

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 812**

51 Int. Cl.:

C07D 453/02 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.05.2011 E 11724157 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2015 EP 2585457**

54 Título: **Derivados aminoéster de alcaloides y composición medicinal de estos**

30 Prioridad:

22.06.2010 EP 10166898

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

16.09.2015

73 Titular/es:

**CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)
Via Palermo, 26/A
43100 Parma, IT**

72 Inventor/es:

**AMARI, GABRIELE;
RICCABONI, MAURO y
CALIGIURI, ANTONIO**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 545 812 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados aminoéster de alcaloides y composición medicinal de estos

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a derivados aminoéster de alcaloides que actúan como antagonistas del receptor muscarínico, procesos para su preparación, composiciones que los comprende y usos terapéuticos de estos.

10 Antecedentes de la invención

15 Las sales de amonio cuaternario que actúan como fármacos antagonistas del receptor muscarínico (M) actualmente se utilizan en terapia para inducir broncodilatación para el tratamiento de trastornos respiratorios. Los ejemplos de antagonistas del receptor M bien conocidos son por ejemplo representados por el bromuro de ipratropio y bromuro de tiotropio.

20 Se han desarrollado varias clases de productos químicos que actúan como fármacos selectivos de los antagonistas de los receptores M3 para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias inflamatorias u obstructivas tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

Derivados de carbamato de quinuclidina y su uso como antagonistas de M3 se describen, por ejemplo en WO 02/051841, WO 03/053966y WO 2008/012290.

25 Dichos antagonistas del receptor M y M3 son administrados actualmente a través de inhalación para suministrar el fármaco directamente en el sitio de acción, y por lo tanto limitar la exposición sistémica y cualquier efecto secundario indeseable debido a la absorción sistémica.

30 Por ello, es altamente deseable proporcionar antagonistas de los receptores M3 capaces de actuar a nivel local, mientras tienen una alta potencia y larga duración de acción. Dichos fármacos, una vez adsorbidos, se degradan para inactivar los compuestos que están privados de los efectos secundarios sistémicos típicos de los antagonistas muscarínicos.

35 >La solicitud copendiente WO 2010/072338, describe compuestos de azonia-biciclo[2.2.2]octano que actúan como antagonistas del receptor muscarínico, que poseen además las características terapéuticamente deseables anteriores.

Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que la presencia de un grupo heteroarilo en los derivados de azonia-biciclo[2.2.2]octano anteriores, según los detalles más abajo, mejoran adicionalmente la duración de la acción de estos compuestos.

40 Los compuestos de la presente invención por lo tanto se comportan como fármacos suaves, ya que son capaces de producir un efecto broncodilatador más persistentes en los pulmones pero se transforman en metabolitos inactivos más consistente y rápidamente después de pasar al plasma humano.

Este comportamiento da grandes ventajas en términos de seguridad.

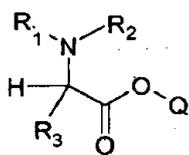
45 Resumen de la invención

50 La presente invención por lo tanto se refiere a derivados aminoéster de alcaloides de la fórmula general (I) que actúan como antagonistas del receptor muscarínico, procesos para su preparación, composiciones que los comprenden, usos terapéuticos y combinaciones con otros ingredientes farmacéuticamente activos entre los que están, por ejemplo, los usados actualmente en el tratamiento de trastornos respiratorios, por ejemplo antagonistas-beta2, corticosteroides, inhibidores de la P38 MAP quinasa, IKK2, inhibidores de HNE, inhibidor de PDE4, moduladores de leucotrienos, NSAIDs y reguladores de moco.

55 Descripción detallada de la invención

En particular, la invención se dirige a derivados aminoéster de alcaloides de la fórmula general (I)

60



(I)

en donde:

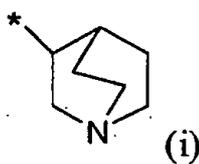
R₁ se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, aril(C₁-C₆)alquilo y heteroaril(C₁-C₆)alquilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, OH, oxo, SH, NH₂, NO₂, CN, CON(R₅)₂, NHCOR₅, COR₅, CO₂R₅, (C₁-C₆)alquilsulfanilo, (C₁-C₆)alquilsulfinilo, (C₁-C₆)alquilsulfonilo, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)haloalquilo, (C₁-C₆)alcoxi y (C₁-C₆)haloalcoxi;

R₂ es H o se selecciona del grupo que consiste en (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo y aril(C₁-C₆)alquilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, OH, oxo, SH, NH₂, NO₂, CN, CON(R₅)₂, NHCOR₅, COR₅, CO₂R₅, (C₁-C₆)alquilsulfanilo, (C₁-C₆)alquilsulfinilo, (C₁-C₆)alquilsulfonilo, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)haloalquilo, (C₁-C₆)alcoxi y (C₁-C₆)haloalcoxi;

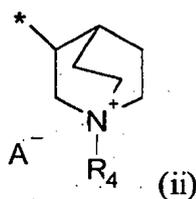
R₃ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo y benzotiofenilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, OH, oxo, SH, NH₂, NO₂, CN, CON(R₅)₂, COR₅, CO₂R₅, (C₁-C₆)alquilsulfanilo, (C₁-C₆)alquilsulfinilo, (C₁-C₆)alquilsulfonilo, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)haloalquilo, (C₁-C₆)alcoxi y (C₁-C₆)haloalcoxi y aril(C₁-C₆)alcoxi;

R₅ se selecciona, independientemente en cada aparición, del grupo que consiste en H, (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alqueno, (C₃-C₈)cicloalquilo, heteroarilo y arilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, OH, oxo, SH, NH₂, NO₂, CN, CONH₂, COOH, (C₁-C₆)alcoxicarbonilo, (C₁-C₆)alquilsulfanilo, (C₁-C₆)alquilsulfinilo, (C₁-C₆)alquilsulfonilo, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)haloalquilo, (C₁-C₆)alcoxi y (C₁-C₆)haloalcoxi;

Q representa un grupo de la fórmula (i) o (ii)

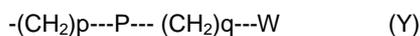


(i)



(ii)

en donde **R₄** es un grupo de la fórmula (Y)



en donde

p es 0 o un entero de 1 a 4;

q es 0 o un entero de 1 a 4;

P está ausente o se selecciona del grupo que consiste en O, S, SO, SO₂, CO, NR₅, CH=CH, N(R₅)SO₂, N(R₅)COO, N(R₅)C(O), SO₂N(R₅), CO(O)N(R₅) y C(O)N(R₅);

W se selecciona del grupo que consiste en H, (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alqueno, (C₃-C₈)cicloalquilo, arilo y heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, OH, oxo; SH, NH₂, NO₂, CN, CON(R₅)₂, NHCOR₅, COR₅, CO₂R₅, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alquilsulfanilo, (C₁-C₆)alquilsulfinilo, (C₁-C₆)alquilsulfonilo, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)haloalquilo, (C₁-C₆)alcoxi y (C₁-C₆)haloalcoxi;

A⁻ es un anión fisiológicamente aceptable;

y las sales farmacéuticamente aceptables de estos;

en donde al menos uno entre R_1 y R_3 es un grupo heteroarilo y, cuando Q es un grupo de fórmula (i) y R_3 es fenilo, R_1 es distinto de 2-(metoxicarbonil) tiofen-3-ilo.

5 En la presente descripción, salvo disposición en contrario, el término "halógeno" incluye átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

10 La expresión "(C₁-C₆)alquilo" se refiere a grupos alquilo de cadena recta o ramificada en donde el número de átomos de carbono es de 1 a 6. Los ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares.

15 La expresión derivada "(C₁-C₆)alcoxi" debe interpretarse de manera análoga como una referencia a los grupos alquilo-oxi anteriores (por ejemplo alcoxi). Los ejemplos de dichos grupos puede comprender por lo tanto metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, isobutoxilo, sec-butoxilo, terc-butoxilo, pentoxilo, hexoxilo y similares.

20 De la misma manera, la expresión "(C₁-C₆)alcoxycarbonilo" debe interpretarse como una referencia a los grupos (C₁-C₆)alcoxi anteriores que portan adicionalmente un grupo carbonilo entre los cuales está, por ejemplo, acetoxi (por ejemplo, acetiloxycarbonilo), terc-butoxycarbonilo, y similares.

25 Las expresiones derivadas "(C₁-C₆)haloalquilo" y "(C₁-C₆)haloalcoxi", se refieren por lo tanto a los grupos "(C₁-C₆)alquilo" y "(C₁-C₆)alcoxi" anteriores en donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por uno o más átomos de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes.

30 Los ejemplos de dichos grupos (C₁-C₆)haloalquilo y (C₁-C₆)haloalcoxi pueden incluir por lo tanto grupos alquilo y alcoxi halogenados, poli-halogenados y completamente halogenados en donde todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de halógeno. Entre estos están, como un ejemplo, los grupos trifluorometilo o trifluorometoxilo.

35 Igualmente, las expresiones derivadas "(C₁-C₆)alquilosulfanilo", "(C₁-C₆)alquilosulfinilo" o "(C₁-C₆)alquilosulfonilo" se refieren, respectivamente, a grupos alquilS-, alquilo-SO- o alquilo-SO₂-.

40 La expresión "(C₃-C₈)cicloalquilo", se refiere a grupos de hidrocarburo no aromáticos cíclicos con 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares.

45 La expresión "arilo" se refiere a sistemas anulares mono-, bi- o tricíclicos que tienen 6 a 20 átomos del anillo, preferentemente 6 a 15 y en donde al menos un anillo es aromático.

50 La expresión "heteroarilo" se refiere a sistemas anulares mono-, bi- o tricíclicos que tienen 5 a 20 átomos del anillo, preferentemente 5 a 15, en el cual al menos un anillo es aromático y en el cual al menos un átomo del anillo es un heteroátomo o grupo heteroaromático (por ejemplo N, NH, S o O).

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

60 Los ejemplos de sistemas arilo o heteroarilo bicíclicos adecuados incluyen radicales naftaleno, bifenileno, purina, pteridina, benzotriazol, quinoleína, isoquinoleína, indol, isoindol, benzotiofeno, dihidrobenzo dioxina, dihidrobenzo dioxepina, benzo oxazina y similares.

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

50 Las expresiones "aril(C₁-C₆)alquilo", "heteroaril(C₁-C₆)alquilo", se refieren a los grupos (C₁-C₆)alquilo sustituidos adicionalmente por anillos arilo o heteroarilo, respectivamente.

La expresión "aril(C₁-C₆)alcoxi" se refiere a (C₁-C₆)alcoxi sustituido adicionalmente por arilo.

55 La expresión "(C₂-C₆)alqueno" se refiere a cadenas de carbono rectas o ramificadas con uno o más enlaces dobles. Los ejemplos de dichos grupos puede comprender por lo tanto etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo y similares.

60 En lo que concierne a R_5 , es claro para la persona experta que, en cualquier posible aparición, puede representar H o un grupo entre los anteriormente reportados.

De ahí que, a modo de ejemplo, en caso que R_1 es un grupo arilo sustituido adicionalmente por un grupo CON(R₅)₂, este último incluye además CONH₂, CONHR₅ y CON(R₅)(R₅), en donde R₅ es como se expone anteriormente.

Ventajosamente, los aniones fisiológicamente aceptables A^- incluyen aquellos seleccionados de cloruro, bromuro, yoduro, trifluoroacetato, formato, sulfato, fosfato, metanosulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato, y p-toluenosulfonato, preferentemente cloruro, bromuro y trifluoroacetato.

5

Además de la presencia del anión A^- , siempre que otros grupos amino básicos están presentes dentro de los compuestos de la fórmula (I), pueden estar presentes aniones aceptables fisiológicos adicionales, entre los anteriormente indicados. Igualmente, en presencia de grupos ácidos como los grupos COOH, pueden estar presentes sales de cationes fisiológicos correspondientes también, por ejemplo, incluyendo iones de metal alcalino o alcalino-térreo.

10

Un primer grupo de compuestos de la fórmula general (I) es aquel en donde R_1 se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo y aril(C_1-C_6)alquilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, COR_5 , CO_2R_5 , $CON(R_5)_2$, (C_1-C_6)alquilo y (C_1-C_6)alcoxi; R_2 es H o (C_1-C_6)alquilo; Q es un grupo de la fórmula (i); y R_3 y R_5 tienen los significados anteriormente reportados.

15

Con mayor preferencia, dentro de esta clase, están los compuestos de la fórmula general (I), en donde R_1 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, bencilo y tiofenilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, COR_5 , CO_2R_5 , $CON(R_5)_2$, (C_1-C_6)alquilo y (C_1-C_6)alcoxi, en donde R_5 es H o (C_1-C_6)alquilo; Q es un grupo de la fórmula (i); R_2 es H o metilo; y R_3 tiene los significados anteriormente reportados.

20

Un segundo grupo de compuestos de la fórmula general (I) es aquel en donde R_1 se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo y aril(C_1-C_6)alquilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, COR_5 , CO_2R_5 , $CON(R_5)_2$, (C_1-C_6)alquilo y (C_1-C_6)alcoxi; R_2 es H o (C_1-C_6)alquilo; Q es un grupo de la fórmula (ii); y R_3 , R_4 , R_5 y A^- tienen los significados anteriormente reportados.

25

Con mayor preferencia, dentro de esta clase, están los compuestos de la fórmula general (I), en donde R_1 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, bencilo y tiofenilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, COR_5 , CO_2R_5 , $CON(R_5)_2$, (C_1-C_6)alquilo y (C_1-C_6)alcoxi, en donde R_5 es H o (C_1-C_6)alquilo; Q es un grupo de la fórmula (ii); R_2 es H o metilo; y R_3 , R_4 y A^- tienen los significados anteriormente reportados.

30

Otro grupo preferido de los compuestos de la fórmula general (I) es aquel en donde R_3 se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, (C_1-C_6)alcoxi, OH y (C_1-C_6)arilalcoxi; Q es un grupo de la fórmula (i); R_2 es H o (C_1-C_6)alquilo; y R_1 , R_4 , R_5 y A^- tienen los significados anteriormente reportados.

35

Un grupo aún con mayor preferencia de los compuestos de la fórmula general (I), dentro de esta clase, es aquel en donde R_3 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo, tiofenilo y benzotiofenilo, opcionalmente sustituido como se indicó anteriormente; Q es un grupo de la fórmula (i); y R_2 es H o metilo y R_5 tiene los significados anteriormente reportados.

40

Otro grupo preferido de los compuestos de la fórmula general (I) es aquel en donde R_3 se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, (C_1-C_6)alcoxi, OH y (C_1-C_6)arilalcoxi; Q es un grupo de la fórmula (ii); R_2 es H o (C_1-C_6)alquilo; y R_1 , R_4 , R_5 y A^- tienen los significados anteriormente reportados.

45

Un grupo con aún mayor preferencia de los compuestos de la fórmula general (I), dentro de esta clase, es aquel en donde R_3 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo, tienilo y benzotiofenilo, opcionalmente sustituido como se indicó anteriormente; Q es un grupo de la fórmula (ii); R_2 es H o metilo y R_1 , R_4 y A^- tienen los significados anteriormente reportados.

50

Otro grupo preferido de los compuestos de la fórmula general (I) es aquel en donde Q es un grupo de la fórmula (ii); R_4 es un grupo de la fórmula (Y) en donde p es 0, 1, 2 o 3, q es 0, P está ausente o se selecciona del grupo que consiste en O, CO y C(O)N(R_5) y W se selecciona del grupo que consiste en arilo, (C_2-C_6)alqueno y heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes como se indicó anteriormente; y R_1 , R_2 , R_3 , R_5 y A^- tienen los significados anteriormente reportados.

55

Con mayor preferencia, dentro de esta clase, están los compuestos de la fórmula general (I), en donde Q es un grupo de la fórmula (ii); p es 1, q es 0, P es CO y W se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo, tiofenilo, isoxazolilo y tiazolilo, opcionalmente sustituido como se describió anteriormente; y R_1 , R_2 , R_3 , R_5 y A^- tienen los significados anteriormente reportados.

60

Aún con mayor preferencia dentro de esta clase están los compuestos de la fórmula general (I), en donde **Q** es un grupo de la fórmula (ii); **p** es 3, **q** es 0, **P** es **O** y **W** es fenilo opcionalmente sustituido como se describió anteriormente; y **R₁**, **R₂**, **R₃**, **R₅** y **A⁻** tienen los significados anteriormente reportados.

5

Aún con mayor preferencia dentro de esta clase están los compuestos de la fórmula general (I), en donde **Q** es un grupo de la fórmula (ii); **p** es 2, **q** es 0, **P** está ausente y **W** es fenilo opcionalmente sustituido como se describió anteriormente; y **R₁**, **R₂**, **R₃**, **R₅** y **A⁻** tienen los significados anteriormente reportados.

10

Aún con mayor preferencia dentro de esta clase están los compuestos de la fórmula general (I), en donde **Q** es un grupo de la fórmula (ii); **p** es 1, **q** es 0, **P** es -CON(H)- y **W** es piridilo opcionalmente sustituido como se describió anteriormente; y **R₁**, **R₂**, **R₃**, **R₅** y **A⁻** tienen los significados anteriormente reportados.

15

Con mayor preferencia dentro de esta clase están los compuestos de la fórmula general (I), en donde **Q** es un grupo de la fórmula (ii); **p** y **q** son 0, **P** está ausente y **W** es metilo; y **R₁**, **R₂**, **R₃**, **R₅** y **A⁻** tienen los significados anteriormente reportados.

De acuerdo con modalidades específicas, la presente invención proporciona, como un ejemplo, los compuestos reportados más abajo:

20

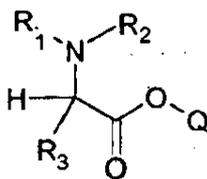
Compuesto	Nombre Químico
C2	(R)-quinuclidin-3-il2-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(fenilamino)acetato
C3	(3R)-3-(2-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(fenilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano trifluoroacetato
C5	(R)-(1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-il) éster del ácido (2-acetil-tioen-3-ilamino)-fenilacético
C6	(3R)-3-(2-(2-acetiltioen-3-ilamino)-2-fenilacetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano trifluoroacetato
C8	(R)-quinuclidin-3-il2-(2-carbamoyltioen-3-ilamino)-2-fenilacetato
C9	(3R)-3-(2-(2-carbamoyltioen-3-ilamino)-2-fenilacetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano 2,2,2-trifluoroacetato
C11	3-(2-oxo-1-fenil-2-((R)-quinuclidin-3-iloxi)etilamino)tiofeno-2-carboxilato
C12	(3R)-3-(2-(2-(metoxicarbonil)tioen-3-ilamino)-2-fenilacetoxi)-1-(2-oxo-2-(tiazol-2-il)etil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano trifluoroacetato
C13	(3R)-1-(2-(4-hidroxifenil)-2-oxoetil)-3-(2-(2-(metoxicarbonil)tioen-3-ilamino)-2-fenilacetoxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro
C14	(3R)-3-(2-(2-(metoxicarbonil)tioen-3-ilamino)-2-fenilacetoxi)-1-(2-oxo-2-(tioen-3-il)etil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro
C15	(3R)-3-(2-(2-(metoxicarbonil)tioen-3-ilamino)-2-fenilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro
C16	(3R)-3-(2-(2-(metoxicarbonil)tioen-3-ilamino)-2-fenilacetoxi)-1-(2-oxo-2-(piridin-2-il)etil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano 2,2,2-trifluoroacetato 2,2,2-trifluoroacetato anión
C17	(3R)-1-(4-fluorofenil)-3-(2-(2-(metoxicarbonil)tioen-3-ilamino)-2-fenilacetoxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano 2,2,2-trifluoroacetato
C19	(R)-quinuclidin-3-il2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(fenilamino)acetato
C20	(3R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(fenilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-(tioen-2-il)etil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro
C21	(3R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(fenilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano trifluoroacetato

60

5	C22	(R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(fenilamino)acetoxi)-1-(2-(4-hidroxifenil)-2-oxoetil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano bromuro
	C23	(R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(fenilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-(piridin-2-ilamino)etil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano cloruro
10	C24	(R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(fenilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-(tioen-3-il)etil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano bromuro
	C25	(R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(fenilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-(tiazol-2-il)etil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano bromuro
15	C27	(R)-quinuclidin-3-il2-(benzo[b]tiofen-7-il)-2-(fenilamino)acetato
	C28	(3R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-7-il)-2-(fenilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano cloruro
20	C29	(3R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-7-il)-2-(fenilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-(tioen-2-il)etil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano cloruro
	C31	(R)-quinuclidin-3-il2-(benzo[b]tiofen-2-il)-2-(fenilamino)acetato
	C32	(3R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-2-il)-2-(fenilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano 2,2,2-trifluoroacetato
25	C33	(3R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-2-il)-2-(fenilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-(tiazol-2-il)etil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano 2,2,2-trifluoroacetato
	C35	(R)-quinuclidin-3-il2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(metil(fenil)amino)acetato
30	C36	(3R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(metil(fenil)amino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feni-1-etil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano cloruro
	C38	(R)-quinuclidin-3-il2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(bencilamino)acetato
35	C39	(3R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(bencilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano 2,2,2-trifluoroacetato 2,2,2-trifluoroacetato anión
	C41	(R)-quinuclidin-3-il2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(3-fluorofenilamino)acetato
	C42	(3R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(3-fluorofenilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano 2,2,2-trifluoroacetato
40	C44	(R)-quinuclidin-3-il2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(2-etilfenilamino)acetato
	C45	(3R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(2-etilfenilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano bromuro
45	C47	Preparación de (R)-quinuclidin-3-il2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(3-metoxifenilamino)acetato
	C48	(3R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(3-metoxifenilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano 2,2,2-trifluoroacetato
50	C50	3-(1-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-oxo-2-((R)-quinuclidin-3-iloxi)etilamino)benzoato
	C51	(3R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(3-(etoxiearbonil)fenilamino)-acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano 2,2,2-trifluoroacetato
	C53	(R)-quinuclidin-3-il2-(6-(benciloxi)piridin-3-il)-2-(fenilamino)-acetato
55	C54	(R)-3-(2-(6-(benciloxi)piridin-3-il)-2-(fenilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano 2,2,2-trifluoroacetato
	C55	(3R)-3-(2-(6-hidroxipiridin-3-il)-2-(fenilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano 2,2,2-trifluoroacetato
60	C57	(R)-quinuclidin-3-il2-(4-metoxifenilamino)-2-(tioen-3-il)acetato
	C58	(3R)-3-(2-(4-metoxifenilamino)-2-(tioen-3-il)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano 2,2,2-trifluoroacetato

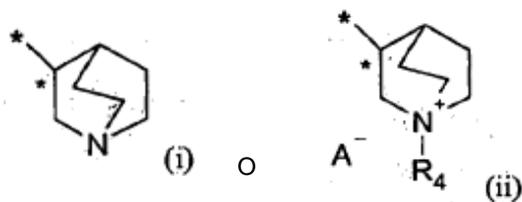
5	C60	(R)-metil 3-(1-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2-(quinuclidin-3-iloxi)etilamino)tiofeno-2-carboxilato
	C61	(R)-3-(2-(2-(metoxicarbonil)tioen-3-ilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabicclo[2.2.2]octano 2,2,2-trifluoroacetato
10	C62	(R)-3-(2-(2-(metoxicarbonil)tioen-3-ilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetoxi)-1-(2-oxo-2-(tiazol-2-il)etil)-1-azoniabicclo[2.2.2]octano 2,2,2-trifluoroacetato
	C63	(3R)-3-(2-(2-(metoxicarbonil)tioen-3-ilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetoxi)-1-(2-oxo-2-(tioen-2-il)etil)-1-azoniabicclo[2.2.2]octano 2,2,2-trifluoroacetato
	C65	etil 3-(1-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2-((R)-quinuclidin-3-iloxi)etilamino)benzoato
15	C66	(3R)-3-(2-(3-(etoxicarbonil)fenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabicclo[2.2.2]octano cloruro
	C67	(3R)-3-(2-(3-(etoxicarbonil)fenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetoxi)-1-(2-oxo-2-(tioen-2-il)etil)-1-azoniabicclo[2.2.2]octano cloruro
20	C68	(3R)-3-(2-(3-(etoxicarbonil)fenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetoxi)-1-(2-(4-hidroxifenil)-2-oxoetil)-1-azoniabicclo[2.2.2]octano bromuro
	C69	(3R)-3-(2-(3-(etoxicarbonil)fenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetoxi)-1-(2-oxo-2-(tiazol-2-il)etil)-1-azoniabicclo[2.2.2]octano bromuro
25	C70	(3R)-3-(2-(3-(etoxicarbonil)fenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetoxi)-1-(2-(isoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil)-1-azoniabicclo[2.2.2]octano cloruro
	C71	(3R)-3-(2-(3-(etoxicarbonil)fenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetoxi)-1-metil-1-azoniabicclo[2.2.2]octano yoduro
30	C72	(3R)-3-(2-(3-(etoxicarbonil)fenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetoxi)-1-(3-metilbut-2-enil)-1-azoniabicclo[2.2.2]octano bromuro
	C74	(R)-quinuclidin-3-il2-(3-etilfenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetato
35	C75	(3R)-3-(2-(3-etilfenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabicclo[2.2.2]octano cloruro
	C77	(R)-quinuclidin-3-il2-(3-fluorofenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetato
40	C78	(3R)-3-(2-(3-fluorofenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabicclo[2.2.2]octano cloruro
	C80	metil 2-(1-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2-((R)-quinuclidin-3-iloxi)etilamino)benzoato
45	C81	(3R)-3-(2-(2-(metoxicarbonil)fenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabicclo[2.2.2]octano cloruro

Los compuestos de la fórmula general (I) muestra al menos dos centros quirales, marcados con asteriscos, uno en la fórmula I



(I)

60 y el otro en el grupo Q de la fórmula



10 Adicionalmente, dependiendo de los significados indicados para R₁, R₂, R₃ y R₄, entre los anteriormente reportados, resultará claro para el experto que los centros asimétricos adicionales pueden estar presentes dentro de los compuestos de la fórmula general (I). Por ello, la invención incluye además cualquier estereoisómeros, diastereoisómeros ópticos y mezclas de estos, en cualquier proporción.

15 En una modalidad preferida, el centro quiral en el anillo de quinuclidina muestra una configuración R.

En la presente invención, ya que la configuración absoluta de los diastereoisómeros no se define, estos se indican en los ejemplos como diastereoisómero 1, 2 o mezclas de estos.

20 La invención proporciona además composiciones farmacéuticas de los compuestos de la fórmula general (I) solo o en combinación o en mezcla con uno o más portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

25 La invención proporciona además composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración por inhalación tal como, por ejemplo, polvos inhalables, aerosoles dosificadores que contienen gas propelente o formulaciones inhalables sin propulsor.

La invención proporciona además compuestos de la fórmula general (I) para usar como un medicamento.

30 La invención proporciona además compuestos de la fórmula general (I) para usar en el tratamiento de enfermedades bronco-obstructivas o inflamatorias, preferentemente asma o bronquitis crónica o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

35 En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de los compuestos de la fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de enfermedades bronco-obstructivas o inflamatorias, preferentemente asma o bronquitis crónica o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

40 La invención proporciona además un método para la prevención y/o tratamiento de enfermedades bronco-obstructivas o inflamatorias, preferentemente asma o bronquitis crónica o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula general (I).

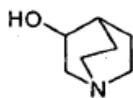
45 La invención se refiere también a un dispositivo que puede ser un inhalador de polvo seco de una sola o de múltiples dosis, un inhalador de dosis medida y un nebulizador niebla suave que comprende los compuestos de la fórmula general (I).

La invención se refiere también a un estuche que comprende las composiciones farmacéuticas anteriores en un frasco o contenedor adecuado y un dispositivo que puede ser un inhalador de polvo seco de una sola o de múltiples dosis, un inhalador de dosis medida y un nebulizador niebla suave, adaptado para soportar el frasco o contenedor anterior.

50 Los compuestos de la fórmula general (I) puede prepararse de acuerdo con los métodos cuyas reacciones y condiciones de operación se conocen o son evidentes para una persona experta en la técnica.

La presente invención también se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I) que comprende:

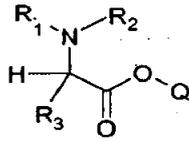
55 (a) el acoplamiento de alcohol (IX)



(IX)

con un compuesto de la fórmula (VIII) para dar un compuesto de la fórmula general (I)

5



(I)

10

en donde **Q** tiene la fórmula (i)

(b) la alquilación opcional del compuesto de la fórmula general (I) por un agente de alquilación de la fórmula general (X)

15



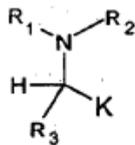
en la que **A** es un grupo saliente seleccionado de haluros y sulfonato éster y **R₄** es como se describió anteriormente, para obtener compuestos de la fórmula general (I) en donde **Q** tiene la fórmula (ii) y, opcionalmente

20

(c) la conversión del compuesto de la fórmula general (I) en otro compuesto de la fórmula general (I) y/o en una sal farmacéuticamente aceptable de este.

