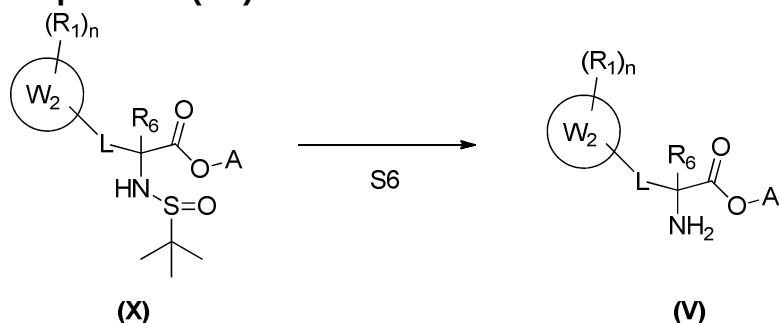


Las condiciones típicas de reacción comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IX) con cloroformato de bencilo o dicarbonato de di-tert-butilo, en un solvente adecuado, tal como THF/agua o 1,4-dioxano/agua, en presencia de una base adecuada tal como hidróxido de sodio, a una temperatura apropiada, tal como 0°C o temperatura ambiental (o ambiente).

Los compuestos de fórmula (V) se pueden preparar de acuerdo al Esquema 6/ (S6) siguiente por reacción de un compuesto de fórmula (X)

como se describe más adelante.

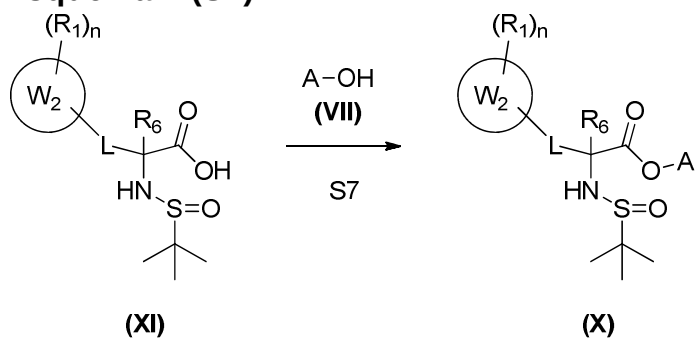
Esquema 6 (S6)



Las condiciones típicas de reacción comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X) en un solvente adecuado, tal como 1,4-dioxano, en presencia de un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico, a una temperatura apropiada, tal como temperatura ambiental (o ambiente).

Los compuestos de fórmula (X) se pueden preparar de acuerdo al Esquema 7/ (S7) siguiente por reacción de un compuesto de fórmula (XI) con un compuesto de fórmula (VII) como se describe más adelante.

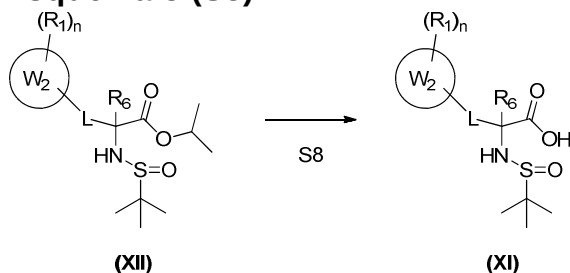
Esquema 7 (S7)



Las condiciones típicas de reacción comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XI) con un compuesto de fórmula (VII) en un solvente adecuado, tal como THF en presencia de un agente acoplante adecuado, tal como DCC/HOBt o EDC/DMAP o HATU, a una temperatura apropiada, tal como temperatura ambiental (o ambiente) o 40°C.

Los compuestos de fórmula (XI) se pueden preparar de acuerdo al Esquema 8/ (S8) siguiente por reacción de un compuesto de fórmula (XII) como se describe más adelante.

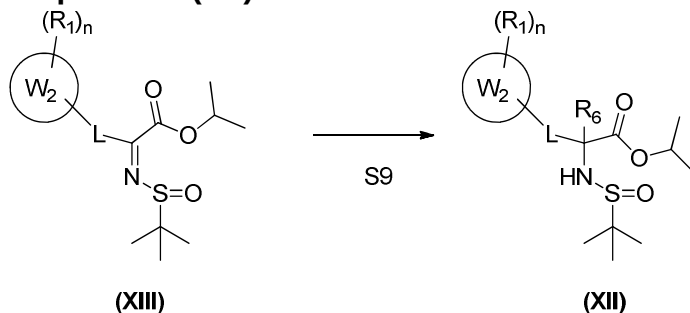
Esquema 8 (S8)



Las condiciones típicas de reacción comprenden hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XII) con una base adecuada, tal como NaOH en un solvente adecuado, tal como MeOH a una temperatura apropiada, tal como temperatura ambiental (o ambiente) o 50 °C

Los compuestos de fórmula (XII) se pueden preparar de acuerdo al Esquema 9/ (S9) siguiente por reacción de un compuesto de fórmula (XIII) como se describe más adelante.

Esquema 9 (S9)

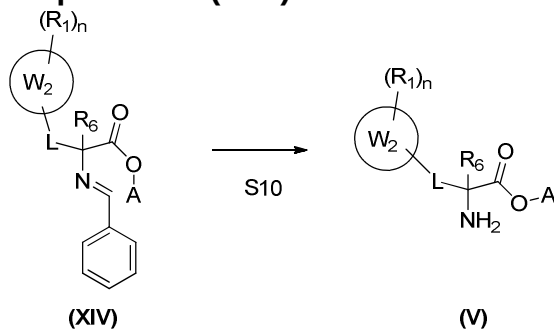


Las condiciones típicas de reacción comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIII) con un reactivo de Grignard adecuado, tal como bromuro de metilmagnesio o bromuro de etilmagnesio, en un solvente adecuado, tal como THF o éter dietílico a una temperatura

adecuada tal como -78 °C, 0 °C o temperatura ambiental (o ambiente).

Los compuestos de fórmula (V) también se pueden preparar de acuerdo al Esquema 10 / (S10) siguiente por reacción de un compuesto de fórmula (XIV) como se describe más adelante.

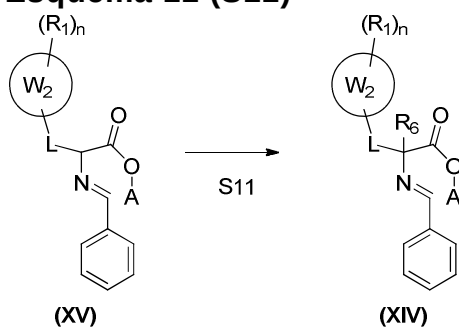
Esquema 10 (S10)



Las condiciones típicas de reacción comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIV) en un solvente adecuado, tal como THF o 1,4-dioxano, en presencia de un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico, a una temperatura apropiada, tal como temperatura ambiental (o ambiente).

Los compuestos de fórmula (XIV) se pueden preparar de acuerdo al Esquema 11 / (S11) siguiente por reacción de un compuesto de fórmula (XV) como se describe más adelante.

Esquema 11 (S11)

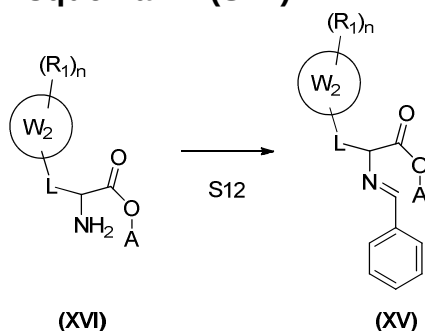


Las condiciones típicas de reacción comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XV) con un agente alquilante, tal como *para*-

formaldehído o yodometano, en un solvente adecuado, tal como THF o 1,4-dioxano, en presencia de una base adecuada tal como DBU o hidruro de sodio, a una temperatura apropiada, tal como 0 °C o temperatura ambiental (o ambiente).

Los compuestos de fórmula (XV) se pueden preparar de acuerdo al Esquema 12 / (S12) siguiente por reacción de un compuesto de fórmula (XVI) como se describe más adelante.

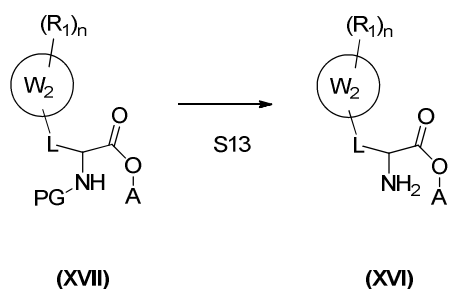
Esquema 12 (S12)



Las condiciones típicas de reacción comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XVI) con un arilcarboxaldehído, tal como benzaldehído o 4-metoxibenzaldehído, en un solvente adecuado, tal como acetonitrilo, DCM o etanol en presencia de una base opcional, tal como trietilamina, a una temperatura apropiada, tal como temperatura ambiental (o ambiente) o 0 °C o 40 °C.

Los compuestos de fórmula (XVI) se pueden preparar de acuerdo al Esquema 13 / (S13) siguiente por reacción de un compuesto de fórmula (XVII) como se describe más adelante.

Esquema 13 (S13)

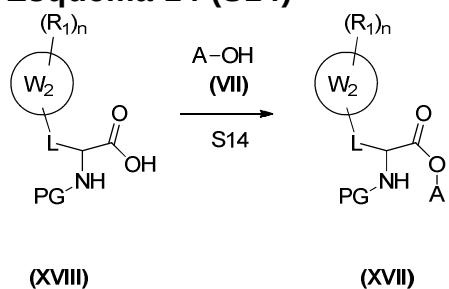


Las condiciones típicas de reacción comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XVII) con una fuente de hidrógeno, tal como formato de amonio o hidrógeno gaseoso sobre un catalizador adecuado, tal como 10% de Pd/C, en un solvente adecuado, tal como EtOAc, a una temperatura apropiada, tal como temperatura ambiental (o ambiente).

Los compuestos de fórmula (XVI) también se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula (XVII) en un solvente adecuado, tal como 1,4-dioxano, en presencia de un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico, a una temperatura apropiada, tal como temperatura ambiental (o ambiente).

Los compuestos de fórmula (XVII) se pueden preparar de acuerdo al Esquema 14 / (S14) siguiente por reacción de un compuesto de fórmula (XVIII) con un compuesto de fórmula (VII) como se describe más adelante.

Esquema 14 (S14)

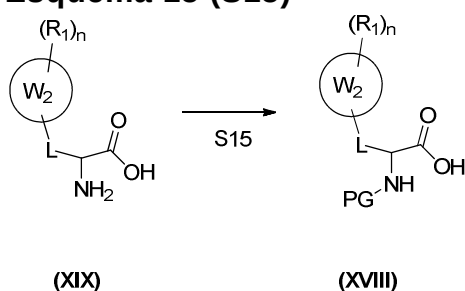


Las condiciones típicas de reacción comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XVIII) con un compuesto de fórmula (VII) en un

solvente adecuado, tal como THF en presencia de un agente acoplante adecuado, tal como DCC/HOBt o EDC/DMAP o HATU, a una temperatura apropiada, tal como temperatura ambiental (o ambiente) o 40 °C.

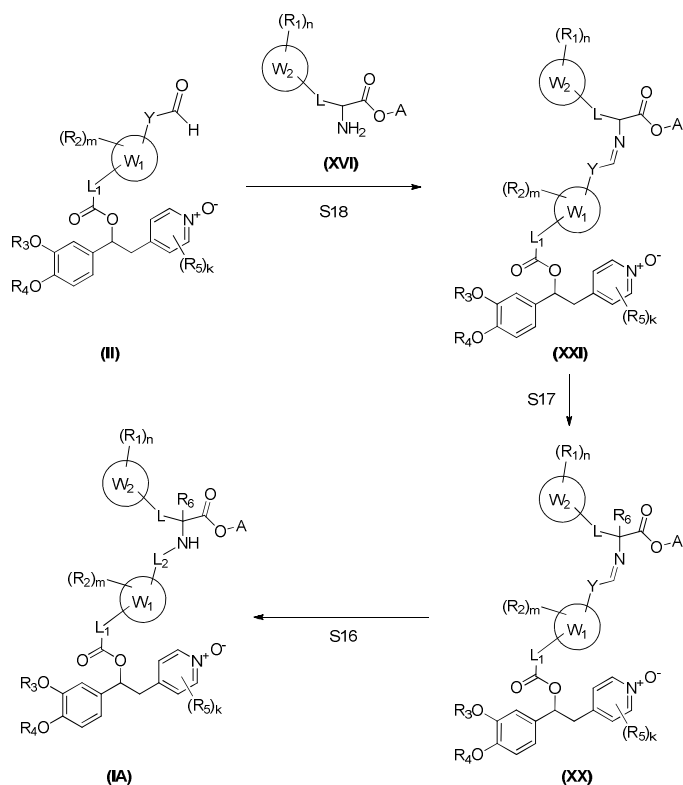
Los compuestos de fórmula (XVIII) se pueden preparar de acuerdo al Esquema 15 / (S15) siguiente por reacción de un compuesto de fórmula (XIX) como se describe más adelante.

Esquema 15 (S15)



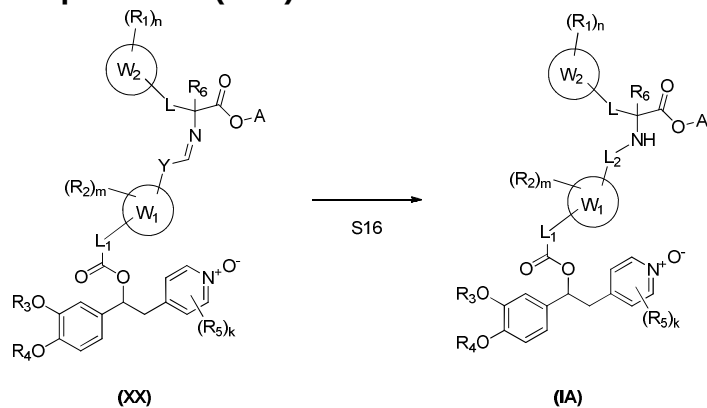
Las condiciones típicas de reacción comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIX) con cloroformato de bencilo o dicarbonato de di-tert-butilo, en un solvente adecuado, tal como THF/agua o 1,4-dioxano/agua, en presencia de una base adecuada tal como hidróxido de sodio, a una temperatura apropiada, tal como 0°C o temperatura ambiental (o ambiente).

Esquema B



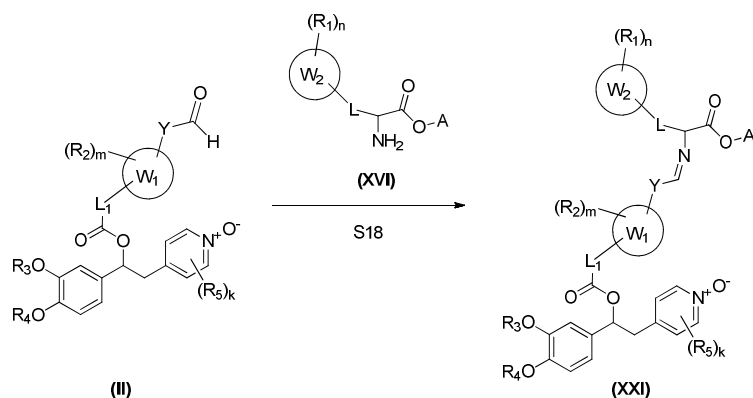
Los compuestos de fórmula (IA) se pueden preparar de acuerdo al Esquema 16 / (S16) siguiente por reacción de un compuesto de fórmula (XX) como se describe más adelante.

Esquema 16 (S16)



Las condiciones típicas de reacción comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XX) en un solvente adecuado, tal como acetonitrilo, DCM o etanol en presencia de un ácido opcional, tal como ácido acético, y

Esquema 18 (S18)



Las condiciones típicas de reacción comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (XVI) en un solvente adecuado, tal como acetonitrilo, DCM o etanol en presencia de un ácido, tal como ácido acético, y una base opcional, tal como trietilamina, a una temperatura apropiada, tal como temperatura ambiental (o ambiente) o 0 °C o 40 °C.

