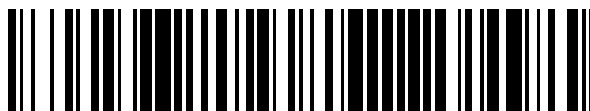


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 047**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.12.2014** **PCT/EP2014/076572**
87 Fecha y número de publicación internacional: **11.06.2015** **WO15082616**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2014** **E 14814786 (1)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.10.2017** **EP 3077385**

54 Título: **Derivados de heteroarilo para el tratamiento de enfermedades respiratorias**

30 Prioridad:

05.12.2013 EP 13195930

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.02.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

AMARI, GABRIELE;
ARMANI, ELISABETTA;
GHIDINI, ELEONORA;
BAKER-GLENN, CHARLES;
VAN DE PÖEL, HERVÉ y
WHITTAKER, BEN

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 655 047 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 de heteroarilo para el tratamiento de enfermedades respiratorias

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a novedosos compuestos que son tanto inhibidores de la enzima fosfodiesterasa 4 (PDE4) como antagonistas del receptor muscarínico M3. Más particularmente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se describe a continuación, métodos para preparar tales compuestos, composiciones que los contienen y uso terapéutico de los mismos.

Antecedentes de la invención

- 10 La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) es un trastorno respiratorio caracterizado por una limitación del flujo de aire progresiva, no totalmente reversible, asociada con una respuesta inflamatoria pulmonar anormal a partículas o gases nocivos.

Por esta razón, la relajación bronquial y la supresión de la respuesta inflamatoria representan un enfoque mecanicista para el tratamiento de la COPD que podría mejorar síntomas como disnea, sibilancias, opresión en el pecho, tos y secreción de moco, mejorar el estado de salud y reducir las exacerbaciones.

- 15 Hoy en día, las opciones de terapia farmacológica para la COPD se dividen en 2 clases generales: broncodilatadores, (agonistas de los adrenoreceptores β_2 , agentes antimuscarínicos y metilxantinas) y agentes antiinflamatorios (glucocorticosteroides e inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa-4 (PDE4)).

Los fármacos broncodilatadores son el pilar actual del tratamiento para el alivio de los síntomas.

- 20 Como broncodilatadores anticolinérgicos, la eficacia de los antagonistas muscarínicos M3 se basa en el hecho de que el principal componente reversible del estrechamiento del flujo de aire en pacientes con COPD es el aumento de acetilcolina (ACh) liberado al músculo liso de las vías respiratorias por el eferente vagal posganglionar bronquial en algunas patologías. Por lo tanto, los compuestos que antagonizan la acción de ACh en los receptores muscarínicos son capaces de contrarrestar la broncoconstricción y mejorar así la función pulmonar en estos pacientes.

- 25 Los antagonistas muscarínicos bloquean los efectos de la ACh en los receptores muscarínicos. Actualmente, hay cinco subtipos de receptores muscarínicos conocidos (M1 - M5); el músculo liso de las vías respiratorias humanas contiene receptores M1, M2 y M3. Los receptores M1 facilitan la neurotransmisión a través de los ganglios parasimpáticos y se expresan débilmente en las glándulas submucosas en las vías respiratorias humanas. Los receptores M2 se encuentran en las fibras del músculo liso. Algunos estudios han sugerido un pequeño papel de M2 como mediador de la inhibición de la relajación del músculo liso de las vías respiratorias causada por la activación de la adenilil ciclase por compuestos tales como los beta agonistas. Además, los receptores presinápticos M2 se encuentran en los nervios parasimpáticos posganglionares que proyectan al músculo liso de las vías respiratorias y las células productoras de moco. Estos autoreceptores presinápticos M2 proporcionan un mecanismo de retroalimentación negativa, que, cuando se estimula, inhibe la liberación adicional de ACh. Los receptores postsinápticos M3 son conocidos por mediar en la contracción tanto del músculo liso en el tracto respiratorio como la secreción de moco, convirtiéndolos en un objetivo principal para el alivio sintomático de la COPD. En consecuencia,
- 30
- 35 en las vías respiratorias, los principales efectos de los antagonistas muscarínicos son la broncodilatación y la reducción de la secreción de moco a través del bloqueo de los efectos inducidos por ACh en el sistema nervioso parasimpático.

- 40 Dada la distribución de los receptores muscarínicos, los agentes sistémicamente disponibles que se unen a los receptores muscarínicos fuera del tracto respiratorio tienen el potencial de producir efectos colaterales no deseados como taquicardia, sequedad de boca, retención urinaria y estreñimiento. Mientras que la sequedad bucal es el efecto colateral anticolinérgico sistémico más común asociado con el uso de antagonistas antimuscarínicos como resultado del bloqueo sistémico de los receptores M1 y M3, el efecto sistémico potencialmente más grave es la taquicardia, que resulta del bloqueo de los receptores M2 cardíacos.