La presente invención también se refiere a procesos, adecuados para la preparación de compuestos intermedios de la fórmula general (VIII),

25



(VIII)

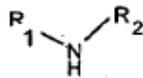
30

35

que se reportan en lo siguiente:

Ruta A - el proceso comprende la alquilación de compuestos amina de la fórmula general (II) en donde **R₁** y **R₂** tienen los significados anteriormente reportados

40

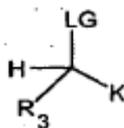


(II)

45

con los compuestos de la fórmula general (III)

50



(III)

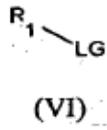
55

en la que **LG** es un grupo saliente y **K** puede ser un grupo carboxilo, como tal o en una forma opcionalmente protegida;

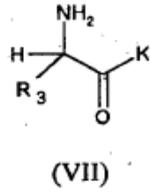
60

Ruta B - el proceso comprende la disolución en un solvente y la agitación de una mezcla equimolar de amina de la fórmula (II) con ácido glioxílico (IV) y ácido borónico (V);

Ruta C - el proceso comprende la reacción entre los compuestos de la fórmula general (VI)

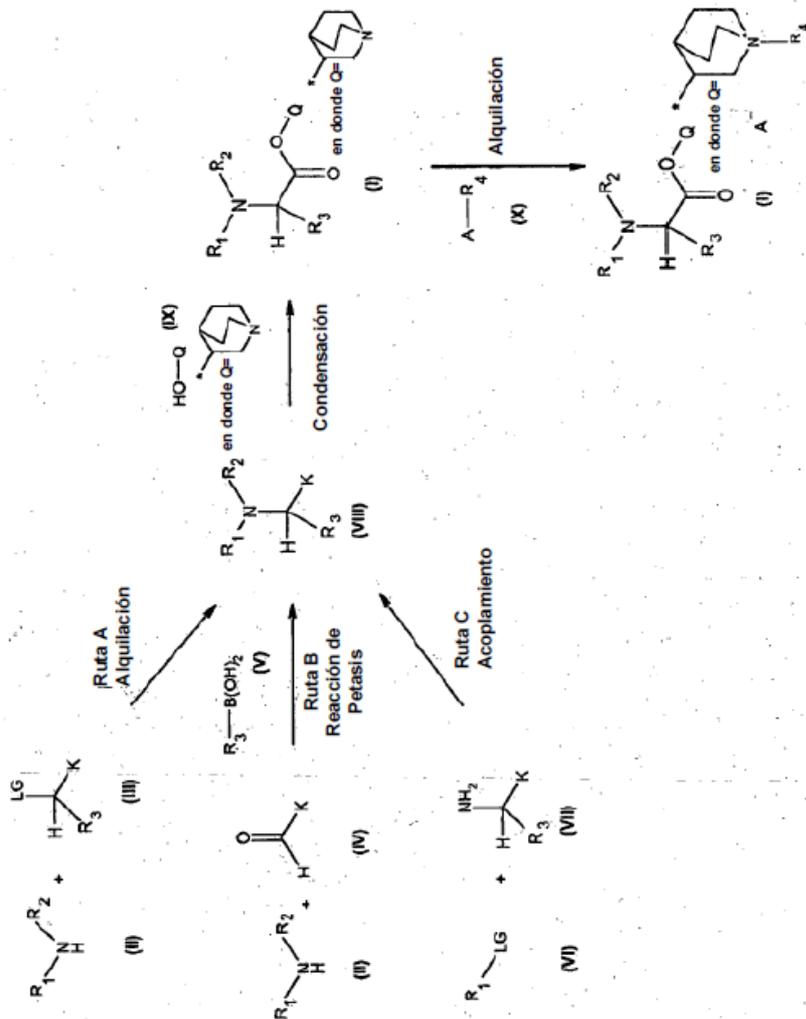


y (VII)



Las condiciones operativas que se pueden utilizar en el proceso de la invención se describen con más detalles más abajo y se reportan adicionalmente en el siguiente Esquema 1.

La materia prima para la preparación de los compuestos de la fórmula (I), que son los compuestos de la fórmula (II) y (III), así como también cualquier reactivo del proceso se conocen o se preparan fácilmente de acuerdo con procedimientos conocidos.



Esquema 1

Procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula (I)

De acuerdo con una modalidad particular de la presente invención, los compuestos de la fórmula general (I) pueden prepararse, por ejemplo, siguiendo las vías de síntesis descritas en el Esquema 1.

Los compuestos de la fórmula general (VIII) pueden prepararse, por ejemplo, de acuerdo con tres rutas diferentes: A, B o C.

De acuerdo con la **Ruta A**, los compuestos de la fórmula general (VIII) pueden prepararse a través de la alquilación de una amina de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula general (III), en la que LG es un grupo saliente adecuado (por ejemplo, un haluro tal como bromo) y K es un grupo carboxilo en una forma opcionalmente protegida.

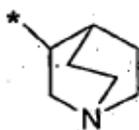
Por lo general, LG es un átomo de haluro y, con mayor preferencia, es un átomo de bromo. En lo que respecta a K, puede ser un grupo carboxilo como tal o en una forma opcionalmente protegida, que incluye, típicamente grupos carboxialquil ésteres (por ejemplo $K=COO(C_1-C_6)$ alquilo), preferentemente carboximetilo (por ejemplo, COOMe).

La reacción de alquilación puede ser promovido por la presencia de una base, por ejemplo, una amina seleccionada del grupo que consiste en trietilamina, piridina y 4-dimetilaminopiridina, pura o en un solvente adecuado (por ejemplo, acetonitrilo). Esta reacción se realiza usualmente en un intervalo de temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 130°C durante un periodo de aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 74 horas. La reacción puede llevarse a cabo bajo calentamiento convencional (usando un baño de aceite) o bajo calentamiento por microondas. La reacción puede llevarse a cabo en un recipiente abierto o en un tubo sellado.

De acuerdo con la **Ruta B**, los compuestos de la fórmula general (VIII) pueden prepararse por medio de una reacción de Petasis-Mannich siguiendo uno de los diferentes procedimientos reportados en la literatura (por ejemplo: Petasis N. A., Akritopoulou I., Tetrahedron Lett. 1993, 34, 583; Follmann, M., Synlett, 2005, 6, 1009; Kausik K.N., Tetrahedron Letters, 2005, 46, 2025), a través, por ejemplo, de la reacción de una mezcla equimolar de amina (II), ácido glioxílico (IV) y ácido borónico (V) en un solvente adecuado (por ejemplo, diclorometano, acetonitrilo) y agitación. Esta reacción se realiza usualmente en un intervalo de temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 110°C durante un periodo de aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 74 horas. La reacción puede llevarse a cabo bajo calentamiento convencional (usando un baño de aceite) o bajo calentamiento por microondas. La reacción puede llevarse a cabo en un recipiente abierto o en un tubo sellado.

De acuerdo con la **Ruta C**, los compuestos de la fórmula general (VI) y (VII) pueden reaccionar bajo las condiciones típicas de la sustitución nucleofílica aromática para proporcionar el compuesto (VIII).

Los compuestos de la fórmula (I) en donde **Q** es



pueden prepararse después por acoplamiento del alcohol (IX) con compuestos de la fórmula (VIII).

Las condiciones operativas se eligen sobre la base de la reactividad de los compuesto (VIII) sobre el alcohol (IX) y de la compatibilidad de otros grupos que están presentes en los dos reactivos (para una referencia general sobre la reacción anterior y condiciones operativas ver, por ejemplo, Carey, F.A. y Sundberg, R.J. Advanced Organic Chemistry, Tercera Edición (1990), Plenum Press, Nueva York y Londres, pág 145).

En particular, en el caso que K es un grupo carboxilo protegido, el grupo protector tiene que eliminarse primero antes de que tenga lugar la reacción de acoplamiento.

En consecuencia, en caso que K es una porción carboxiéster (por ejemplo $K=COOMe$), la eliminación del grupo protector se lleva a cabo bajo condiciones de hidrólisis, típicamente en presencia de cualquier base acuosa adecuada seleccionada del grupo que consiste en hidróxido de sodio, litio y potasio.

La reacción se lleva a cabo en cualquier solvente adecuado, por ejemplo en presencia de tetrahidrofurano o dioxano a temperatura ambiente (RT) y durante un periodo de aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 36 horas.

Alternativamente, cuando se parte de un compuesto de la fórmula (VIII) en donde K es carboxilo, pueden aplicarse condiciones de amidación estándar y acoplamiento péptido para obtener los compuestos de la fórmula (I) en donde Q es

5 como se definió anteriormente. Dichas condiciones incluyen, por ejemplo, activar el intermedio (VIII) por medio de uno o más equivalentes de un agente de condensación comercialmente disponible tal como una carbodiimida (por ejemplo, Diciclohexilcarbodiimida (DCC) y similares) por ejemplo en presencia de N-hidroxibenzotriazol (HOBT) seguido por la reacción del intermedio activado con alcohol (IX), resulta en la formación de compuestos (I) en donde **Q** es como se definió anteriormente. Una base orgánica tal como trietilamina puede estar presente también en la mezcla reacción. El compuesto intermedio activado puede ser aislado, o pre-formado o generado in situ, y después reaccionado correctamente con el alcohol de la fórmula (IX). Los solventes adecuados para la reacción de acoplamiento incluyen, pero sin limitarse a, solventes halocarbonados (por ejemplo diclorometano), tetrahidrofurano, dioxano y acetonitrilo. La reacción procede a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 170°C, por un periodo de tiempo en el intervalo de aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 72 horas. La reacción puede llevarse a cabo bajo calentamiento convencional (usando un baño de aceite) o bajo irradiación con microondas. La reacción puede realizarse en un recipiente abierto o en un tubo sellado.

15 Una vez obtenidos, los compuestos de la fórmula general (I) en donde **Q** es como se definió anteriormente, se puede obtener como un diastereoisómero individual o como una mezcla de diastereoisómeros. Por ejemplo, en el caso que el alcohol (IX) presenta la configuración R, el compuesto (I) correspondiente se pueden obtener en la configuración S-R o R-R, así como también una mezcla de diastereoisómeros (configuración R-R o S-R).

20 Dicha mezcla de diastereoisómeros puede convertirse a los compuestos de la fórmula (I) en donde **Q** es un grupo de la fórmula (ii), o se puede resolver más convenientemente para dar los dos diastereoisómeros individuales, que a su vez se pueden convertir en compuestos de la fórmula (I), en donde **Q** es como se definió anteriormente. Esta separación se puede lograr mediante el uso de procedimientos bien conocidos para elegir por el experto en la técnica. Estos procedimientos incluyen, pero sin limitarse a, purificación por cromatografía, purificación por HPLC preparativa y cristalización. Por ejemplo, los dos diastereoisómeros pueden separarse por cromatografía rápida en gel de sílice eluyendo con solventes adecuados o mezcla de solventes como DCM, metanol y similares. En otro proceso de la presente invención, la separación de diastereoisómeros puede llevarse a cabo mediante el uso de una columna rellena con una fase estacionaria quiral, por ejemplo, Chiralpack AY o Chiralcel OD o Chiralcel OZ, y eluyendo, por ejemplo, con acetonitrilo y/o con mezclas de acetonitrilo y un alcohol. Alternativamente, la separación de diastereoisómeros se puede lograr más convenientemente por cristalización en un solvente oportuno (por ejemplo, etiléter), como una base libre o después de la formación de una sal adecuada (por ejemplo, (+)-ácido tartárico).

35 Los compuestos de la fórmula general (I) en donde **Q** es un grupo de la fórmula (i), se someten a alquilación después con un agente de la fórmula general (I) para dar los compuestos de la fórmula general (I), en donde **Q** es un grupo de la fórmula (ii).

40 Este tipo de reacción se describe ampliamente en la literatura bajo varias condiciones diferentes. Por ejemplo, la reacción puede realizarse pura o en un solvente adecuado seleccionado del grupo que consiste en acetonitrilo, DMF, DMSO y tetrahidrofurano. La reacción procede típicamente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 170°C, por un tiempo en el intervalo de pocos minutos hasta aproximadamente 72 horas. La reacción puede llevarse a cabo bajo calentamiento convencional (usando un baño de aceite) o bajo irradiación con microondas. La reacción puede realizarse en un recipiente abierto o en un tubo sellado.

45 Los compuestos de la fórmula general (I) en donde **Q** es un grupo de la fórmula (ii), pueden ser considerados ya sea como productos finales o se puede hacer reaccionar además para preparar otros compuestos de la fórmula general (I). Por lo tanto, cualquier porción adecuado del grupo R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ en la fórmula general (I) podría someterse a una variedad de reacciones, para proporcionar otros compuestos finales de la fórmula general (I).

50 Igualmente, la salificación opcional de los compuestos de la fórmula (I) en donde **Q** es un grupo de la fórmula (ii), puede llevarse a cabo adecuadamente mediante la conversión de cualquiera de los grupos ácidos libres (por ejemplo, carboxílico) o grupos amino libres en las sales farmacéuticamente aceptables correspondientes.

En este caso también, las condiciones operativas empleadas para la salificación opcional de los compuestos de la invención están dentro del conocimiento ordinario de la persona experta.

55 Como se informó anteriormente, los compuestos de la fórmula (III) son conocidos y, si no está disponible comercialmente, se pueden preparar fácilmente de acuerdo con métodos conocidos, ampliamente reportados en la literatura.

60 Por ejemplo, los compuestos de la fórmula general (III) en los que LG es un halógeno tal como bromo, pueden prepararse por halogenación del éster fenilacético adecuadamente sustituido (por ejemplo, siguiendo el procedimiento reportado por Epstein, J.W. en J.Med.Chem., 1981, 24/5, 481). Alternativamente, los compuestos de la fórmula general (III) pueden prepararse comenzando a partir del derivado mandélico apropiadamente sustituido, usando procedimientos

convencionales (un estudio de las reacciones adecuadas está dada por Larock, L.C., Comprehensive Organic Transformation, Segunda edición (1999), John Wiley & Son Inc, pág 689-700).

5 A partir de lo anterior, resultará evidente para los expertos que el proceso anterior, integral de cualquier variante de la misma para la preparación de compuestos adecuados de fórmula (I) de la invención, puede modificarse convenientemente para adaptar las condiciones de reacción a las necesidades específicas, por ejemplo, por la elección de agentes de condensación, solventes, y grupos protectores adecuados, según el caso.

10 Más particularmente, los grupos funcionales que están presentes en cualquiera de los compuestos de la fórmula (III), (IV), (VI) o (VIII) y que podrían dar lugar a reacciones secundarias y subproductos no deseados, necesitan ser adecuadamente protegidos antes de que se lleve a cabo la reacción de condensación.

15 Igualmente, las posterior desprotección de esos mismos grupos protegidos puede seguir tras la finalización de dichas reacciones.

En la presente invención, a menos que se indique de cualquier otra forma, el término "grupo protector", designa un grupo protector adaptado para preservar la función del grupo al cual está unido.

20 Específicamente, grupos protectores se usan para preservar las funciones amino, hidroxilo o carboxilo.

Los grupos protectores adecuados pueden incluir por lo tanto, por ejemplo, bencilo, benciloxicarbonilo, alquilo o ésteres de bencilo, u otros sustituyentes usados comúnmente para la protección de dichas funciones, que son bien conocidos, [ver, para una referencia general, T.W. Green; Protective Groups in Organic Synthesis (Wiley, N.Y. 1981)].

25 La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas de los compuestos de la fórmula general (I) en mezcla con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, los descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII Ed., Mack Pub., N.Y., U.S.A.

30 En la presente invención, los términos ingrediente activo o activo o compuesto se considerarán sinónimo para usar indistintamente.

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

40 Diversas formas de dosificación orales sólidas se pueden utilizar para administrar compuestos de la invención incluyendo formas sólidas tales como tabletas, cápsulas de gel, cápsulas, comprimidos oblongos, gránulos, pastillas y polvos a granel. El compuestos de la presente invención puede administrarse solo o combinado con varios portadores farmacéuticamente aceptables, diluyentes (como sacarosa, manitol, lactosa, almidones) y excipientes conocidos en la técnica que incluyen pero sin limitarse a agentes de suspensión, solubilizantes, agentes tamponantes, aglutinantes, disgregantes, conservantes, colorantes, saborizantes, lubricantes y similares. Las cápsulas de liberación en el tiempo, tabletas y geles también son ventajosos en la administración de los compuestos de la presente invención.

45 Varias formas de dosificación oral de líquidos puede usarse además para administrar los compuestos de la invención, que incluyen soluciones acuosas y no-acuosas, emulsiones, suspensiones, jarabes, y elixires. Tales formas de dosificación pueden contener además diluyentes inertes adecuados conocidos en la técnica como agua y excipientes adecuados conocidos en la técnica tales como conservantes, agentes humectantes, edulcorantes, saborizantes, así como también agentes para la emulsificación y/o suspensión de los compuestos de la invención. Los compuestos de la presente invención pueden inyectarse, por ejemplo, por vía intravenosa, en forma de una solución estéril isotónica. Otras composiciones también son posibles.

50 Los supositorios para administración rectal de los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante la mezcla del compuesto con un excipiente adecuado como manteca de cacao, salicilatos y polietilenglicoles.

55 Las formulaciones para administración vaginal pueden estar en forma de crema, gel, pasta, espuma, o fórmula de aerosol que contiene, además del ingrediente activo, dichos portadores adecuados como se conocen en la técnica.

60 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 adecuadas para la administración a la piel, ojo, oído o nariz. La administración tópica también puede implicar la administración transdérmica a través de medios tales como parches transdérmicos.

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

5 Las composiciones inhalables incluyen polvos inhalables, aerosoles dosificadores que contienen gas propelente o formulaciones inhalables sin propulsor.

10 Para la administración como un polvo seco, se pueden usar los inhaladores de una o de múltiples dosis conocidos de la técnica anterior. En ese caso el polvo puede rellenarse en cápsulas de gelatina, de plástico o de otras cápsulas, cartuchos o envases de burbuja o en un reservorio.

15 Un diluyente o portador, generalmente no tóxico y químicamente inerte para los compuestos de la invención, por ejemplo, lactosa o cualquier otro aditivo adecuado para mejorar la fracción respirable puede ser añadido a los compuestos en polvo de la invención.

Los aerosoles de inhalación que contienen gas propelente tal como hidrofluoroalcanos pueden contener los compuestos de la invención ya sea en solución o en forma dispersa. Las formulaciones impulsadas por gas propelente también pueden contener otros ingredientes tales como co-solventes, estabilizadores y opcionalmente otros excipientes.

20 Las formulaciones inhalables sin propulsor que comprenden los compuestos de la invención pueden estar en forma de soluciones o suspensiones en un medio acuoso, alcohólico o hidroalcohólico y pueden ser entregados por nebulizadores de chorro o ultrasónicos o nebulizadores de niebla suave.

25 Los compuestos de la invención pueden administrarse como un solo agente activo o en combinación con otros ingrediente farmacéuticos activos que incluyen los que se usan comúnmente en el tratamiento de trastornos respiratorios, por ejemplo antagonistas-beta2, corticosteroides, inhibidores de la P38 MAP quinasa, IKK2, inhibidores de HNE, inhibidor de PDE4, moduladores de leucotrienos, NSAIDs y reguladores de moco.

30 La presente invención proporciona además combinaciones de un compuesto de la fórmula general (I) con un agonista de $\beta 2$ seleccionado del grupo que consiste en GSK-642444, indacaterol, milveterol, arformoterol, salbutamol, levalbuterol, terbutalina, AZD-3199, BI-1744-CL, LAS-100977, bambuterol, isoproterenol, procaterol, clenbuterol, reproterol, fenoterol y ASF-1020.

35 La presente invención proporciona además combinaciones de un compuesto de la fórmula general (I) con un corticosteroide seleccionado del grupo que consiste en propionato, ciclesonida, furoato de mometasona y budesonide.

40 La presente invención proporciona además combinaciones de un compuesto de la fórmula general (I) con un inhibidor de P38 seleccionado del grupo que consiste en semapimod, talmapimod, pirfenidona, PH-797804, GSK-725, minokina y losmapimod.

La presente invención proporciona además combinaciones de un compuesto de la fórmula general (I) con un inhibidor de IKK2.

45 La presente invención proporciona además combinaciones de un compuesto de la fórmula general (I) con un inhibidor de HNE seleccionado del grupo que consiste en AAT, ADC-7828, Aeriva, TAP-I, 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.

50 La presente invención proporciona además combinaciones de un compuesto de la fórmula general (I) con un inhibidor de PDE4 seleccionado del grupo que consiste en AN-2728, AN-2898, CBS-3595, apremilast, ELB-353, KF-66490, K-34, LAS-37779, IBFB-211913, AWD-12-281, cipamfilina, cilomilast, roflumilast, BAY19-8004 y SCH-351591, AN-6415, indus-82010, TPI-PD3, ELB-353, CC-11050, GSK-256066, oglemilast, OX-914, tetomilast, MEM-1414 y RPL-554.

55 La presente invención proporciona además combinaciones de un compuesto de la fórmula general (I) con un modulador de leucotrieno seleccionado del grupo que consiste en montelukast, zafirlukast y pranlukast.

La presente invención proporciona además combinaciones de un compuesto de la fórmula general (I) con un NSAID seleccionado del grupo que consiste en ibuprofeno y cetoprofeno.

60 La presente invención proporciona además combinaciones de un compuesto de la fórmula general (I) con un regulador de moco seleccionado del grupo que consiste en INS-37217, diquafosol, sibenadet, CS-003, talnetant, DNK-333, MSI-1956 y gefitinib.

Las dosificaciones de los compuestos de la presente invención dependen de una a variedad de factores que incluyen la enfermedad particular a tratar, la gravedad de los síntomas, la vía de administración, la frecuencia del intervalo de dosificación, el compuesto particular utilizado, la eficacia, perfil toxicológico, y perfil farmacocinético del compuesto.

5 Ventajosamente, el compuestos de la fórmula (I) puede administrarse por ejemplo, a una dosificación comprendida entre 0:001 y 1000 mg/día, preferentemente entre 0.1 y 500 mg/día.

Cuando los compuestos de la fórmula (I) se administran por la vía de la inhalación, estos se dan preferentemente en una dosificación comprendida entre 0.001 y 500 mg/día, preferentemente entre 0.1 y 200 mg/día.

10 Los compuestos de la fórmula (I) pueden administrarse para la prevención y/o tratamiento de cualquier enfermedad en donde los antagonistas de M3 son activos. Dicha enfermedad incluye: enfermedades que involucran inflamación, tales como el asma y COPD, rinitis aguda; enfermedades que involucran el tracto gastrointestinal tales como úlcera péptica; enfermedades que involucran el sistema cardiovascular, tales como infarto agudo de miocardio; enfermedades que involucran el tracto genitourinario, como cólico renal; intoxicación por setas y anticolinesterasa; usos en anestesia; usos en oftalmología.

También se incluyen los trastornos psiquiátricos y neurológicas como Parkinson y la enfermedad de movimiento.

20 Preferentemente, los compuestos de la fórmula (I) pueden administrarse para la prevención y/o tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, como condiciones leves a severas agudas de asma y COPD.

25 Otras enfermedades respiratorias incluyen bronquitis, bronquiolitis, bronquiectasias, nasofaringitis aguda, sinusitis aguda y crónica, sinusitis maxilar, faringitis, amigdalitis, laringitis, traqueítis, epiglotitis, crup, enfermedad crónica de las amígdalas y adenoides, hipertrofia de amígdalas y adenoides, absceso periamigdalino, rinitis, absceso o úlcera y nariz, neumonía, neumonía viral y bacteriana, bronconeumonía, gripe, alveolitis alérgica extrínseca, neumoconiosis de los trabajadores del carbón, asbestosis, neumoconiosis, neumonopatía, afecciones respiratorias debido a los vapores químicos, vapores y otros agentes externos, enfisema, pleuresía, neumotórax, absceso de pulmón y mediastino, congestión e hipóstasis pulmonar, fibrosis pulmonar postinflamatoria, otra neumonopatía alveolar y parietoalveolar, alveolitis fibrosante idiopática, síndrome de Hamman-Rich, atelectasia, SDRA, insuficiencia respiratoria aguda, mediastinitis.

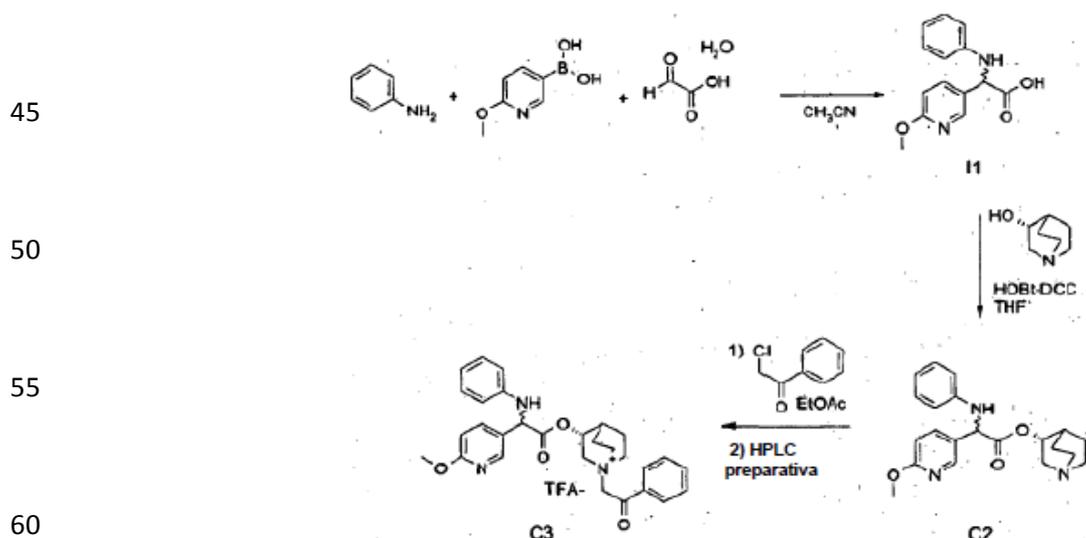
La presente invención se describirá ahora en más detalle mediante los siguientes ejemplos.

I = intermedios

35 C = compuestos

EJEMPLO 1

40 Preparación de (3R)-3-(2-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(fenilamino)-acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)-1-azoniabiclo[2.2.2]octarie trifluoroacetato (C3)



Esquema 2

Preparación de ácido 2-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(fenilamino)acético (II):

5 Una mezcla de anilina (0.30 ml, 3.27 mmol), ácido 6-metoxipiridin-3-ilborónico (500 mg, 3.27 mmol) y ácido 2-oxoacético hidratado (301 mg, 3.27 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se calentó bajo irradiación con microondas a 100°C por 1 hr. La reacción se evaporó hasta secarse y el producto crudo se trituró con acetonitrilo. El sólido se recogió mediante filtración por succión para obtener ácido 2-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(fenilamino)acético (202 mg, 23% de rendimiento).

Preparación de (R)-quinuclidin-3-il2-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(fenilamino)acetato (C2):

10 Una mezcla de ácido 2-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(fenilamino)acético (I1) (100 mg, 0.39 mmol), (R)-quinuclidin-3-ol (59.1 mg, 0.46 mmol), HOBT (71.2 mg, 0.46 mmol) y DCC (96 mg, 0.46 mmol) se disolvió en THF seco (10 ml). La reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se tomó con EtOAc y se lavó dos veces con 2M K₂CO₃. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida (DCM/MeOH=98/2) para obtener (R)-quinuclidin-3-il2-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(fenilamino)acetato (33 mg, 23% de rendimiento).

Preparación de (3R)-3-(2-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(fenilamino)-acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano trifluoroacetato (C3):

20 2-Cloro-1-feniletanona (13.9 mg, 0.09 mmol) se añadió a una solución de (R)-((R)-quinuclidin-3-il) 2-fenil-2-(fenilamino)acetato (C2) (60 mg, 0.18 mmol) en EtOAc (3 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. EtOAc se evaporó y el residuo se trituró con Et₂O. El sólido se recogió por filtración y después se purificó por HPLC preparativa para obtener (3R)-3-(2-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(fenilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano trifluoroacetato (26.4 mg, 49% de rendimiento).

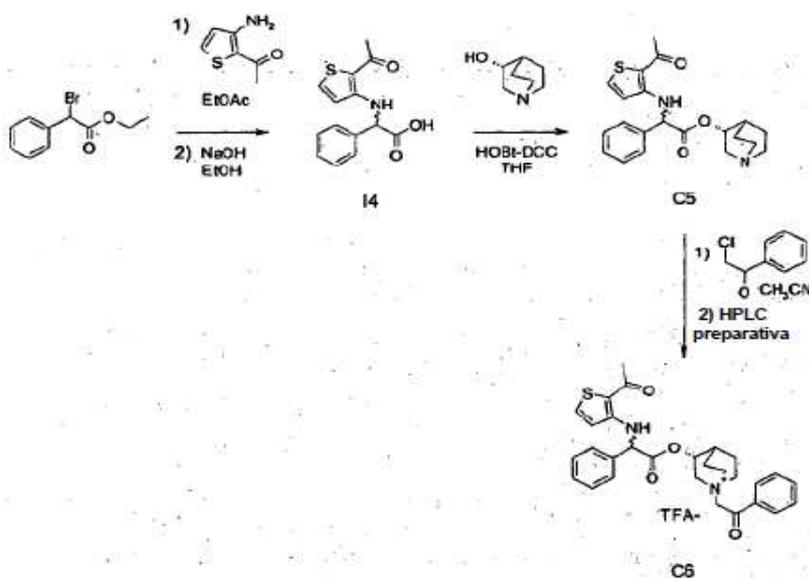
25 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.33 - 8.39 (m, 1 H), 7.92 - 8.04 (m, 2 H), 7.88 (dd, 1 H), 7.70 - 7.82 (m, 1 H), 7.54 - 7.68 (m, 2 H), 7.05 - 7.20 (m, 2 H), 6.87 y 6.88 (d, 1 H), 6.69 - 6.78 (m, 2 H), 6.55 - 6.69 (m, 1 H), 5.39 y 5.42 (s, 1 H), 5.20 - 5.28 (m, 1 H), 5.10 y 5.17 (s, 2 H), 3.85 y 3.86 (s, 3 H), 3.73 - 3.80 (m, 1 H), 3.36 - 3.61 (m, 5 H), 2.12 - 2.22 y 2.33 - 2.44 (m, 1 H), 1.84 - 2.12 (m, 4 H);
LC-MS (ESI POS): 486.19 (M+);

30

EJEMPLO 2

Preparación de (3R)-3-(2-(2-acetilfioen-3-ilamino)-2-fenilacetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano trifluoroacetato (C6)

35



Esquema 3

Preparación de ácido 2=(2-acetilfioen-3-ilamino)-2-fenilacético (I4):

Una solución de etil 2-bromo-2-fenilacetato (349 μ l, 2.00 mmol) y 1-(3-aminotioen-2-il)etanona (282 mg, 2.00 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se calentó bajo irradiación con microondas a 100°C por 1 hr. El acetonitrilo se evaporó y el residuo se disolvió en EtOH (2 ml) y se añadió hidróxido sódico (80.0 mg, 2.00 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 24 hr y después el etanol se evaporó al vacío. El residuo se tomó con agua y se lavó con EtOAc. El pH de la fase acuosa se ajustó a 3 con HCl y la fase acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse para obtener ácido 2-(2-acetiltioen-3-ilamino)-2-fenilacético (188 mg, 34% de rendimiento), el cual se usó en la próxima etapa sin purificación adicional.