Los procesos descritos son particularmente ventajosos ya que los mismos pueden modularse en una medida apropiada, a través de cualquier variación apropiada conocida por aquellos versados en la técnica, con el objeto de obtener los compuestos deseados de la presente invención. Estas variaciones se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

De todo lo anterior, debería quedar claro para las personas con experiencia que cualquiera de los grupos descritos puede estar presente como tal o en cualquier forma adecuadamente protegida.

En particular, es necesario proteger adecuadamente a los grupos funcionales presentes en los compuestos de fórmula II a XIII y que pueden generar reacciones y productos secundarios no deseados, antes de realizar la alquilación, acilación, acoplamiento, oxidación o sulfonilación. De manera

similar, luego de completar de dichas reacciones puede seguir la subsiguiente desprotección de dichos mismos grupos protegidos.

De acuerdo a la presente invención, a no ser que se indique otra cosa, el término “grupo protector” designa a un grupo protector adaptado para conservar la función del grupo al cual está unido. Típicamente, los grupos protectores se utilizan para proteger las funciones amino, hidroxilo, o carboxilo. Los grupos protectores apropiados para eso, pueden incluir, por ejemplo, bencilo, benciloxycarbonilo, t-butoxicarbonilo, ésteres alquílicos o bencílicos u otros similares, que son bien conocidos por aquellos con experiencia en el arte [véase, para una referencia general, T. W. Green; Protector Groups in Organic Síntesis (Wiley, N.Y. 1999)].

De manera similar, la protección selectiva y desprotección de cualquiera de dichos grupos, por ejemplo incluyendo a los grupos carbonilo, hidroxilo o amino, se puede realizar de acuerdo con métodos conocidos que se emplean comúnmente en síntesis química orgánica.

Se puede llevar a cabo una salificación opcional de los compuestos de fórmula (I) de los mismos convirtiendo adecuadamente a cualquiera de los grupos ácido o amino libres en las correspondientes sales farmacéuticamente aceptables. También en este caso, las condiciones operativa que se emplean para la salificación opcional de los compuestos de la presente invención se encuentran dentro del conocimiento normal de las personas con experiencia.

De todo lo anterior, debería quedar claro para las personas con experiencia que el anterior proceso, abarcando a cualquier variante del mismo para preparar los compuestos de la presente invención apropiados,

se puede modificar convenientemente de manera tal de adaptar las condiciones de reacción a las necesidades específicas, por ejemplo seleccionando los agentes de condensación, solventes y grupos protectores apropiados, según sea el caso.

La presente invención también provee composiciones farmacéuticas de compuestos de la presente invención mezclados con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo aquellos que se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII Ed., Mack Pub., N.Y., EE.UU.

La administración de los compuestos de la 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 usar diferentes formas de dosificación orales sólidas para administrar los compuestos de la presente invención incluyendo aquellas formas sólidas como tabletas, cápsulas de gelatina, cápsulas, cápsulas recubiertas, gránulos, pastillas y polvos. Los compuestos de la invención se pueden administrar solos o combinados con diferentes vehículos, diluyentes (tal como sacarosa, manitol, lactosa, almidones) y excipientes aceptables para su uso farmacéutico conocidos en el arte, incluyendo a, pero no como limitación, agentes de suspensión, solubilizantes, agentes amortiguadores, aglutinantes, desintegrantes, conservantes, colorantes, saborizantes, lubricantes y similares. 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 presente invención, incluyendo soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes, y elixires acuosos y no acuosos. Dichas formas de dosificación también pueden contener diluyentes inertes adecuados conocidos en el arte, tales como agua, y excipientes adecuados conocidos en el arte, tales como conservantes, agentes humectantes, edulcorantes, saborizantes, así como agentes emulsionantes y/o de suspensión de los compuestos de la presente invención. Los compuestos de la 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 administración rectal de los compuestos de la presente invención se pueden preparar mezclando el compuesto con un excipiente apropiado tal como manteca de cacao, salicilatos y polietilenglicoles.

Las formulaciones para administración vaginal pueden estar en la forma de fórmula en crema, gel, pasta, espuma, o aerosol conteniendo, además del ingrediente activo, dichos vehículos apropiados conocidos en el arte.

Para la administración tópica la composición farmacéutica puede estar en la forma de cremas, ungüentos, linimentos, lociones, emulsiones, suspensiones, geles, soluciones, pastas, polvos, aerosoles, y gotas apropiadas para administración en la piel, ojo, oído 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 inhalable incluyen polvos inhalables, aerosoles dosificados que contienen un propelente o formulaciones inhalables libres de propelente y se pueden administrar mediante un dispositivo de inhalación adecuado que se puede seleccionar respectivamente entre un inhalador de polvo seco, inhalador de dosis medidas presurizadas o un nebulizador.

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 presente invención, un diluyente o vehículo, por lo general no tóxico y químicamente inerte a los compuestos de la presente 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 presente 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 presente invención pueden estar en la forma de soluciones o suspensiones en medio acuoso, alcohólico o hidroalcohólico 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 presente invención se pueden administrar como el único agente activo o en combinación con otros ingredientes farmacéuticamente activos incluyendo a aquellos que actualmente se utilizan en el tratamiento de los trastornos respiratorios, por ejemplo beta2-agonistas, agentes antimuscarínicos, corticoesteroides, inhibidores de proteína quinasas activadas por mitógeno (P38 MAP quinasa), inhibidores de la subunidad beta del factor nuclear kappa-B quinasa (IKK2), inhibidores de elastasa de neutrófilos humanos (HNE), inhibidores de fosfodiesterasa 4 (PDE4), moduladores de leucotrieno, agentes antiinflamatorios no esteroides (NSAIDs) y reguladores de la mucosidad.

La invención también provee combinaciones de un compuesto de la presente invención, con un β 2-agonista que se selecciona entre el grupo que consiste en carmoterol, vilanterol (GSK-642444), indacaterol, milveterol, arformoterol, formoterol, salbutamol, levalbuterol, terbutalina, AZD-3199, olodaterol (BI-1744-CL), abediterol (LAS-100977), bambuterol, isoproterenol, procaterol, clenbuterol, reproterol, fenoterol y ASF-1020 y sales de los mismos.

La invención también provee combinaciones de un compuesto de la presente invención, con un corticoesteroide que se selecciona entre el grupo que consiste en propionato de fluticasona, furoato de fluticasona,

furoato de mometasona, dipropionato de beclometasona, ciclesonida, budesonida, GSK 685698, GSK 870086.

La invención también provee combinaciones de un compuesto de la presente invención , con un agente antimuscarínico que se selecciona entre el grupo que consiste en sales de sales aclidinio, tiotropio, ipratropio, trospio, glicopirronio y oxitropio.

La invención también provee combinaciones de un compuesto de la presente invención , con un inhibidor de PDE4 que se selecciona entre el grupo que consiste en UN-2728, UN-2898, CBS-3595, apremilast, ELB-353, KF-66490, K-34, LAS-37779, IBFB-211913, AWD-12-281, cipamfilina, cilomilast, roflumilast, BAY19-8004 y SCH-351591, UN-6415, indus-82010, TPI-PD3, ELB-353, CC-11050, GSK-256066, oglemilast, OX-914, tetomilast, MEM-1414 y RPL-554.

La invención también provee combinaciones de un compuesto de la presente invención , con un inhibidor de P38 MAP quinasa que se selecciona entre el grupo que consiste en semapimod, talmapimod, pirfenidona, PH-797804, GSK-725, minokine y losmapimod y sales de los mismos.

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

La invención también provee combinaciones de un compuesto de la presente invención , con un inhibidor de HNE que se selecciona entre el grupo que consiste en AAT, ADC-7828, Aeriva, TAPI, AE-3763, KRP-109, AX-9657, POL-6014, AER-002, AGTC-0106, respriva, AZD-9668, zemaira,

AAT IV, PGX-100, elafin, SPHD-400, prolantina C y prolantina inhalada.

La invención también provee combinaciones de un compuesto de la presente invención , con un modulador de leucotrieno que se selecciona entre el grupo que consiste en montelukast, zafirlukast y pranlukast.

La invención también provee combinaciones de un compuesto de la presente invención , con un NSAID que se selecciona entre el grupo que consiste en ibuprofeno y ketoprofeno.

La invención también provee combinaciones de un compuesto de la presente invención, con un regulador de la mucosidad que se selecciona entre el grupo que consiste en INS-37217, diquafosol, sibenadet, CS-003, talnetant, DNK-333, MSI-1956 y gefitinib.

Las dosificaciones de los compuestos de la invención dependen de una variedad de factores entre los que se incluye 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

De manera ventajosa, los compuestos de la presente invención se pueden administrar por ejemplo, con una dosificación comprendida entre 0,001 y 1000 mg/día, preferiblemente entre 0,1 y 500 mg/día.

Cuando se los administra por la ruta de inhalación, la dosificación de los compuestos de la presente invención , de manera ventajosa está comprendida entre 0,01 y 20 mg/día, preferiblemente entre 0,1 y 10 mg/día.

Preferiblemente, los compuestos de la presente invención, se pueden administrar solos o combinado con otros ingredientes activos para prevenir y/o tratar cualquier enfermedad respiratoria obstructiva tal como

asma, bronquitis crónica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar para prevenir y/o tratar cualquier enfermedad donde sea necesaria la inhibición de la PDE4 o el antagonismo de M3. Dichas enfermedades incluyen: estados alérgicos tales como dermatitis atópica, urticaria, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis de primavera, granuloma eosinofílico, psoriasis, artritis inflamatoria, artritis reumatoide, choque séptico, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, injuria de reperfusión de miocardio y cerebro, glomerulonefritis crónica, choque endotóxico, fibrosis quística, estenosis arterial, arterosclerosis, queratosis, espondilitis reumatoide, osteoartritis, piresis, diabetes mellitus, pneumoconiosis, eczema de contacto tóxico y alérgico, eczema atópico, eczema seborreico, lichen simplex, quemadura solar, pruritis en el área anogenital, alopecia areata, escaras hipertróficas, lupus eritematoso discoide, lupus eritematoso sistémico, piodermias folicular y de área amplia, acné endógeno y exógeno, acné rosácea, enfermedad de Behcet, nefritis púrpura anafiláctica, enfermedad inflamatoria intestinal, leucemia, esclerosis múltiple, enfermedades gastrointestinales, enfermedades autoinmunes y similares.

Las mismas también incluyen trastornos neurológicos y psiquiátricos tales como la enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), atrofia de múltiples sistemas (MSA), esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, depresión, apoplejía, y lesión de la médula espinal.

A continuación, la invención se describirá adicionalmente mediante los siguientes los ejemplos.

EJEMPLOS

Abreviaturas

DCC = N,N'-Diciclohexilcarbodiimida; HOBt = Hydroxibenzotriazol; HATU = hexafluorofosfato de (dimetilamino)-N,N-dimetil(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi) metaniminio; EDC = clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DMAP = 4-dimetilaminopiridina; DMF = dimetilformamida; DMSO = sulfóxido de dimetilo; EtOAc = acetato de etilo; RT = temperatura ambiente; THF = tetrahidrofurano; DCM = diclorometano; MeOH = alcohol metílico; EtOH = alcohol etílico; LHMDs = bi(trimetilsilil)amida de litio; m-CPBA = ácido meta-cloroperoxibenzoico; TFA = acético trifluoroácido ; LC-MS = *Cromatografía líquida/Espectrometría de masa*; NMR = resonancia magnética nuclear; HPLC = cromatografía líquida de alta presión; MPLC = cromatografía líquida de presión mediana; SFC = cromatografía de fluidos supercríticos;

Datos experimentales generales

Métodos Analíticos

Cromatografía líquida y espectrometría de masa

Método 1

La LC-MS se condujo con un equipo de HPLC Waters 2795 Alliance HT con un Detector de arreglo de diodos Waters 2996 acoplado a un Micromass ZQ, espectrómetro de masa con cuádrupolo simple usando una columna Phenomenex Luna C18 (2) (5 µm, 100 x 4,6 mm

más una guarda columna) con un gradiente lineal de 5-95% de acetonitrilo/agua (con 0,1% de ácido fórmico en cada fase móvil) dentro de 3,5 minutos y retención a 95% durante 2,0 minutos.

Método 2

La LC-MS se condujo con un equipo de HPLC Waters 2795 Alliance HT con un Detector de arreglo de diodos Waters 2996 acoplado a un Micromass ZQ, espectrómetro de masa con cuadropolo simple usando una columna Waters Xterra MS C18 (5 μ m, 100 x 4,6 mm más guarda columna) que se retuvo inicialmente a 5% de acetonitrilo/agua (con bicarbonato de amonio 10 mM en la fase móvil acuosa) durante 0,5 minutos, seguido por un gradiente lineal de 5-95% dentro de 3,5 minutos y luego retención a 95% durante 1,5 minutos.

Método 3

La UPLC-MS se llevó a cabo en un Waters Acquity I-Class con Detector de Arreglo de Diodos Waters acoplado a un espectrómetro de masa de cuadropolo individual Waters SQD2 usando una columna Waters HSS C18 (1,8 μ m, 100 x 2,1 mm) inicialmente mantenida a 5% acetonitrilo/agua (con 0,1 de ácido fórmico en cada fase móvil) durante 1,2 minutos, seguido por un gradiente lineal de entre 5 y 100% en 3,5 minutos y luego mantenida a 100% durante 1,5 minutos (F = 0,5 mL/min).

Método 4

La UPLC-MS se llevó a cabo en un Waters Acquity I-Class con Detector de Arreglo de Diodos Waters acoplado a un espectrómetro de masa de cuadropolo individual Waters SQD2 usando una columna Waters BEH Shield RP18 (1,7 μ m, 100 x 2,1 mm) inicialmente mantenida a 5%

acetonitrilo/agua (con bicarbonato de amonio 10 mM en cada fase móvil) durante 1,2 minutos, seguido por un gradiente lineal de entre 5 y 100% en 3,5 minutos y luego mantenida a 100% durante 1,5 minutos ($F = 0,5$ mL/min).

Condiciones analíticas de cromatografía de fluido supercrítico – espectrometría de masa

Método 5

La SFC-MS se llevó a cabo en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna Chiralpak IA con un sistema isostático de 55% de iso-propilalcohol/CO₂ (con 0,1% de dietilamina) corrido a 5 mL/min, 120 Bar de retro presión, 40 °C de temperatura de columna.

Método 6

La SFC-MS se llevó a cabo en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna Chiralpak IA con un sistema isostático de 5% metanol/CO₂ (con 0,1% de dietilamina) corrido a 5 mL/min, 120 bar de retro presión, 40 °C de temperatura de columna.

Método 7

La SFC-MS se llevó a cabo en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna YMC Amylose-C con un sistema isostático de 55% de iso-propilalcohol/CO₂ (con 0,1% de dietilamina) corrido a 5 mL/min, 120 Bar de retro presión, 40 °C de temperatura de columna.

Método 8

La SFC-MS se llevó a cabo en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna YMC Amylose-C con un sistema

isostático de 50% de iso-propilalcohol/CO₂ (con 0,1% de dietilamina) corrido a 5 mL/min, 120 Bar de retro presión, 40 °C de temperatura de columna.

Método 9

La SFC-MS se llevó a cabo en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna YMC Amylose-C con un sistema isostático de 40% de etanol/CO₂ (con 0,1% de dietilamina) corrido a 5 mL/min, 120 Bar de retro presión, 40 °C de temperatura de columna.

Método 10

La SFC-MS se llevó a cabo en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna YMC Amylose-C con un sistema isostático de 40% de iso-propilalcohol/CO₂ (con 0,1% de dietilamina) corrido a 5 mL/min, 120 Bar de retro presión, 40 °C de temperatura de columna.

Condiciones analíticas de HPLC quiral

Método 11

La HPLC quiral se llevó a cabo en un sistema de HPLC Agilent 1200 series usando una columna Chiralpak IA con 50% de iso-propilalcohol/heptano (con 0,1% de dietilamina) a 1 mL/min.

Método 12

La HPLC quiral se llevó a cabo en un sistema de HPLC Agilent 1200 series usando una columna YMC Cellulose-C con 50% de iso-propilalcohol/heptano (con 0,1% de dietilamina) a 1 mL/min.

RMN

La espectroscopia de resonancia magnética Nuclear (RMN) del ¹H

se llevó a cabo usando un instrumento Bruker operado a 400 MHz, con el solvente indicado, a una temperatura similar a la temperatura ambiente, a menos que se indique lo contrario. En todos los casos, los datos de la RMN fueron consistentes con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos característicos (δ) se expresan en partes por millón, usando las abreviaturas convencionales para la designación de los picos principales: por ejemplo s, denota singulete, d denota doblete, t denota triplete, q denota cuarteto, dd denota doblete de dobletes, dt denota doblete de tripletes, m denota multiplete, br denota ancho.

Condiciones para la HPLC preparativa en una fase inversa

La purificación basada en la HPLC preparativa se llevó a cabo por medio de una HPLC en una fase inversa, usando un sistema de HPLC preparativa Waters Fractionlynx (con una bomba 2525, un detector UV/visible 2996/2998 y un manipulador de líquidos 2767) o un sistema de HPLC equivalente, tal como un sistema UV dirigido Gilson Trilution. El manipulador de líquidos Waters 2767 actuó como analizador automático de las muestras y como recolector de las fracciones.

Las columnas que se usaron para la purificación preparativa de los compuestos fueron una columna Waters Sunfire OBD Fenomenex Luna o una columna Waters XBridge con fenilo de 10 μm y 19 x 150 mm, o bien una columna Waters CSH con fenilo y hexilo de 19 x 150 mm y 5 μm .

Los gradientes enfocados apropiadamente se seleccionaron en función de sistemas de solventes compuestos por acetonitrilo y metanol, bajo condiciones ácidas o básicas.

Los modificadores que se usaron bajo las condiciones ácidas o básicas fueron ácido fórmico o ácido trifluoroacético (al 0,1% v/v) o bicarbonato de amonio (10 mM), respectivamente.

La purificación fue controlada con el software Waters Fractionlynx, a través de un monitoreo a 210-400 nm, lo que dio como resultado un valor umbral para la recolección de 260 nm, y el uso del software Fractionlynx estuvo asociado a la determinación de la presencia del ión molecular deseado bajo condiciones de API. Las fracciones recolectadas fueron sometidas a un análisis de LCMS (con un sistema Waters Acquity y un dispositivo de SQD Waters).

Preparación del compuesto

Cuando no se describe la preparación de los materiales de partida, es porque se encuentran disponibles comercialmente, son conocidos en la literatura, o porque los especialistas en el arte pueden obtenerlos fácilmente usando procedimientos estándar. Cuando se indica que los compuestos se preparan “de manera análoga” o “de manera similar” a ejemplos o intermediarios anteriores, los especialistas podrán apreciar que es posible modificar el tiempo de reacción, el número de equivalentes de los reactivos y la temperatura para cada reacción específica y que puede ser necesario o deseable emplear diferentes técnicas de aislamiento y purificación o de purificación.

La cromatografía flash se refiere a una cromatografía sobre gel de sílice y se lleva a cabo usando un sistema Isolera MPLC (fabricado por Biotage); con cartuchos de gel de sílice preempaquetadas (suministrado por Biotage); o usando una cromatografía en columna de vidrio

convencional.

En los siguientes procedimientos, después de cada material de partida, se hace referencia a un número de compuesto provisto típicamente. Este número se provee meramente para asistir al especialista en química. No es imprescindible que el material de partida haya sido preparado a partir del lote que se menciona.

Muchos de los compuestos que se describen en los siguientes Ejemplos se prepararon a partir de materiales de partida estereoquímicamente puros, por ejemplo 95% de ee.

La estereoquímica de los compuestos en los Ejemplos, cuando se indica, se asignó suponiendo que la configuración absoluta en los centros estereogénicos resueltos de los materiales de partida se mantiene bajo cualquier condición de reacción subsiguiente.

Los compuestos aislados como diastereoisómeros individuales cuya configuración absoluta en el centro estereogénico (2) en la fórmula general (I) o (I') no se determinó, se denominan de aquí en adelante como *Diastereoisómeros Individuales* sin mención de su nombre químico de configuración absoluta para el centro estereogénico desconocido.

Protocolo de separación quiral

La separación diastereoisomérica de los compuestos se hizo por Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento quiral (HPLC) usando un sistema de HPLC preparativa Gilson Trilution (322 bomba, 155 UV/VIS, GX281 manipulador de líquidos y colector de fracciones) o bien por Cromatografía de Fluido Supercrítico (SFC) usando un sistema de SFC preparativa Waters Thar Prep100 (P200 CO₂ bomba, 2545 modificador de

bomba, 2998 detector UV/VIS, 2767 manipulador de líquidos con Módulo de Inyección Apilado). El manipulador de líquidos Waters 2767 actuó tanto como automuestreador así como también como colector de fracciones.

La columna usada para la purificación preparativa de los compuestos fue una Diacel Chiralpak IA/IB/IC, una Fenomenex Lux Cellulose-4, una YMC Amylose-C o una YMC Cellulose-C a 5 μm 250 $\times$ 20 – 21,2 mm de ID.

Los métodos isostáticos apropiados se seleccionaron en base a sistemas de solventes de metanol, etanol o isopropanol bajo condiciones no modificadas o básicas.

El método de SFC estándar usado modificador, CO_2 , 100 mL/min, 120 Bar de retro presión, 40 $^\circ\text{C}$ de temperatura de columna. El método de HPLC estándar que se usó fue modificador, heptano, 5 mL/min y temperatura ambiente.

El modificador usado bajo condiciones básicas fue dietilamina (0,1% V/V). El modificador usado bajo condiciones ácidas fue ácido fórmico (0,1% V/V) o bien ácido trifluoroacético (0,1% V/V).

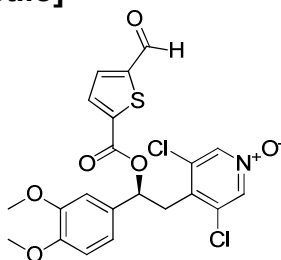
La purificación por SFC se controló mediante un programa Waters Fractionlynx a través de monitoreo entre 210 y 400 nm y lanzado a un valor de recolección umbral, típicamente 260 nm. Las fracciones recolectadas se analizaron por SFC (sistemas Waters/Thar SFC con Waters SQD). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron por centrifugación en vacío.

La purificación por HPLC se controló mediante un programa Gilson Trilution monitoreando dos longitudes de onda y lanzado a un valor de recolección umbral, típicamente 260 nm. Las fracciones recolectadas se

analizaron por HPLC (sistema de HPLC Agilent 1200 series). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron por centrifugación en vacío..

Intermediario 1

5-formil-tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]



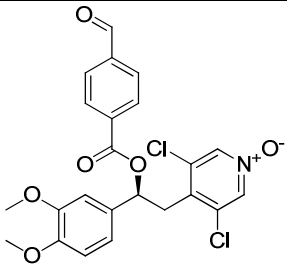
A una solución agitada de ácido 5-formil-2-tiofencarboxílico (400 mg, 2,56 mmol) en diclorometano (20 mL) se agregó (1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etanol (compuesto I-1/A descrito en la solicitud internacional en tramitación junto con la presente Nro. PCT/EP2013/075520) (881 mg, 2,56 mmol) seguido por 4-(dimetilamino)-piridina (156 mg, 1,28 mmol) y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (983 mg, 5,12 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se particionó entre diclorometano y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con salmuera, se pasó a través de una frita hidrofóbica y el solvente se eliminó al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc en DCM 0-100%, para dar el compuesto del título (488 mg, 39%) como un aceite amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 9,97 (s, 1 H), 8,15 (s, 2 H), 7,81 (d, $J = 3,6$ Hz, 1

H), 7,72 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 7,03-6,99 (m, 2 H), 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,26 (dd, J = 4,4, 10,0 Hz, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 3,72 (dd, J = 10,0, 14,0 Hz, 1 H), 3,33 (dd, J = 4,4, 14,0 Hz, 1 H).

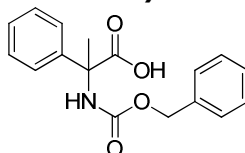
LCMS (Método 2): [MH⁺] = 482 a 3,38 min.

El siguiente intermediario se sintetizó por medio de un método similar al del Intermediario 1:

Estructura	Número de Intermediario	Datos Analíticos
	Intermediario 2	¹ H RMN (400MHz, CDCl ₃): δ 10,09 (s, 1 H), 8,45 (s, 2 H), 8,19 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,94 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,08 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1 H), 6,99 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,87 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,36 (dd, J = 10,0, 4,3 Hz, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 3,83 (dd, J = 13,7, 10,0 Hz, 1 H), 3,43 (dd, J = 13,7, 4,4 Hz, 1 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 460 a 4,45 min.

Intermediario 3

ácido 2-(benciloxycarbonilamino)-2-fenil-propanoico



A una solución de ácido 2-amino-2-fenilpropanoico (1,65 g, 10 mmol) en una mezcla de THF y agua (1:1, 180 mL) a 0 °C se agregó cloroformiato de

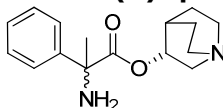
bencilo (1,42 mL, 10 mmol) y NaOH (1 N, 10 mL, 10 mmol) simultáneamente. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente se eliminó al vacío y la fase acuosa se basificó con hidróxido de sodio acuoso 10% hasta pH≈13. La fase acuosa se extrajo repetidamente con EtOAc (2 × 50 mL). La fase acuosa luego se acidificó con HCl 6 N hasta pH≈3-2. Se agregó EtOAc (200 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc (2 × 50 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se eliminó al vacío para dar el compuesto del título (1,34 g, 48%) como un aceite traslúcido. Este aceite se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,46 (d, J = 7,4 Hz, 2 H), 7,37-7,25 (m, 8 H), 6,86-6,54 (m, 1 H), 6,23-6,01 (m, 1 H),)HH5,14-4,99 (m, 2 H), 2,02 (s, 3 H).

LCMS (Método 1): [MH⁺] = 300 a 2,68 min.

Intermediario 4:

2-amino-2-fenil-propanoato de (R)-quinuclidin-3-ilo



Una solución de ácido 2-(benciloxycarbonilamino)-2-fenil-propanoico (1,34 g, 4,8 mmol) y N,N'-diciclohexilcarbodiimida (1,2 g, 4,8 mmol) en THF seco (24 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se agregó hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (777 mg, 5,8 mmol) y (R)-quinuclidin-3-ol (1,03 g, 8,11 mmol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente

durante 3 días. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se particionó entre EtOAc (100 mL) y Na₂CO₃ acuoso saturado (2 × 50 mL). La fracción acuosa se extrajo repetidamente con EtOAc (2 × 50 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El residuo sólido obtenido (844 mg) se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. Este residuo se recogió con EtOAc (15 mL) y se agregó formiato de amonio (750 mg, 11,91 mmol) y Pd/C al 10% (550 mg). La mezcla se calentó a 60 °C durante 16 horas. Luego de enfriar la suspensión a temperatura ambiente y filtrar a través de una almohadilla de Celite®, los sólidos se lavaron con EtOAc (150 mL).

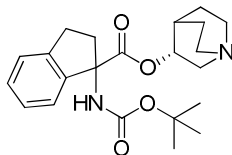
El solvente se eliminó al vacío para dar el compuesto del título como una mezcla de dos diastereoisómeros (606 mg, 46% de rendimiento al cabo de dos pasos). El sólido blanco se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,51-7,47 (m, 2 H), 7,37-7,31 (m, 2 H), 7,30-7,21 (m, 2 H), 7,19-7,10 (m, 1 H), 4,81-4,76 (m, 1 H), 3,24-3,10 (m, 1 H), 2,79-2,61* (m, 4 H), 2,61-2,43† (m, 4 H), 2,30-2,18 (m, 1 H), 2,02-1,96* (m, 1 H), 1,95-1,87† (m, 1 H), 1,73† (s, 3 H), 1,72* (s, 3 H), 1,70-1,58 (m, 1 H), 1,58-1,42 (m, 1 H), 1,42-1,20 (m, 1 H), 1,18-1,01 (m, 1 H), † y * hacen referencia a diferentes isómeros (asignados arbitrariamente).

LCMS (Método 2): [MH⁺] = 275 a 2,70 min.

Intermediario 5:

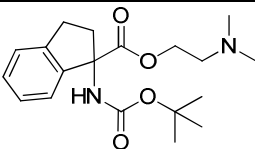
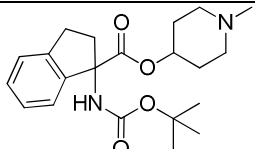
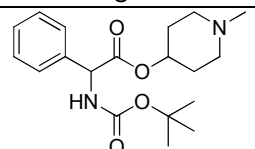
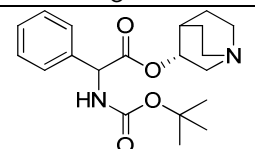
1-(tert-butoxycarbonilamino)indan-1-carboxilato de [(3R)-quinuclidin-3-ilo]



Una solución de ácido 1-(tert-butoxycarbonilamino)indan-1-carboxílico (1,0 g, 3,6 mmol) y N,N'-diciclohexilcarbodiimida (1,1 g, 4,3 mmol) en THF (24 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se agregó hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (577 mg, 4,3 mmol) y (*R*)-quinuclidin-3-ol (914 mg, 7,2 mmol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se particionó entre EtOAc (100 mL) y Na₂CO₃ acuoso saturado (2 × 50 mL), y las fracciones acuosas resultantes se extrajeron nuevamente con EtOAc (2 × 50 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el solvente se eliminó al vacío para dar una espuma blanca (1,18 g, 85 % de rendimiento) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

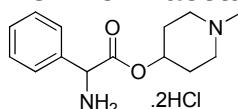
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,36-7,25 (m, 2 H), 7,25-7,18 (m, 2 H), 5,47-5,40 (m, 1 H), 4,79-4,74 (m, 1 H), 3,20-3,05 (m, 4 H), 2,81-2,63 (m, 4 H), 2,54† (d, J = 14,9 Hz, 1 H), 2,47-2,39* (m, 1 H), 2,02-1,96† (m, 1 H), 1,94-1,89* (m, 1 H), 1,75-1,72† (m, 1 H), 1,70-1,58 (m, 1 H), 1,55-1,46 (m, 2 H), 1,43 (bs, 9 H), 1,17-0,99* (m, 1 H), † y * hacen referencia a diferentes isómeros (asignados arbitrariamente). LCMS (Método 2): [MH⁺] = 287 a 3,08 min.

Los siguientes intermediarios se sintetizaron por medio de un método similar:

Estructura	Número de Intermediario	Datos Analíticos
	Intermediario 12	LCMS (Método 1): [MH+] = 349 a 2,51 min.
	Intermediario 13	LCMS (Método 2): [MH+] = 375 a 3,65 min.
	Intermediario 14	LCMS (Método 2): [MH+] = 349 a 3,63 min.
	Intermediario 15	LCMS (Método 2): [MH+] = 361 a 3,30 min.

Intermediario 16

bis clorhidrato de 2-amino-2-fenil-acetato de (1-metil-4-piperidilo)

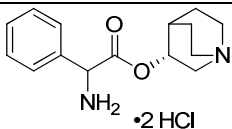


Una solución de 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-fenilacetato de (1-metil-4-piperidilo) (2,60 g, 7,47 mmol) en HCl en dioxano 4 N (9,34 mL, 37,3 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se eliminó mediante evaporación bajo presión reducida y se co-evaporó con éter dietílico para dar el compuesto del título como una goma amarilla (2,80 g, rendimiento cuantitativo).

LCMS (Método 2): [MH+] = 249 a 1,93 min.