Preparación de (R)-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il) éster del ácido (2-acetil-tioen-3-ilamino)-fenil-acético (C5):

Una mezcla de ácido 2-(2-acetiltioen-3-ilamino)-2-fenilacético (14) (188 mg, 0.68 mmol), (R)-quinuclidin-3-ol (104 mg, 0.82 mmol), HOBT (125 mg, 0.82 mmol) y DCC (169 mg, 0.82 mmol) en THF seco (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El THF se evaporó y el producto crudo se tomó con EtOAc y se lavó dos veces con 2M K₂CO₃. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó hasta secarse. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron al vacío. El residuo se disolvió en 2M K₂CO₃ y se extrajo dos veces con EtOAc para obtener (R)-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il) éster del ácido (2-acetil-tioen-3-ilamino)-fenil-acético (48 mg, 18% de rendimiento).

Preparación de (3R)-3-(2-(2-acetiltioen-3-ilamino)-2-fenilacetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano trifluoroacetato (C6):

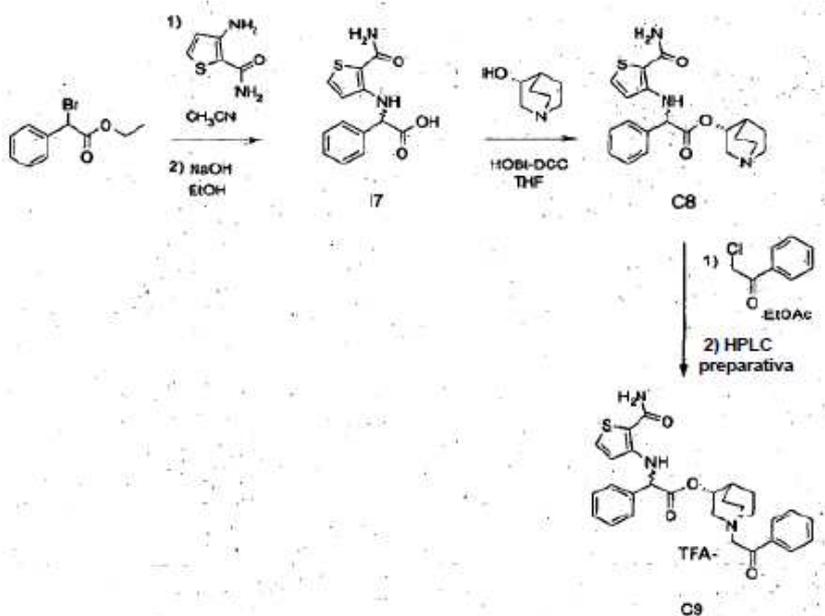
2-Cloro-1-feniletanona (19.3 mg, 0.12 mmol) se añadió a una solución de (R)-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il) éster del ácido metil (2-acetil-tioen-3-ilamino)-fenil-acético (C5) (35.7 mg, 0.09 mmol) en EtOAc (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa para obtener (3R)-3-(2-(2-acetiltioen-3-ilamino)-2-fenilacetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano trifluoroacetato (42.1 mg, 55% de rendimiento).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.01 y 9.04 (d, 1 H), 7.91 - 8.07 (m, 2 H), 7.72 - 7.81 (m, 1 H), 7.70 y 7.71 (d, 1 H), 7.56 - 7.67 (m, 2 H), 7.28 - 7.54 (m, 5 H), 6.74 y 6.75 (d, 1 H), 5.68 y 5.74 (d, 1 H), 5.21 - 5.35 (m, 1 H), 5.12 y 5.17 (s, 2 H), 3.94 - 4.25 (m, 1 H), 3.29 - 3.88 (m, 5 H), 2.34 (s, 3 H), 2.15 - 2.25 y 2.38 - 2.46 (m, 1 H), 1.43 - 2.15 (m, 4 H);

LC-MS (ESI POS): 503.14 (M+).

EJEMPLO 3

Preparación de (3R)-3-(2-(2-carbamoiltioen-3-ilamino)-2-fenilacetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano 2,2,2-trifluoroacetato (C9)



Esquema 4

Preparación de ácido 2-(2-carbamoyltiofen-3-ilamino)-2-fenilacético (I7):

Una solución de etil 2-bromo-2-fenilacetato (349 µl, 2.00 mmol) y 3-aminotiofeno-2-carboxamida (284 mg, 2.00 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se calentó bajo irradiación con microondas a 100°C por 1 hr. El acetonitrilo se evaporó y el residuo se disolvió en EtOH (2 ml). Se añadió hidróxido sódico (80 mg, 2.00 mmol) y reacción se agitó a temperatura ambiente por 24 hr. Después el etanol se evaporó y el residuo se tomó con agua y se lavó con EtOAc. El pH de la fase acuosa se ajustó a 3 con HCl y el producto se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse para obtener ácido 2-(2-carbamoyltiofen-3-ilamino)-2-fenilacético (389 mg, 70% de rendimiento), el cual se usó en la próxima etapa sin purificación adicional.

Preparación de (R)-quinuclidin-3-il2-(2-carbamoyltiofen-3-ilamino)-2-fenilacetato (C8):

Una mezcla de ácido 2-(2-carbamoyltiofen-3-ilamino)-2-fenilacético (I7) (389 mg, 1.41 mmol), (R)-quinuclidin-3-ol (215 mg, 1.69 mmol), DCC (349 mg, 1.69 mmol) y HOBT (259 mg, 1.69 mmol) en THF seco (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El THF se evaporó y el producto crudo se tomó con EtOAc y se lavó dos veces con 2M K₂CO₃. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones con el producto se combinan y se evaporan hasta secarse. El residuo se disolvió en 2M K₂CO₃ y se extrajo dos veces con EtOAc para obtener (R)-quinuclidin-3-il2-(2-carbamoyltiofen-3-ilamino)-2-fenilacetato (32 mg, 6% de rendimiento).

Preparación de (3R)-3-(2-(2-carbamoyltiofen-3-ilamino)-2-fenilacetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano 2,2,2-trifluoroacetato (C9):

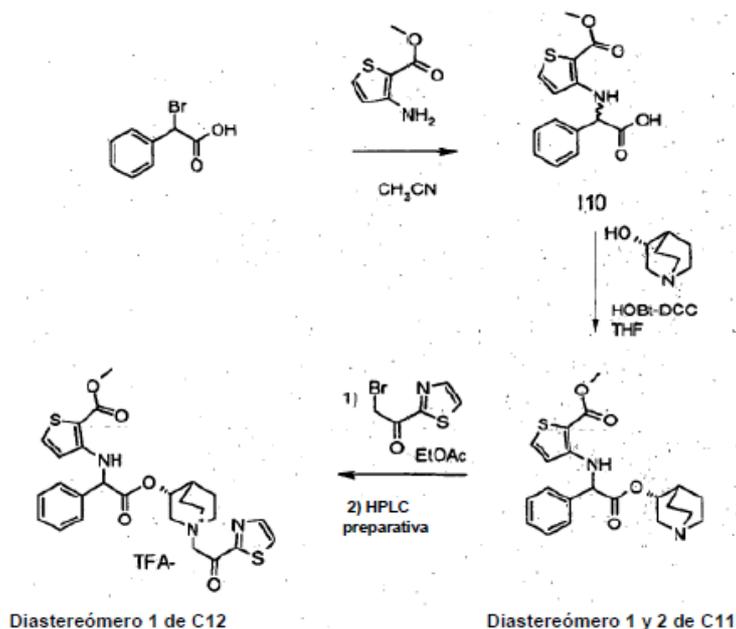
2-Cloro-1-feniletanona (12.8 mg, 0.08 mmol) se añadió a una solución de (R)-quinuclidin-3-il2-(2-carbamoyltiofen-3-ilamino)-2-fenilacetato (C8) (32 mg, 0.08 mmol) en EtOAc (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después el solvente se eliminó a presión reducida y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa para obtener (3R)-3-(2-(2-carbamoyltiofen-3-ilamino)-2-fenilacetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano 2,2,2-trifluoroacetato (24.3 mg, 47% de rendimiento).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.44 - 8.62 (m, 1 H) 7.89 - 8.03 (m, 2 H) 7.69 - 7.82 (m, 1 H) 7.54 - 7.67 (m, 2 H) 7.29 - 7.54 (m, 5 H) 6.96 - 7.11 (m, 1 H) 6.65 - 6.79 (m, 1 H) 5.49 - 5.70 (m, 1 H) 5.03 - 5.37 (m, 3 H) 4.00 - 4.23 (m, 1 H) 3.66 - 3.83 (m, 5 H) 2.39 (m, 1 H) 1.50 - 2.16 (m, 4 H);

LC-MS (ESI POS): 504.13 (M+).

EJEMPLO 4

Preparación de (3R)-3-(2-(2-(metoxicarbonil)tiofen-3-ilamino)-2-fenilacetoxi)-1-(2-oxo-2-(tiazol-2-il)etil)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano trifluoroacetato (diastereómero 1 del C12)



Esquema 5

Preparación de ácido 2-(2-(metoxicarbonil)tiofen-3-ilamino)-2-fenilacético (I10):

5 Una solución de ácido etil 2-bromo-2-fenilacético (600 mg, 2.79 mmol) y metil 3-aminotiofeno-2-carboxilato (438 mg, 2.79 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se calentó bajo irradiación con microondas a 100°C por 1 hr. El acetonitrilo se evaporó hasta secarse y el residuo resultante se usó en la próxima etapa sin purificación adicional.

Preparación de metil 3-(2-oxo-1-fenil-2-((R)-quinuclidin-3-iloxi)etilamino)tiofeno-2-carboxilato (diastereómero 1 y 2 de C11):

10 Una mezcla de ácido 2-(2-(metoxicarbonil)tiofen-3-ilamino)-2-fenilacético (I10) (404 mg, 1.39 mmol), (R)-quinuclidin-3-ol (529 mg, 4.17 mmol), DCC (859 mg, 4.17 mmol) y HOBT (567 mg, 4.17 mmol) en THF seco (25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El THF se evaporó y el producto crudo se tomó con EtOAc y se lavó dos veces con 2M K₂CO₃. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida (DCM/MeOH=98/2 a 95/5) recuperando el diastereómero 1 del C11 (161 mg; 28% de rendimiento), y posteriormente el diastereómero 2 del C11 (127 g, 35% de rendimiento).

Diastereómero 1 del C11:

20 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.76 (d, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.22 - 7.54 (m, 5 H), 6.71 (d, 1 H), 5.60 (d, 1 H), 4.58 - 4.89 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 2.98 (ddd, 1 H), 2.54 - 2.69 (m, 3 H), 2.13 - 2.27 (m, 1 H), 1.96 - 2.09 (m, 1 H), 1.85 - 1.96 (m, 1 H), 1.51 - 1.73 (m, 2 H), 1.21 - 1.51 (m, 2 H)
LC-MS (ESI POS): 401.1 (M+)

Diastereómero 2 del C11:

25 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.78 (d, 1 H) 7.66 (d, 1 H) 7.17 - 7.53 (m, 5 H) 6.68 (d, 1 H) 5.63 (d, 1 H) 4.72 - 5.09 (m, 1 H) 3.78 (s, 3 H) 2.71 - 3.04 (m, 5 H) 1.10 - 2.07 (m, 6 H)
LC-MS (ESI POS): 401.1 (M+).

30 Preparación de (3R)-3-(2-(2-(metoxicarbonil)tiofen-3-ilamino)-2-fenilacetoxi)-1-(2-oxo-2-(tiazol-2-il)etil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano trifluoroacetato (diastereómero 1 del C12):

35 2-Bromo-1-(tiazol-2-il)etanona (18.4 mg, 0.09 mmol) se añadió a una solución de metil 3-(2-oxo-1-fenil-2-((R)-quinuclidin-3-iloxi)-etilamino)tiofeno-2-carboxilato (diastereómero 1 del C11) (35.7 mg, 0.09 mmol) en EtOAc (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después el solvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa para obtener (3R)-3-(2-(2-(metoxicarbonil)tiofen-3-ilamino)-2-fenilacetoxi)-1-(2-oxo-2-(tiazol-2-il)etil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano trifluoroacetato (16 mg, 28% de rendimiento).
40 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.38 (d, 1 H) 8.23 (d, 1 H) 7.76 (d, 1 H) 7.66 (d, 1 H) 7.28 - 7.58 (m, 5 H) 6.73 (d, 1 H) 5.66 - 5.75 (m, 1 H) 5.25 (s, 1 H) 5.14 (s, 2 H) 4.00 - 4.19 (m, 1 H) 3.78 (s, 3 H) 3.63 - 3.75 (m, 3 H) 3.41 (m, 2 H) 2.33 - 2.46 (m, 1 H) 1.85 - 2.13 (m, 4 H);
LC-MS (ESI POS): 526.13 (M+).

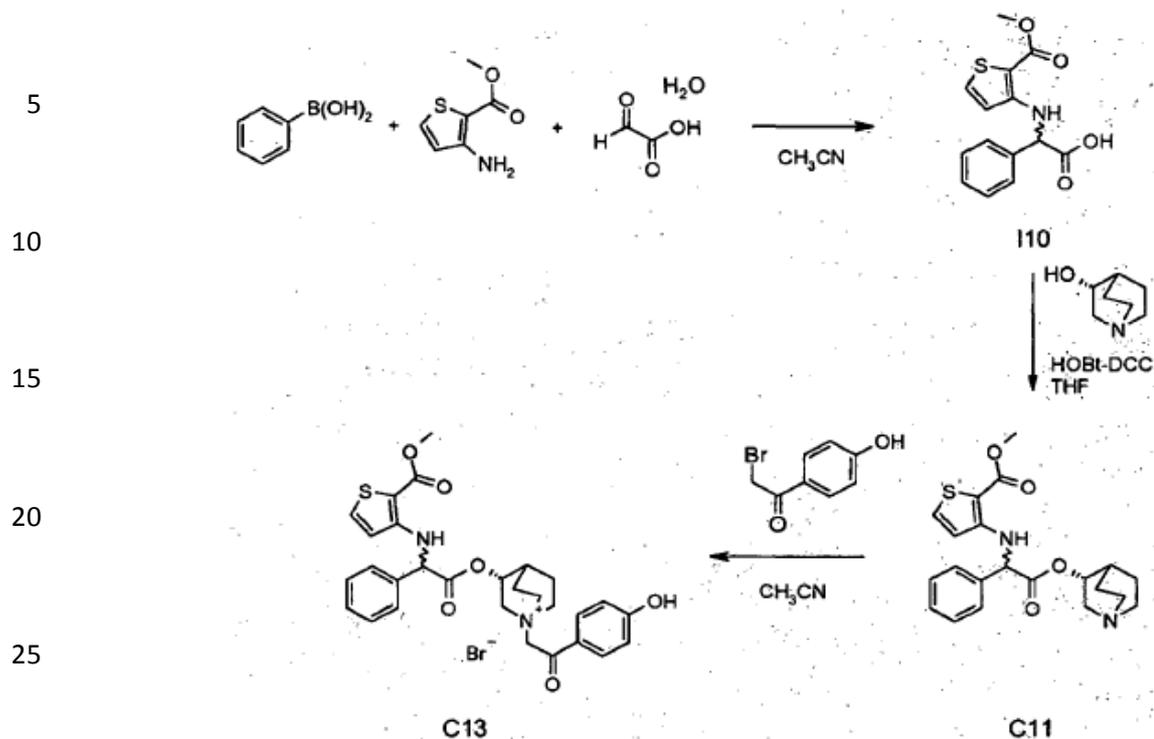
EJEMPLO 5

45 Preparación de (3R)-1-(2-(4-hidroxifenil)-2-oxoetil)-3-(2-(2-(metoxicarbonil)tiofen-3-ilamino)-2-fenilacetoxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro (C13)

50

55

60



Esquema 6

Preparación alternativa de ácido 2-(2-(metoxicarbonil)tiofen-3-ilamino)-2-fenilacético (I10):

Una mezcla de ácido fenilborónico (286 mg, 2.35 mmol), metil 3-aminotiofeno-2-carboxilato (369 mg, 2.35 mmol) y ácido 2-oxoacético hidratado (216 mg, 2.35 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La reacción se filtró y el precipitado se lavó con un poco de acetonitrilo. La solución se concentró a presión reducida y el precipitado se recogió de nuevo por filtración, lavando con un poco de acetonitrilo. Los precipitados combinados se secaron al vacío durante la noche para obtener ácido 2-(2-(metoxicarbonil)tiofen-3-ilamino)-2-fenilacético (558 mg, 82% de rendimiento).

Preparación alternativa de metil 3-(2-oxo-1-fenil-2-((R)-quinuclidin-3-iloxi)etilamino)tiofeno-2-carboxilato (C11):

Una mezcla de ácido 2-(2-(metoxicarbonil)tiofen-3-ilamino)-2-fenilacético (I10) (700 mg, 2.40 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (487 mg, 3.60 mmol), (R)-quinuclidin-3-ol (458 mg, 3.60 mmol) y DCC (744 mg, 3.60 mmol) en THF seco (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El THF se evaporó, el producto crudo se particionó entre DCM y 2M K₂CO₃. La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida (DCM/MeOH=95/5) para obtener metil 3-(2-oxo-1-fenil-2-((R)-quinuclidin-3-iloxi)etilamino)tiofeno-2-carboxilato (302 mg, 31.4% de rendimiento).

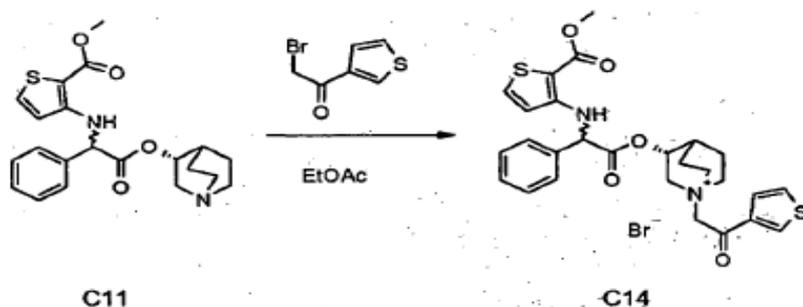
Preparación de (3R)-1-(2-(4-hidroxifenil)-2-oxoetil)-3-(2-(2-(metoxicarbonil)tiofen-3-ilamino)-2-fenilacetoxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro (C13):

2-Bromo-1-(4-hidroxifenil)etanona (19.9 mg, 0.09 mmol) se añadió a una solución de metil 3-(2-oxo-1-fenil-2-((R)-quinuclidin-3-iloxi)etilamino)tiofeno-2-carboxilato (C11) (37 mg, 0.09 mmol) en acetonitrilo (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después Et₂O (1 ml) se añadió y el producto se recogió mediante filtración por succión para obtener (3R)-1-(2-(4-hidroxifenil)-2-oxoetil)-3-(2-(2-(metoxicarbonil)tiofen-3-ilamino)-2-fenilacetoxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro (36.7 mg, 64.5% de rendimiento).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7.80 - 7.92 (m, 2 H), 7.72 - 7.80 (m, 1 H), 7.62 - 7.69 (m, 1 H), 7.29 - 7.57 (m, 5 H), 6.83 - 6.99 (m, 2 H), 6.72 y 6.74 (d, 1 H), 5.66 y 5.72 (d, 1 H), 5.17 - 5.31 (m, 1 H), 4.99 y 5.05 (s, 2 H), 3.97 - 4.21 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.36 - 3.74 (m, 5 H), 2.15 - 2.25 y 2.34 - 2.46 (m, 1 H), 1.38 - 2.12 (m, 4 H); LC-MS (ESI POS): 535.39 (M+).

EJEMPLO 6

Preparación de (3R)-3-(2-(2-(metoxicarbonil)tiofen-3-ilamino)-2-fenilacetoxi)-1-(2-oxo-2-(tiofen-3-il)etil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro (C14)



Esquema 7

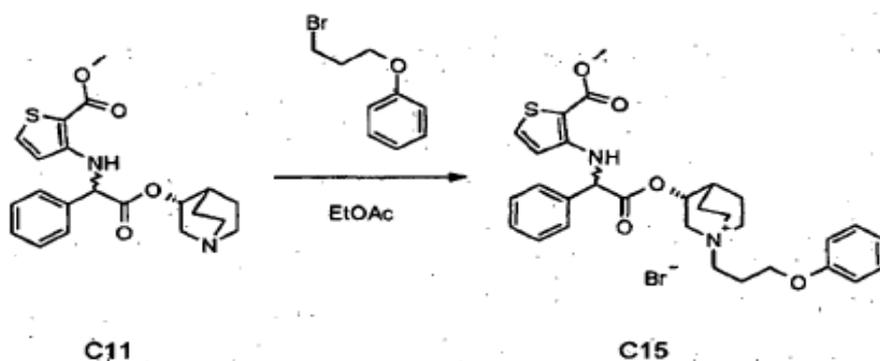
2-Bromo-1-(tiofen-3-il)etanona (25.6 mg, 0.12 mmol) se añadió a una solución de metil 3-(2-oxo-1-fenil-2-((R)-quinuclidin-3-iloxi)etilamino)tiofeno-2-carboxilato (C11) (50 mg, 0.12 mmol) en EtOAc (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después el solvente se evaporó al vacío. El residuo se trituró con Et₂O y después se purificó por HPLC preparativa (eluyente: CH₃CN/H₂O) para obtener (3R)-3-(2-(2-(metoxicarbonil)tiofen-3-ilamino)-2-fenilacetoxi)-1-(2-oxo-2-(tiofen-3-il)etil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro (44.3 mg, 58.6% de rendimiento).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.42 - 8.70 (m, 1 H), 7.27 - 7.87 (m, 9 H), 6.71 y 6.73 (d, 1 H), 5.66 y 5.72 (d, 1 H), 5.25 (br. s., 1 H), 4.98 y 5.03 (s, 2 H), 4.00 - 4.21 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.46 - 3.73 (m, 5 H), 2.14 - 2.24 y 2.34 - 2.45 (m, 1 H), 1.67 - 2.14 (m, 4 H);

LC-MS (ESI POS): 525.33 (M⁺).

EJEMPLO 7

Preparación de (3R)-3-(2-(2-(metoxicarbonil)tiofen-3-ilamino)-2-fenilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro (C15)



Esquema 8

(3-Bromopropoxi)benceno (19.7 μl, 0.12 mmol) se añadió a una solución de metil 3-(2-oxo-1-fenil-2-((R)-quinuclidin-3-iloxi)etilamino)tiofeno-2-carboxilato (C11) (50 mg, 0.12 mmol) en EtOAc (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El solvente se evaporó y el residuo se trituró con Et₂O y después se purificó por HPLC preparativa (eluyente: CH₃CN/H₂O) para obtener (3R)-3-(2-(2-(metoxicarbonil)tiofen-3-ilamino)-2-fenilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro (25.3 mg, 32.9% de rendimiento).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.78 y 7.83 (d, 1 H), 7.61 - 7.71 (m, 1 H), 7.21 - 7.57 (m, 6 H), 6.83 - 7.03 (m, 4 H), 6.65 y 6.73 (d, 1 H), 5.59 y 5.68 (d, 1 H), 5.02 - 5.26 (m, 1 H), 3.82 - 4.19 (m, 4 H), 3.78 (s, 3 H), 3.34 - 3.73 (m, 5 H), 2.81 - 3.14 (m, 1 H), 1.43 - 2.43 (m, 7 H);

LC-MS (ESI POS): 535.43 (M⁺).

EJEMPLO 8

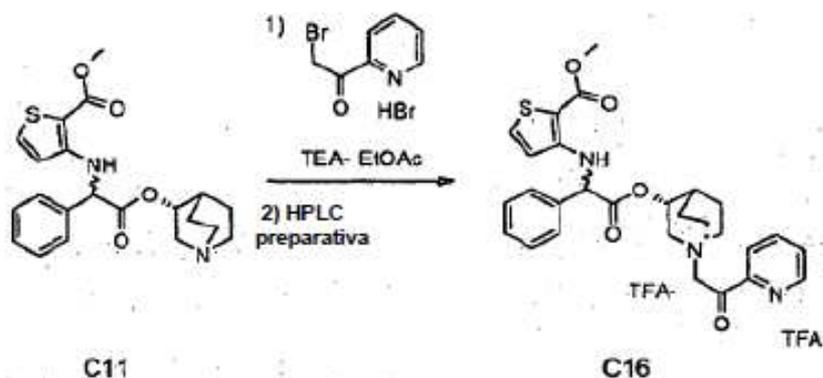
Preparación del anión (3R)-3-(2-(2-(metoxicarbonil)tiofen-3-ilamino)-2-fenilacetoxi)-1-(2-oxo-2-(piridin-2-il)etil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano 2,2,2-trifluoroacetato 2,2,2-trifluoroacetato (C16)

5

10

15

20

**Esquema 9**

25

2-Bromo-1-(piridin-2-il)etanona hidrobromuro (35.1 mg, 0.12 mmol) se añadió a una solución de metil 3-(2-oxo-1-fenil-2-((R)-quinuclidin-3-iloxi)etilamino)tiofeno-2-carboxilato (C11) (50 mg, 0.12 mmol) y TEA (17.4 μ l, 0.12 mmol) en EtOAc (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente por dos días después el solvente se eliminó al vacío. El producto crudo se trituró con Et₂O y se filtró. El compuesto se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (eluyente: CH₃CN/H₂O) y después por HPLC preparativa (eluyente: CH₃CN/H₂O/TFA) para obtener el compuesto del título (15.3 mg, 16.4% de rendimiento).

30

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.66 - 8.83 (m, 1 H), 7.94 - 8.25 (m, 2 H), 7.70 - 7.87 (m, 2 H), 7.61 - 7.70 (m, 1 H), 7.28 - 7.57 (m, 5 H), 6.72 y 6.74 (d, 1 H), 5.67 y 5.72 (d, 1 H), 5.24 - 5.30 (m, 1 H), 5.22 y 5.29 (s, 2 H), 4.01 - 4.25 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.51 - 3.92 (m, 5 H), 2.16 - 2.24 y 2.33 - 2.46 (m, 1 H), 1.40 - 2.13 (m, 4 H); LC-MS (ESI POS): 520.39 (M⁺).

35

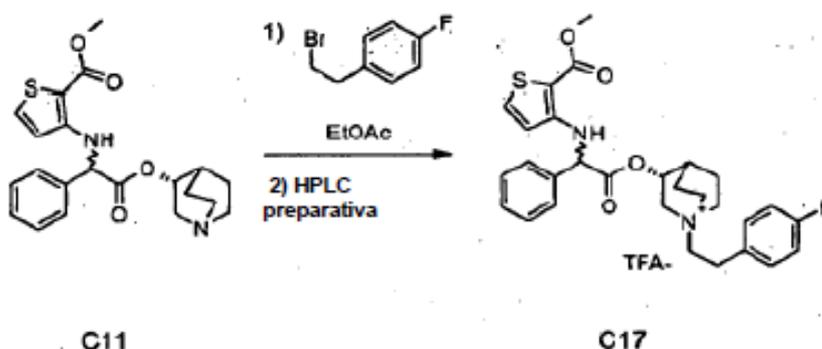
EJEMPLO 9

Preparación de (3R)-1-(4-fluorofenetil)-3-(2-(2-(metoxicarbonil)tiofen-3-ilamino)-2-fenilacetoxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano 2,2,2-trifluoroacetato (C17)

40

45

50



55

Esquema 10

60

1-(2-Bromoetil)-4-fluorobenceno (25.4 μ l, 0.12 mmol) se añadió a una solución de metil 3-(2-oxo-1-fenil-2-((R)-quinuclidin-3-iloxi)etilamino)tiofeno-2-carboxilato (C11) (50 mg, 0.12 mmol) en EtOAc (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El solvente se evaporó y el residuo se trituró con Et₂O. El compuesto se purificó primero por HPLC preparativa (eluyente: CH₃CN/H₂O) y después por HPLC preparativa (eluyente: CH₃CN/H₂O/TFA) para obtener (3R)-1-(4-fluorofenetil)-3-(2-(2-(metoxicarbonil)tiofen-3-ilamino)-2-fenilacetoxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano 2,2,2-trifluoroacetato (15 mg, 18.9% de rendimiento).