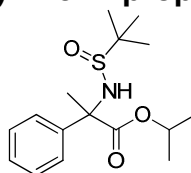
El siguiente intermediario se sintetizó por medio de un método similar:

Estructura	Número de	Datos Analíticos
------------	-----------	------------------

	Intermediario Intermediario 17	LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 261 a 2,05 min.
---	--------------------------------------	--

Intermediario 6

2-(*tert*-butilsulfinilamino)-2-fenil-propanoato de isopropilo

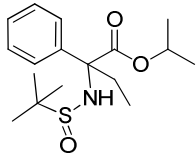


Una solución de 2-*tert*-butilsulfinilimino-2-fenil-acetato de isopropilo (0,71 g, 2,40 mmol) en DCM seco (15 mL) se agitó bajo N₂ y se enfrió a -78 °C. Una solución de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico 3,0M (1,2 mL, 3,60 mmol) se agregó por goteo durante un periodo de 10 minutos y luego se agitó a -78 °C durante 1 hora. La mezcla se detuvo con la adición por goteo de solución saturada de NaHCO₃ (6 mL) seguido por agua (10 mL) y se extrajo con DCM (2x30 mL). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavó con salmuera (20 mL) y se filtró a través de un separador de fases. El solvente se eliminó al vacío para dar el compuesto del título como un aceite amarillo móvil (0,68 g, 91%).

LCMS (Método 2): [MH⁺] = 312 a 2,87 min.

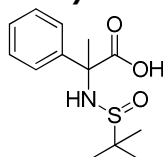
El siguiente intermediario se sintetizó por medio de un método similar::

Estructura	Número de Intermediario	Datos Analíticos
------------	-------------------------	------------------

	Intermediario 7	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,48-7,27 (m, 5 H), 5,09-5,02 (m, 1 H), 4,72 (s, 1 H), 2,55-2,30 (m, 2 H), 1,24-1,20 (m, 15 H), 0,97-0,88 (m, 3 H).
---	-----------------	---

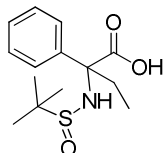
Intermediario 8

ácido 2-(*tert*-butilsulfinilamino)-2-fenil-propanoico



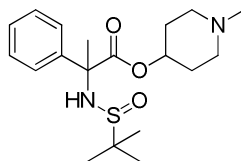
Una solución de 2-(*tert*-butilsulfinilamino)-2-fenil-propanoato de isopropilo (1,06 g, 3,41mmol) y NaOH acuoso (2M, 5,1 mL, 10,2mmol) en metanol (5 mL) se calentó a 50 °C durante 3 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se diluyó con EtOAc (30 mL) y se extrajo con agua (2x 20 mL). La fase acuosa se acidificó a pH 5/6 con HCl 1M y se eliminó el solvente al vacío para dar el compuesto del título como un sólido marrón claro (0,54 g). Éste se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (Método 2): [MH⁺] = 270 a 2,05 y 2,18 min.

El siguiente intermediario se sintetizó por medio de un método similar:

Estructura	Número de Intermediario	Datos Analíticos
	Intermediario 9	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 7,42 - 7,13 m, 5 H), 5,82 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 2,37-2,26 (m, 1 H), 2,13-2,03 (m, 1 H), 1,03 (s, 9 H), 0,91-0,80 (m, 3 H).

Intermediario 10

2-(*tert*-butilsulfinilamino)-2-fenil-propanoato de (1-metil-4-piperidilo)



Una mezcla de ácido 2-(*tert*-butilsulfinilamino)-2-fenil-propanoico (0,27 g, 1,0mmol), 1-metilpiperidin-4-ol (0,23 g, 2,0mmol), *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (0,41 g, 2,0 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,27 g, 2,0 mmol) en THF (25 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 42 horas. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite® y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se particionó entre EtOAc (25 mL) y Na₂CO₃ acuoso 2M (2 × 50 mL), La fase orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se separó y se filtró a través de un separador de fases. El solvente se eliminó al vacío para dar un sólido marrón (0,23 g, 62 % de rendimiento) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

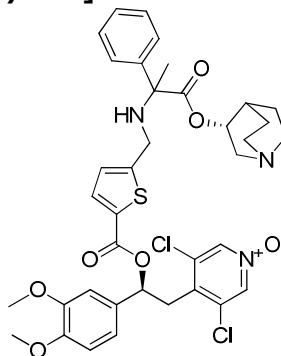
LCMS (Método 2): [MH⁺] = 367 a 2,67 min.

El siguiente intermediario se sintetizó por medio de un método similar:

Estructura	Número de Intermediario	Datos Analíticos
	Intermediario 11	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,68 (br s, 1 H), 7,48-7,42 (m, 2 H), 7,37-7,29 (m, 3 H), 4,88-4,81 (m, 1 H), 3,32-3,09 (m, 1 H), 2,98-2,33 (m, 6 H), 2,20-1,86 (m, 2 H), 1,81-1,39 (m, 4 H), 1,25 (s, 9 H), 1,0-0,85 (m, 3 H)

Ejemplo 1

sal formiato de 5-[[[1-metil-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

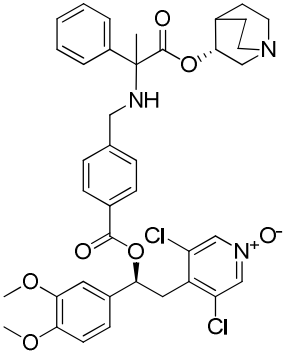


A una suspensión de 2-amino-2-fenilpropanoato de (R)-quinuclidin-3-ilo (160 mg, 0,58 mmol) en CH₃CN (5 mL) se agregó 5-formiltiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo] (234 mg, 0,49 mmol) seguido por ácido acético (0,07 mL, 1,0 mmol) y filtros moleculares molidos de 3Å secados en el horno (200 mg). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se agregó NaBH(OAc)₃ (513 mg, 2,23 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 3,5 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre una almohadilla de Celite® y los sólidos se lavaron con EtOAc (100 mL). El material filtrado luego se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa, usando ácido fórmico como modificador ácido del solvente cromatográfico, para dar el compuesto del título (mezcla de diastereoisómeros 1:1) como un sólido amarillo pálido (128 mg, 35% de rendimiento).

¹H RMN (400 MHz, CD₃CN): δ 8,27 (s, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 7,69 (dd, J =

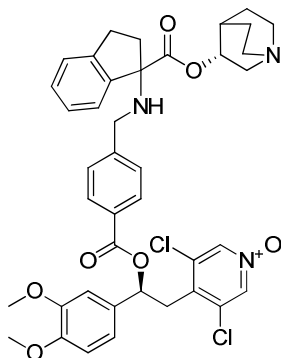
3,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,59-7,54 (m, 2 H), 7,42 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 7,38-7,30 (m, 1 H), 7,08-7,02 (m, 2 H), 6,98-6,93 (m, 2 H), 6,18 (dd, J = 9,6, 4,5 Hz, 1 H), 4,98-4,90 (m, 1 H), 3,94-3,86 (m, 2 H), 3,84 (m, 3 H), 3,84-3,79 (m, 4 H), 3,68 (dd, J = 14,2, 9,6 Hz, 1 H), 3,35 (dd, J = 13,9, 4,8 Hz, 3 H), 2,90-2,79 (m, 3 H), 2,80-2,60 (m, 2 H), 2,09-2,00 (m, 1 H), 1,86-1,70 (m, 2 H), 1,72† (s, 3 H), 1,70* (s, 3 H), 1,82-1,48 (m, 2 H), 1,55-1,33 (m, 1 H), † y * hacen referencia a diferentes isómeros (asignados arbitrariamente). LCMS (Método 1): [MH⁺] = 740 a 2,67 min.

El siguiente compuesto se sintetizó como una mezcla de diastereoisómeros mediante el mismo método:

Estructura	Referencia	Datos Analíticos
sal formiato de 4-[[[1-metil-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]benzoato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxo-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo] 	Ejemplo 2	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ CN): δ 8,25 (s, 1 H), 8,18 (s, 2 H), 8,02 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,56 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,40 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,32 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,06 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1 H), 6,95 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,26 (dd, J = 9,6, 4,5 Hz, 1 H), 4,91-4,86 (m, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 3,76 (d, J = 3,8 Hz, 2 H), 3,71 (dd, J = 14,2, 9,6 Hz, 1 H), 3,37 (dd, J = 14,1, 4,6 Hz, 1 H), 3,23 (ddd, J = 14,6, 8,3, 2,4 Hz, 1 H), 2,88-2,72 (m, 3 H), 2,71-2,58 (m, 2 H), 2,04-1,98 (m, 1 H), 1,77-1,71 (m, 1 H), 1,70 (s, 3 H), 1,66-1,55 (m, 2 H), 1,44-1,35 (m, 1 H), NH no observado. LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 734 a 2,47 min.

Ejemplo 3

1-[[4-[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etoxi] carbonilfenil]metilamino]indan-1-carboxilato de [(3R)-quinuclidin-3-ilo]

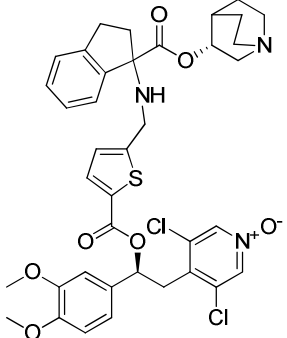


A una solución de 1-(*tert*-butoxicarbonilamino)indan-1-carboxilato de [(3R)-quinuclidin-3-ilo] (190 mg, 0,49 mmol) en EtOAc (5 mL) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano, (4 N, 5 mL, 20 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo crudo se diluyó en EtOH (8 mL). Se agregó 4-formilbenzoato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo] (113 mg, 0,33 mmol), Et₃N (0,19 mL, 1,33 mmol) y ácido acético (0,03 mL, 0,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó NaBH₃CN (42 mg, 0,66 mmol) en una porción y la agitación se continuó durante 18 horas. El solvente se eliminó y el residuo se particionó entre EtOAc (20 mL) y agua (20 mL), y la fracción acuosa se extrajo repetidamente con EtOAc (2 x 20 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con HCl 0,2 N (2 X 20 mL). Las fases acuosas combinadas se saturaron con NaCl y se extrajo con CHCl₃ (4 X 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrofóbica y el solvente se

eliminó al vacío. El residuo luego se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (149 mg, 61% al cabo de dos pasos).

^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8,56 (s, 2 H), 7,91 (d, $J=7,8$ Hz, 2 H), 7,50-7,43 (m, 3 H), 7,31-7,20 (m, 3 H), 7,06-6,99 (m, 2 H), 6,97 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 6,21 (dd, $J=4,2, 9,7$ Hz, 1 H), 4,70-4,64 (m, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,75 (s, 3 H), 3,73-3,70 (m, 2 H), 3,62 (dd, $J=9,7, 14,1$ Hz, 1 H), 3,32-3,22 (m, 2 H), 3,06-2,96 (m, 3 H), 2,68-2,55 (m, 4 H), 2,40 (d, $J=14,6$ Hz, 1 H), 2,31 (d, $J=16,6$ Hz, 1 H), 2,15 (td, $J=8,5, 13,0$ Hz, 1 H), 1,86-1,83 $\dagger$ (m, 1 H), 1,81-1,76* (m, 1 H), 1,59-1,50 (m, 1 H), 1,45-1,40 (m, 1 H), 1,27-1,14 (m, 1 H) $\dagger$ y * hacen referencia a diferentes isómeros (asignados arbitrariamente). LCMS (Método 1): $[\text{MH}^+] = 746$ a 2,46 min.

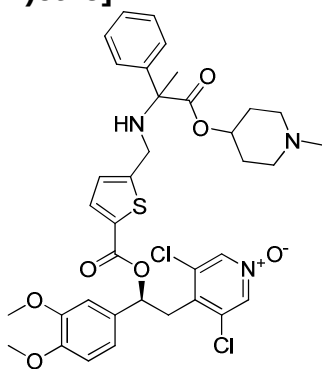
El siguiente compuesto se sintetizó como una mezcla de diastereoisómeros mediante el mismo método:

Estructura	Referencia	Datos Analíticos
5-[[[1-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonilindan-1-il]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo] 	Ejemplo 4	^1H RMN (400 MHz, CD_3CN): δ 8,19$\dagger$ (s, 2 H), 8,19* (s, 2 H), 7,67$\dagger$ (s, 1 H), 7,66* (s, 1 H), 7,38 (dd, $J=3,4, 7,5$ Hz, 1 H), 7,35-7,28 (m, 2 H), 7,27-7,22 (m, 1 H), 7,06-7,01 (m, 2 H), 6,96-6,93 (m, 2 H), 6,17 (dd, $J=4,5, 9,6$ Hz, 1 H), 4,80-4,75 (m, 1 H), 3,99-3,86 (m, 2 H), 3,83$\dagger$ (s, 3 H), 3,83* (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 3,70-3,63 (m, 2 H), 3,34 (dd, $J = 4,5, 14,1$ Hz, 1 H), 3,17-3,03 (m, 3 H), 2,77-2,60 (m, 5 H), 2,55 (d, $J=15,7$ Hz, 1 H), 2,44 (d, $J=14,8$ Hz, 1 H), 2,00-1,91 (m, 1 H), 1,88-1,81 (m, 1 H), 1,69-1,59 (m, 1

		H), 1,55-1,49 (m, 1 H), 1,37-1,27 (m, 1 H) † y * hacen referencia a diferentes isómeros (asignados arbitrariamente). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 752 a 2,63 min.
--	--	---

Ejemplo 5

5-[[[1-metil-2-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]



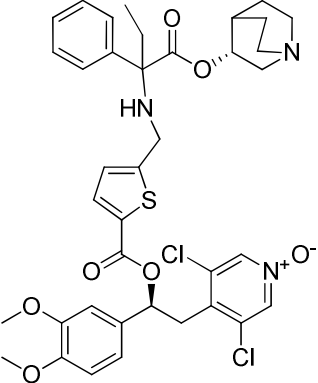
Una solución de 2-(*tert*-butilsulfinilamino)-2-fenil-propanoato de (1-metil-4-piperidilo) (0,30 g, 0,84mmol) en cloruro de hidrógeno en dioxano 4 N (1,1 mL, 4,18mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se mezcló con una solución de 5-formiltiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo] (0,27 g, 0,56 mmol) en DCM (20 mL). Se agregó Et₃N (0,23 mL, 1,68mmol) seguido por ácido acético (0,048 mL, 0,84mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se agregó NaBH(OAc)₃ (0,70 g, 3,36 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 5 días. La mezcla se diluyó con DCM (10 mL), se lavó con solución

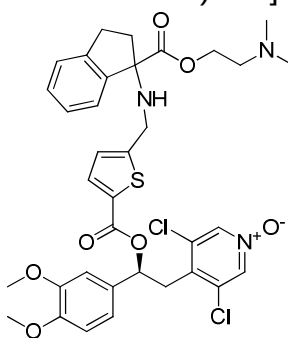
saturada de NaHCO_3 (2 x 15 mL) y NaCl saturado (15 mL), se filtró a través de un separador de fases y el solvente se eliminó al vacío. La purificación mediante HPLC preparativa dio el compuesto del título como un sólido amarillo pálido, (0,16 g, 39%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8,63 (s, 2 H), 8,62 (s, 2 H), 8,22 (s, 2 H), 7,73 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 7,54-7,51 (m, 2 H), 7,43 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 2 H), 7,34 (dd, J = 7,2, 7,2 Hz, 1 H), 7,09-7,03 (m, 4 H), 6,19 (dd, J = 4,3, 9,9 Hz, 1 H), 4,84 (dd, J = 3,4, 3,4 Hz, 1 H), 3,94-3,86 (m, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,68-3,60 (m, 1 H), 3,36 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 2,49-2,36 (m, 2 H), 2,29 (d, J = 47,3 Hz, 2 H), 2,19 (s, 3 H), 2,13 (s, 1 H), 1,81 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 1,64 (s, 3 H), 1,62-1,57 (m, 2 H).

LCMS (Método 1): $[\text{MH}^+] = 728$ a 2,59 min.

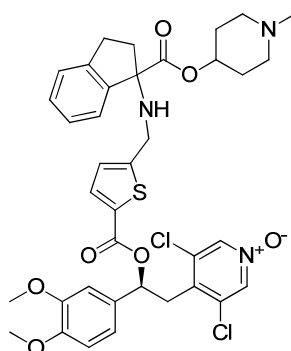
Los siguientes compuestos se sintetizaron como una mezcla de diastereoisómeros mediante el mismo método:

Estructura	Referencia	Datos Analíticos
5-[[[1-fenil-1-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-propil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo] 	Ejemplo 6	^1H RMN (400 MHz, CD_3CN): δ 8,19 (s, 2 H), 7,68 (dd, J = 2,0, 3,8 Hz, 1 H), 7,58-7,54 (m, 2 H), 7,44-7,38 (m, 2 H), 7,36-7,30 (m, 1 H), 7,09-7,03 (m, 2 H), 6,98-6,94 (m, 2 H), 6,21-6,16 (m, 1 H), 4,82-4,79 (m, 1 H), 3,87-3,80 (m, 6 H), 3,80-3,65 (m, 4 H), 3,35 (dd, J = 4,5, 14,1 Hz, 1 H), 3,19-3,08 (m, 1 H), 2,93-2,86 (m, 1 H), 2,72-2,61 (m, 4 H), 2,58-2,52 (m, 1 H), 2,51-2,38 (m, 1 H), 2,37-2,28 (m, 1 H), 2,14-2,08

		(m, 3 H), 1,92-1,89 (m, 1 H), 1,70-1,41 (m, 5 H), 1,33-1,24 (m, 1 H), 0,90-0,82 (m, 3 H). LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 754 a 3,50 min.
5-[[[1-(2-dimetilaminoetiloxicarbonil)indan-1-il]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo] 	Ejemplo 17	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,13 ^{*†} (s, 2 H), 8,12 ^{*†} (s, 2 H), 7,64-7,58 (m, 1 H), 7,34-7,17 (m, 4 H), 7,00-6,94 (m, 2 H), 6,89-6,81 (m, 2 H), 6,21 (dd, J = 4,2, 9,5 Hz, 1 H), 4,25-4,23 (m, 2 H), 3,91-3,82 (m, 9 H), 3,65 (dd, J = 9,7, 13,8 Hz, 1 H), 3,30 (dd, J = 4,3, 13,9 Hz, 1 H), 3,10-3,08 (m, 2 H), 2,78-2,68 (m, 1 H), 2,57-2,47 (m, 2 H), 2,22-2,19 (m, 7 H). * y † refer to different isómeros. LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 714 a 3,77 min.

Ejemplo 18

5-[[[1-[(1-metil-4-piperidil)oxicarbonil]indan-1-il]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]



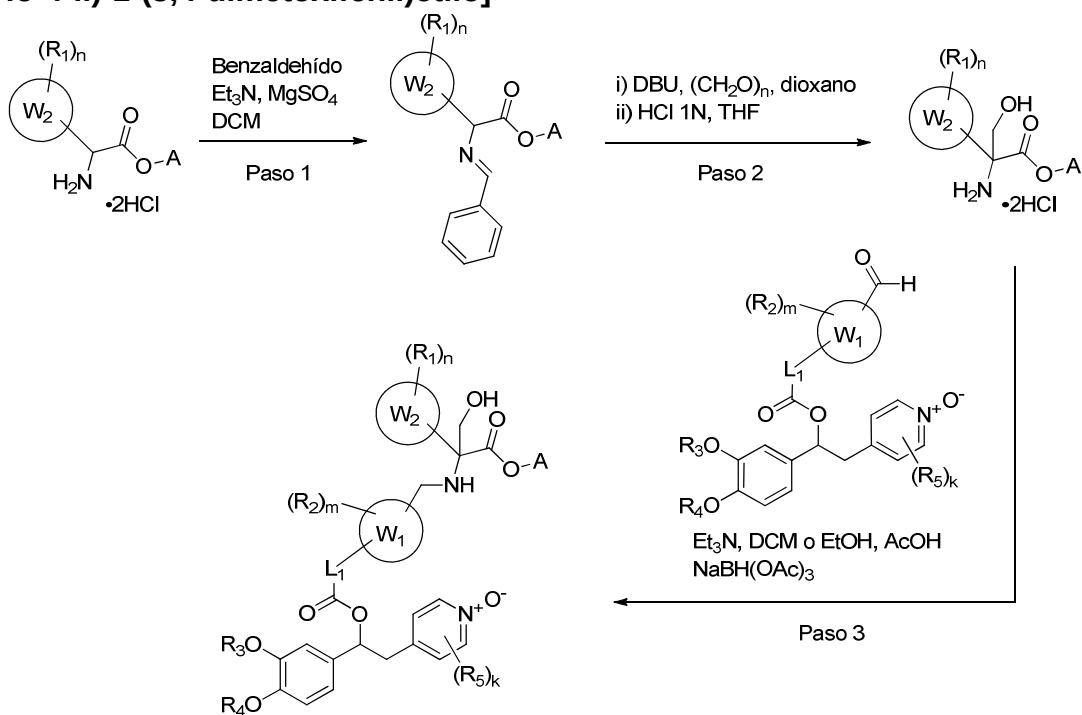
Una solución de 1-(tert-butoxicarbonilamino)indan-1-carboxilato de (1-metil-4-piperidilo) (0,25 g, 0,67 mmol) en HCl en dioxano 4 N (1,0 mL, 4,0 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se eliminó al vacío para dar un sólido blanco. El sólido obtenido se disolvió en acetonitrilo (5 mL) y se agregó 5-formiltiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxidopiridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo] (322 mg, 0,67 mmol) seguido por ácido acético (90 μ L, 1,34 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se incluyó en una mezcla azeotrópica con tolueno. El residuo se recogió con acetonitrilo (5 mL) y se agregó triacetoxiborhidruro de sodio (457 mg, 2,07 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregó más triacetoxiborhidruro de sodio (457 mg, 2,07 mmol) y se mantuvo la agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se recogió con agua (30 mL) y acetato de etilo (100 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 $\times$ 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrofóbica y el solvente se eliminó al vacío. La purificación del material crudo mediante HPLC preparativa dio el compuesto del título (130 mg, 26%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,14 ^{*o‡} (s, 2 H), 8,13 ^{*o‡} (s, 2 H), 7,63 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 7,30-7,27 (m, 3 H), 7,24-7,18 (m, 1 H), 7,00-6,95 (m, 2 H), 6,88 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 6,84 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,21 (dd, J = 4,4, 9,5 Hz, 1 H), 4,85-4,81 (m, 1 H), 3,91 ^{*o‡} (s, 3 H), 3,90 ^{*o‡} (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 3,88-3,81 (m, 2 H), 3,65 (dd, J = 10,0, 13,8 Hz, 1 H), 3,30 (dd, J = 4,5, 13,9 Hz, 1 H), 3,11 (dd, J =

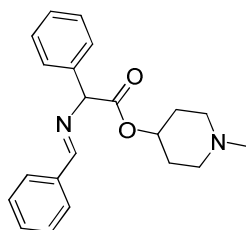
7,2, 7,2 Hz, 2 H), 2,76-2,68 (m, 1 H), 2,50-2,42 (m, 1 H), 3,35-2,14 (m, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 1,92-1,85 (m, 1 H), 1,83-1,77 (m, 1 H), 1,75-1,68 (m, 1 H), 1,56-1,52 (m, 2 H). NH no visible, † y * hacen referencia a diferentes isómeros (asignados arbitrariamente). LCMS (Método 1): [MH⁺] = 740 a 2,59 min.

Ejemplo 19

5-[[[1-(hidroximetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]

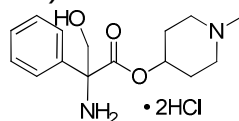


Paso 1: Preparación de 2-bencilidenamino-2-fenil-acetato de (1-metil-4-piperidilo)



A una solución de *bis* clorhidrato de 2-amino-2-fenil-acetato de (1-metil-4-piperidilo) (650 mg, 2,02 mmol) en DCM seco (10 mL) se agregó Et₃N (0,57 mL, 4,05 mmol) seguida por MgSO₄. Luego de agitar a temperatura ambiente durante una hora, se agregó benzaldehído (0,21 mL, 2,02 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas. La mezcla se filtró, el sólido se lavó con DCM, se agregó agua (50 mL) al filtrado, la mezcla bifásica se filtró a través de un separador de fases y el solvente se eliminó al vacío para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (586 mg, 86%). LCMS (Método 2): [MH⁺] = 337 a 3,25 min.

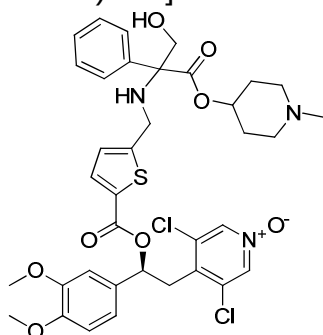
Paso 2: Preparación de *bis* clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi-2-fenil-propanoato de (1-metil-4-piperidilo)



A una mezcla de 2-bencilidenamino-2-fenil-acetato de (1-metil-4-piperidilo) (0,28 g, 0,83 mmol) y *para*-formaldehído (50 mg, 1,67 mmol) en dioxano seco (10 mL) se agregó DBU (0,15 mL, 1,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se eliminó mediante evaporación, el residuo se disolvió en EtOAc (20 mL) y se lavó con agua (2 × 10 mL). Las fases acuosas se combinaron, se extrajo con EtOAc (10 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se filtró a través de una frita de separación de fases y se evaporó hasta secar bajo presión reducida para dar una goma amarilla. La goma obtenida se trató con HCl 1 N (1 mL) en THF (1 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se eliminó al vacío, el residuo se recogió con HCl 1 N (3 mL) y se lavó con EtOAc (2 × 5 mL), las

fases orgánicas combinadas se extrajeron con HCl 1 N (3 mL). Los extractos acuoso combinados se evaporaron hasta secar bajo presión reducida, se co-evaporó con CH₃CN para dar los compuestos del título como un sólido blanco opaco (155 mg, 53%) . LCMS (Método 2): [MH⁺] = 279 a 1,84 min.

Paso 3: Preparación de 5-[[[1-(hidroximetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]



A una mezcla agitada de 5-formiltiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo] (0,21 g, 0,43 mmol) y *bis* clorhidrato de 2-amino-3-hidroxi-2-fenil-propanoato de (1-metil-4-piperidilo) (0,15 g, 0,43 mmol) en DCM (5 mL) a temperatura ambiente se agregó Et₃N (0,12 mL, 0,85 mmol) seguida por AcOH (24 µL, 0,43 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se agregó triacetoxiborhidruro de sodio (0,27 g, 1,28 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se agregó más triacetoxiborhidruro de sodio (0,27 g, 1,28 mmol) y AcOH (24 µL, 0,43 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 mL) y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (2 × 20 mL), salmuera (10 mL), la fase orgánica se filtró a través de una frita de separación

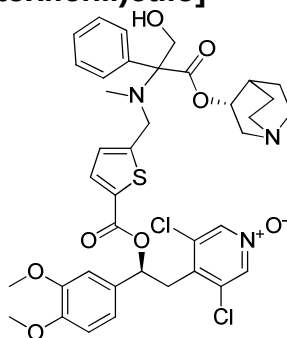
de fases y el solvente se eliminó al vacío. La purificación mediante HPLC preparativa dio el compuesto del título como un sólido blanco opaco (24,9 mg, 7,7%).

^1H RMN (400 MHz, CD_3CN): δ 8,20 (s, 2H), 7,68 (d, $J=3,8$ Hz, 1H), 7,52 - 7,48 (m, 2H), 7,40 (dd, $J=7,3$, 7,3 Hz, 2H), 7,34 (dd, $J=7,2$, 7,2 Hz, 1H), 7,08 - 7,02 (m, 2H), 6,97 - 6,92 (m, 2H), 6,18 (dd, $J=4,7$, 9,7 Hz, 1H), 4,91 - 4,87 (m, 1H), 4,17 (d, $J=11,1$ Hz, 1H), 3,95 - 3,94 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,80 - 3,72 (m, 1H), 3,68 (dd, $J=9,6$, 14,1 Hz, 1H), 3,39 - 3,32 (m, 1H), 3,25 - 3,13 (m, 2H), 2,51 - 2,31 (m, 2H), 2,40 - 2,20 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,86 - 1,81 (m, 2H), 1,69 - 1,60 (m, 2H).

LCMS (Método 1): $[\text{MH}^+] = 744$ a 2,7 min.

Ejemplo 20

5-[[[1-(hidroximetil)-2-oxo-1-fenil-2-[(3*R*)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]-metil-amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1*S*)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]



A una mezcla agitada de 5-formiltiofen-2-carboxilato de [(1*S*)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo] (480 mg, 1,0 mmol) y *bis* clorhidrato de 2-amino-2-fenil-acetato de [(3*R*)-quinuclidin-3-ilo] (480 mg, 1,4 mmol) en trifluoroetanol (10 mL) a temperatura ambiente se agregó Et_3N (0,4

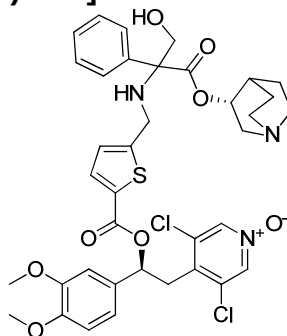
mL, 2,9 mmol) seguida por AcOH (115 μ L, 2,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se incluyó en una mezcla azeotrópica con tolueno (3×10 mL) para dar una goma amarilla. Ésta se suspendió en dioxano (10 mL) y se agregó *para*-formaldehído (300 mg, 10,0 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente y se agregó DBU (0,18 mL, 1,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se eliminó al vacío. El residuo obtenido se suspendió en MeCN seco (20 mL) y se agregó triacetoxiborhidruro de sodio (1,05 g, 5,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se particionó entre EtOAc (35 mL) y HCl 1 N (30 mL). La fase acuosa se lavó nuevamente con EtOAc (35 mL) luego se basificó con NaHCO₃ sólido y se extrajo con EtOAc (2×25 mL). Los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de una frita de separación de fases y el solvente se eliminó al vacío. La purificación mediante HPLC preparativa dio el compuesto del título como un sólido blanco opaco (73 mg, 9,5%).

¹H RMN (400 MHz, CD₃CN): δ 8,21^{*o†} (s, 2 H), 8,21^{*o†} (s, 2 H), 7,69^{*o†} (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,68^{*o†} (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,63-7,58 (m, 2 H), 7,45-7,39 (m, 2 H), 7,37-7,33 (m, 1 H), 7,10-7,04 (m, 2 H), 6,99-6,95 (m, 2 H), 6,19 (ddd, J = 1,8, 4,4, 9,7 Hz, 1 H), 4,98-4,91 (m, 1 H), 4,29-4,16 (m, 2 H), 4,08-3,93 (m, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,70 (dd, J = 9,7, 14,0 Hz, 1 H), 3,40-3,33 (m, 1 H), 3,24-3,16 (m, 1 H), 3,10-2,89 (m, 1 H), 2,78-2,60 (m, 5 H), 2,38^{*o†} (s, 3 H), 2,37^{*o†} (s, 3 H), 2,14-2,11 (m, 1 H), 1,85-1,53 (m, 3 H), 1,42-1,29 (m, 1 H). † y *

hacen referencia a diferentes isómeros (asignados arbitrariamente). LCMS (Método 4): $[MH^+] = 770$ a 3,4 min.