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 7.78 y 7.84 (d, 1 H), 7.62 - 7.72 (m, 1 H), 7.03 - 7.57 (m, 9 H), 6.66 y 6.73 (d, 1 H), 5.60 y 5.68 (d, 1 H), 5.00 - 5.35 (m, 1 H), 3.82 - 3.98 (m, 1 H), 3.78 y 3.79 (s, 3 H), 3.32 - 3.62 (m, 6 H), 2.76 - 3.18 (m, 3 H), 2.10 - 2.20 y 2.32 - 2.42 (m, 1 H), 1.36 - 2.09 (m, 4 H);
LC-MS (ESI POS): 523.39 (M+).

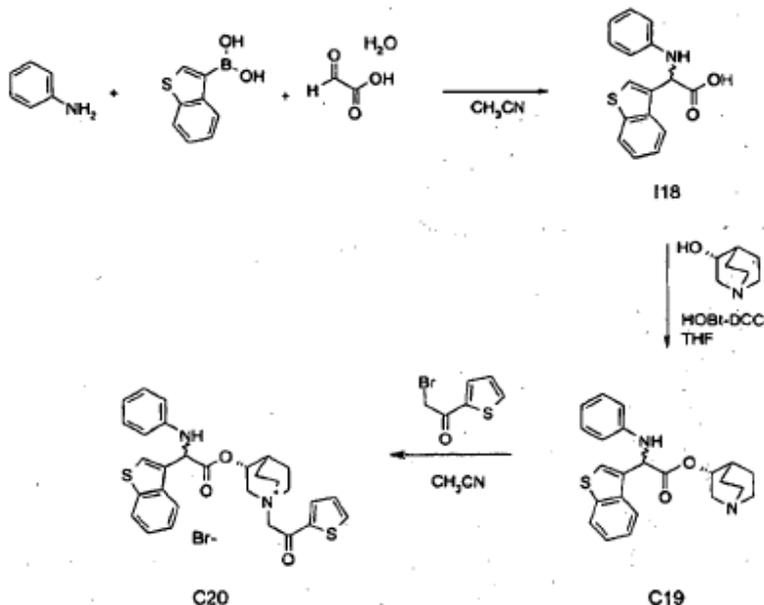
5

EJEMPLO 10

Preparación de (3R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(fenilamino)-acetoxi)-1-(2-oxo-2-(tiofen-2-il)etil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro (C20)

10

15



20

25

30

35

Esquema 11

Preparación de ácido 2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(fenilamino)acético (I18):

40

Ácido benzo[b]tiofen-3-ilborónico (387 mg, 2.17 mmol), anilina (202 mg, 2.17 mmol) y ácido 2-oxoacético hidratado (200 mg, 2.17 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (12 ml) y después se agitaron a 100°C bajo irradiación con microondas por 1 h. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO_3 sat.. Se añadió 2N HCl a la fase acuosa hasta que el pH fue aproximadamente de 7 y el producto se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó para obtener ácido 2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(fenilamino)acético (295 mg, 48% de rendimiento).

45

Preparación de (R)-quinuclidin-3-il2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(fenilamino)acetato (C19):

50

Ácido 2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(fenilamino)acético (I18) (295 mg, 1.04 mmol), (R)-quinuclidin-3-ol (159 mg, 1.25 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol hidratado (191 mg, 1.25 mmol) y DCC (258 mg, 1.25 mmol) se disolvieron en THF seco y se agitó a temperatura ambiente por 15h. El solvente se evaporó y el producto crudo se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO_3 , agua y salmuera. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida (DCM/MeOH=9/1) para obtener (R)-quinuclidin-3-il2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(fenilamino)acetato (180 mg, 44% de rendimiento).

55

Preparación de (3R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(fenilamino)-acetoxi)-1-(2-oxo-2-(tiofen-2-il)etil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro (C20):

60

(R)-Quinuclidin-3-il2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(fenilamino)acetato (C19) (90 mg, 0.23 mmol) se disolvió en EtOAc (3 ml) y se añadió 2-bromo-1-(tiofen-2-il)etanona (51.7 mg, 0.25 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida (DCM/MeOH=9/1) para obtener (3R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-

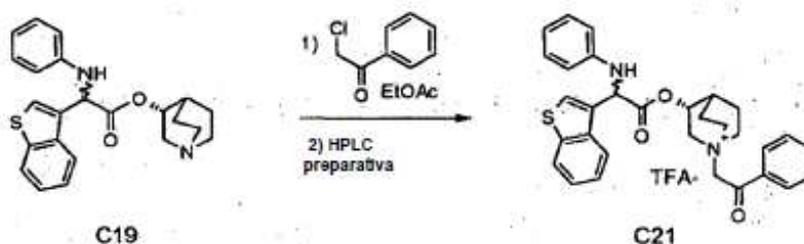
3-il)-2-(fenilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-(tiofen-2-il)etil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro (50 mg, 36.5% de rendimiento).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 8.21 (td, 1 H) 7.99 - 8.18 (m, 3 H) 7.89 (d, 1 H) 7.30 - 7.54 (m, 3 H) 7.12 (t, 2 H) 6.71 - 6.91 (m, 2 H) 6.63 (t, 1 H) 6.35 - 6.52 (m, 1 H) 5.69 - 5.92 (m, 1 H) 5.14 - 5.35 (m, 1 H) 4.81 - 5.09 (m, 2 H) 3.98 - 4.24 (m, 1 H) 3.79 (d, 1 H) 3.54 - 3.67 (m, 3 H) 3.12 - 3.42 (m, 1 H) 2.30 - 2.42 (m, 1 H) 1.52 - 2.12 (m, 4 H);

LC-MS (ESI POS): 401.1 (M+).

EJEMPLO 11

Preparación de (3R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(fenilamino)-acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano trifluoroacetato (C21)



Esquema 12

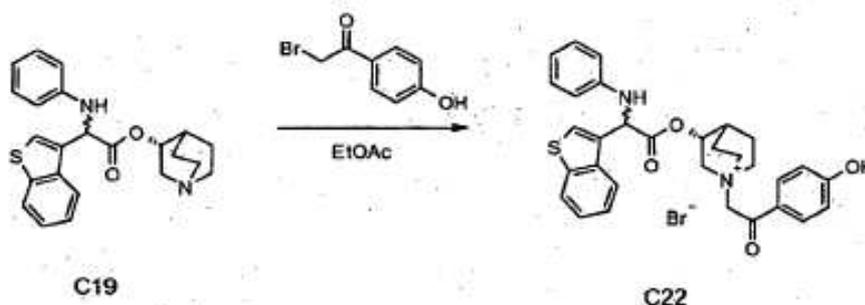
2-Cloro-1-feniletanona (39.0 mg, 0.25 mmol) se añadió a una solución de (R)-quinuclidin-3-il-2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(fenilamino)-acetato (C19) (90 mg, 0.23 mmol) en EtOAc (3 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa para obtener (3R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(fenilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano trifluoroacetato (37.2 mg, 26% de rendimiento).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 8.08 - 8.24 (m, 1 H) 7.85 - 8.08 (m, 4 H) 7.69 - 7.84 (m, 1 H) 7.56 - 7.69 (m, 2 H) 7.34 - 7.54 (m, 2 H) 7.12 (t, 2 H) 6.81 (dd, 2 H) 6.63 (t, 1 H) 6.30 - 6.55 (m, 1 H) 5.74 - 5.91 (m, 1 H) 5.18 - 5.34 (m, 1 H) 5.15 (s, 1 H) 5.06 (s, 1 H) 4.00 - 4.17 (m, 1 H) 3.80 (d, 1 H) 3.43 - 3.70 (m, 3 H) 3.23 - 3.43 (m, 1 H) 2.37 (t, 1 H) 1.50 - 2.17 (m, 4 H);

LC-MS (ESI POS): 401.1 (M+).

EJEMPLO 12

Preparación de (R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(fenilamino)-acetoxi)-1-(2-(4-hidroxifenil)-2-oxoetil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro (C22)



Esquema 13

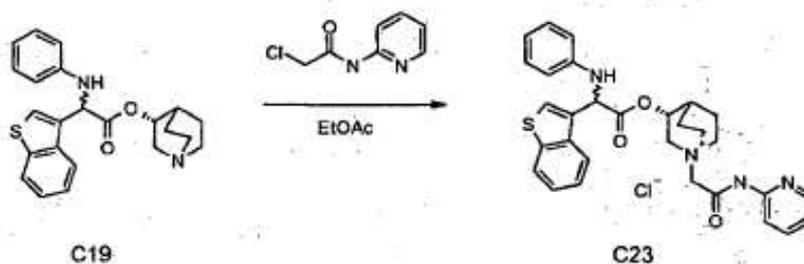
2-Bromo-1-(4-hidroxifenil)etanona (54.8 mg, 0.25 mmol) se añadió en porciones a una solución de (R)-quinuclidin-3-il-2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(fenilamino)acetato (C19) (100 mg, 0.25 mmol) en EtOAc (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El precipitado se filtró y se lavó con etilacetato y después se trituró con CH_3CN para obtener (R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(fenilamino)acetoxi)-1-(2-(4-hidroxifenil)-2-oxoetil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro (101 mg, 65.3% de rendimiento).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.84 - 11.39 (m, 1 H), 8.07 - 8.21 (m, 1 H), 7.97 - 8.07 (m, 1 H), 7.76 - 7.95 (m, 3 H), 7.34 - 7.54 (m, 2 H), 7.02 - 7.20 (m, 2 H), 6.85 - 6.96 (m, 2 H), 6.72 - 6.85 (m, 2 H), 6.53 - 6.68 (m, 1 H), 6.46 (d, 1

H), 5.65 - 6.02 (m, 1 H), 5.15 - 5.37 (m, 1 H), 4.82 - 5.09 (m, 1 H), 3.98 - 4.20 (m, 1 H), 3.43 - 3.88 (m, 5 H), 2.01 - 2.13 y 2.33 - 2.42 (m, 1 H), 1.32 - 2.03 (m, 4 H);
LC-MS (ESI POS): 527.24 (M+).

5 EJEMPLO 13

Preparación de (R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(fenilamino)-acetoxi)-1-(2-oxo-2-(piridin-2-ilamino)etil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano cloruro (C23)



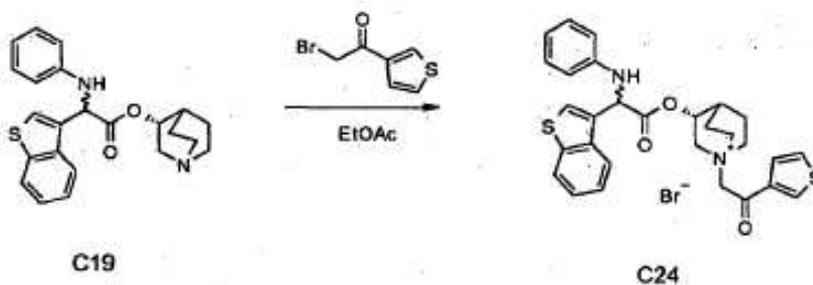
Esquema 14

2-Cloro-N-(piridin-2-il)acetamida (43.5 mg, 0.25 mmol) se añadió en porciones a una solución de (R)-quinuclidin-3-il-2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(fenilamino)acetato (C19) (100 mg, 0.25 mmol) en EtOAc (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa (eluyente: CH₃CN, H₂O). El producto se trituró con *i*-Pr₂O, se filtró y se secó al vacío a temperatura ambiente para obtener (R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(fenilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-(piridin-2-ilamino)etil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano cloruro (31 mg, 21.6% de rendimiento).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.04 y 11.10 (s, 1 H), 8.32 - 8.45 (m, 1 H), 8.07 - 8.18 (m, 1 H), 7.96 - 8.07 (m, 2 H), 7.82 - 7.95 (m, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.34 - 7.50 (m, 2 H), 7.22 (ddd, 1 H), 7.03 - 7.17 (m, 2 H), 6.71 - 6.87 (m, 2 H), 6.61 (t, 1 H), 6.47 (d, 1 H), 5.76 - 5.86 (m, 1 H), 5.10 - 5.32 (m, 1 H), 4.20 y 4.30 (s, 2 H), 3.97 - 4.12 (m, 1 H), 3.43 - 3.90 (m, 4 H); 3.09 - 3.25 (m, 1 H), 2.03 - 2.12 y 2.30 - 2.40 (m, 1 H), 1.32 - 2.02 (m, 4 H);
LC-MS (ESI POS): 527.24 (M+).

35 EJEMPLO 14

Preparación de (R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(fenilamino)-acetoxi)-1-(2-oxo-2-(tiofen-3-il)etil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro (C24)



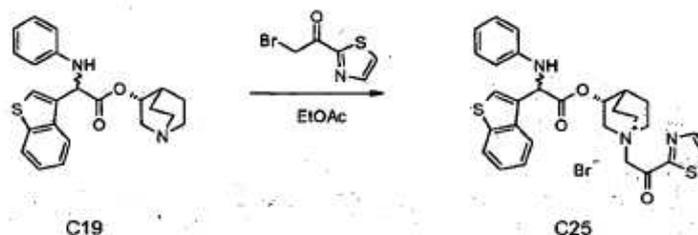
Esquema 15

2-Bromo-1-(tiofen-3-il)etanona (52.2 mg, 0.25 mmol) se añadió en porciones a una solución de (R)-quinuclidin-3-il-2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(fenilamino)acetato (C19) (100 mg, 0.25 mmol) en EtOAc (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. El precipitado se filtró, se lavó con EtOAc y se purificó por HPLC preparativa (eluyente: CH₃CN, H₂O) para obtener (R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(fenilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-(tiofen-3-il)etil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro (32 mg, 21.0% de rendimiento).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.59 y 8.64 (dd, 1 H), 8.11 y 8.15 (d, 1 H), 8.03 (d, 1 H), 7.89 y 7.91 (s, 1 H), 7.74 (dd, 1 H), 7.54 y 7.58 (dd, 1 H), 7.34 - 7.52 (m, 2 H), 7.04 - 7.20 (m, 2 H), 6.75 - 6.91 (m, 2 H), 6.56 - 6.70 (m, 1 H), 6.46 (d, 1 H), 5.74 - 5.89 (m, 1 H), 5.16 - 5.32 (m, 1 H), 4.77 - 5.06 (m, 1 H), 3.95 - 4.21 (m, 1 H), 3.32 - 3.86 (m, 5 H), 2.05 - 2.13 y 2.31 - 2.42 (m, 1 H), 1.31 - 2.02 (m, 4 H);
LC-MS (ESI POS): 516.98 (M+).

EJEMPLO 15

Preparación de (R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(fenilamino)-acetoxi)-1-(2-oxo-2-(tiazol-2-il)etil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro (c25)



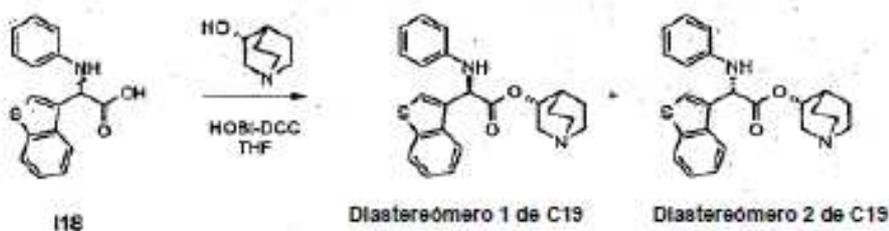
Esquema 16

2-Bromo-1-(tiazol-2-il)etanon (52.5 mg, 0.25 mmol) se añadió en porciones a una solución de (R)-quinuclidin-3-il-2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(fenilamino)acetato (C19) (100 mg, 0.25 mmol) en EtOAc (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El precipitado se filtró, se lavó con EtOAc y se purificó por HPLC preparativa (eluyente: CH₃CN, H₂O) para obtener (R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(fenilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-(tiazol-2-il)etil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro (42 mg, 27.5% de rendimiento).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.35 - 8.43 (m, 1 H), 8.23 y 8.25 (d, 1 H), 8.07 - 8.17 (m, 1 H), 7.98 - 8.07 (m, 1 H), 7.90 y 7.91 (s, 1 H), 7.35 - 7.54 (m, 2 H), 7.02 - 7.20 (m, 2 H), 6.73 - 6.88 (m, 2 H), 6.56 - 6.70 (m, 1 H), 6.46 (d, 1 H), 5.77 - 5.87 (m, 1 H), 5.20 - 5.29 (m, 1 H), 4.92 - 5.20 (m, 1 H), 3.97 - 4.23 (m, 1 H), 3.32 - 3.90 (m, 5 H), 2.05 - 2.16 y 2.30 - 2.42 (m, 1 H), 1.31 - 2.04 (m, 4 H);
LC-MS (ESI POS): 518.21 (M+).

EJEMPLO 16

Preparación de (R)-((R)-quinuclidin-3-il) 2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(fenilamino)acetato (diastereómero 1 del C19) y (S)-((R)-quinuclidin-3-il) 2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(fenilamino)acetato (diastereómero 2 del C19)



Esquema 17

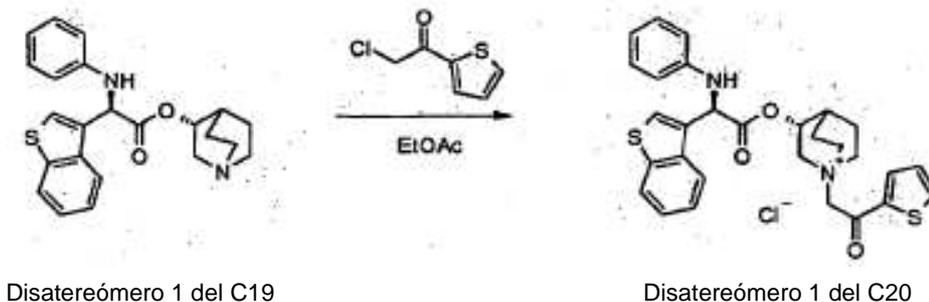
Una solución de ácido 2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(fenilamino)acético (I18) (2.75 g, 9.71 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol hidratado (1.78 g, 11.6 mmol) y N,N'-metanodiilidenodociclohexanamina (2.40 g, 11.6 mmol) en THF seco (80 ml) se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Se añadió (R)-quinuclidin-3-ol (1.48 g, 11.6 mmol) y la agitación se mantuvo durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se particionó entre EtOAc y NaHCO₃ sat., la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía rápida (CH₃CN/MeOH=75/25+0.2% NH₄OH) para recoger primero el (R)-((R)-quinuclidin-3-il) 2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(fenilamino)acetato (1.1 g, 28.9% de rendimiento, diastereómero 1 del C19), después el (R)-quinuclidin-3-il-2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(fenilamino)acetato (1.1 g, 28.9% de rendimiento, mezcla de diastereómeros) y finalmente el (S)-((R)-quinuclidin-3-il) 2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(fenilamino)acetato (0.4 g, 10.5% de rendimiento, diastereómero 2 del C19).
Diastereómero 1 del C19: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.06 - 8.20 (m, 1 H), 7.95 - 8.06 (m, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.33 - 7.50 (m, 2 H), 7.01 - 7.16 (m, 2 H), 6.73 - 6.85 (m, 2 H), 6.55 - 6.67 (m, 1 H), 6.38 (d, 1 H), 5.72 (d, 1 H), 4.61 - 4.76 (m, 1 H), 2.92 (ddd, 1 H), 2.55 - 2.70 (m, 3 H), 1.94 - 2.18 (m, 2 H), 1.80 - 1.94 (m, 1 H), 1.31 - 1.62 (m, 3 H), 1.03 - 1.31 (m, 1 H);
LC-MS (ESI POS): 393.00 (M+).

Diastereómero 2 del C19: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 8.13 (dd, 1 H), 7.92 - 8.06 (m, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.43 (m, 2 H), 6.95 - 7.18 (m, 2 H), 6.67 - 6.85 (m, 2 H), 6.49 - 6.66 (m, 1 H), 6.37 (d, 1 H), 5.71 (d, 1 H), 4.55 - 4.93 (m, 1 H), 2.98 - 3.16 (m, 1 H), 2.53 - 2.61 (m, 4 H), 2.32 - 2.48 (m, 1 H), 1.59 - 1.71 (m, 1 H), 1.28 - 1.58 (m, 3 H), 0.89 - 1.15 (m, 1 H);

LC-MS (ESI POS): 393.22 (M+).

EJEMPLO 17

Preparación de (R)-3-((R)-2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(fenilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-(tiofen-2-il)etil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano cloruro (diastereómero 1 del C20)



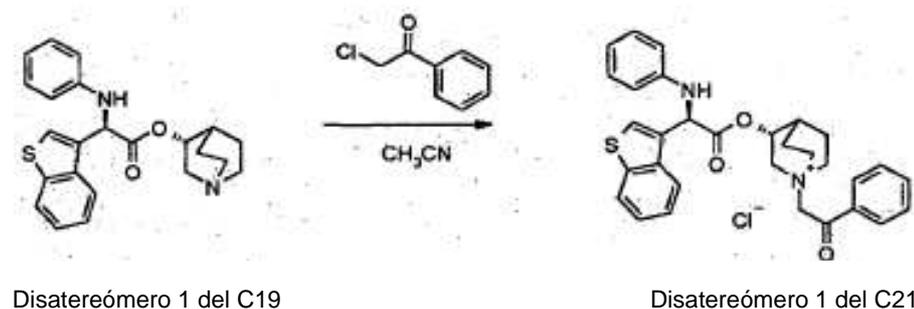
Esquema 18

2-Cloro-1-(tiofen-2-il)etanona (32.7 mg, 0.20 mmol) se añadió a una solución de (R)-((R)-quinuclidin-3-il) 2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(fenilamino)acetato (diastereómero 1 del C19) (80 mg, 0.20 mmol) en EtOAc (3 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió dietiléter (10 ml) y el precipitado se recogió y se secó al vacío para obtener (R)-3-((R)-2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(fenilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-(tiofen-2-il)etil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano cloruro (101 mg, 90% de rendimiento).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 8.21 (dd, 1 H), 7.98 - 8.15 (m, 3 H), 7.91 (s, 1 H), 7.37 - 7.56 (m, 2 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.01 - 7.19 (m, 2 H), 6.82 (m, 2 H), 6.57 - 6.68 (m, 1 H), 6.49 (d, 1 H), 5.83 (d, 1 H), 5.17 - 5.32 (m, 1 H), 5.00 (s, 2 H), 3.94 - 4.21 (m, 1 H), 3.46 - 3.78 (m, 4 H), 3.33 - 3.44 (m, 1 H), 2.31 - 2.39 (m, 1 H), 1.65 - 2.14 (m, 4 H); LC-MS (ESI POS): 517.19 (M+).

EJEMPLO 18

Preparación de (R)-3-((R)-2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(fenilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano cloruro (diastereómero 1 del C21)



Esquema 19

2-Cloro-1-feniletanona (98 mg, 0.64 mmol) se añadió a una solución de (R)-((R)-quinuclidin-3-il) 2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(fenilamino)acetato (diastereómero 1 del C19) (250 mg, 0.64 mmol) en CH_3CN (3 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después el solvente se evaporó y el residuo se trituró con Et_2O . El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (eluyente: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$), para obtener (R)-3-((R)-2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(fenilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano cloruro (210 mg, 60.3% de rendimiento).

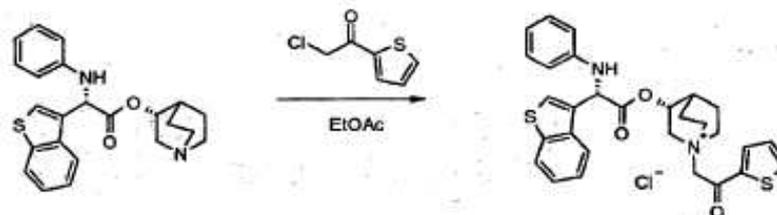
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 8.12 (d, 1 H), 8.04 (d, 1 H), 7.92 - 8.00 (m, 2 H), 7.90 (s, 1 H), 7.71 - 7.81 (m, 1 H), 7.55 - 7.67 (m, 2 H), 7.46 - 7.53 (m, 1 H), 7.37 - 7.46 (m, 1 H), 7.06 - 7.19 (m, 2 H), 6.75 - 6.88 (m, 2 H), 6.58 - 6.69 (m, 1 H), 6.48 (d, 1 H), 5.84 (d, 1 H), 5.17 - 5.36 (m, 1 H), 4.96 - 5.16 (m, 2 H), 3.98 - 4.20 (m, 1 H), 3.45 - 3.74 (m, 4 H), 3.33 - 3.45 (m, 1 H), 2.32 - 2.42 (m, 1 H), 1.69 - 2.22 (m, 4 H);

LC-MS (ESI POS): 511.11 (M+).

EJEMPLO 19

5 Preparación de (R)-3-((S)-2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(fenilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-(tiofen-2-il)etil)-1-azoniabicclo-[2.2.2]octano cloruro (diastereómero 2 de C20)

10



Diastereómero 2 de C19

Diastereómero 2 de C20

15

20

Esquema 20

25

A una solución de (S)-((R)-quinuclidin-3-il) 2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(fenilamino)acetato (diastereómero 2 de C19) (62 mg, 0.16 mmol) en etilacetato (3 ml), se añadió 2-cloro-1-(tiofen-2-il)etanona (25.4 mg, 0.16 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Dietileter (10 ml) se añadió y el precipitado se filtró y se secó al vacío para obtener (R)-3-((S)-2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(fenilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-(tiofen-2-il)etil)-1-azoniabicclo[2.2.2]octano cloruro (75 mg, 86% de rendimiento).

30

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.22 (dd, 1 H), 8.15 (dd, 1 H), 8.10 (dd, 1 H), 8.03 (dd, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.38 - 7.63 (m, 2 H), 7.36 (dd, 1 H), 7.00 - 7.20 (m, 2 H), 6.72 - 6.90 (m, 2 H), 6.63 (t, 1 H), 6.49 (d, 1 H), 5.75 - 5.84 (m, 1 H), 5.15 - 5.40 (m, 1 H), 4.89 - 5.15 (m, 2 H), 4.12 (dd, 1 H), 3.82 (d, 1 H), 3.45 - 3.72 (m, 4 H), 2.03 - 2.14 (m, 1 H), 1.78 - 2.03 (m, 2 H), 1.56 - 1.77 (m, 1 H), 1.29 - 1.56 (m, 1 H);

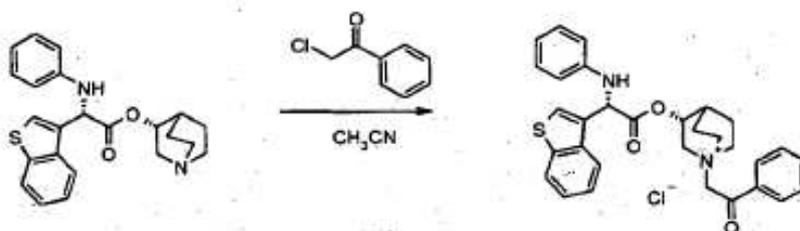
35

LC-MS (ESI POS): 517.21 (M+).

EJEMPLO 20

35 Preparación de (r)-3-((s)-2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(fenilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabicclo-[2.2.2]octano cloruro (diastereómero 2 de C21)

40



Diastereómero 2 de C19

Diastereómero 2 de C21

45

50

Esquema 21

Una solución de (S)-((R)-quinuclidin-3-il) 2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(fenilamino)acetato (diastereómero 2 de C19) (230 mg, 0.586 mmol) y 2-cloro-1-feniletanona (91 mg, 0.586 mmol) en CH₃CN seco (2 ml) se agitó a temperatura ambiente por 24 horas. Después el solvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa (eluyente: CH₃CN/H₂O) para obtener (R)-3-((S)-2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(fenilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabicclo[2.2.2]octano cloruro (102 mg, 31.8% de rendimiento).

55

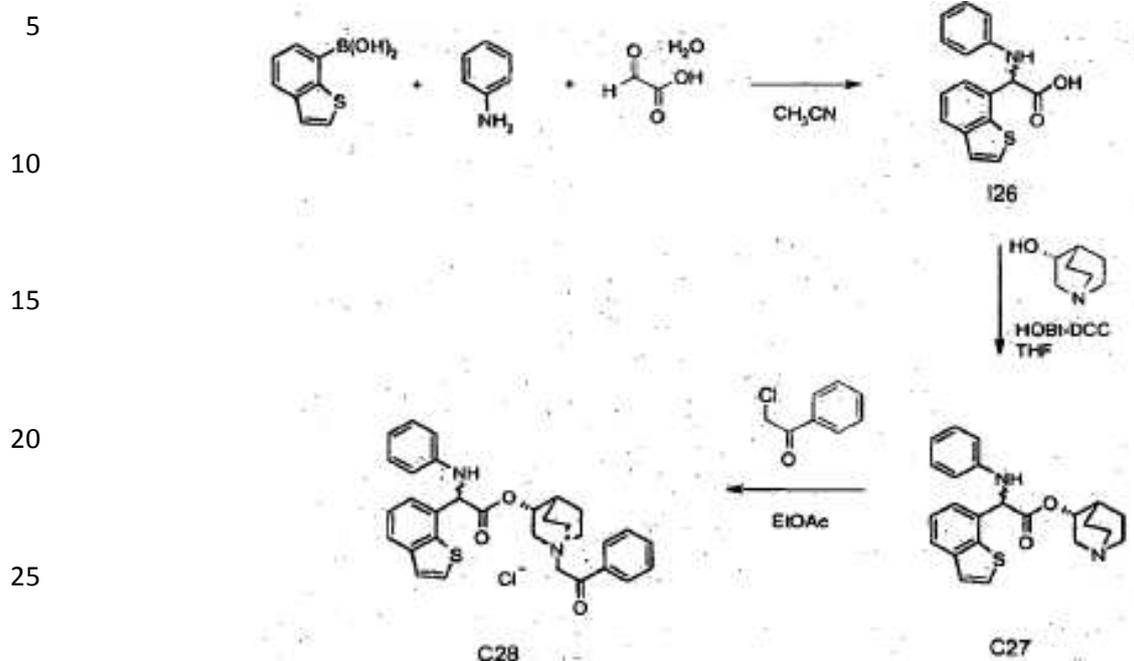
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.16 (d, 1 H), 7.96 - 8.09 (en, 3 H), 7.93 (s, 1 H), 7.68 - 7.84 (m, 1 H), 7.54 - 7.68 (m, 2 H), 7.25 - 7.54 (m, 2 H), 6.96 - 7.24 (m, 2 H), 6.71 - 6.92 (m, 2 H), 6.56 - 6.71 (m, 1 H), 6.49 (d, 1 H), 5.68 - 5.94 (m, 1 H), 5.22 - 5.38 (m, 1 H), 5.01 - 5.21 (m, 2 H), 4.12 (dd, 1 H), 3.83 (d, 1 H), 3.47 - 3.74 (m, 4 H), 2.03 - 2.17 (m, 1 H), 1.79 - 2.03 (m, 2 H), 1.56 - 1.79 (m, 1 H), 1.31 - 1.55 (m, 1 H);

60

LC-MS (ESI POS): 511.26 (M+).

EJEMPLO 21

Preparación de (3R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-7-il)-2-(fenilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabicclo[2.2.2]octano cloruro (C28)



Preparación de ácido 2-(benzo[b]tiofen-7-il)-2-(fenilamino)acético (I26):

35 Una mezcla de ácido benzo[b]tiofen-7-ilborónico (300 mg, 1.68 mmol), anilina (157 mg, 1.68 mmol) y 2-oxoacético ácido hidratado (155 mg, 1.68 mmol) en CH₃CN (20 ml) se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía rápida (DCM/MeOH=9/1) para obtener ácido 2-(benzo[b]tiofen-7-il)-2-(fenilamino)acético (303 mg, 63.5% de rendimiento).

40 Preparación de (R)-quinuclidin-3-il2-(benzo[b]tiofen-7-il)-2-(fenilamino)acetato (C27):

45 Una mezcla de ácido 2-(benzo[b]tiofen-7-il)-2-(fenilamino)acético (I26) (303 mg, 1.07 mmol), (R)-quinuclidin-3-ol (136 mg, 1.07 mmol), DCC (221 mg, 1.07 mmol) y HOBT (164 mg, 1.07 mmol) en THF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente por tres días. El THF se evaporó, el producto crudo se tomó con EtOAc y se lavó dos veces con 2M K₂CO₃, y después con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida (EtOAc/MeOH=9/1 a EtOAc/MeOH=9/1+0.5% NH₄OH) para obtener (R)-quinuclidin-3-il2-(benzo[b]tiofen-7-il)-2-(fenilamino)acetato (180 mg, 42.9% de rendimiento).

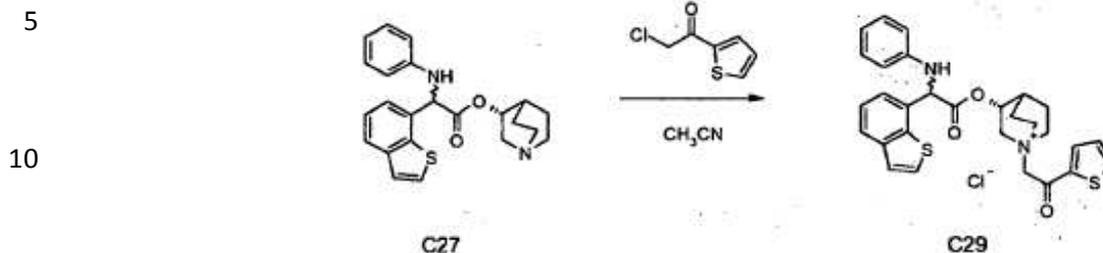
50 Preparación de (3R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-7-il)-2-(fenilamino)-acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabicclo[2.2.2]octano cloruro (C28):

55 2-Cloro-1-feniletanona (35.4 mg; 0.23 mmol) se añadió a una solución de (R)-quinuclidin-3-il2-(benzo[b]tiofen-7-il)-2-(fenilamino)acetato (C27) (90 mg, 0.23 mmol) en EtOAc (3 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El solvente se eliminó al vacío y el producto crudo se trituró con Et₂O. El compuesto se purificó por HPLC preparativa (eluyente: CH₃CN/H₂O) para obtener (3R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-7-il)-2-(fenilamino)-acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabicclo[2.2.2]octano cloruro (26.6 mg, 21.2% de rendimiento).

60 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.86 - 8.08 (m, 4 H), 7.69 - 7.84 (m, 2 H), 7.54 - 7.69 (m, 3 H), 7.39 - 7.54 (m, 2 H), 6.98 - 7.18 (m, 2 H), 6.68 - 6.79 (m, 2 H), 6.56 - 6.66 (m, 1 H), 6.53 (d, 1 H), 5.49 - 5.66 (m, 1 H), 5.22 - 5.34 (m, 1 H), 4.85 - 5.22 (m, 1 H), 3.97 - 4.28 (m, 1 H), 3.32 - 3.91 (m, 5 H), 2.04 - 2.13 y 2.34 - 2.45 (m, 1 H), 1.23 - 2.01 (m, 4 H); LC-MS (ESI POS): 511.26 (M+).

EJEMPLO 22

Preparación de (3R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-7-il)-2-(fenilamino)-acetoxi)-1-(2-oxo-2-(tiofen-2-il)etil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano cloruro (C29)



Esquema 23

20

2-Cloro-1-(tiofen-2-il)etanona (36.8 mg, 0.23 mmol) se añadió a una solución de (R)-quinuclidin-3-il-2-(benzo[b]tiofen-7-il)-2-(fenilamino)acetato (C27) (90 mg, 0.23 mmol) en acetonitrilo (3 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó al vacío y el producto crudo se trituró con Et₂O. El compuesto se purificó primero por HPLC preparativa (eluyente: CH₃CN/H₂O) y después por cromatografía rápida (DCM/MeOH=95/5) para obtener (3R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-7-il)-2-(fenilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-(tiofen-2-il)etil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano cloruro (20 mg, 16% de rendimiento).

25

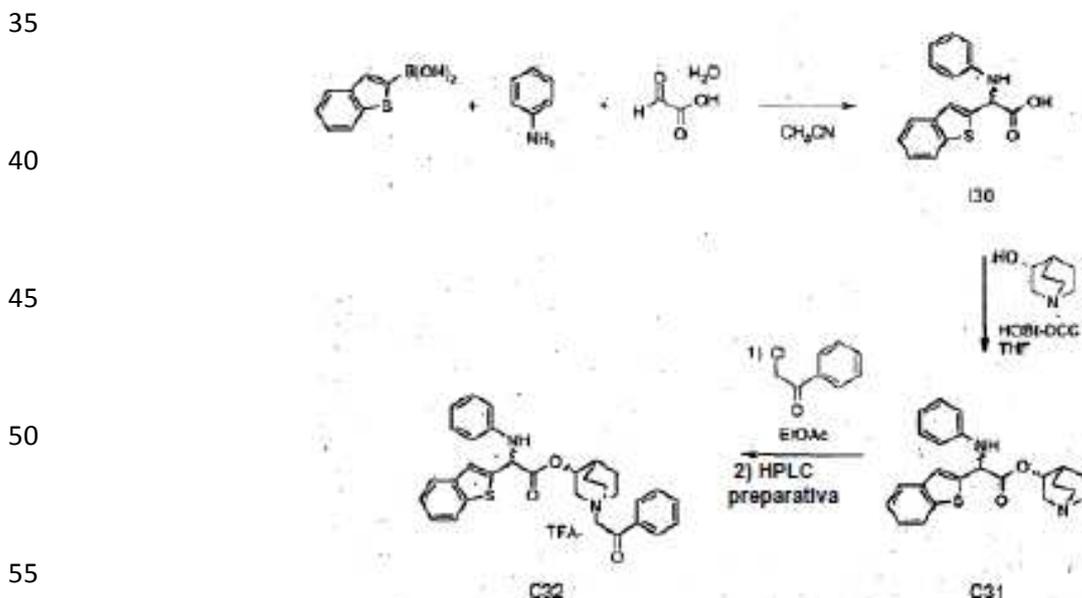
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.15 - 8.30 (m, 1 H), 8.05 (d, 1 H), 7.84 - 7.93 (m, 1 H), 7.78 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.39 - 7.63 (m, 2 H), 7.34 (dd, 1 H), 6.98 - 7.13 (m, 2 H), 6.66 - 6.77 (m, 2 H), 6.56 - 6.64 (m, 1 H), 6.53 (d, 1 H), 5.42 - 5.68 (m, 1 H), 5.17 - 5.38 (m, 1 H), 4.74 - 5.14 (m, 1 H), 3.96 - 4.26 (m, 1 H), 3.29 - 3.92 (m, 5 H), 2.33 - 2.44 (m, 1 H), 1.32 - 2.16 (m, 4 H);

LC-MS (ESI POS): 517.19 (M⁺).

EJEMPLO 23

30

Preparación de (3R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-2-il)-2-(fenilamino)-acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano 2,2,2-trifluoroacetato (C32)



Esquema 24

60

Preparación de ácido 2-(benzo[b]tiofen-2-il)-2-(fenilamino)acético (I30):

Una mezcla de ácido benzo[b]tiofen-2-ilborónico (500 mg, 2.81 mmol), anilina (240 μl, 2.81 mmol) y ácido 2-oxoacético hidratado (259 mg, 2.81 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente por tres días. El solvente se evaporó hasta secarse y el producto crudo se usó como tal en la próxima etapa.

Preparación de (R)-quinuclidin-3-il2-(benzo[b]tiofen-2-il)-2-(fenilamino)acetato (C31):

Una mezcla de ácido 2-(benzo[b]tiofen-2-il)-2-(fenilamino)acético (I30) (796 mg, 2.81 mmol), (R)-quinuclidin-3-ol (429 mg, 3.37 mmol), HOBT (516 mg, 3.37 mmol) y DCC (696 mg, 3.37 mmol) en THF (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El THF se evaporó y el producto crudo se particionó entre EtOAc y K₂CO₃ 1M. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida (DCM/MeOH=98/2) para obtener (R)-quinuclidin-3-il2-(benzo[b]tiofen-2-il)-2-(fenilamino)acetato (361 mg, 32.7% de rendimiento).

Preparación de (3R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-2-il)-2-(fenilamino)-acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabicio[2.2.2]octano 2,2,2-trifluoroacetato (C32):

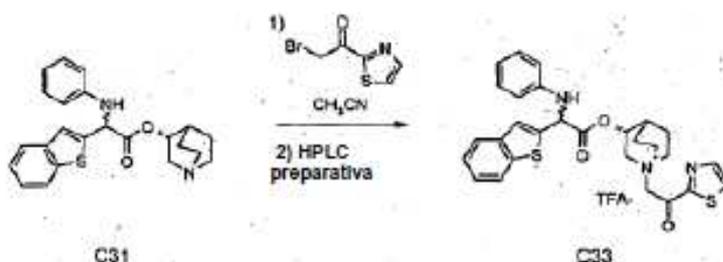
2-Cloro-1-feniletanona (59.1 mg, 0.38 mmol) se añadió a una solución de (R)-quinuclidin-3-il2-(benzo[b]tiofen-2-il)-2-(fenilamino)acetato (C31) (150 mg, 0.38 mmol) en EtOAc (5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 20 horas. EtOAc se eliminó al vacío y el sólido se trituroó con Et₂O (2 ml). El compuesto se purificó por HPLC preparativa para obtener (3R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-2-il)-2-(fenilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabicio[2.2.2]octano 2,2,2-trifluoroacetato (42.8 mg, 17.9% de rendimiento).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.90 - 8.06 (m, 3 H), 7.81 - 7.89 (m, 1 H), 7.69 - 7.81 (m, 1 H), 7.53 - 7.67 (m, 3 H), 7.29 - 7.45 (m, 2 H), 7.05 - 7.19 (m, 2 H), 6.77 - 6.89 (m, 2 H), 6.61 - 6.72 (m, 1 H), 6.55 (br. s., 1 H), 5.79 y 5.82 (s, 1 H), 5.26 - 5.43 (m, 1 H), 5.13 y 5.17 (s, 2 H), 4.01 - 4.27 (m, 1 H), 3.53 - 3.87 (m, 5 H), 2.23 - 2.33 y 2.35 - 2.45 (m, 1 H), 1.72 - 2.21 (m, 4 H);

LC-MS (ESI POS): 511.21 (M+).

EJEMPLO 24

Preparación de (3R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-2-il)-2-(fenilamino)-acetoxi)-1-(2-oxo-2-(tiazol-2-il)etil)-1-azoniabicio[2.2.2]octano 2,2,2-trifluoroacetato (C33)



Esquema 25

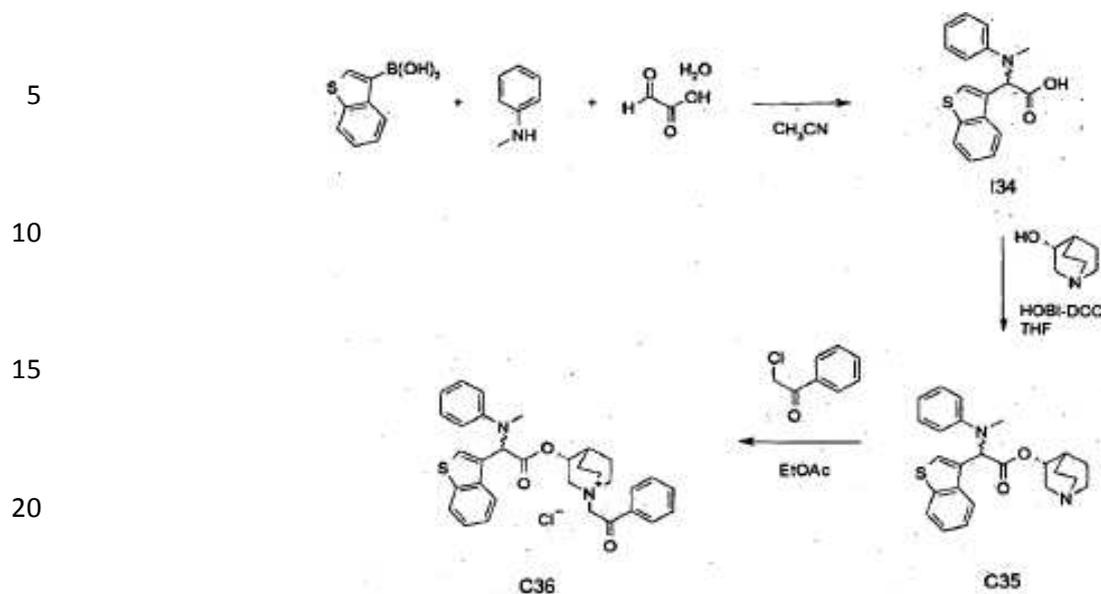
2-Bromo-1-(tiazol-2-il)etanona (42.0 mg, 0.20 mmol) se añadió a una solución de (R)-quinuclidin-3-il2-(benzo[b]tiofen-2-il)-2-(fenilamino)acetato (C31) (80 mg, 0.20 mmol) en acetonitrilo (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después una segunda porción de 2-bromo-1-(tiazol-2-il)etanona (12.6 mg, 0.06 mmol) se añadió y la agitación se mantuvo por 4 hrs adicionales. El solvente se evaporó y el producto crudo se trituroó con Et₂O y después se purificó por HPLC preparativa para obtener (3R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-2-il)-2-(fenilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-(tiazol-2-il)etil)-1-azoniabicio[2.2.2]octano 2,2,2-trifluoroacetato (24 mg, 18.6% de rendimiento).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.38 y 8.39 (d, 1 H), 8.23 y 8.24 (d, 1 H), 7.89 - 8.00 (m, 1 H), 7.77 - 7.89 (m, 1 H), 7.52 - 7.66 (m, 1 H), 7.29 - 7.46 (m, 2 H), 7.00 - 7.20 (m, 2 H), 6.80 - 6.91 (m, 2 H), 6.60 - 6.71 (m, 1 H), 6.55 (br. s., 1 H), 5.78 y 5.81 (s, 1 H), 5.24 - 5.35 (m, 1 H), 5.15 y 5.19 (s, 2 H), 4.10 - 4.27 (m, 1 H), 3.41 - 3.88 (m, 5 H), 2.23 - 2.31 y 2.36 - 2.45 (m, 1 H), 1.73 - 2.17 (m, 4 H);

LC-MS (ESI POS): 518.18 (M+).

EJEMPLO 25

Preparación de (3R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(metil-(fenil)amino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabicio[2.2.2]octano cloruro (C36)



Esquema 26

Preparación de ácido 2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(metil(fenil)amino)acético (I34):

30 Una mezcla de ácido benzo[b]tiofen-3-ilborónico (300 mg, 1.68 mmol), N-metilaniлина (184 μ l, 1.68 mmol) y ácido 2-oxoacético hidratado (155 mg, 1.65 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. El solvente se eliminó a presión reducida y el producto crudo se purificó por cromatografía rápida (DCM/MeOH=95/5) para obtener ácido 2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(metil(fenil)amino)acético (351 mg, 70% de rendimiento).

35 Preparación de (R)-quinuclidin-3-il-2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(metil(fenil)amino)acetato (C35):

40 Una mezcla de ácido 2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(metil(fenil)amino)acético (I34) (351 mg, 1.18 mmol), (R)-quinuclidin-3-ol (180 mg, 1.42 mmol), DCC (292 mg, 1.42 mmol) y HOBT (217 mg, 1.42 mmol) en THF seco (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el producto crudo se particionó entre EtOAc y K_2CO_3 2M. La fase orgánica se lavó con K_2CO_3 2M y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó hasta secarse. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida (MeCN/MeOH=8/2+0.2% NH_4OH) para obtener (R)-quinuclidin-3-il-2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(metil(fenil)amino)acetato (224 mg, 46.7% de rendimiento).

45 Preparación de (3R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(metil(fenil)amino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano cloruro (C36):

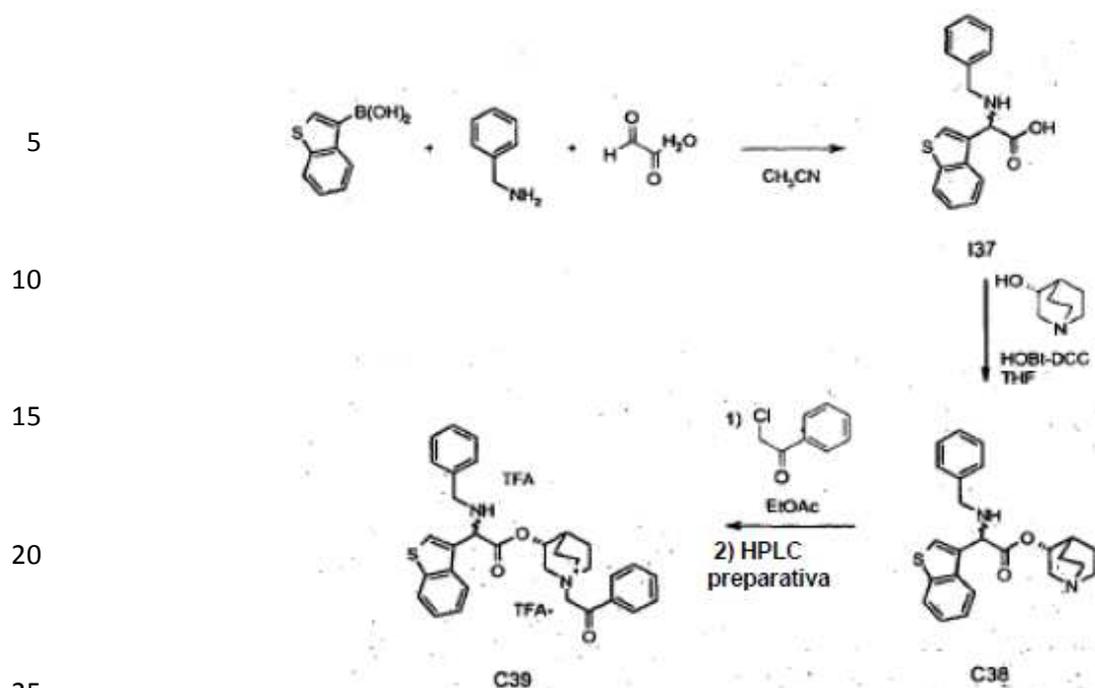
50 2-Cloro-1-feniletanona (42.6 mg, 0.27 mmol) se añadió a una solución de (R)-quinuclidin-3-il-2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(metil(fenil)amino)acetato (C35) (112 mg, 0.27 mmol) en acetonitrilo (3 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 horas y después el solvente se evaporó al vacío. El residuo se trituró con Et_2O , se filtró y se secó para obtener (3R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(metil(fenil)amino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano cloruro (112.2 mg, 72.6% de rendimiento).

55 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) 8 ppm 7.94 - 8.17 (m, 3 H), 7.82 - 7.94 (m, 1 H), 7.70 - 7.82 (m, 1 H), 7.55 - 7.67 (m, 3 H), 7.21 - 7.48 (m, 4 H), 7.06 (dd, 2 H), 6.80 (td, 1 H), 6.28 y 6.30 (s, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 5.21 - 5.61 (m, 1 H), 4.05 - 4.39 (m, 1 H), 3.49 - 3.89 (m, 5 H), 2.72 y 2.74 (s, 3 H), 2.22 - 2.43 (m, 1 H), 1.94 - 2.16 (m, 2 H), 1.70 - 1.94 (m, 1 H), 1.37 - 1.70 (m, 1 H);

LC-MS (ESI POS): 525.15 (M+).

EJEMPLO 26

60 Preparación del anión (3R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(bencilamino)-acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabíciclo [2.2.2] octano 2,2,2-trifluoroacetato 2,2,2-trifluoroacetato (C39)



Esquema 27

30 Preparación de ácido 2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(bencilamino)acético (I37):

Una mezcla de ácido benzo[b]tiofen-3-ilborónico (300 mg, 1.68 mmol), fenilmetanamina (184 μ l, 1.68 mmol) y 2-oxoacético ácido hidratado (155 mg, 1.68 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. El solvente se eliminó y el producto crudo se trituró con Et₂O/CH₃CN (9/1) para obtener ácido 2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(bencilamino)acético (303 mg, 60.5% de rendimiento).

35

Preparación de (R)-quinuclidin-3-il-2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(bencilamino)acetato (C38):

Una mezcla de ácido 2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(bencilamino)acético (I37) (303 mg, 1.02 mmol), (R)-quinuclidin-3-ol (156 mg, 1.22 mmol), DCC (252 mg, 1.22 mmol) y HOBT (187 mg, 1.22 mmol) en THF seco (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el producto crudo se particionó entre EtOAc y K₂CO₃ 2M. La fase orgánica se lavó con K₂CO₃ 2M y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida (CH₃CN/MeOH=8/2+0.2%NH₄OH) para obtener (R)-quinuclidin-3-il-2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(bencilamino)acetato (53 mg, 12.8% de rendimiento).

40

45

Preparación del anión (3R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(bencilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano 2,2,2-trifluoroacetato (C39):

2-Cloro-1-feniletanona (20.1 mg, 0.13 mmol) se añadió a una solución de (R)-quinuclidin-3-il-2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(bencilamino)acetato (C38) (53 mg, 0.13 mmol) en CH₃CN (3 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 5 horas después una segunda porción de 2-cloro-1-feniletanona (6.05 mg, 0.04 mmol) se añadió y la agitación se mantuvo durante la noche. Después la reacción se calentó bajo irradiación con microondas a 80°C por 30 min. El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa para obtener el anión (3R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(bencilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano 2,2,2-trifluoroacetato (34.1 mg, 34.7% de rendimiento).

50

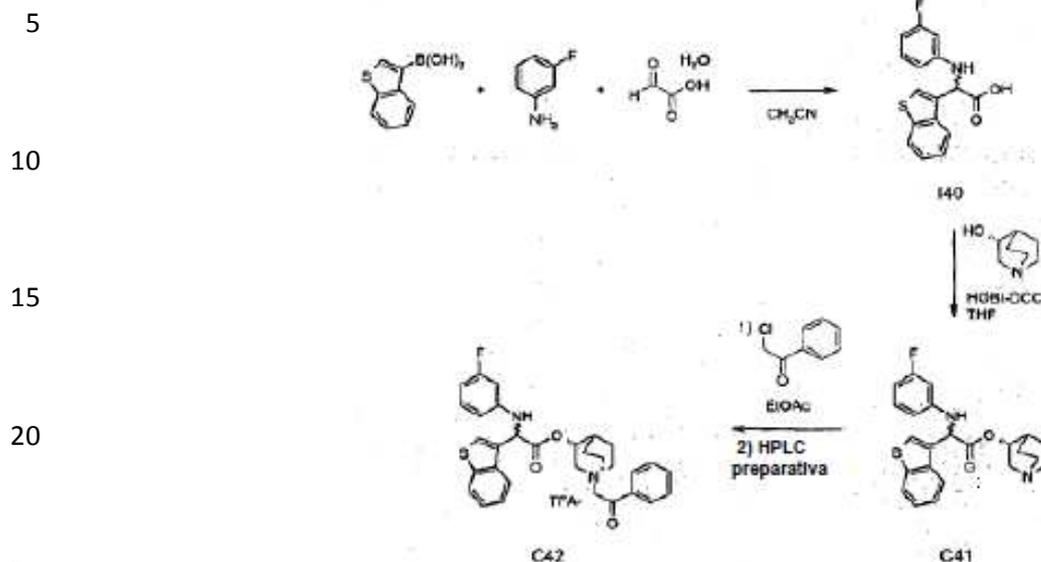
55

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.01 - 8.16 (m, 3 H), 7.87 - 8.01 (m, 2 H), 7.69 - 7.82 (m, 1 H), 7.30 - 7.68 (m, 9 H), 5.52 - 5.96 (m, 1 H), 5.24 - 5.45 (m, 1 H), 5.09 y 5.14 (s, 2 H), 3.95 - 4.39 (m, 3 H), 3.74 - 3.85 (m, 1 H), 3.15 - 3.52 (m, 4 H), 2.11 - 2.23 y 2.33 - 2.43 (m, 1 H), 1.09 - 2.10 (m, 4 H);
LC-MS (ESI POS): 525.25 (M+).

60

EJEMPLO 27

Preparación de (3R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(3-fluorofenilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabicciclo-[2.2.2]octano 2,2,2-trifluoroacetato (C42)



Preparación de ácido 2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(3-fluorofenilamino)acético (I40):

Una mezcla de ácido benzo[b]tiofen-3-ilborónico (400 mg, 2.25 mmol), 3-fluoroanilina (217 μ l, 2.25 mmol), ácido 2-oxoacético hidratado (207 mg, 2.25 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. El solvente se eliminó al vacío y el producto crudo se usó como tal en la próxima etapa.

Preparación de (R)-quinuclidin-3-il-2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(3-fluorofenilamino)acetato (C41):

Una mezcla de ácido 2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(3-fluorofenilamino)acético (I40) (677 mg, 2.25 mmol), (R)-quinuclidin-3-ol (343 mg, 2.70 mmol), HOBT (413 mg, 2.70 mmol) y DCC (556 mg, 2.70 mmol) en THF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El THF se evaporó, el producto crudo se particionó entre EtOAc y K_2CO_3 1 M. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó hasta secarse. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida (DCM/MeOH=98/2 a 95/5) para obtener (R)-quinuclidin-3-il-2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(3-fluorofenilamino)acetato (421 mg, 45.6% de rendimiento durante dos etapas).