Ejemplo 21

5-[[[1-(hidroximetil)-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]



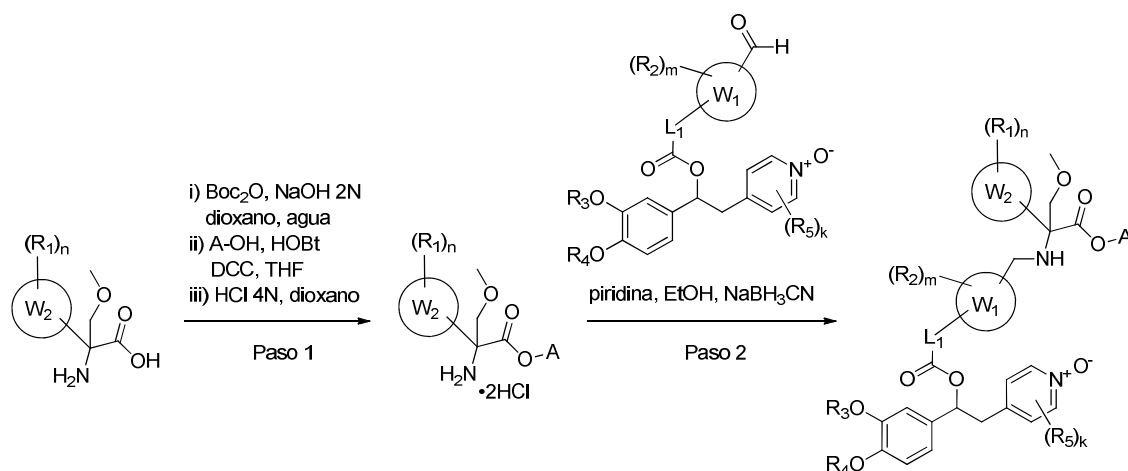
A una mezcla agitada de 5-formiltiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo] (480 mg, 1,0 mmol) y *bis* clorhidrato de 2-amino-2-fenil-acetato de [(3R)-quinuclidin-3-ilo] (480 mg, 1,4 mmol) en trifluoroetanol (10 mL) a temperatura ambiente se agregó Et_3N (0,4 mL, 2,9 mmol) seguida por AcOH (115 μL , 2,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se incluyó en una mezcla azeotrópica con tolueno (3×10 mL) para dar una goma amarilla. Ésta se suspendió en dioxano (10 mL) y se agregó *para*-formaldehído (300 mg, 10,0 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente y se agregó DBU (0,18 mL, 1,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se particionó entre EtOAc (25 mL) y agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3×20 mL) y CHCl_3 (2×25 mL). Los

extractos orgánicos combinados se filtraron a través de una frita de separación de fases y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en CH₃CN seco (10 mL), se agregó triacetoxiborhidruro de sodio (0,63 g, 3,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó al vacío, el residuo se particionó entre EtOAc (40 mL) y HCl 1N (35 mL). La fase acuosa se lavó adicionalmente con EtOAc (35 mL), luego se basificó con NaHCO₃ sólido y se extrajo con EtOAc (20 mL) y CHCl₃ (3 × 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de una frita de separación de fases y el solvente se eliminó al vacío. La purificación mediante HPLC preparativa dio el compuesto del título como un sólido marrón claro (150 mg, 20%).

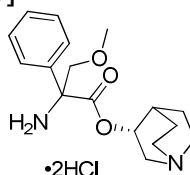
¹H RMN (400 MHz, CD₃CN): δ 8,20^{*†} (s, 2H), 8,20^{*†} (s, 2 H), 7,68^{*†} (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,67^{*†} (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,55-7,50 (m, 2 H), 7,44-7,34 (m, 3 H), 7,09-7,02 (m, 2 H), 6,98-6,92 (m, 2 H), 6,18 (dd, J = 4,5, 9,9 Hz, 1 H), 4,88-4,83 (m, 1 H), 4,27-4,21 (m, 1 H), 3,99-3,90 (m, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,77 (d, J = 13,9 Hz, 1 H), 3,69 (dd, J = 10,9, 14,7 Hz, 1 H), 3,39-3,32 (m, 1 H), 3,21-3,09 (m, 1 H), 2,75-2,45 (m, 5 H), 1,95-1,87 (m, 1 H), 1,71-1,63 (m, 2 H), 1,58-1,44 (m, 1 H), 1,38-1,28 (m, 1 H). † y * hacen referencia a diferentes isómeros (asignados arbitrariamente) OH y NH no observados. LCMS (Método 4): [MH⁺] = 756 a 3,31 min.

Ejemplo 22

5-[[[1-(metoximetil)-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]



Paso 1: Preparación de *bis* clorhidrato de 2-amino-3-metoxi-2-fenil-propanoato de [(3*R*)-quinuclidin-3-ilo]

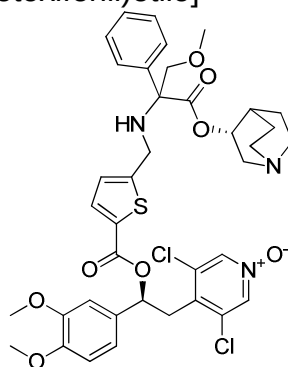


Se agregó dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,12 g, 5,12 mmol) a una solución de ácido 2-amino-3-metoxi-2-fenil-propanoico (0,50 g, 2,56 mmol) e hidróxido de sodio 2 N (3,85 mL, 7,70 mmol) en dioxano:agua 2:1 (10 mL). La mezcla se agitó durante 18 horas, luego los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se enfrió en un baño de hielo/agua, luego se agregó KHSO_4 1M cuidadosamente hasta pH 2. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3×10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtró, luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en THF (15 mL) y se agregó 3-(*R*)-quinuclidinol (0,36 g, 2,81 mmol), hidroxibenzotriazol (0,38 g, 2,81 mmol) y diciclohexilcarbodiimida (0,58 g, 2,81 mmol). La mezcla se agitó durante 8 días, luego se filtró a través de Celite ®. El material filtrado se concentró bajo presión reducida, luego se particionó entre acetato de etilo (20 mL) y NaHCO_3 acuoso saturado (20 mL). Los extractos

orgánicos combinados se lavaron con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró, luego se concentró bajo presión reducida para dar una espuma blancuzca que se suspendió en HCl en dioxano 4 N (10 mL). La mezcla se agitó durante 20 horas, luego se concentró bajo presión reducida para dar el producto crudo como un sólido blanco opaco (0,56 g) en 58% de rendimiento.

LCMS (Método 3): $[\text{MH}^+] = 304$ a 1,02 min.

Paso 2: Preparación de 5-[[[1-(metoximetil)-2-oxo-1-fenil-2-[(3*R*)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1*S*)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]



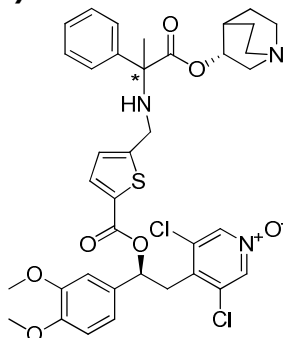
Se agregó 5-formiltiofen-2-carboxilato de [(1*S*)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo] (282 mg, 0,59 mmol) y piridina (0,066 mL, 0,82 mmol) a una solución de *bis* clorhidrato de 2-amino-3-metoxi-2-fenil-propanoato de [(3*R*)-quinuclidin-3-ilo] (0,31 g, 0,82 mmol) en etanol (10 mL) a temperatura ambiente. La suspensión se calentó a 60 °C, luego la solución resultante se agitó durante 10 minutos. Se agregó cianoborohidruro de sodio (0,052 g, 0,82 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 horas, luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se particionó entre acetato de etilo (5 mL) y ácido clorhídrico 2 N (5 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 mL), luego los materiales orgánicos combinados se lavaron con ácido

clorhídrico 2 N (5 mL). Las fases acuosas combinadas se basificaron con NaHCO_3 acuoso saturado, luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3×10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtró, luego se concentró bajo presión reducida para dar el producto crudo el cual se purificó mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron dos fracciones de diferente pureza que contenían ácido fórmico. Ambas fracciones se basificaron de manera individual con NaHCO_3 acuoso saturado, luego se extrajeron con acetato de etilo (3×10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con ácido clorhídrico 2 N (5 mL). Las fases acuosas combinadas se basificaron con NaHCO_3 acuoso saturado, luego se extrajo con acetato de etilo (3×10 mL). Se determinó que ambas fracciones contenían solamente el producto deseado por lo que se combinaron. Los materiales orgánicos se secaron sobre MgSO_4 , se filtró, luego se concentró bajo presión reducida para dar el producto deseado como un sólido blanco (28 mg, 4%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8,57 (s, 2 H), 7,67 (dd, $J = 3,2, 3,2$ Hz, 1 H), 7,52 (dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 2 H), 7,44-7,33 (m, 3 H), 7,07-6,96 (m, 4 H), 6,19-6,13 (m, 1 H), 4,83-4,76 (m, 1 H), 4,03-3,97 (m, 1 H), 3,90 (dt, $J = 4,8, 12,2$ Hz, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 3,65-3,58 (m, 1 H), 3,34^{*†} (s, 3 H), 3,32^{*†} (s, 3 H), 3,14-3,05 (m, 1 H), 2,73-2,58 (m, 3 H), 2,42-2,34^{*†} (m, 1 H), 1,95-1,89^{*†} (m, 1 H), 1,88-1,83^{*†} (m, 1 H), 1,63-1,58 (m, 2 H), 1,54-1,48 (m, 1 H), 1,35-1,19 (m, 2 H). † y * hacen referencia a diferentes isómeros (asignados arbitrariamente). NH no observado. LCMS (Método 3): $[\text{MH}^+] = 770$ a 2,82 min.

Ejemplo 7 y Ejemplo 8

Diastereoisómeros aislados de 5-[[[1-metil-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]
(Ej. 7, diast. 1 y Ej. 8, diast. 2)



La purificación de la mezcla de diastereoisómeros 1:1 del Ejemplo 1 por SFC preparativa quiral dio los diastereoisómeros aislados. Las configuraciones absolutas de los mismos no se determinaron.

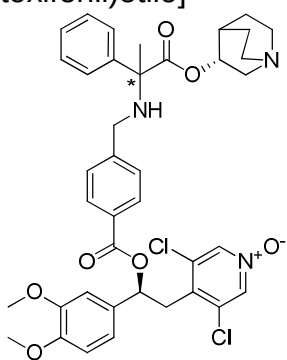
El compuesto del título (Ejemplo 7, diastereoisómero aislado 1) se obtuvo como un sólido blanco (15 mg, 31%).

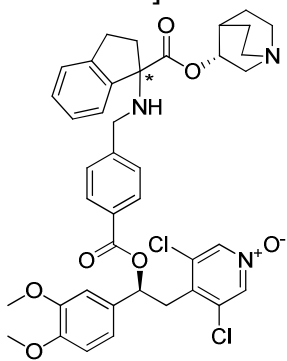
^1H RMN (400 MHz, CD_3CN): δ 8,20 (s, 2 H), 7,68 (d, $J = 3,8$ Hz, 1 H), 7,59-7,52 (m, 2 H), 7,41 (t, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 7,33 (t, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,07 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 7,04 (dd, $J = 8,2, 2,1$ Hz, 1 H), 6,97-6,92 (m, 2 H), 6,18 (dd, $J = 9,6, 4,5$ Hz, 1 H), 4,87-4,82 (m, 1 H), 3,88 (s, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 3,68 (dd, $J = 14,1, 9,7$ Hz, 1 H), 3,35 (dd, $J = 14,1, 4,6$ Hz, 1 H), 3,24-3,13 (m, 1 H), 3,05-2,85 (m, 1 H), 2,82-2,64 (m, 4 H), 2,60 (d, $J = 13,7$ Hz, 1 H), 1,93-1,89 (m, 1 H), 1,71 (s, 3 H), 1,69-1,62 (m, 1 H), 1,70-1,44 (m, 2 H), 1,38-1,27 (m, 1 H). LCMS (Método 1): $[\text{MH}^+] = 740$ a 2,63 min.

El compuesto del título (Ejemplo 8, diastereoisómero aislado 2) se obtuvo como un sólido blanco (14 mg, 30%).

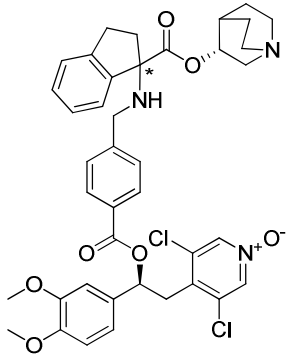
^1H RMN (400 MHz, CD_3CN): δ 8,20 (s, 2 H), 7,69 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 7,59-7,54 (m, 2 H), 7,44-7,39 (m, 2 H), 7,37-7,30 (m, 1 H), 7,08-7,02 (m, 2 H), 7,00-6,94 (m, 2 H), 6,18 (dd, J = 9,7, 4,5 Hz, 1 H), 5,00-4,94 (m, 1 H), 3,91 (dd, J = 20,8, 15,3 Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 3,73-3,63 (m, 1 H), 3,34 (dd, J = 13,8, 4,0 Hz, 1 H), 3,38-3,27 (m, 1 H), 3,05-2,80 (m, 4 H), 2,80-2,67 (m, 2 H), 2,12-2,07 (m, 1 H), 1,86-1,74 (m, 1 H), 1,84-1,55 (m, 2 H), 1,69 (s, 3 H), 1,53-1,42 (m, 1 H). LCMS (Método 2): $[\text{MH}^+] = 740$ a 3,94 min.

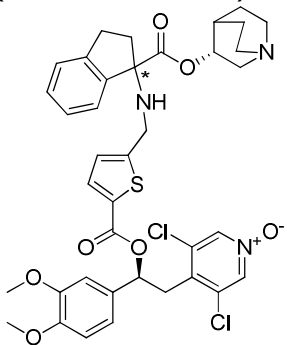
Los compuestos provistos en la tabla a continuación se obtuvieron como diastereoisómeros aislados de acuerdo con el procedimiento descrito en los Ejemplos 7 y 8 por SFC preparativa quiral o HPLC preparativa quiral.

Estructura	Referencia	Datos Analíticos
4-[[[1-metil-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]benzoato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxo-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo] 	Ejemplo 9 (Diastereoisómero 1)	^1H RMN (400 MHz, CD_3CN): δ 8,15 (s, 2 H), 7,99 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,53 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 2 H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,39-7,34 (m, 2 H), 7,29 (tt, J = 7,3, 1,5 Hz, 1 H), 7,07 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,03 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1 H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,23 (dd, J = 9,6, 4,6 Hz, 1 H), 4,81-4,74 (m, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 3,71 (d, J = 5,0 Hz, 2 H), 3,71-3,65 (m, 1 H), 3,35 (dd, J = 14,1, 4,6 Hz, 1 H), 3,12 (ddd, J = 14,6, 8,2, 2,3 Hz, 1 H), 2,71-2,57 (m, 4 H), 2,50 (dt, J = 14,7, 2,6 Hz, 1 H), 1,86 (dd, J = 6,7, 3,7 Hz, 1 H), 1,68 (s, 3 H), 1,65-1,57 (m, 1 H), 1,54-1,45 (m, 2 H), 1,30-1,21 (m, 3 H). LCMS

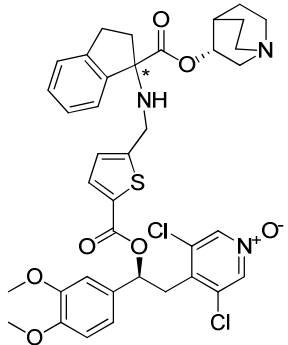
		(Método 1): [MH ⁺] = 734 a 2,50 min.
1-[[4-[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etoxi]-carbonilfenil]metilamino]indan-1-carboxilato de [(3R)-quinuclidin-3-ilo] 	Ejemplo 10 (Diastereoisómero 1)	¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 8,56 (s, 2 H), 7,91 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,45 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,30-7,20 (m, 3 H), 7,06-6,99 (m, 2 H), 6,97 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,21 (dd, J = 4,3, 9,6 Hz, 1 H), 4,67-4,64 (m, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,75 (s, 3 H), 3,71 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,62 (dd, J = 9,7, 14,0 Hz, 1 H), 3,36-3,30 (m, 1 H), 3,29-3,22 (m, 1 H), 3,06 -2,92 (m, 3 H), 2,68-2,53 (m, 4 H), 2,53-2,42 (m, 1 H), 2,30 (d, J = 14,9 Hz, 1 H), 2,15 (td, J = 8,1, 13,1 Hz, 1 H), 1,87-1,82 (m, 1 H), 1,60-1,50 (m, 2 H), 1,47-1,40 (m, 1 H), 1,30-1,21 (m, 1 H). LCMS (Método 2): [MH⁺] = 746 a 3,28 min.