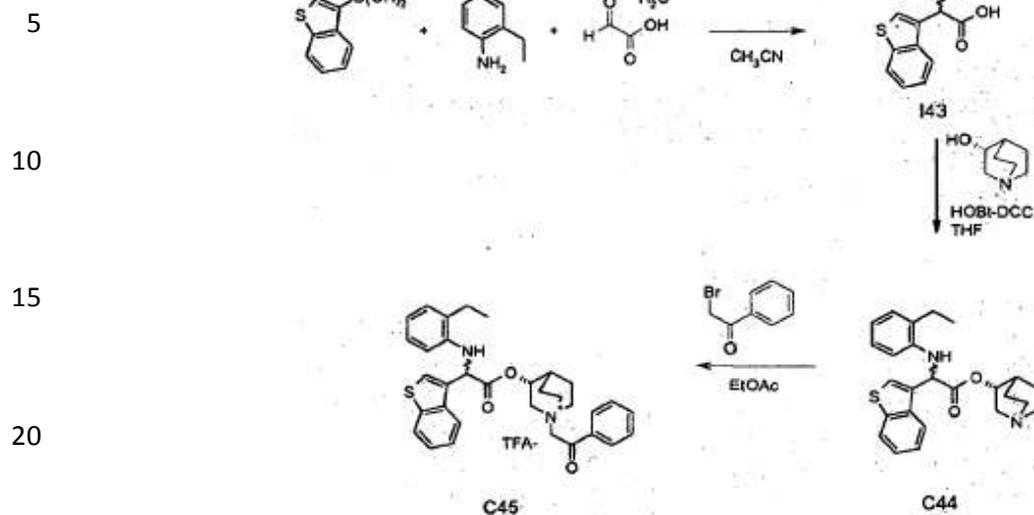
Preparación de (3R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(3-fluorofenilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabicciclo-[2.2.2]octano 2,2,2-trifluoroacetato (C42):

2-Cloro-1-feniletanona (39.5 mg, 0.26 mmol) se añadió a una solución de (R)-quinuclidin-3-il-2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(3-fluorofenilamino)acetato (C41) (105 mg, 0.26 mmol) en EtOAc (3 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche después una segunda porción de 2-cloro-1-feniletanona (11.9 mg, 0.07 mmol) se añadió y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 4 horas adicionales. El EtOAc se evaporó y el producto crudo se trituró con Et_2O (2 ml). El compuesto se purificó primero por HPLC preparativa y después por cromatografía rápida (DCM/MeOH=97/3 a 94/6) para obtener (3R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(3-fluorofenilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabicciclo[2.2.2]-octano 2,2,2-trifluoroacetato (45 mg; 27.4% de rendimiento).

1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8.09 - 8.20 (m, 1 H), 7.86 - 8.08 (m, 4 H), 7.36 - 7.82 (m, 5 H), 7.02 - 7.19 (m, 1 H), 6.71 - 6.90 (m, 1 H), 6.55 - 6.69 (m, 2 H), 6.32 - 6.47 (m, 1 H), 5.86 (m, 1 H), 5.23 - 5.34 (m, 1 H), 5.08 y 5.15 (s, 2 H), 3.98 - 4.24 (m, 1 H), 3.78 - 3.88 (m, 1 H), 3.28 - 3.65 (m, 4 H), 2.05 - 2.15 y 2.31 - 2.44 (m, 1 H), 1.31 - 2.04 (m, 4 H); LC-MS (ESI POS): 529.21 (M+).

EJEMPLO 28

Preparación de (3R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(2-etilfenilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabicciclo[2.2.2] octano bromuro (C45)



Esquema 29

Preparación de ácido 2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(2-etilfenilamino)-acético (143):

30 Ácido benzo[b]tiofen-3-ilborónico (500 mg, 2.81 mmol), ácido 2-oxoacético hidratado (259 mg, 2.81 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (20 ml) y después se añadió 2-etilfenilamina (346 µl, 2.81 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 72 horas. El solvente se evaporó y el producto crudo se usó en la próxima etapa sin purificación adicional.

Preparación de (R)-quinuclidin-3-il-2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(2-etilfenilamino)acetato (C44):

35 Una mezcla de ácido 2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(2-etilfenilamino)acético (143) (875 mg, 2.81 mmol), HOBT (430 mg, 2.81 mmol) y DCC (1.16 g, 5.62 mmol) en THF (28 ml) se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Después (R)-quinuclidin-3-ol (715 mg, 5.62 mmol) se añadió y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el producto crudo se particionó entre EtOAc y Na₂CO₃ sat. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hasta secarse. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida (EtOAc/MeOH = 3/1) para recoger (R)-quinuclidin-3-il-2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(2-etilfenilamino)acetato (86 mg, 7.3% de rendimiento durante dos etapas)

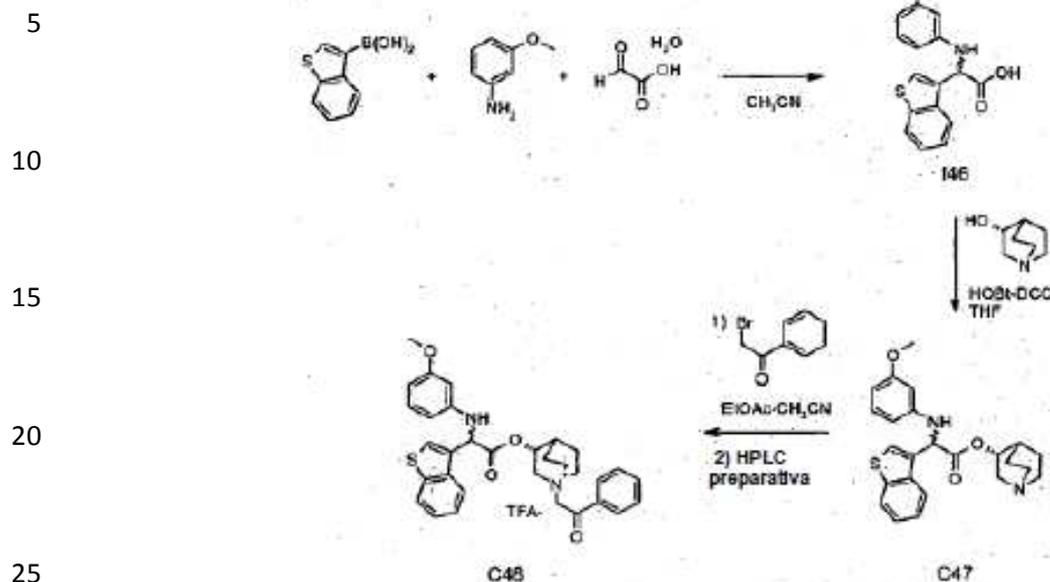
Preparación de (3R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(2-etilfenilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)-1-azoniabicyclo-[2.2.2]octano bromuro (C45):

45 Una mezcla de 2-bromo-1-feniletanona (44.8 mg, 0.22 mmol) y (R)-quinuclidin-3-il-2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(2-etilfenilamino)acetato (C44) (86 mg, 0.20 mmol) en EtOAc (3 ml) se calentó bajo irradiación con microondas a 100°C por 1 hora. 2-Bromo-1-feniletanona (44.8 mg, 0.22 mmol) se añadió y la mezcla se calentó a 100°C bajo irradiación con microondas por una hora adicional. El solvente se evaporó y el producto crudo se trituró con Et₂O para recoger (3R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(2-etilfenilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro (44.6 mg, 35.2% de rendimiento).

50 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.11 - 8.19 (m, 1 H), 8.00 - 8.08 (m, 1 H), 7.91 - 7.97 (m, 2 H), 7.90 (s, 1 H), 7.70 - 7.81 (m, 1 H), 7.56 - 7.65 (m, 2 H), 7.49 (td, 1 H), 7.38 - 7.46 (m, 1 H), 7.06 (dd, 1 H), 6.99 (td, 1 H), 6.65 (td, 1 H), 6.59 (dd, 1 H), 5.90 (d, 1 H), 5.35 (d, 1 H), 5.21 - 5.32 (m, 1 H), 4.92 - 5.12 (m, 2 H), 3.92 - 4.15 (m, 1 H), 3.44 - 3.74 (m, 4 H), 3.31 - 3.38 (m, 1 H), 2.62 (q, 2 H), 2.33 - 2.43 (m, 1 H), 1.73 - 2.17 (m, 4 H), 1.20 (t, 3 H);
 55 LC-MS (ESI POS): 539.20 (M⁺).

EJEMPLO 29

60 Preparación de (3R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(3-metoxifenilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)-1-azoniabicyclo-[2.2.2]octano 2,2,2-trifluoroacetato (C48)



Esquema 30

Preparación de ácido 2-(benzo[b]tiofe-n-3-il)-2-(3-metoxifenilamino)acético (I46):

Una mezcla de 3-metoxianilina (400 mg, 3.25 mmol), ácido benzo[b]tiofen-3-ilborónico (578 mg, 3.25 mmol) y ácido 2-oxoacético hidratado (299 mg, 3.25 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó al vacío y el producto crudo se usó como tal en la próxima etapa.

Preparación de (R)-quinuclidin-3-il2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(3-metoxifenilamino)acetato (C47):

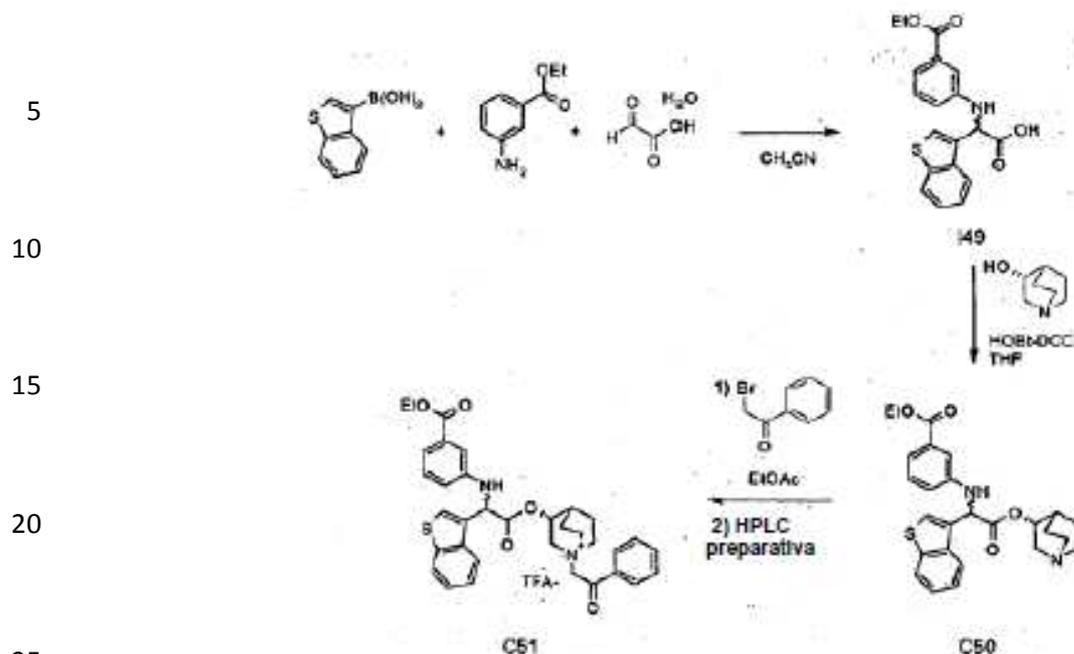
Una mezcla de ácido 2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(3-metoxifenilamino)acético (I46) (1.02 g, 3.25 mmol), (R)-quinuclidin-3-ol (496 mg, 3.90 mmol), DCC (805 mg, 3.90 mmol) y HOBT (597 mg, 3.90 mmol) en THF seco (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. THF se evaporó y el producto crudo se tomó con EtOAc y se lavó dos veces con 1M K₂CO₃ y después con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida (DCM/MeOH= 98/2 a 95/5) para obtener (R)-quinuclidin-3-il2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(3-metoxifenilamino)acetato (213 mg, 15.5% de rendimiento durante dos etapas).

Preparación de (3R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(3-metoxifenilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabíciclo-[2.2.2] octano 2,2,2-trifluoroacetato (C48):

(R)-quinuclidin-3-il2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(3-metoxifenilamino)-acetato (C47) (110 mg, 0.26 mmol) se disolvió en una mezcla de etilacetato (2 ml) y acetonitrilo (1 ml). 2-Bromo-1-feniletanona (57.0 mg, 0.29 mmol) se añadió en porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por tres días. El solvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se trituró con Et₂O. El producto se purificó por HPLC preparativa para obtener (3R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(3-metoxifenilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabíciclo[2.2.2]-octano 2,2,2-trifluoroacetato (50.28 mg, 29.5% de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.07 - 8.21 (m, 1 H), 7.84 - 8.07 (m, 4 H), 7.69 - 7.81 (m, 1 H), 7.56 - 7.69 (m, 2 H), 7.46 - 7.52 (m, 1 H), 7.36 - 7.46 (m, 1 H), 7.02 (t, 1 H), 6.49 (br. s., 1 H), 6.33 - 6.45 (m, 2 H), 6.15 - 6.27 (m, 1 H), 5.80 y 5.83 (s, 1 H), 5.20 - 5.37 (m, 1 H), 5.06 y 5.14 (s, 2 H), 3.72 - 4.21 (m, 2 H), 3.65 y 3.66 (s, 3 H), 3.27 - 3.63 (m, 4 H), 2.06 - 2.15 y 2.32 - 2.42 (m, 1 H), 1.32 - 2.06 (m, 4 H); LC-MS (ESI POS): 541.13 (M⁺).

EJEMPLO 30

Preparación de (3R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(3-(etoxicarbonil)fenilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabíciclo [2.2.2]octano 2,2,2-trifluoroacetato (C51)



Esquema 31

Preparación de ácido 2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(3-(etoxicarbonil)-fenilamino)acético (I49):

A una solución de ácido benzo[b]tiofen-3-ilborónico (500 mg, 2.81 mmol), ácido 2-oxoacético hidratado (259 mg, 2.81 mmol) en acetonitrilo (20 ml), se añadió etil 3-aminobenzoato (419 μ l, 2.81 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 72 horas después el solvente se evaporó al vacío. El residuo se usó en la próxima etapa sin purificación adicional.

Preparación de etil 3-(1-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-oxo-2-((R)-quinuclidin-3-iloxi)etilamino)benzoato (C50):

Ácido 2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(3-(etoxicarbonil)fenilamino)acético (I49) (998 mg, 2.81 mmol), HOBT (430 mg, 2.81 mmol), DCC (1159 mg, 5.62 mmol) se disolvieron en THF (28 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos y después se añadió (R)-quinuclidin-3-ol (714 mg, 5.62 mmol). La reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el producto crudo se particionó entre EtOAc y Na_2CO_3 sat. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hasta secarse. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida (DCM/MeOH=95/5) para recoger etil 3-(1-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-oxo-2-((R)-quinuclidin-3-iloxi)etilamino)benzoato (222 mg, 17.0% de rendimiento durante dos etapas).

Preparación de (3R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(3-(etoxicarbonil)fenilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano 2,2,2-trifluoroacetato (C51):

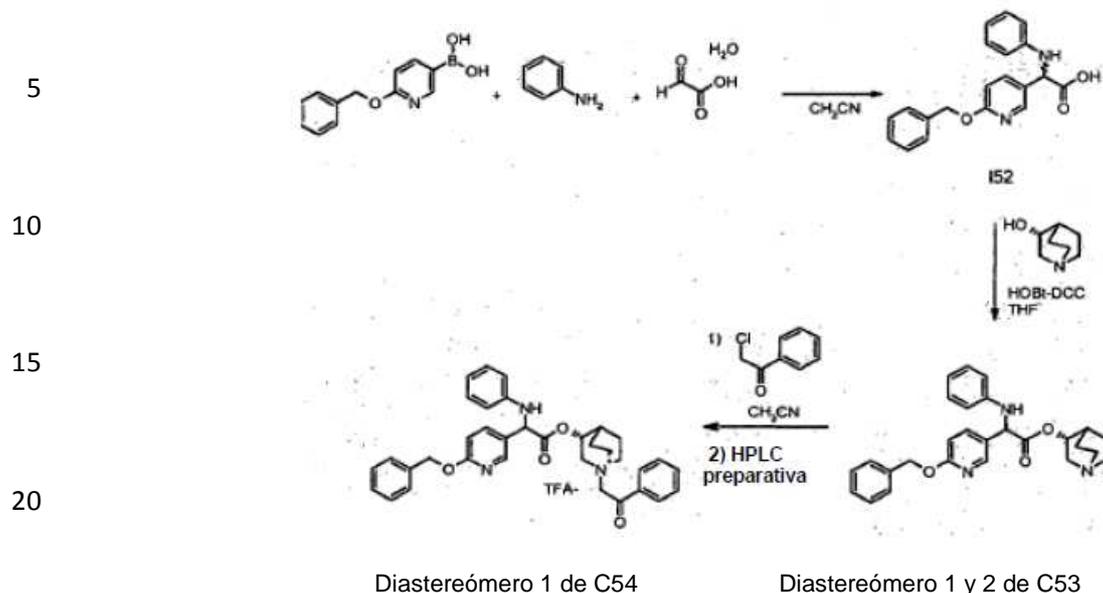
A una solución de etil 3-(1-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-oxo-2-((R)-quinuclidin-3-iloxi)etilamino)benzoato (C50) (110 mg, 0.24 mmol) en etilacetato (2 ml), se añadió 2-bromo-1-feniletanona (51.8 mg, 0.26 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por tres días. El solvente se eliminó *in vacuo* y el producto crudo se trituró con Et_2O y después se purificó por HPLC preparativa para obtener (3R)-3-(2-(benzo[b]tiofen-3-il)-2-(3-(etoxicarbonil)fenilamino)-acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano 2,2,2-trifluoroacetato (28.9 mg, 17.5% de rendimiento).

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8:10 - 8.22 (m, 1 H), 7.87 - 8.09 (m, 4 H), 7.67 - 7.83 (m, 1 H), 7.55 - 7.67 (m, 2 H), 7.37 - 7.54 (m, 3 H), 7.18 - 7.31 (m, 2 H), 7.01 - 7.14 (m, 1 H), 6.88 (br. s., 1 H), 5.89 y 5.91 (s, 1 H), 5.20 - 5.34 (m, 1 H), 5.08 y 5.15 (s, 2 H), 4.22 y 4.26 (q, 2 H), 3.30 - 4.17 (m, 6 H), 2.08 - 2.17 y 2.32 - 2.43 (m, 1 H), 1.42 - 2.07 (m, 4 H), 1.25 y 1.28 (t, 3 H);

LC-MS (ESI POS): 583.21 (M+).

60 EJEMPLO 31

Preparación de (R)-3-(2-(6-(benciloxi)piridin-3-il)-2-(fenilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano 2,2,2-trifluoroacetato (diastereómero 1 del C54)



Esquema 32

Preparación de ácido 2-(6-(benciloxi)piridin-3-il)-2-(fenilamino)acético (152):

A una suspensión de ácido 2-oxoacético hidratado (0.40 g, 4.37 mmol) y anilina (0.40 ml, 4.37 mmol) en acetonitrilo (25 ml), se añadió ácido 6-(benciloxi)piridin-3-ilborónico (1.00 g, 4.37 mmol) y la reacción se sometió a reflujo por 2h. El solvente se evaporó y el aceite marrón oscuro resultante se purificó por cromatografía rápida (DCM/MeOI-i=97/3) para obtener ácido 2-(6-(benciloxi)piridin-3-il)-2-(fenilamino)acético (460 mg, 31.5% de rendimiento).

Preparación de (R)-quinuclidin-3-il-2-(6-(benciloxi)piridin-3-il)-2-(fenilamino)acetato (diastereómero 1 y 2 de C53):

A una solución de ácido 2-(6-(benciloxi)piridin-3-il)-2-(fenilamino)acético (I52) (460 mg, 1.38 mmol) en THF (20 ml), se añadieron DCC (341 mg, 1.65 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (223 mg, 1.65 mmol) y (R)-quinuclidin-3-ol (210 mg, 1.65 mmol). La reacción resultante se agitó a temperatura ambiente por 15 horas, después el solvente se evaporó. Se añade DCM, el producto insoluble se filtró y la fase orgánica se lavó dos veces con Na_2CO_3 y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida (DCM/MeOH=95/5 a 97/3), recuperando primero el diastereómero 1 del C53 (71 mg, 12% de rendimiento), después una mezcla de diastereómeros del C53 (84 mg, 14% de rendimiento) y finalmente el diastereómero 2 del C53 (21 mg, 4% de rendimiento).

Preparación de (R)-3-(2-(6-(benciloxi)piridin-3-il)-2-(fenilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano 2,2,2-trifluoroacetato (diastereómero 1 del C54):

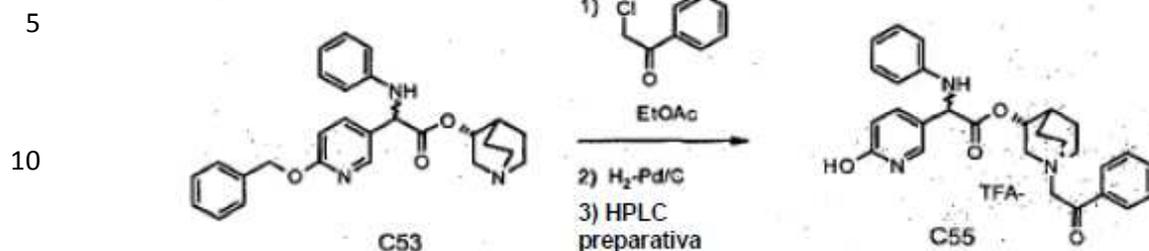
2-Cloro-1-feniletanona (24.7 mg, 0.16 mmol) se añadió a una solución de (R)-quinuclidin-3-il-2-(6-(benciloxi)piridin-3-il)-2-(fenilamino)-acetato (diastereómero 1 del C53) (71.0 mg, 0.16 mmol) en EtOAc (4 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa para obtener (R)-3-(2-(6-(benciloxi)piridin-3-il)-2-(fenilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano 2,2,2-trifluoroacetato (43.1 mg, 40% de rendimiento).

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 8.38 (d, 1 H) 7.85 - 8.06 (m, 3 H) 7.75 (t, 1 H) 7.59 (t, 2 H) 7.29 - 7.49 (m, 5 H) 7.11 (dd, 2 H) 6.95 (d, 1 H) 6.75 (d, 2 H) 6.62 (t, 1 H) 5.44 (s, 1 H) 5.36 (s, 2 H) 5.19 - 5.29 (m, 1 H) 5.11 (s, 2 H) 4.06 (m, 1 H) 3.30 - 3.78 (m, 5 H) 2.33 - 2.44 (m, 1 H) 1.79 - 2.18 (m, 4 H);

LC-MS (ESI POS): 562.26 (M+).

EJEMPLO 32

Preparación de (3R)-3-(2-(6-hidroxipiridin-3-il)-2-(fenilamino)-acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano 2,2,2-trifluoroacetato (C55)



Esquema 33

20

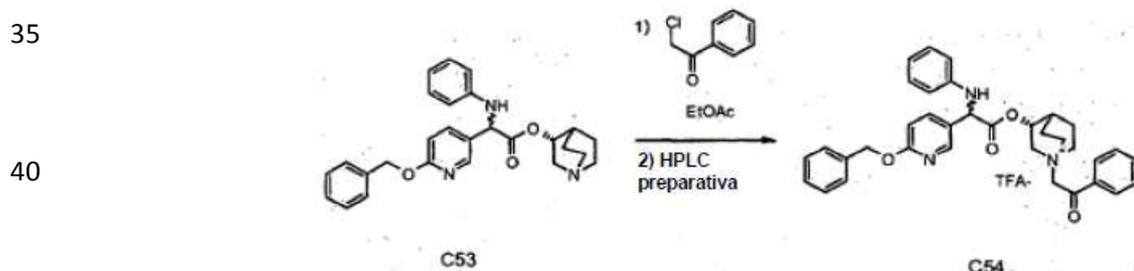
25

2-Cloro-1-feniletanona (29.3 mg, 0.12 mmol) se añadió a una solución de (R)-quinuclidin-3-il-2-(6-(benciloxi)piridin-3-il)-2-(fenilamino)acetato (C53) (84 mg, 0.19 mmol, mezcla de diastereómeros) en EtOAc (4 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después una cantidad catalítica de 10%Pd/C (aproximadamente 10 mg) y 37% HCl (0.50 ml) se añadieron y la reacción se hidrogenó a 20 psi por 2 horas. El Pd/C se filtra y la solución limpia se evaporó hasta secarse. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa para obtener (3R)-3-(2-(6-hidroxipiridin-3-il)-2-(fenilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano cloruro (20.3 mg, 18% de rendimiento).
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 11.25 - 11.95 (m, 1 H) 7.91 - 8.08 (m, 2 H) 7.71 - 7.85 (m, 1 H) 7.52 - 7.71 (m, 5 H) 7.12 (dd, 2 H) 6.72 (d, 2 H) 6.63 (t, 1 H) 6.38 (d, 1 H) 5.20 - 5.28 (m, 1 H) 5.18 (d, 3 H) 4.06 - 4.18 (m, 1 H) 3.48 - 3.82 (m, 5 H) 2.18 - 2.26 (m, 1 H) 1.75 - 2.10 (m, 4 H);
 LC-MS (ESI POS): 472.16 (M+).

EJEMPLO 33

30

Preparación de (R)-3-(2-(6-(benciloxi)piridin-3-il)-2-(fenilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano 2,2,2-trifluoroacetato (C54)



Esquema 34

50

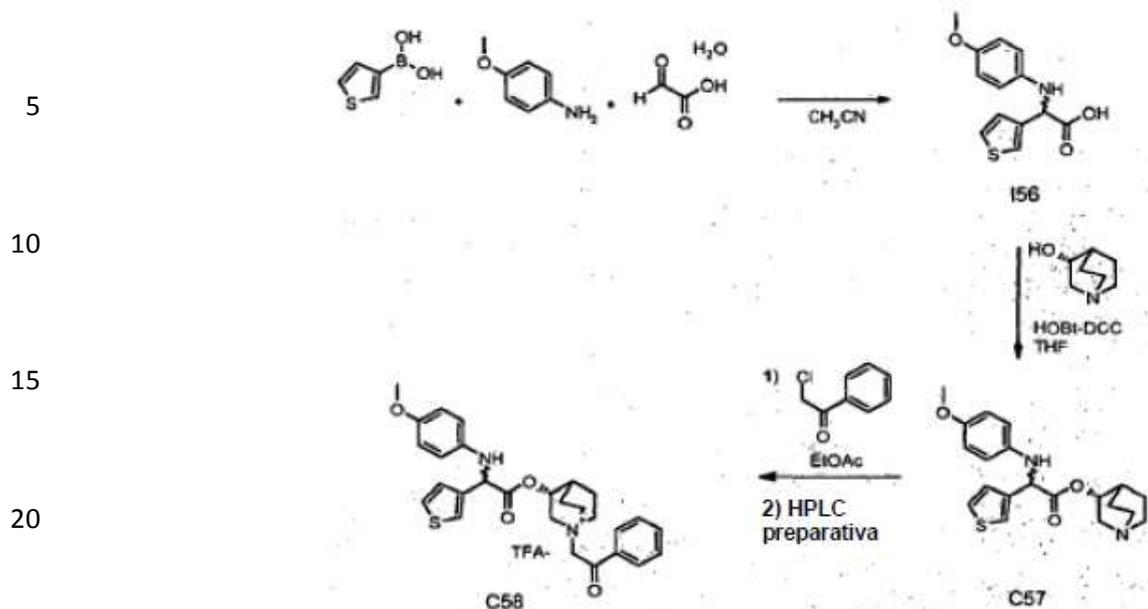
55

2-Cloro-1-feniletanona (8 mg, 0.05 mmol) se añadió a una solución de (R)-quinuclidin-3-il-2-(6-(benciloxi)piridin-3-il)-2-(fenilamino)acetato (C53) (22 mg, 0.05 mmol) en EtOAc (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa para obtener (R)-3-(2-(6-(benciloxi)piridin-3-il)-2-(fenilamino)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano 2,2,2-trifluoroacetato (14.5 mg, 43% de rendimiento).
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 8.38 (d, 1 H) 7.85 - 8.11 (m, 3 H) 7.77 (t, 1 H) 7.62 (t, 2 H) 7.21 - 7.51 (m, 5 H) 7.11 (dd, 2 H) 6.93 (d, 1 H) 6.74 (d, 2 H) 6.62 (t, 1 H) 6.40 (s, 1 H) 5.40 (s, 1 H) 5.36 (s, 2 H) 5.24 (s, 1 H) 5.17 (s, 2 H) 4.12 (dd, 1 H) 3.76 - 3.88 (m, 5 H) 2.09 - 2.22 (m, 1 H) 1.91 - 2.08 (m, 2 H) 1.73 - 1.89 (m, 1 H) 1.53 - 1.73 (m, 1 H);
 LC-MS (ESI POS): 562.21 (M+).

EJEMPLO 34

60

Preparación de (3R)-3-(2-(4-metoxifenilamino)-2-(tiofen-3-il)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano 2,2,2-trifluoroacetato (C58)



Preparación de ácido 2-(4-metoxifenilamino)-2-(tiofen-3-il)acético (I56):

Una mezcla de ácido tiofen-3-ilborónico (339 mg, 2.65 mmol), ácido 2-oxoacético hidratado (244 mg, 2.65 mmol) y 4-metoxianilina (326 mg, 2.65 mmol) se calentó bajo irradiación con microondas a 100°C por 1h. El precipitado se recuperó y se lavó secuencialmente con acetonitrilo, DCM y Et₂O. El compuesto se secó al vacío a 40°C para obtener ácido 2-(4-metoxifenilamino)-2-(tiofen-3-il)acético (540 mg, 77% de rendimiento).

Preparación de (R)-quinuclidin-3-il2-(4-metoxifenilainino)-2-(tiofen-3-il)acetato (C57):

Una mezcla de ácido 2-(4-metoxifenilamino)-2-(tiofen-3-il)acético (I56) (544 mg, 2.01 mmol), (R)-quinuclidin-3-ol (614 mg, 4.83 mmol), DCC (511 mg, 2.47 mmol) y HOBT (380 mg, 2.48 mmol) en THF seco (160 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se particionó entre EtOAc y 2M NaHCO₃. La fase orgánica se lavó adicionalmente con 2M NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía rápida (DCM/MeOH =95/5 a 7/3) para obtener (R)-quinuclidin-3-il2-(4-metoxifenilamino)-2-(tiofen-3-il)acetato (40 mg, 5% de rendimiento).