(continúa)

1-[[4-[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etoxi]-carbonilfenil]metilamino]indan-1-carboxilato de [(3R)-quinuclidin-3-ilo] 	Ejemplo 11 (Diastereoisómero 2)	¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ 8,56 (s, 2 H), 7,91 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,44 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,31-7,20 (m, 3 H), 7,06 - 7,00 (m, 2 H), 6,97 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,21 (dd, J = 4,2, 9,7 Hz, 1 H), 4,71 - 4,65 (m, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,75 (s, 3 H), 3,73-3,68 (m, 2 H), 3,62 (dd, J = 9,8, 14,0 Hz, 1 H), 3,37-3,28 (m, 1 H), 3,28-3,20 (m, 1 H), 3,08-2,97 (m, 3 H), 2,69-2,54 (m, 5 H), 2,40
--	--	--

		(d, J = 14,1 Hz, 1 H), 2,15 (td, J = 8,2, 13,1 Hz, 1 H), 1,81-1,77 (m, 1 H), 1,58 - 1,49 (m, 1 H), 1,47-1,37 (m, 2 H), 1,25-1,15 (m, 1 H). LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 746 a 3,27 min.
5-[[[1-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonilindan-1-il]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo] 	Ejemplo 12 (Diastereoisómero 1)	¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8,61 (s, 2 H), 7,71 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,37-7,26 (m, 3 H), 7,07-7,02 (m, 4 H), 6,18 (dd, J = 4,3, 9,6 Hz, 1 H), 4,77-4,72 (m, 1 H), 3,96-3,86 (m, 2 H), 3,81 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 3,75 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 2 H), 3,68-3,57 (m, 1 H), 3,38-3,30 (m, 1 H), 3,15-2,99 (m, 3 H), 2,74-2,59 (m, 4 H), 2,48-2,35 (m, 1 H), 2,22-2,13 (m, 1 H), 1,92 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 1,67-1,47 (m, 3 H), 1,39-1,27 (m, 1 H). LCMS (Método 1): [MH⁺] = 752 a 2,61 min.

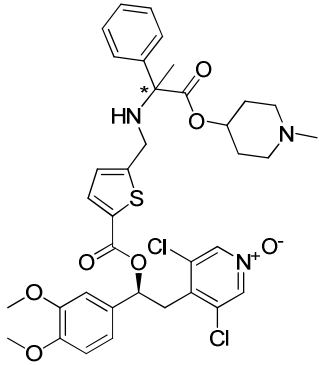
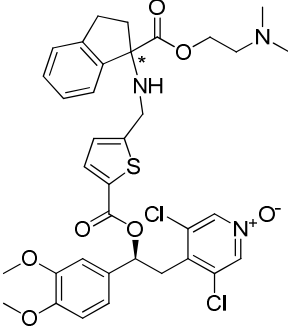
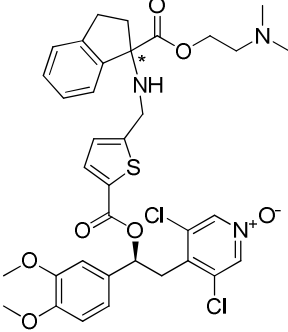
(continúa)

5-[[[1-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonilindan-1-il]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo] 	Ejemplo 13 (Diastereoisómero 2)	¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8,55 (s, 2 H), 7,65 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 7,40 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,30-7,18 (m, 3 H), 7,01-6,95 (m, 4 H), 6,12 (dd, J = 4,3, 9,6 Hz, 1 H), 4,70-4,66 (m, 1 H), 3,84 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 3,66 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1 H), 3,60-3,51 (m, 1 H), 3,31-3,21 (m, 1 H), 3,07-2,96 (m, 3 H),
--	--	---

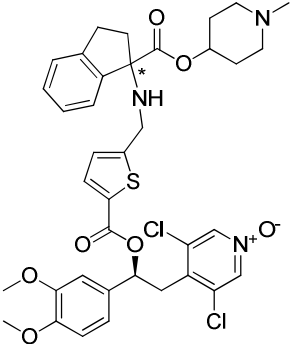
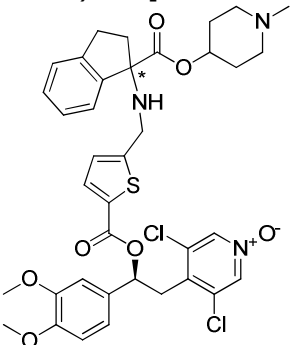
		2,67-2,56 (m, 4 H), 2,41 (d, J = 14,4 Hz, 1 H), 2,15-2,06 (m, 1 H), 1,80-1,78 (m, 1 H), 1,56-1,41 (m, 3 H), 1,26-1,15 (m, 1 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 752 a 2,60 min.
5-[[[1-metil-2-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]	Ejemplo 14 (Diastereoisómero 1)	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) 8,15 (2H, s), 7,64 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,52-7,48 (2H, m), 7,36 (2H, dd, J = 7,7, 7,7 Hz), 7,32-7,28 (1H, m), 7,02-6,98 (2H, m), 6,91-6,84 (2H, m), 6,23 (1H, dd, J = 4,4, 9,5 Hz), 4,90-4,89 (1H, m), 3,92 (3H, s), 3,89 (3H, s), 3,86 (2H, s), 3,68 (1H, dd, J = 10,0, 13,8 Hz), 3,33 (1H, dd, J = 4,5, 13,9 Hz), 2,66-2,32 (3H, m), 2,23 (5H, s), 1,89-1,86 (2H, m), 1,75-1,70 (5H, m); LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 728 a 2,59 min.

(continúa)

5-[[[1-metil-2-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]	Ejemplo 15 (Diastereoisómero 2)	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) 8,14 (2H, s), 7,64 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,52-7,48 (2H, m), 7,36 (2H, dd, J = 7,5, 7,5 Hz), 7,31-7,27 (1H, m), 6,99 (2H, d, J = 24,2 Hz), 6,90-6,84 (2H, m), 6,23 (1H, dd, J = 4,4, 9,7 Hz), 4,89 (1H, dd, J = 3,4, 7,2 Hz), 3,91 (3H, s), 3,88 (3H, s), 3,85 (2H, s), 3,67 (1H, dd, J = 9,9, 13,9 Hz), 3,32
--	------------------------------------	--

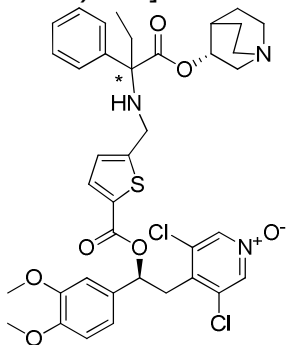
		(1H, dd, J = 4,7, 14,0 Hz), 2,62-2,60 (1H, m), 2,45-2,45 (2H, m), 2,23 (5H, s), 1,94-1,86 (2H, m), 1,72 (5H, s); LCMS (Método 1): [MH⁺] = 728 a 2,61 min.
5-[[[1-(2-dimetilaminoetilo)carbonil]indan-1-il]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo] 	Ejemplo 23 (Diastereoisómero 1)	¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,12 (s, 2 H), 7,62 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,30-7,24 (m, 4 H), 7,01-6,94 (m, 2 H), 6,88-6,86 (m, 2 H), 6,25-6,18 (m, 1 H), 4,28-4,22 (m, 2 H), 3,89-6,31 (m, 9 H), 3,68-3,60 (m, 1 H), 3,33-3,31 (m, 1 H), 3,11-3,09 (m, 2 H), 2,75-2,71 (m, 1 H), 2,57-2,55 (m, 2 H), 2,26-2,21 (m, 7 H). LCMS (Método 2): [MH⁺] = 714 a 3,32 min.
5-[[[1-(2-dimetilaminoetilo)carbonil]indan-1-il]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo] 	Ejemplo 24 (Diastereoisómero 2)	¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,13 (s, 2 H), 7,61-7,60 (m, 1 H), 7,36-7,31 (m, 4 H), 6,98-6,93 (m, 2 H), 6,90-6,83 (m, 2 H), 6,21-6,20 (m, 1 H), 4,27-4,24 (m, 2 H), 3,89-3,81 (m, 9 H), 3,68-3,62 (m, 1 H), 3,32-3,29 (m, 1 H), 3,11-3,09 (m, 2 H), 2,75-2,71 (m, 1 H), 2,59-2,56 (m, 2 H), 2,24-2,20 (m, 7 H). LCMS (Método 2): [MH⁺] = 714 a 3,32 min.

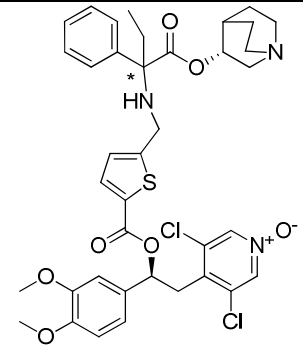
(continúa)

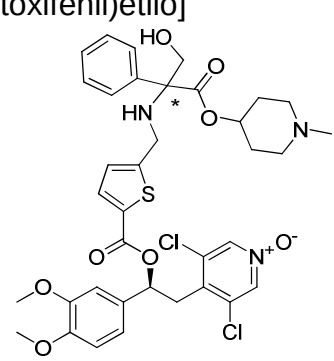
5-[[[1-[(1-metil-4-piperidil)oxycarbonil]indan-1-il]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxo-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo] 	Ejemplo 25 (Diasteroisómero 1)	¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,12 (s, 2 H), 7,62 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 7,29-7,26 (m, 3 H), 7,23-7,20 (m, 1 H), 7,00-6,95 (m, 2 H), 6,88 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,22 (dd, J = 4,7, 9,5 Hz, 1 H), 4,86-4,81 (m, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,88-3,85 (m, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,65 (dd, J = 9,7, 14,0 Hz, 1 H), 3,31 (dd, J = 4,8, 13,9 Hz, 1 H), 3,10 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,72 (dt, J = 6,1, 10,0 Hz, 1 H), 2,50-2,45 (m, 1 H), 2,35-2,28 (m, 1 H), 2,27-2,18 (m, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 1,92-1,87 (m, 1 H), 1,83-1,62 (m, 4 H), NH no visible. LCMS (Método 1): [MH⁺] = 740 a 2,55 min..
5-[[[1-[(1-metil-4-piperidil)oxycarbonil]indan-1-il]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxo-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo] 	Ejemplo 26 (Diasteroisómero 2)	¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,12 (s, 2 H), 7,62 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 7,29-7,26 (m, 3 H), 7,23-7,20 (m, 1 H), 7,00-6,95 (m, 2 H), 6,88 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,22 (dd, J = 4,7, 9,5 Hz, 1 H), 4,86-4,81 (m, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,88-3,85 (m, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,65 (dd, J = 9,7, 14,0 Hz, 1 H), 3,31 (dd, J = 4,8, 13,9 Hz, 1 H), 3,10 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,72 (dt, J = 6,1, 10,0 Hz, 1 H), 2,50-2,45

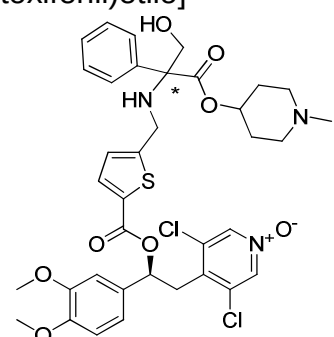
		(m, 1 H), 2,35-2,28 (m, 1 H), 2,27-2,18 (m, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 1,92-1,87 (m, 1 H), 1,83-1,62 (m, 4 H), NH no visible. LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 740 a 2,55 min.
--	--	---

(continúa)

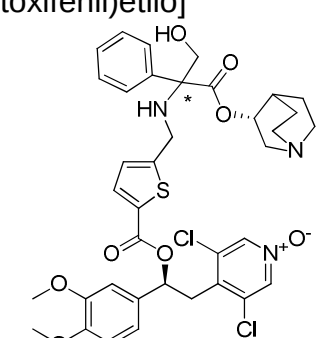
5-[[[1-fenil-1-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-propil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo] 	Ejemplo 27 (Diastereoisómero 1)	¹H RMN (400 MHz, CD₃CN): δ 8,20 (s, 2 H), 7,68 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 7,57-7,54 (m, 2 H), 7,40 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 2 H), 7,34-7,30 (m, 1 H), 7,08-7,02 (m, 2 H), 6,97-6,94 (m, 2 H), 6,18 (dd, J = 4,5, 9,6 Hz, 1 H), 4,82-4,78 (m, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 3,77-3,65 (m, 3 H), 3,35 (dd, J = 4,5, 14,1 Hz, 1 H), 3,14 (ddd, J = 2,1, 8,2, 14,7 Hz, 1 H), 2,88 (s, 1 H), 2,74-2,51 (m, 5 H), 2,38-2,28 (m, 1 H), 2,16-2,05 (m, 1 H), 1,87-1,83 (m, 1 H), 1,67-1,43 (m, 3 H), 1,31-1,23 (m, 1 H), 0,87 (t, J = 7,4 Hz, 3 H). LCMS (Método 1): [MH⁺] = 754 a 2,85 min.
5-[[[1-fenil-1-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-propil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]	Ejemplo 28 (Diastereoisómero 2)	¹H RMN (400 MHz, CD₃CN): δ 8,19 (s, 2 H), 7,69 (d, J = 4,6 Hz, 1 H), 7,59-7,53 (m, 2 H), 7,44-7,38 (m, 2 H), 7,36-7,29 (m, 1 H), 7,09-7,02 (m, 2 H), 6,99-6,92 (m, 2 H), 6,19 (dd, J = 4,5, 9,8 Hz, 1 H), 4,82-4,77 (m, 1 H),

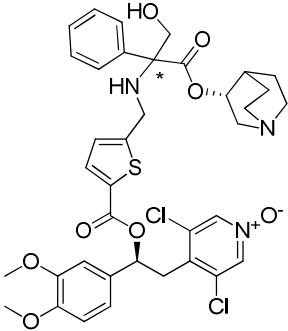
		3,85 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 3,77 (t, J = 8,2 Hz, 2 H), 3,73-3,63 (m, 1 H), 3,35 (dd, J = 4,7, 14,1 Hz, 1 H), 3,14-3,06 (m, 1 H), 2,90 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 2,66 (dt, J = 12,0, 20,7 Hz, 3 H), 2,59-2,47 (m, 1 H), 2,47-2,39 (m, 1 H), 2,35-2,24 (m, 1 H), 1,91-1,87 (m, 1 H), 1,70-1,46 (m, 3 H), 1,33-1,22 (m, 2 H), 0,85 (t, J = 7,3 Hz, 3 H). LCMS (Método 2): [MH⁺] = 754 a 3,55 min. (continúa)
---	--	--

5-[[[1-(hidroximetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo] 	Ejemplo 29 (Diastereoisómero 1)	¹H RMN (400 MHz, CD₃CN): δ 8,20 (s, 2 H), 7,67 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 7,52-7,48 (m, 2 H), 7,43-7,37 (m, 2 H), 7,36-7,32 (m, 1 H), 7,08-7,02 (m, 2 H), 6,97-6,91 (m, 2 H), 6,18 (dd, J = 4,5, 9,6 Hz, 1 H), 4,92-4,85 (m, 1 H), 4,17 (d, J = 10,9 Hz, 1 H), 4,00-3,90 (m, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,79-3,64 (m, 2 H), 3,35 (dd, J = 4,5, 14,1 Hz, 1 H), 3,11-3,11 (m, 2 H), 2,51-2,44 (m, 1 H), 2,32 (s, 1 H), 2,23 (d, J = 10,9 Hz, 2 H), 2,14 (s, 3 H), 1,90-1,79 (m, 2 H), 1,72-1,58 (m, 2 H). LCMS (Método 2): [MH⁺] = 744 a 3,13 min.
5-[[[1-(hidroximetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-	Ejemplo 30 (Diastereoisómero 2)	¹H RMN (400 MHz, CD₃CN): δ 8,20 (s, 2 H), 7,68 (d, J = 4,7 Hz,

carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo] 		1 H), 7,52-7,48 (m, 2 H), 7,43-7,38 (m, 2 H), 7,37-7,33 (m, 1 H), 7,08-7,02 (m, 2 H), 6,97-6,93 (m, 2 H), 6,19 (dd, J = 5,7, 9,3 Hz, 1 H), 4,92-4,85 (m, 1 H), 4,21-4,14 (m, 1 H), 3,97-3,93 (m, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,80-3,73 (m, 1 H), 3,72-3,65 (m, 1 H), 3,36 (dd, J = 5,2, 14,5 Hz, 1 H), 3,24-3,03 (m, 2 H), 2,73 (d, J = 145,3 Hz, 1 H), 2,51-2,40 (m, 1 H), 2,35 (d, J = 42,4 Hz, 1 H), 2,18-2,05 (m, 4 H), 1,90-1,79 (m, 2 H), 1,70-1,58 (m, 2 H). LCMS (Método 2): [MH⁺] = 744 a 3,12 min.
--	--	--