Preparación de (3R)-3-(2-(4-metoxifenilamino)-2-(tiofen-3-il)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano 2,2,2-trifluoroacetato (C58):

Una mezcla de (R)-quinuclidin-3-il2-(4-metoxifenilamino)-2-(tiofen-3-il)acetato (C57) (40 mg, 0.11 mmol) y 2-cloro-1-feniletanona (16.6 mg, 0.11 mmol) en EtOAc (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener (3R)-3-(2-(4-metoxifenilamino)-2-(tiofen-3-il)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano 2,2,2-trifluoroacetato (33 mg, 51% de rendimiento).

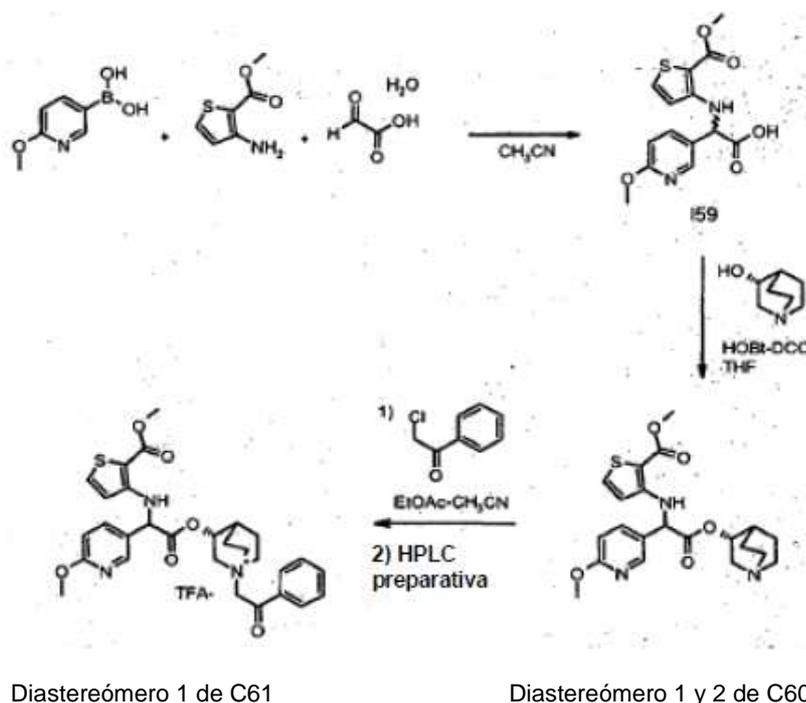
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7.90 - 8.06 (m, 2 H) 7.71 - 7.84 (m, 1 H) 7.52 - 7.70 (m, 4 H) 7.28 (dd, 1 H) 6.65 - 6.81 (m, 4 H) 5.40 (d, 1 H) 5.05 - 5.30 (m, 3 H) 4.02 - 4.18 (m, 1 H) 3.62 (s, 3 H) 3.39 - 3.70 (m, 5 H) 2.35 (d, 1 H) 1.50 - 2.14 (m, 4 H);

LC-MS (ESI POS): 562.21 (M⁺).

EJEMPLO 35

Preparación de (R)-3-(2-(2-(metoxicarbonil)tiofen-3-ilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano 2,2,2-trifluoroacetato (diastereómero 1 del C61)

60



Esquema 36

Preparación de ácido 2-(2-(metoxicarbonil)tiofen-3-ilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acético (I59):

A una suspensión de ácido 2-oxoacético hidratado (156 mg, 1.70 mmol) y metil 3-aminotiofeno-2-carboxilato (267 mg, 1.70 mmol) en acetonitrilo (15 ml), se añadió ácido 6-metoxipiridin-3-ilborónico (260 mg, 1.70 mmol). La reacción se sometió a reflujo por 2 horas y el solvente se evaporó para obtener ácido 2-(2-(metoxicarbonil)tiofen-3-ilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acético (548 mg, 100% de rendimiento). El producto se usó en la próxima etapa sin purificación adicional.

Preparación de (R)-metil 3-(1-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2-(quinuclidin-3-iloxi)etilamino)tiofeno-2-carboxilato (diastereómero 1 y 2 de C60):

A una solución de ácido 2-(2-(metoxicarbonil)tiofen-3-ilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acético (I59) (548 mg, 1.70 mmol) en THF (20 ml), se añadieron N,N'-metanodiilidenododiclohexanamina (421 mg, 2.04 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (276 mg, 2.04 mmol) y (R)-quinuclidin-3-ol (259 mg, 2.04 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 15 horas y después el solvente se evaporó. El residuo se tomó con DCM y el producto insoluble se filtró. La fase orgánica se lavó dos veces con Na₂CO₃ y después salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida (DCM/MeOH=95/5) recogiendo primero el diastereómero 1 del C60 (140 mg, 19% de rendimiento) y después una mezcla de diastereómeros 1 y 2 de C60 (100 mg, 14% de rendimiento).

Preparación de (R)-3-(2-(2-(metoxicarbonil)tiofen-3-ilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletel)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano 2,2,2-trifluoroacetato (diastereómero 1 del C61):

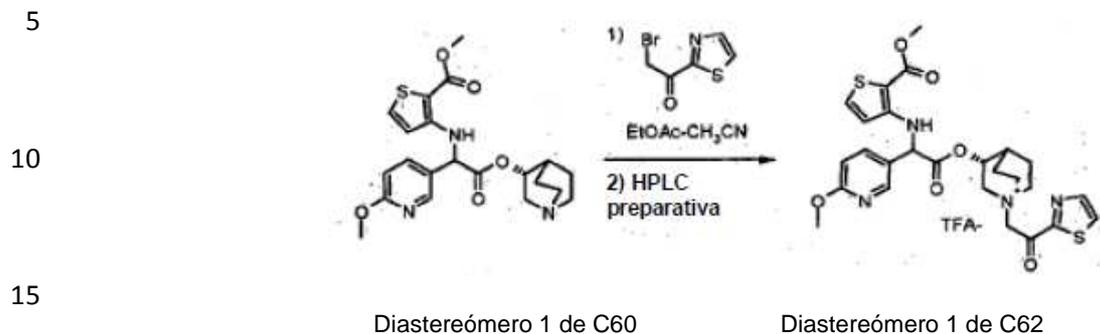
A una solución de (R)-metil 3-(1-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2-(quinuclidin-3-iloxi)etilamino)tiofeno-2-carboxilato (diastereómero 1 del C60) (60 mg, 0.14 mmol) en EtOAc (3 ml) y acetonitrilo (3 ml), se añadió 2-cloro-1-feniletanona (23.6 mg, 0.15 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 15 horas. Después el solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa para obtener (R)-3-(2-(2-(metoxicarbonil)tiofen-3-ilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletel)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano 2,2,2-trifluoroacetato (48 mg, 52% de rendimiento).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 8.33 (d, 1 H) 7.89 - 8.05 (m, 2 H) 7.52 - 7.83 (m, 6 H) 6.88 (d, 1 H) 6.77 (d, 1 H) 5.72 - 5.81 (m, 1 H) 5.22 - 5.36 (m, 1 H) 5.13 (s, 2 H) 3.97 - 4.17 (m, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 3.78 (s, 3 H) 3.36 - 3.75 (m, 5 H) 2.40 - 2.47 (m, 1 H) 1.83 - 2.21 (m, 4 H);

LC-MS (ESI POS): 550.18 (M+).

EJEMPLO 36

Preparación de (R)-3-(2-(2-(metoxicarbonil)tiofen-3-ilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetoxi)-1-(2-oxo-2-(tiazol-2-il)etil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano 2,2,2-trifluoroacetato (diastereómero 1 del C62)



Esquema 37

20 A una solución de (R)-metil 3-(1-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2-(quinuclidin-3-iloxi)etilamino)tiofeno-2-carboxilato (diastereómero 1 del C60) (60 mg, 0.14 mmol) en EtOAc (3 ml) y acetonitrilo (3 ml), se añadió 2-bromo-1-(tiazol-2-il)etanona (31.5 mg, 0.15 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 15 horas. El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa para obtener (R)-3-(2-(2-(metoxicarbonil)tiofen-3-ilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetoxi)-1-(2-oxo-2-(tiazol-2-il)etil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano 2,2,2-trifluoroacetato (47 mg, 50% de rendimiento).

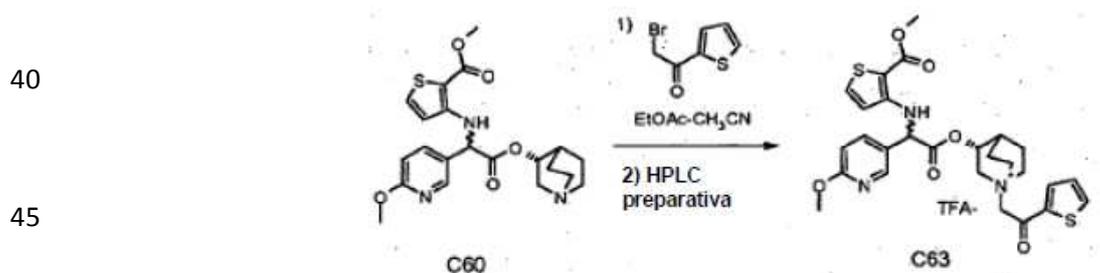
25 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 8.38 (d, 1 H) 8.32 (d, 1 H) 8.23 (d, 1 H) 7.63 - 7.82 (m, 3 H) 6.87 (d, 1 H) 6.76 (d, 1 H) 5.65 - 5.79 (m, 1 H). 5.23 - 5.33 (m, 1 H) 5.16 (s, 2 H) 4.04 - 4.17 (m, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 3.78 (s, 3 H) 3.37 - 3.75 (m, 5 H) 2.39 - 2.47 (m, 1 H) 1.85 - 2.17 (m, 4 H);
 LC-MS (ESI POS): 557.09 (M+).

30

EJEMPLO 37

35 Preparación de (3R)-3-(2-(2-(metoxicarbonil)tiofen-3-ilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetoxi)-1-(2-oxo-2-(tiofen-2-il)etil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano 2,2,2-trifluoroacetato (C63)

35



Esquema 38

50

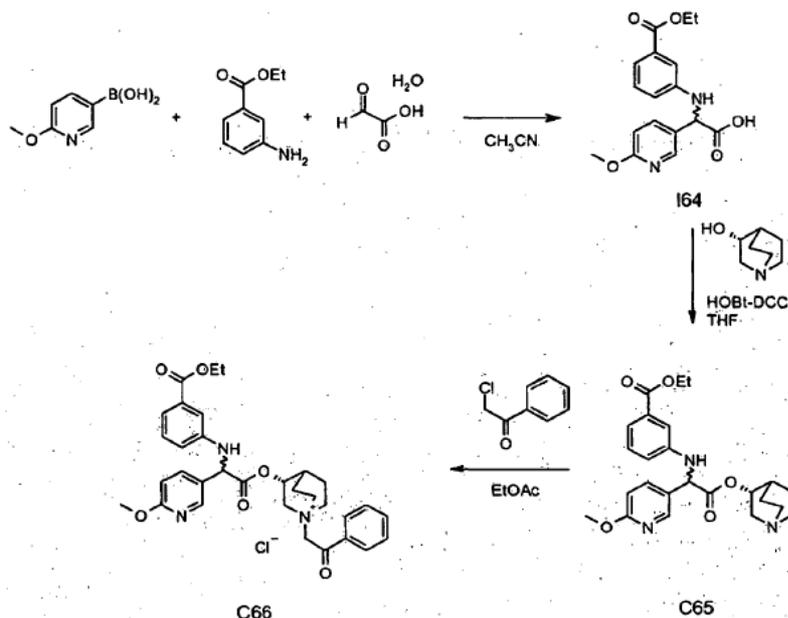
55 A una solución de metil 3-(1-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2-((R)-quinuclidin-3-iloxi)etilamino)tiofeno-2-carboxilato (C60) (60 mg, 0.14 mmol) en EtOAc (3 ml) y acetonitrilo (3 ml), se añade 2-bromo-1-(tiofen-2-il)etanona (31.4 mg, 0.15 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 15h. El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa para obtener (3R)-3-(2-(2-(metoxicarbonil)tiofen-3-ilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetoxi)-1-(2-oxo-2-(tiofen-2-il)etil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano 2,2,2-trifluoroacetato (57 mg, 61% de rendimiento).

60 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 8.27 - 8.38 (m, 1H) 8.15 - 8.27 (m, 1 H) 7.96 - 8.12 (m, 1 H) 7.61 - 7.86 (m, 3 H) 7.24 - 7.41 (m, 1 H) 6.86 (d, 1 H) 6.76 (dd, 1 H) 5.70 (d, 1 H) 5.14 - 5.36 (m, 1 H) 4.87 - 5.12 (m, 2 H) 4.00 (br. s., 1 H) 3.85 (s, 3 H) 3.78 (s, 3 H) 3.37 - 3.75 (m, 5 H) 2.37 - 2.46 (m, 1 H) 1.57 - 2.14 (m, 4 H)
 LC-MS (ESI POS): 556.12 (M+).

60

EJEMPLO 38

Preparación de (3R)-3-(2-(3-(etoxicarbonil)fenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabicclo[2.2.2]octano cloruro (C66)



Esquema 39

Preparación de ácido 2-(3-(etoxicarbonil)fenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acético (I64):

Una mezcla de ácido 6-metoxipiridin-3-ilborónico (1.2 g, 7.84 mmol), etil 3-aminobenzoato (1.29 g, 7.84 mmol) y ácido 2-oxoacético hidratado (723 mg, 7.84 mmol) en acetonitrilo (70 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó al vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía rápida (DCM/MeOH=9/1) para obtener ácido 2-(3-(etoxicarbonil)fenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acético (0.95 g, 38% de rendimiento).

Preparación de etil 3-(1-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2-((R)-quinuclidin-3-iloxi)etilamino)benzoato (C65):

Una mezcla de 2-(3-(etoxicarbonil)fenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acético ácido (I64) (951 mg, 2.51 mmol), (R)-quinuclidin-3-ol (694 mg, 5.47 mmol), HOBT (837 mg, 5.47 mmol) y DCC (1.13 g, 5.47 mmol) en THF seco (35 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el producto crudo se particionó entre DCM y 2M K₂CO₃. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida (DMC/MeOH=97/3 a 95/5) para obtener etil 3-(1-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2-((R)-quinuclidin-3-iloxi)etilamino)benzoato (348 mg, 27.5% de rendimiento).

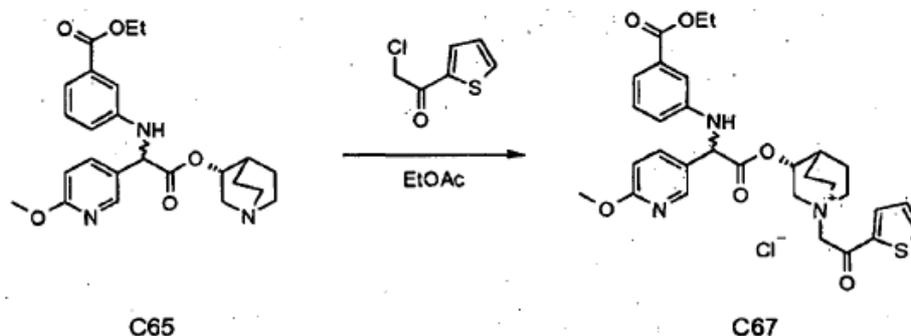
Preparación de (3R)-3-(2-(3-(etoxicarbonil)fenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabicclo[2.2.2] octano cloruro (C66):

2-Cloro-1-feniletanona (17.6 mg, 0.11 mmol) se añadió a una solución de etil 3-(1-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2-((R)-quinuclidin-3-iloxi)etilamino)benzoato (C65) (50 mg, 0.11 mmol) en EtOAc (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después el solvente se evaporó hasta secarse. El residuo se trituró con Et₂O y después se purificó por HPLC preparativa (eluyente: CH₃CN/H₂O) para obtener (3R)-3-(2-(3-(etoxicarbonil)fenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabicclo[2.2.2]octano cloruro (26.3 mg, 38.9% de rendimiento).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.38 (t, 1 H), 7.85 - 8.04 (m, 3 H), 7.71 - 7.82 (m, 1 H), 7.55 - 7.69 (m, 2 H), 7.37 (br. s., 1 H), 7.17 - 7.28 (m, 2 H), 7.01 (dt, 1 H), 6.88 (dd, 1 H), 6.80 y 6.85 (d, 1 H), 5.48 y 5.51 (d, 1 H), 5.21 - 5.30 (m, 1 H), 5.17 y 5.22 (br. s., 2 H), 4.20 - 4.36 (m, 2 H), 3.97 - 4.24 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.44 - 3.80 (m, 5 H), 2.16 - 2.24 y 2.34 - 2.41 (m, 1 H), 1.56 - 2.15 (m, 4 H), 1.27 y 1.30 (t, 3 H);
LC-MS (ESI POS): 558.46 (M⁺).

EJEMPLO 39

Preparación de (3R)-3-(2-(3-(etoxicarbonil)fenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetoxi)-1-(2-oxo-2-(tiofen-2-il)etil)-1-azoniabicclo[2.2.2]octano cloruro (C67)



Esquema 40

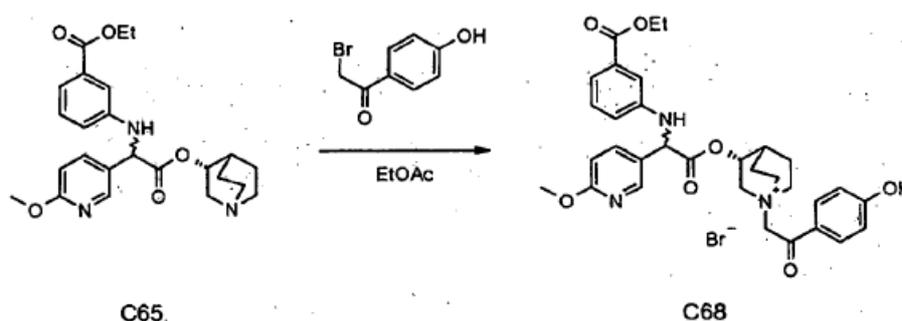
2-Cloro-1-(tiofen-2-il)etanona (18.3 mg, 0.11 se añadió a una solución de etil 3-(1-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2-((R)-quinuclidin-3-iloxi)-etilamino)benzoato (C65) (50 mg, 0.11 mmol) en EtOAc (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El solvente se evaporó y el residuo se trituró con Et₂O, se filtró y se secó. El producto se purificó por cromatografía rápida (DCM/MeOH=97/3 a 9/1) para obtener (3R)-3-(2-(3-(etoxicarbonil)fenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetoxi)-1-(2-oxo-2-(tiofen-2-il)etil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano cloruro (41.6 mg, 60.9% de rendimiento).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.37 (t, 1 H), 8.19 - 8.25 (m, 1 H), 8.04 - 8.12 (m, 1 H), 7.86 - 7.93 (m, 1 H), 7.30 - 7.41 (m, 2 H), 7.17 - 7.29 (m, 2 H), 6.96 - 7.05 (m, 1 H), 6.87 (d, 1 H), 6.79 y 6.84 (d, 1 H), 5.46 y 5.49 (d, 1 H), 5.16 - 5.28 (m, 1 H), 5.04 y 5.08 (s, 2 H), 4.21 - 4.37 (m, 2 H), 3.97 - 4.19 (m, 1 H), 3.85 y 3.86 (s, 3 H), 3.46 - 3.83 (m, 5 H), 2.13 - 2.24 y 2.31 - 2.41 (m, 1 H), 1.58 - 2.14 (m, 4 H), 1.29 y 1.30 (t, 3 H);

LC-MS (ESI POS): 564.39 (M⁺).

30 EJEMPLO 40

Preparación de (3R)-3-(2-(3-(etoxicarbonil)fenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetoxi)-1-(2-(4-hidroxifenil)-2-oxoetil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro (C68)



Esquema 41

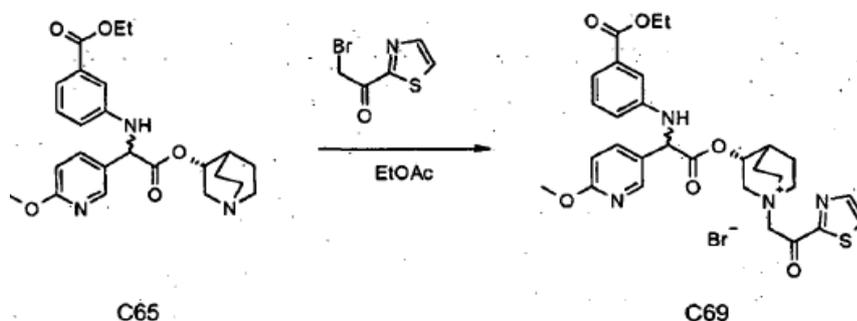
2-Bromo-1-(4-hidroxifenil)etanona (24.5 mg, 0.11 mmol) se añadió a una solución de etil 3-(1-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2-((R)-quinuclidin-3-iloxi)etilamino)benzoato (C65) (50 mg, 0.11 mmol) en EtOAc (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El solvente se evaporó y el residuo se trituró con Et₂O, se filtró y se secó. El producto se purificó por cromatografía rápida (DCM/MeOH=97/3 a 9/1) para obtener (3R)-3-(2-(3-(etoxicarbonil)fenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetoxi)-1-(2-(4-hidroxifenil)-2-oxoetil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro (37.3 mg, 50.1% de rendimiento).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.74 (br. s., 1 H), 8.38 (t, 1 H), 7.78 - 7.95 (m, 3 H), 7.36 (s, 1 H), 7.18 - 7.30 (m, 2 H), 6.96 - 7.06 (m, 1 H), 6.84 - 6.96 (m, 3 H), 6.77 y 6.80 (d, 1 H), 5.46 y 5.49 (d, 1 H), 5.15 - 5.30 (m, 1 H), 5.01 y 5.06 (s, 2 H), 4.24 y 4.27 (q, 2 H), 4.00 - 4.18 (m, 1 H), 3.85 y 3.86 (s, 3 H), 3.44 - 3.81 (m, 5 H), 2.13 - 2.23 y 2.32 - 2.41 (m, 1 H), 1.60 - 2.13 (m, 4 H), 1.28 y 1.30 (t, 3 H);

LC-MS (ESI POS): 574.43 (M⁺).

EJEMPLO 41

Preparación de (3R)-3-(2-(3-(etoxicarbonil)fenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetoxi)-1-(2-oxo-2-(tiazol-2-il)etil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro (C69)



Esquema 42

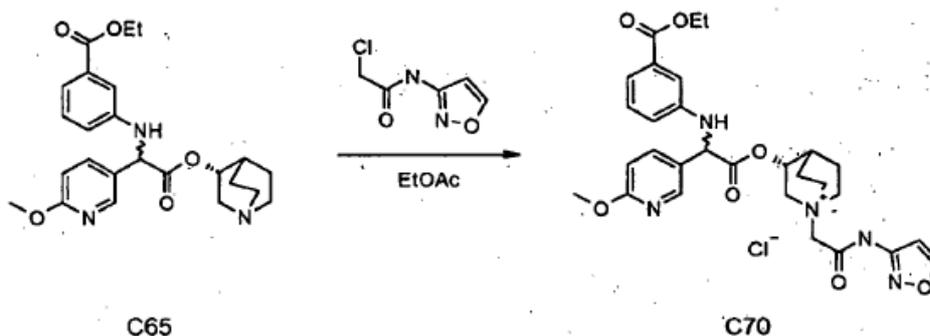
2-Bromo-1-(tiazol-2-il)etanona (23.4 mg, 0.11 mmol) se añadió a una solución de etil 3-(1-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2-((R)-quinuclidin-3-iloxi)etilamino)benzoato (C65) (50 mg, 0.11 mmol) en EtOAc (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche después el solvente se evaporó y el residuo se trituró con Et₂O, se filtró y se secó para obtener (3R)-3-(2-(3-(etoxicarbonil)fenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetoxi)-1-(2-oxo-2-(tiazol-2-il)etil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro (46.5 mg, 63.3% de rendimiento).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.36 - 8.41 (m, 2 H), 8.24 (d, 1 H), 7.89 (dd, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.18 - 7.29 (m, 2 H), 6.98 - 7.05 (m, 1 H), 6.87 (d, 1 H), 6.77 y 6.79 (d, 1 H), 5.46 y 5.49 (d, 1 H), 5.21 - 5.28 (m, 1 H), 5.16 y 5.20 (s, 2 H), 4.26 y 4.27 (q, 2 H), 4.02 - 4.21 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.41 - 3.82 (m, 5 H), 2.15 - 2.23 y 2.32 - 2.42 (m, 1 H), 1.64 - 2.15 (m, 4 H), 1.29 y 1.30 (t, 3 H);

LC-MS (ESI POS): 565.38 (M⁺).

EJEMPLO 42

Preparación de (3R)-3-(2-(3-(etoxicarbonil)fenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetoxi)-1-(2-(isoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano cloruro (C70)



Esquema 43

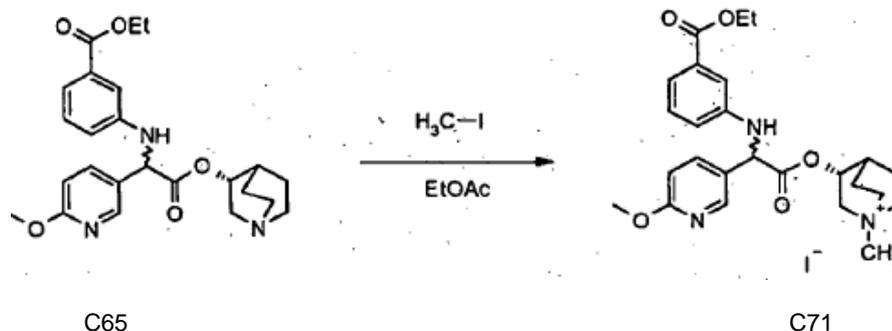
2-Cloro-N-(isoxazol-3-il)acetamida (18.3 mg, 0.11 mmol) se añadió a una solución de etil 3-(1-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2-((R)-quinuclidin-3-iloxi)etilamino)benzoato (C65) (50 mg, 0.11 mmol) en EtOAc (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El solvente se evaporó y el residuo se trituró con Et₂O, se filtró y se secó. El producto se purificó por HPLC preparativa (eluyente: CH₃CN/H₂O) para obtener (3R)-3-(2-(3-(etoxicarbonil)fenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetoxi)-1-(2-(isoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano cloruro (26.2 mg, 38.4% de rendimiento).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.77 (br. s., 1 H), 8.85 - 8.96 (m, 1 H), 8.32 - 8.41 (m, 1 H), 7.85 - 7.93 (m, 1 H), 7.31 - 7.39 (m, 1 H), 7.15 - 7.28 (m, 2 H), 6.95 - 7.05 (m, 1 H), 6.73 - 6.95 (m, 3 H), 5.45 y 5.48 (d, 1 H), 5.08 - 5.27 (m, 1 H), 3.97 - 4.38 (m, 5 H), 3.85 (s, 3 H), 3.39 - 3.84 (m, 5 H), 2.12 - 2.23 y 2.31 - 2.40 (m, 1 H), 1.58 - 2.13 (m, 4 H), 1.29 y 1.30 (t, 3 H);

LC-MS (ESI POS): 564.42 (M+).

EJEMPLO 43

5 Preparación de (3R)-3-(2-(3-(etoxicarbonil)fenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetoxi)-1-metil-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano yoduro (C71)



Esquema 44

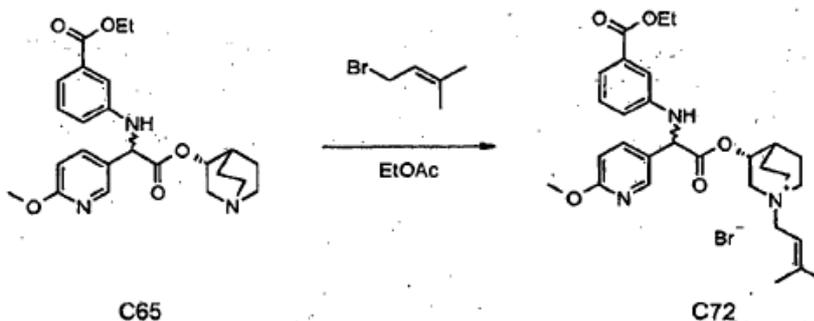
25 Yodometano (7.1 μ l, 0.11 mmol) se añadió a una solución de etil 3-(1-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2-((R)-quinuclidin-3-iloxi)etilamino)benzoato (C65) (50 mg, 0.11 mmol) en EtOAc (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El solvente se evaporó y el residuo se trituró con Et₂O, se filtró y se secó. El producto se purificó por HPLC preparativa (eluyente: CH₃CN/H₂O) para obtener (3R)-3-(2-(3-(etoxicarbonil)fenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetoxi)-1-metil-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano yoduro (24.3 mg, 36.7% de rendimiento).

30 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.35 (d, 1 H), 7.74 - 7.93 (m, 1 H), 7.33 (t, 1 H), 7.18 - 7.29 (m, 2 H), 6.92 - 7.05 (m, 1 H), 6.86 y 6.88 (d, 1 H), 6.75 y 6.78 (d, 1 H), 5.41 y 5.44 (d, 1 H), 4.96 - 5.24 (m, 1 H), 4.28 (q, 2 H), 3.85 y 3.86 (s, 3 H), 3.69 - 3.94 (m, 1 H), 3.40 (m, 4 H), 3.06 - 3.25 (m, 1 H), 2.91 y 2.96 (s, 3 H), 2.09 - 2.19 (m, 1 H), 1.77 - 2.04 (m, 3 H), 1.59 - 1.77 y 2.25 - 2.35 (m, 1 H), 1.30 (t, 3 H);

LC-MS (ESI POS): 454.36 (M+).

EJEMPLO 44

35 Preparación de (3R)-3-(2-(3-(etoxicarbonil)fenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetoxi)-1-(3-metilbut-2-enil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro (C72)



Esquema 45

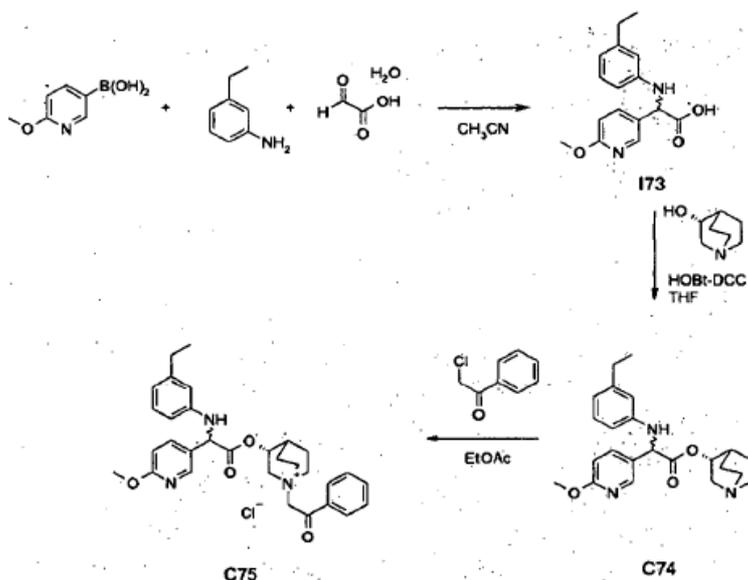
55 1-Bromo-3-metilbut-2-ene (16.9 mg, 0.11 mmol) se añadió a una solución de etil 3-(1-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2-((R)-quinuclidin-3-iloxi)etilamino)benzoato (C65) (50 mg, 0.11 mmol) en EtOAc (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El solvente se evaporó y el residuo se trituró con Et₂O, se filtró y se secó. El producto se purificó por cromatografía rápida (DCM/MeOH=97/3 a 9/1) para obtener (3R)-3-(2-(3-(etoxicarbonil)fenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetoxi)-1-(3-metilbut-2-enil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano bromuro (56 mg, 84% de rendimiento).

60 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.35 (d, 1 H), 7.78 - 7.92 (m, 1 H), 7.31 - 7.39 (m, 1 H), 7.18 - 7.30 (m, 2 H), 6.94 - 7.08 (m, 1 H), 6.87 y 6.88 (d, 1 H), 6.76 y 6.78 (d, 1 H), 5.42 y 5.45 (d, 1 H), 5.23 (t, 1 H), 5.07 - 5.18 (m, 1 H), 4.28 (q, 2 H), 3.85 y 3.86 (s, 3 H), 3.70 - 3.84 (m, 3 H), 3.33 - 3.45 (m, 2 H), 3.12 - 3.25 (m, 2 H), 2.81 - 3.03 (m, 1 H), 1.85 - 2.37 (m, 3 H), 1.81 y 1.82 (br. s., 3 H), 1.70 y 1.74 (s, 3 H), 1.52 - 1.77 (m, 2 H), 1.30 (t, 3 H);

LC-MS (ESI POS): 508.44 (M+).

EJEMPLO 45

Preparación de (3R)-3-(2-(3-etilfenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabíciclo-[2.2.2] octano cloruro (C75)



Esquema 46

Preparación de ácido 2-(3-etilfenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acético (I73):

Una mezcla de ácido 6-metoxipiridin-3-ilborónico (200 mg, 1.31 mmol), 3-etilanilina (163 μ l, 1.31 mmol) y ácido 2-oxoacético hidratado (120 mg, 1.31 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía rápida (DCM/MeOH=9/1) para obtener ácido 2-(3-etilfenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acético (265 mg, 70.8% de rendimiento).

Preparación de (R)-quinuclidin-3-il 2-(3-etilfenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetato (C74):

Una mezcla de ácido 2-(3-etilfenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acético (I73) (265 mg, 0.93 mmol), (R)-quinuclidin-3-ol (129 mg, 1.02 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol hidratado (156 mg, 1.02 mmol), N,N'-metanodiilidenodociclohexanamina (210 mg, 1.02 mmol) se disolvió en THF (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el producto crudo se tomó con EtOAc y se lavó dos veces con 2M K_2CO_3 . La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó hasta secarse para obtener el compuesto del título, el cual se usó en la próxima etapa sin purificación adicional.

Preparación de (3R)-3-(2-(3-etilfenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabíciclo-[2.2.2] octano cloruro (C75):

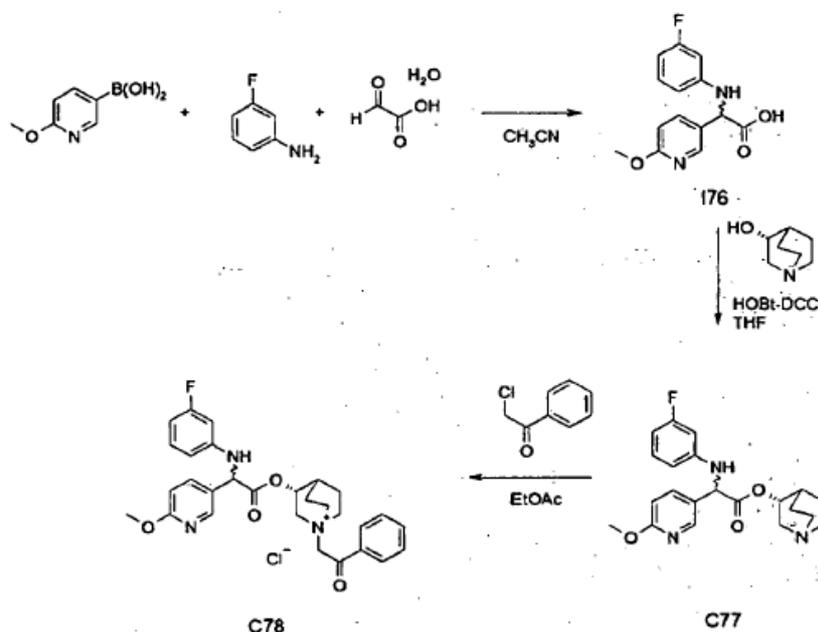
2-Cloro-1-feniletanona (143 mg, 0.93 mmol) se añadió a una solución de (R)-quinuclidin-3-il-2-(3-etilfenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetato (C74) (366 mg, 0.93 mmol) en EtOAc (3 ml) y la reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa (eluyente: CH_3CN/H_2O) para obtener (3R)-3-(2-(3-etilfenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano cloruro (69.3 mg, 13.6% de rendimiento durante dos etapas).

1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8.37 (t, 1 H), 7.93 - 8.04 (m, 2 H), 7.84 - 7.93 (m, 1 H), 7.76 (d, 1 H), 7.53 - 7.70 (m, 2 H), 6.96 - 7.07 (m, 1 H), 6.86 y 6.88 (d, 1 H), 6.58 - 6.65 (m, 1 H), 6.54 (d, 1 H), 6.48 (d, 1 H), 5.38 y 5.41 (s, 1 H), 5.19 - 5.30 (m, 1 H), 5.10 y 5.16 (s, 2 H), 3.98 - 4.20 (m, 1 H), 3.85 y 3.86 (s, 3 H), 3.62 - 3.82 (m, 5 H), 2.42 - 2.48 (m, 2 H), 2.14 - 2.22 y 2.33 - 2.41 (m, 1 H), 1.55 - 2.13 (m, 4 H), 1.13 (t, 3 H);

LC-MS (ESI POS): 514.3 (M+).

EJEMPLO 46

Preparación de (3R)-3-(2-(3-fluorofenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabicclo-[2.2.2]octano cloruro (C78)



Esquema 47

Preparación de ácido 2-(3-fluorofenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acético (I76):

Una mezcla de ácido 6-metoxipiridin-3-ilborónico (200 mg, 1.31 mmol), 3-fluoroanilina (126 μ l, 1.31 mmol) y ácido 2-oxoacético hidratado (120 mg, 1.31 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía rápida (DCM/MeOH=9/1) para obtener ácido 2-(3-fluorofenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acético (48 mg, 13.3% de rendimiento).

Preparación de (R)-quinuclidin-3-il2-(3-fluorofenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetato (C77):

Una mezcla de ácido 2-(3-fluorofenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acético (I76) (48 mg, 0.17 mmol), (R)-quinuclidin-3-ol (24.31 mg, 0.19 mmol), HOBT (29.3 mg, 0.19 mmol) y DCC (39.4 mg, 0.19 mmol) se disolvió en THF (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el producto crudo se tomó con EtOAc y se lavó dos veces con 2M K₂CO₃. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta secarse para obtener el compuesto del título, el cual se usó en la próxima etapa sin purificación adicional.

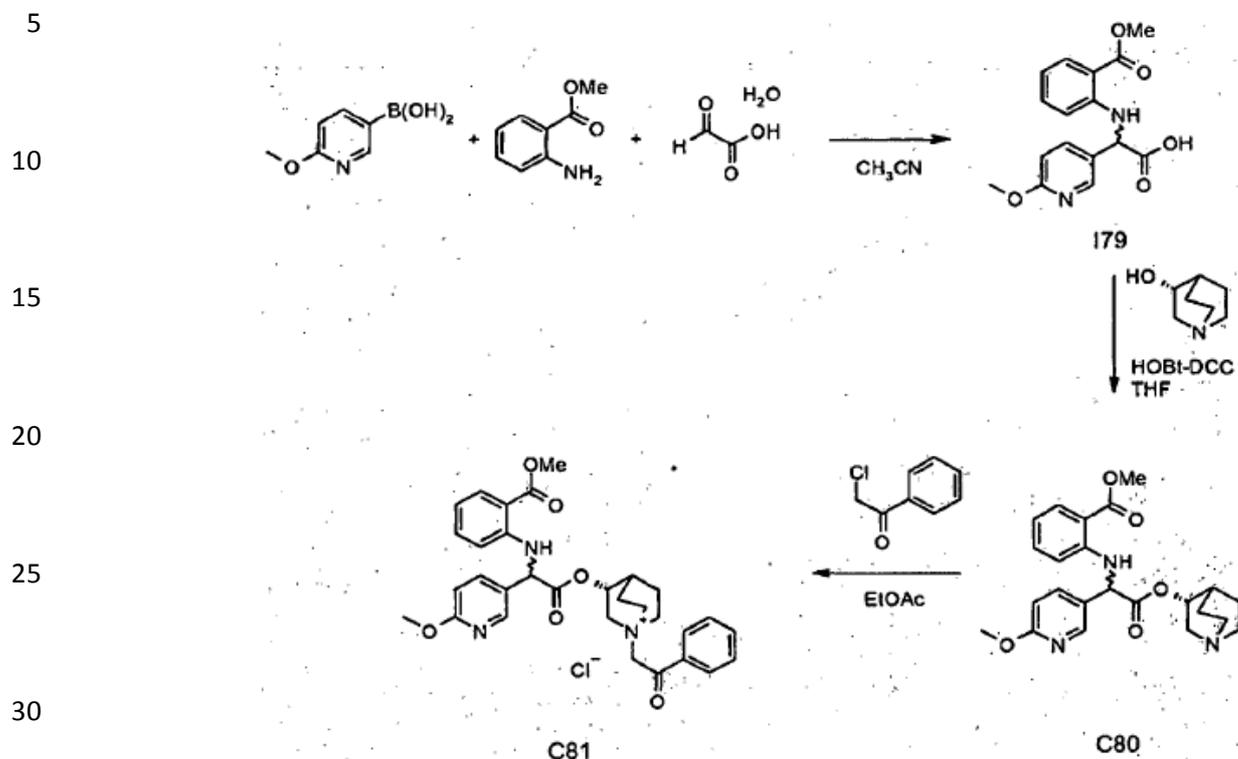
Preparación de (3R)-3-(2-(3-fluorofenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabicclo-[2.2.2]octano cloruro (C78):

2-Cloro-1-feniletanona (26.9 mg, 0.17 mmol) se añadió a una solución de (R)-quinuclidin-3-il2-(3-fluorofenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetato (C77) (67.1 mg, 0.17 mmol) en EtOAc (3 ml) y la reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía rápida (DCM/MeOH=97/3 a 9/1) y después por HPLC preparativa (eluyente: CH₃CN/H₂O) para obtener (3R)-3-(2-(3-fluorofenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabicclo[2.2.2]octano cloruro (19.5 mg, 20.7% de rendimiento).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.33 - 8.43 (m, 1 H), 7.91 - 8.03 (m, 2 H), 7.86 y 7.88 (dd, 1 H), 7.70 - 7.81 (m, 1 H), 7.54 - 7.68 (m, 2 H), 7.01 - 7.21 (m, 1 H), 6.88 (d, 1 H), 6.76 (br. s., 1 H), 6.51 - 6.61 (m, 2 H) 6.32 - 6.45 (m, 1 H), 5.39 - 5.60 (m, 1 H), 5.21 - 5.34 (m, 1 H), 5.12 y 5.17 (s, 2 H), 4.06 - 4.19 (m, 1 H), 3.85 y 3.86 (s, 3 H), 3.58 - 3.81 (m, 5 H), 2.14 - 2.24 y 2.32 - 2.42 (m, 1 H), 1.48 - 2.14 (m, 4 H);
LC-MS (ESI POS): 504.28 (M+).

EJEMPLO 47

Preparación de (3R)-3-(2-(2-(metoxicarbonil)fenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabíciclo-[2.2.2]octano cloruro (C81)



Preparación de ácido 2-(2-(metoxicarbonil)fenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acético (179):

Una mezcla de ácido 6-metoxipiridin-3-ilborónico (200 mg, 1.31 mmol), metil 2-aminobenzoato (170 μ l, 1.31 mmol) y ácido 2-oxoacético hidratado (120 mg, 1.31 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía rápida (DCM/MeOH=9/1) para obtener ácido 2-(2-(metoxicarbonil)fenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acético (118 mg, 28.5% de rendimiento).

Preparación de metil 2-(1-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2-((R)-quinuclidin-3-iloxi)etilamino)benzoato (C80):

Una mezcla de ácido 2-(2-(metoxicarbonil)fenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acético (179) (118 mg, 0.37 mmol), (R)-quinuclidin-3-ol (52.2 mg, 0.41 mmol), 1H-benzod[1,2,3]triazol-1-ol hidratado (62.8 mg, 0.41 mmol) y N,N'-metanodilidenediciclohexanamina (85 mg, 0.41 mmol) se disolvió en THF seco (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó a presión reducida y el producto crudo se tomó con EtOAc y se lavó dos veces con 2M K_2CO_3 . La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó hasta secarse para obtener el compuesto del título, el cual se usó en la próxima etapa sin purificación adicional.

Preparación de (3R)-3-(2-(2-(metoxicarbonil)fenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano cloruro (C81):

2-Cloro-1-feniletanona (57.7 mg, 0.37 mmol) se añadió a una solución de metil 2-(1-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2-((R)-quinuclidin-3-iloxi)etilamino)benzoato (C80) (159 mg, 0.37 mmol) en EtOAc (3 ml) y la reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó primero por cromatografía rápida (DCM/MeOH=97/3 a 9/1), después por HPLC preparativa (eluyente: CH_3CN/H_2O) y finalmente por cromatografía rápida (DCM/MeOH=95/5) para obtener (3R)-3-(2-(2-(metoxicarbonil)fenilamino)-2-(6-metoxipiridin-3-il)acetoxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano cloruro (21.2 mg, 9.8% de rendimiento).

1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8.76 (d, 1 H), 8.37 (t, 1 H), 7.90 - 8.08 (m, 2 H), 7.83 - 7.91 (m, 1 H), 7.72 - 7.83 (m, 2 H), 7.50 - 7.66 (m, 2 H), 7.30 - 7.44 (m, 1 H), 6.89 (d, 1 H), 6.62 - 6.72 (m, 2 H), 5.65 y 5.70 (d, 1 H), 5.22 - 5.35

(m, 1 H), 5.13 y 5.17 (s, 2 H), 3.98 - 4.26 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 3.52 - 3.76 (m, 5 H), 2.20 - 2.46 (m, 1 H), 1.62 - 2.17 (m, 4 H);
LC-MS (ESI POS): 544.31 (M+).

5 **Caracterización biológica**

EJEMPLO 48

Ejemplos de Ensayo de unión de radioligando para los Receptores Muscarínicos Humanos Clonados:

10

Células del clon CHO-K1 que expresan los receptores humanos M1-, M2-, M3 (Euroscreen, Swissprot P11229, P08172, P20309, Genbank: J02960 respectivamente) se cosecharon en solución salina tamponada con fosfato libre de $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ y se recogieron por centrifugación a 1500 rpm por 10 min, a 4°C min. Los sedimentos se resuspendieron en tampón frío helado A (15 mM Tris-HCl pH 7.4, 2 mM MgCl_2 , 0.3 mM EDTA, 1 mM EGTA). Las células clonadas que expresan los receptores M1-, M2-, y M3- se homogeneizaron en un PBI politron (fijado en 5 por 15 s). La fracción de membrana cruda se recogió mediante dos etapas de centrifugación consecutivas a 40000 g por 20 min a 4°C, separadas por una etapa de lavado en el tampón A.

15

20

Los sedimentos que se obtuvieron de las tres líneas celulares se resuspendieron finalmente en el tampón C (75 mM Tris HCl pH 7.4, 12.5mM MgCl_2 , 0.3 mM EDTA, 1 mM EGTA, 250 mM de sacarosa) y se almacenaron las alícuotas a - 80°C.

25

El día del experimento, las membranas congeladas del receptor M1-, M2-, y M3- se resuspendieron en el tampón D (50 mM Tris-HCl pH 7.4, 2,5 mM MgCl_2 , 1 mM EDTA). El radioligando muscarínico no selectivo [3H]-N-metilscopolamina (Mol. Pharmacol. 45:899-907) se usó para marcar los sitios de unión M1, M2, y M3. Los experimentos de unión se realizaron por duplicado (curvas de concentraciones de diez puntos) en placas de 96 pocillos a una concentración de radioligando de 0.1-0.3 nM. Se determinó la unión no específica en presencia de N-metilscopolamina fría 10 μM . Las muestras (volumen final 0.75 ml) se incubaron a temperatura ambiente por 120 min para el ensayo de unión de M1, 60 min para M2 y 90 min para M3

30

La reacción se terminó por filtración rápida a través de placas de filtro GF/B Unifilter y dos lavados (0.75 ml) con tampón frío usando un cosechador Packard Filtermate Harvester. La radiactividad en los filtros se midió con un contador de centelleo de microplaca TopCount NXT (Canberra Packard).

35

En los presente ensayos, los valores de K_i para los compuestos probados se determinaron a partir de los valores IC_{50} observados de acuerdo con los métodos conocidos. Un valor de K_i inferior indica que el compuesto probado tiene una afinidad de unión superior por el receptor.

Los valores K_i de los compuestos probados de la invención están comprendidas entre 0.1 nM y 1 μM .

40

La interacción con receptores muscarínicos M3 puede estimarse por los resultados de estudios in vitro que evaluaron la potencia de los compuestos de prueba y la compensación de la actividad inhibitoria producida después de lavado de los antagonistas en la tráquea aislada de cobaya.

45

EJEMPLO 49

Interacción in vitro con receptores m3 en cobayas

50

La potencia de la actividad antagonista en tráquea aislada de cobaya aislada se investigó siguiendo un método previamente descrito por Haddad EB y otros en Br J Pharmacol 127, 413-420, 1999, con algunas modificaciones.

55

Una curva de concentración-respuesta acumulativa para poner a prueba los antagonistas se construyó en las preparaciones precontraídas con carbacol, hasta que se consiguió una inhibición completa de tono del músculo liso. La concentración del antagonista que produce un 50% de reversión de la contracción tónica inducida por carbacol (IC_{50}) fue tomada como una medida de su potencia en este bioensayo.

60

En los experimentos con el objetivo de evaluar la compensación de los efectos inhibitorios producidos por los compuestos de prueba, la concentración mínima de los compuestos de prueba conocida para producir un efecto inhibitor máximo se administró a las preparaciones de carbacol previamente contraídas. Tan pronto como la contracción tónica fue revertida completamente, la solución del baño de órganos se renovó y las preparaciones se lavaron a fondo con solución de Krebs fresca. Se administró nuevamente carbacol (0.3 μM) (a intervalo de 30 min entre lavado y próxima administración) durante las siguientes 4 horas.

Después de la administración de carbacol, el efecto inhibitor de los compuestos de la invención, administrados a una

concentración de 10 nM, se expresaron como porcentaje de la recuperación de la respuesta contraída a carbacol. El porcentaje de la recuperación cuatro horas después del lavado fue inferior a 50%.

Los valores IC₅₀ para los compuestos probados están comprendidas entre 0.1 nM y 300 nM.

5

EJEMPLO 50

Estabilidad en Plasma

10

Para demostrar que los compuestos se degradaron, se probó la estabilidad en plasma humano a 1 y 5 horas para el compuesto de la invención. En resumen 10µl de una solución estándar 250 µM del compuesto en acetonitrilo se añadieron a 1ml de plasma humano y las muestras se incubaron a 37°C. Plasma (50µL) se tomó después de 0, 1 y 5 horas de incubación y se añaden a 140µl de acetonitrilo con adición de verapamilo como estándar interno (250ng/ml). Las muestras se analizaron por análisis HPLC-MS/MS.

15

La estabilidad en plasma se calculó como el porcentaje restante después de 1 y 5 horas dividiendo el área pico a 1 o 5 horas por el área del pico en el tiempo 0.

20

Después de 1 y 5 horas de incubación, la estabilidad en plasma a probar para algunos compuestos representativos de la invención resultó estar comprendida entre 0 y 25%, lo que indica que los compuestos de la invención son muy inestables en plasma humano.

Leyenda

25

* NMR

s = singulete

d = doblete

t = triplete

q = cuartete

30

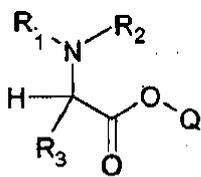
dd = doblete de doblete

m = multiplete

br = amplio

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula general (I)



(I)

en donde:

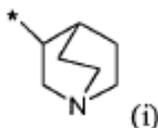
R₁ se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, aril(C₁-C₆)alquilo y heteroaril(C₁-C₆)alquilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, OH, oxo, SH, NH₂, NO₂, CN, CON(R₅)₂, NHCOR₅, COR₅, CO₂R₅, (C₁-C₆)alquilsulfanilo, (C₁-C₆)alquilsulfinilo, (C₁-C₆)alquilsulfonilo, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)haloalquilo, (C₁-C₆)alcoxi y (C₁-C₆)haloalcoxi;

R₂ es H o se selecciona del grupo que consiste en (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo y aril(C₁-C₆)alquilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, OH, oxo, SH, NH₂, NO₂, CN, CON(R₅)₂, NHCOR₅, COR₅, CO₂R₅, (C₁-C₆)alquilsulfanilo, (C₁-C₆)alquilsulfinilo, (C₁-C₆)alquilsulfonilo, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)haloalquilo, (C₁-C₆)alcoxi y (C₁-C₆)haloalcoxi;

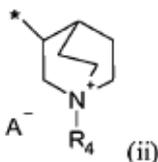
R₃ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo y benzotiofenilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, OH, oxo, SH, NH₂, NO₂, CN, CON(R₅)₂, COR₅, CO₂R₅, (C₁-C₆)alquilsulfanilo, (C₁-C₆)alquilsulfinilo, (C₁-C₆)alquilsulfonilo, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)haloalquilo, (C₁-C₆)alcoxi y (C₁-C₆)haloalcoxi y aril(C₁-C₆)alcoxi;

R₅ se selecciona, independientemente en cada aparición, del grupo que consiste en H, (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alqueno, (C₃-C₈)cicloalquilo, heteroarilo y arilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, OH, oxo, SH, NH₂, NO₂, CN, CONH₂, COOH, (C₁-C₆)alcoxycarbonilo, (C₁-C₆)alquilsulfanilo, (C₁-C₆)alquilsulfinilo, (C₁-C₆)alquilsulfonilo, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)haloalquilo, (C₁-C₆)alcoxi y (C₁-C₆)haloalcoxi;

Q representa un grupo de la fórmula (i) o (ii)

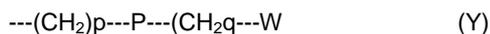


(i)



(ii)

en donde **R₄** es un grupo de la fórmula (Y)



en donde

p es 0 o un entero de 1 a 4;

q es 0 o un entero de 1 a 4;

P está ausente o se selecciona del grupo que consiste en O, S, SO, SO₂, CO, NR₅, CH=CH, N(R₅)SO₂, N(R₅)COO, N(R₅)C(O), SO₂N(R₅), CO(O)N(R₅) y C(O)N(R₅);

W se selecciona del grupo que consiste en H, (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alqueno, (C₃-C₈)cicloalquilo, arilo y heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, OH, oxo, SH, NH₂, NO₂, CN, CON(R₅)₂, NHCOR₅, COR₅, CO₂R₅, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-

C_6)alquilsulfanilo, (C_1-C_6) alquilsulfino, (C_1-C_6) alquilsulfonilo, (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) haloalquilo, (C_1-C_6) alcoxi y (C_1-C_6) haloalcoxi;

A^- es un anión fisiológicamente aceptable;

y las sales farmacéuticamente aceptables de este;

en donde al menos uno entre R_1 y R_3 es un grupo heteroarilo y, cuando Q es un grupo de fórmula (i) y R_3 es fenilo, R_1 es distinto de 2-(metoxicarbonil) tieno-3-il.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_1 se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo y aril (C_1-C_6) alquilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, COR_5 , CO_2R_5 , $CON(R_5)_2$, (C_1-C_6) alquilo y (C_1-C_6) alcoxi; R_2 es H o (C_1-C_6) alquilo; Q es un grupo de la fórmula (i).
3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde R_1 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, bencilo y tiofenilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, COR_5 , CO_2R_5 , $CON(R_5)_2$, (C_1-C_6) alquilo y (C_1-C_6) alcoxi, en donde R_5 es H o (C_1-C_6) alquilo; Q es un grupo de la fórmula (i); R_2 es H o metilo.
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_1 se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo y aril (C_1-C_6) alquilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, COR_5 , CO_2R_5 , $CON(R_5)_2$, (C_1-C_6) alquilo y (C_1-C_6) alcoxi; R_2 es H o (C_1-C_6) alquilo; Q es un grupo de la fórmula (ii).
5. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 4, en donde R_1 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, bencilo y tiofenilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, COR_5 , CO_2R_5 , $CON(R_5)_2$, (C_1-C_6) alquilo y (C_1-C_6) alcoxi, en donde R_5 es H o (C_1-C_6) alquilo; Q es un grupo de la fórmula (ii).
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_3 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo y benzotiofenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomos de halógeno, (C_1-C_6) alcoxi, OH y aril (C_1-C_6) alcoxi; Q es un grupo de la fórmula (ii); R_2 es H o (C_1-C_6) alquilo.
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Q es un grupo de la fórmula (ii); R_4 es un grupo de la fórmula (Y) en donde p es 0, 1, 2 o 3, q es 0, P está ausente o se selecciona del grupo que consiste en O, CO y $C(O)N(R_5)$ y W se selecciona del grupo que consiste en arilo, (C_2-C_6) alqueno y heteroarilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes como en la reivindicación 1.
8. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 7, en donde Q es un grupo de la fórmula (ii); p es 1, q es 0, P es CO y W se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridilo, tiofenilo, isoxazolilo y tiazolilo, opcionalmente sustituido como en la reivindicación 1.
9. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 7, en donde Q es un grupo de la fórmula (ii); p es 3, q es 0, P es O y W es fenilo opcionalmente sustituido como en la reivindicación 1.
10. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 7, en donde Q es un grupo de la fórmula (ii); p es 2, q es 0, P está ausente y W es fenilo opcionalmente sustituido como en la reivindicación 1.
11. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 7, en donde Q es un grupo de la fórmula (ii); p es 1, q es 0, P es $-CON(H)-$ y W es piridilo opcionalmente sustituido como en la reivindicación 1.
12. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 7, en donde Q es un grupo de la fórmula (ii); p y q son 0, P está ausente y W es metilo.
13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-12 con uno o más portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.
14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 adecuada para la administración por inhalación, seleccionada de polvos inhalables, aerosoles dosificadores que contienen gas propelente o formulaciones inhalables sin propulsor.
15. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para su uso como medicamento.

- 5
16. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para usar en el tratamiento de enfermedades bronco-obstructivas o inflamatorias, preferentemente asma o bronquitis crónica o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).
- 10
17. Uso de un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de enfermedades bronco-obstructivas o inflamatorias, seleccionada de asma, bronquitis crónica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).
- 15
18. Una combinación de un compuesto de la fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-12 con uno o más ingredientes activos seleccionados de las clases de agonistas de beta2, corticosteroides, inhibidores de la P38 MAP quinasa, IKK2, inhibidores de HNE, inhibidor de PDE4, moduladores de leucotrienos, NSAIDs y reguladores de moco.
- 20
19. Un dispositivo que comprende la composición farmacéutica de la reivindicación 13 seleccionado de un inhalador de polvo seco de una sola o de múltiples dosis, un inhalador de dosis medida y un nebulizador de niebla suave.