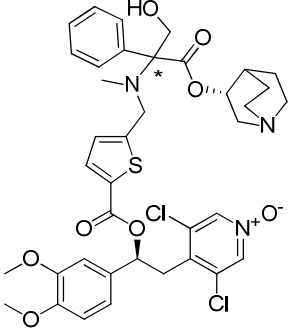
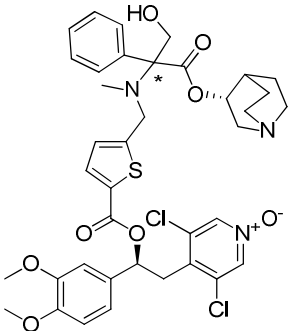
(continúa)

5-[[[1-(hidroximetil)-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo] 	Ejemplo 31 (Diastereoisómero 1)	¹H RMN (400 MHz, CD₃CN): δ 8,21 (s, 2 H), 7,68 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 7,55-7,51 (m, 2 H), 7,45-7,40 (m, 2 H), 7,39-7,33 (m, 1 H), 7,09-7,03 (m, 2 H), 6,98-6,94 (m, 2 H), 6,18 (dd, J = 4,4, 9,7 Hz, 1 H), 4,86-4,82 (m, 1 H), 4,23 (d, J = 10,9 Hz, 1 H), 3,99-3,77 (m, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,69 (dd, J = 9,6, 14,1 Hz, 1 H), 3,36 (dd, J = 4,5, 14,1 Hz, 1 H), 3,19-3,08 (m, 2 H), 2,75-2,44 (m, 5 H), 2,01-1,89 (m, 1 H), 1,70-1,62 (m, 2 H),
---	--	--

		1,58-1,49 (m, 1 H), 1,37-1,27 (m, 1 H). NH no observado. LCMS (Método 3): [MH ⁺] = 756 a 2,74 min.
5-[[[1-(hidroximetil)-2-oxo-1-fenil-2-[(3<i>R</i>)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1<i>S</i>)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo] 	Ejemplo 32 (Diastereoisómero 2)	¹H RMN (400 MHz, CD₃CN): δ 8,20 (s, 2 H), 7,68 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 7,54-7,51 (m, 2 H), 7,43-7,39 (m, 2 H), 7,37-7,32 (m, 1 H), 7,08-7,03 (m, 2 H), 6,98-6,92 (m, 2 H), 6,18 (dd, J = 4,5, 9,9 Hz, 1 H), 4,88-4,83 (m, 1 H), 4,25 (d, J = 10,9 Hz, 1 H), 3,99-3,91 (m, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,79-3,73 (m, 1 H), 3,69 (dd, J = 9,7, 13,9 Hz, 1 H), 3,35 (dd, J = 4,5, 14,1 Hz, 1 H), 3,20-3,12 (m, 2 H), 2,75-2,61 (m, 5 H), 1,93-1,85 (m, 1 H), 1,68-1,45 (m, 3 H), 1,31-1,23 (m, 1 H). NH no observado. LCMS (Método 3): [MH⁺] = 756 a 2,74 min.

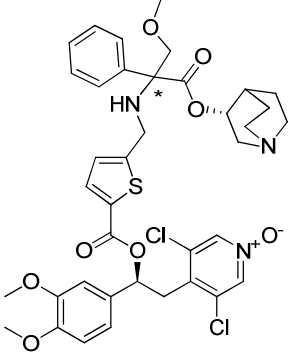
(continúa)

5-[[[1-(hidroximetil)-2-oxo-1-fenil-2-[(3<i>R</i>)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]-metil-amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1<i>S</i>)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]	Ejemplo 33 (Diastereoisómero 1)	¹H RMN (400 MHz, CD₃CN): δ 8,21 (s, 2 H), 7,68 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 7,62-7,58 (m, 2 H), 7,44-7,39 (m, 2 H), 7,37-7,33 (m, 1 H), 7,10-7,04 (m, 2 H), 6,98-6,95 (m, 2 H), 6,19 (dd, J = 4,4, 9,7 Hz, 1 H), 4,96-4,92 (m, 1 H), 4,27-4,17 (m, 2 H), 4,07-3,93 (m, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H),
--	--	--

		3,70 (dd, J = 9,9, 14,1 Hz, 1 H), 3,36 (dd, J = 4,5, 14,1 Hz, 1 H), 3,22 (dd, J = 8,2, 14,8 Hz, 1 H), 2,99 (br s, 1 H), 2,77-2,60 (m, 5 H), 2,37 (s, 3 H), 2,03-1,99 (m, 1 H), 1,81-1,53 (m, 3 H), 1,42-1,33 (m, 1 H). LCMS (Método 3): [MH⁺] = 770 a 2,81 min.
5-[[[1-(hidroximetil)-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]-metil-amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo] 	Ejemplo 34 (Diasteroisómero 2)	¹H RMN (400 MHz, CD₃CN): δ 8,21 (s, 2 H), 7,69 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 7,63-7,59 (m, 2 H), 7,44-7,40 (m, 2 H), 7,37-7,33 (m, 1 H), 7,10-7,04 (m, 2 H), 6,99-6,95 (m, 2 H), 6,19 (dd, J = 4,5, 9,6 Hz, 1 H), 4,98-4,93 (m, 1 H), 4,26 (d, J = 12,2 Hz, 1 H), 4,18 (d, J = 11,6 Hz, 1 H), 4,08-3,97 (m, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,70 (dd, J = 9,9, 14,1 Hz, 1 H), 3,37 (dd, J = 4,5, 14,1 Hz, 1 H), 3,24-3,16 (m, 1 H), 3,05 (br s, 1 H), 2,79-2,61 (m, 5 H), 1,99-1,91 (m, 1 H), 2,38 (s, 3 H), 1,75-1,53 (m, 3 H), 1,40-1,30 (m, 1 H). LCMS (Método 3): [MH⁺] = 770 a 2,81 min.

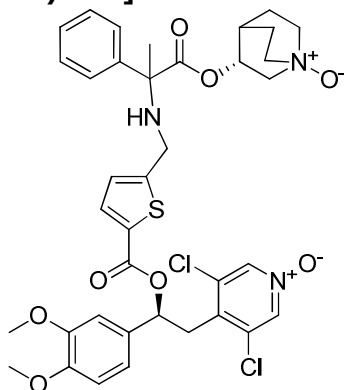
(continúa)

5-[[[1-(metoximetil)-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]	Ejemplo 35 (Diasteroisómero 2)	¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8,57 (s, 2 H), 7,66 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 7,53-7,49 (m, 2 H), 7,43-7,37 (m, 2 H), 7,33 (dd, J = 7,1, 7,1 Hz, 1
---	---	--

	H), 7,04 (s, 1 H), 7,01 (s, 2 H), 6,97 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 6,16 (dd, J = 4,3, 9,6 Hz, 1 H), 4,84-4,80 (m, 1 H), 4,01-3,84 (m, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 3,76-3,57 (m, 3 H), 3,35-3,33 (m, 4 H), 3,20-3,13 (m, 1 H), 2,76-2,63 (m, 4 H), 1,94-1,86 (m, 1 H), 1,65-1,57 (m, 1 H), 1,53-1,48 (m, 2 H), 1,31-1,23 (m, 2 H). LCMS [(Método 72)]: [MH⁺] = 770 a 3,52 min.
---	---

Ejemplo 16

5-[[[1-metil-2-[(3R)-1-oxidoquinuclidin-1-ilo-3-il]oxi-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo]



El compuesto del título se obtuvo como un subproducto durante la purificación por SFC del Ejemplo 7 y el Ejemplo 8.

¹H RMN (400 MHz, CD₃CN): δ 8,20 (s, 2 H), 7,68 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 7,58-7,53 (m, 2 H), 7,44-7,39 (m, 2 H), 7,37-7,30 (m, 1 H), 7,07 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,03 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1 H), 6,97-6,92 (m, 2 H), 6,18 (dd, J = 9,6, 4,5 Hz, 1 H), 5,15-5,09 (m, 1 H), 3,88 (d, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 3,67

(dd, $J = 14,3$, 10 Hz, 1 H), 3,69-3,61 (m, 1 H), 3,34 (dd, $J = 14,1$, 4,6 Hz, 1 H), 3,26-2,92 (m, 6 H), 2,14-2,09 (m, 1 H), 2,04-1,98 (m, 1 H), 1,89-1,84 (m, 1 H), 1,83-1,80 (m, 1 H), 1,80-1,75 (m, 1 H), 1,73 (s, 3 H). LCMS (Método 2): $[MH^+] = 756$ a 2,80 min.

ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA DE LOS COMPUESTOS DE LA PRESENTE INVENCION

Determinación in vitro de la actividad inhibidora de PDE4.

La determinación in vitro de la actividad inhibidora de PDE4 para los compuestos de la presente invención se puede realizar de acuerdo con uno de los protocolos que se describen a continuación.

Ensayo de PDE4B2 HTRE :

La actividad de PDE4B2 se detecta usando el ensayo de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia con resolución temporal (TR-FRET) homogénea de Perkin Elmer. Este ensayo se basa en la competencia entre el trazador de AMPc marcado con quelato de europio (Eu) y una muestra de AMPc para sitios de unión sobre anticuerpos monoclonales (mAb) específicos de AMPc marcados con ULight™. El ensayo se lleva a cabo en placas de polipropileno de 384 pocillos en un volumen de 10 μ l. Se incubaba PDE4B2 recombinante humano (80 pM) durante 2 h con AMPc 3 nM en solución amortiguadora que contenía 1 $\times$ HBSS, 5 mM de HEPES, 3 mM de $MgCl_2$, 0,1% de BSA, pH 7,4 con o sin compuestos de prueba. Las reacciones enzimáticas se detienen en forma eficaz por la adición de 500 μ M de IBMX presente en la solución amortiguadora combinada de detención/detección que contiene al trazador de AMPc marcado con quelato de europio (Eu) y anticuerpos monoclonales

(mAb) específicos de AMPc marcados con el colorante ULight™. Las muestras se incuban adicionalmente durante 1 h antes de leer las placas a $\lambda = 340$ nm y $\lambda_{em} = 665$ nm y 615 nm con un lector EnVision. Los valores de IC₅₀ se determinan a partir de curvas de competición usando un programa para ajuste no lineal de curvas.

Protocolo de ensayo de PDE4 libre de células

La actividad de la PDE4 se determinó lisados de sobrenadantes de células de la línea U937 humana monocítica. Las células se cultivaron, cosecharon y la fracción del sobrenadante se preparó esencialmente según se describe en Torphy TJ et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1992; 263:1195-1205.

Las células U937 se cultivaron a 37°C, 5% de CO₂ en RPMI 1640 con medio GlutaMAX-I suplementado con 10% de suero fetal bovino y 100 μ g/ml de Pen-strep (Gibco).

Las células se cosecharon y lavaron dos veces por centrifugación (150 x g, 8 min) en PBS frío. Las células lavadas se resuspendieron en solución amortiguadora de pH de Krebs-Ringer-Henseleit fría en una concentración final 20×10^6 células /ml y se sonicaron. Luego de una centrifugación a 15000 x g durante 20 min, los sobrenadantes se combinaron, se dividieron en alícuotas y se almacenaron a -80°C.

La actividad de la PDE4 se determinó en células sobrenadantes por ensayo de desaparición del AMPc de las mezclas de incubación.

La concentración de los compuestos de prueba varió dentro del rango entre 10^{-6} M y 10^{-8} M. Las reacciones se detuvieron por desactivación térmica de la enzima (2,5 minutos a 100°C) y se determinó el contenido

residual de AMPc usando el 'Ensayo LANCE AMPc' de PerkinElmer siguiendo las instrucciones del proveedor.

Los resultados, expresados como media $\pm$ desviación estándar de la concentración molar del compuesto de ensayo para producir una inhibición del 50% de la desaparición del AMPc (IC₅₀).

El porcentaje de inhibición de la actividad de PDE4 se calculó, suponiendo la desaparición del AMPc en ausencia de inhibidores como el 100% y la desaparición del AMPc en la muestra desactivada por calor como el 0%.

Los compuestos representativos de la presente invención, cuando se ensayaron en uno de los protocolos informados precedentemente, mostraron un IC₅₀ inferior a 100 nM

Determinación in vitro del antagonismo M3

La determinación in vitro del antagonismo de M3 para los compuestos de la presente invención se puede realizar de acuerdo con uno de los protocolos que se describen a continuación.

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 μ M) para la determinación de la unión no específica. El ensayo se llevó a cabo en placas de polipropileno de 96 pocillos en un volumen de 250 μ l. 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 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.

Ensayo de unión de M3 :

Se cultivaron células del clon CHO-K1 que expresan el receptor humano M3 (Swissprot , P20309) en solución salina amortiguada con fosfato libre de Ca⁺⁺/Mg⁺⁺ y se colectaron mediante centrifugación a 1500 rpm durante 3 minutos. Se resuspendieron los pelets en solución amortiguadora A enfriada en hielo (Tris-HCl 15 mM pH 7,4, MgCl₂ 2 mM, EDTA 0,3 mM, EGTA 1 mM) y se homogeneizaron con un Polytron PBI (configurado en 5 durante 15 s). Se colectó la fracción de membrana cruda mediante dos pasos de centrifugación consecutivos a 40000 g durante 20 minutos a 4°C, separados por un paso de lavado en solución amortiguadora A. Finalmente se resuspendieron los pelets obtenidos en solución amortiguadora B (Tris-HCl 75 mM pH 7,4, MgCl₂ 12,5 mM, EDTA 0,3 mM, EGTA 1 mM, sacarosa 250 mM), y se almacenaron en alícuotas a -80 °C.

El día del experimento, se resuspendieron las membranas

congeladas en solución amortiguadora C (Tris-HCl 50 mM pH 7,4, MgCl₂ 2,5 mM, EDTA 1 mM). Se usó el radioligando muscarínico no selectivo [3H]-N-metil escopolamina (Mol. Pharmacol. 45:899-907) para marcar los sitios de unión de M₃. Los experimentos de unión se llevaron a cabo por duplicado (curvas con diez puntos de concentración) en placas de 96 pocillos a concentraciones de radioligando de entre 0,1 y 0,3 nM. La unión no específica se determinó en la presencia de N-metil escopolamina fría 10 μ M. Las muestras (volumen final 0.75 ml) se incubaron a temperatura ambiente durante 90 min. La reacción se terminó por filtración rápida mediante placas de GF/B Unifilter y dos lavados (0,75 mL) con solución amortiguadora fría C usando un Packard Filtermate Harvester. Se midió la radiactividad sobre los filtros mediante un contador de centelleo para microplacas TriCarb 2500 (PerkinElmer).

Los compuestos representativos de la presente invención, cuando se ensayaron en uno de los protocolos informados precedentemente, mostraron un IC₅₀ inferior a 100 nM

Los compuestos representativos de la presente invención presentaron un IC₅₀ inferior a 100 nM tanto en los ensayos de PDE4 en células libres y de unión a M₃.