- 45 Los fármacos antimuscarínicos anticolinérgicos inhalados aprobados para el tratamiento de la COPD incluyen bromuro de ipratropio (Atrovent®), bromuro de oxitropio (Oxivent®) y bromuro de tiotropio (Spiriva®). Tanto el ipratropio como el oxitropio son agentes de acción corta. Por el contrario, el bromuro de tiotropio es el único agente antimuscarínico de acción prolongada (LAMA) actualmente comercializado para la COPD, que demostró ser adecuado para la administración una vez al día como un polvo seco. Varios otros LAMA nuevos se han registrado recientemente para el tratamiento de la COPD, incluidos el bromuro de aclidinio y el bromuro de glicopirrolato, o se encuentran actualmente en desarrollo de fase III, incluido el umeclidinio.
- 50

Aunque los broncodilatadores son bastante efectivos para mejorar los síntomas, no abordan la inflamación crónica subyacente o los cambios en la estructura de la vía aérea.

El tratamiento estándar con glucocorticosteroides como agentes antiinflamatorios ha demostrado una eficacia limitada. Sin embargo, entre los agentes antiinflamatorios actualmente en desarrollo, los inhibidores de PDE4 demostraron ser efectivos para atenuar las respuestas de diversas células inflamatorias, a través de su capacidad para elevar los niveles de cAMP.

PDE4 es la PDE predominante expresada en neutrófilos y células T, lo que sugiere que los inhibidores de PDE4 serían efectivos para controlar la inflamación en la COPD. La inhibición de PDE4 en células inflamatorias influye en diversas respuestas específicas, tales como la producción y/o liberación de mediadores proinflamatorios, incluidas citoquinas y especies reactivas de oxígeno, con una eficacia bien documentada en modelos animales que imitan ciertos aspectos del asma y la COPD, así como también como enfermedad inflamatoria del intestino, dermatitis atópica, psoriasis y artritis reumatoide.

El inhibidor selectivo de PDE4, roflumilast (Daxas®) es un inhibidor aprobado de la fosfodiesterasa-4 para el tratamiento de la COPD asociado con la bronquitis crónica y un historial de exacerbaciones. Roflumilast inhibe la inflamación pulmonar y el enfisema en un modelo fumador de COPD en ratones. En pacientes con COPD, el roflumilast oral administrado durante 4 semanas reduce significativamente el número de neutrófilos (en un 36%) y las concentraciones de CXCL8 en el esputo. En ensayos clínicos, el roflumilast (500 mg una vez al día) administrado durante 12 meses mejoró la función pulmonar en pacientes con COPD en una pequeña medida, pero tuvo poco efecto para reducir las exacerbaciones o mejorar la calidad de vida. Más recientemente, se ha demostrado que roflumilast mejora significativamente el FEV₁ (aproximadamente 50 ml) y reduce la exacerbación (aproximadamente del 15%) en pacientes con enfermedad grave que tienen exacerbaciones frecuentes e hipersecreción de moco. Roflumilast proporciona un beneficio clínico cuando se agrega al salmeterol o al tiotropio, por lo que se puede utilizar como tratamiento adicional en pacientes con enfermedad grave.

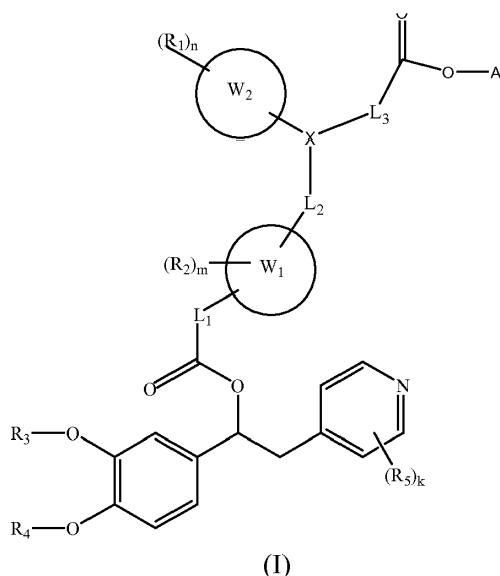
Sin embargo, la utilidad clínica de los inhibidores de PDE4 se ha visto comprometida hasta el momento por la aparición de efectos colaterales asociados al mecanismo, que incluyen cefalea, náuseas y vómitos, que a menudo limitan la dosis máxima tolerada. Este problema podría superarse mediante el suministro inhalado y el diseño de compuestos con una ventana terapéutica potencialmente más ventajosa.

Dado que la relajación bronquial y la supresión de la respuesta inflamatoria representan un enfoque mecanicista para el tratamiento de la COPD, la combinación del antagonismo muscarínico M3 con la inhibición selectiva de PDE4 puede conducir a una nueva clase de fármacos, combinando propiedades broncodilatadoras y antiinflamatorias en una molécula, que pueden abrir nuevas perspectivas en el manejo de la COPD. El documento WO2013/057013 divulga derivados de 1-fenil-2-piridinilalquil alcohol que actúan como inhibidores de la enzima fosfodiesterasa 4 (PDE4). La presente invención aborda la necesidad mencionada anteriormente proporcionando los compuestos de la invención.

Resumen de la invención

La invención se refiere a compuestos que actúan como inhibidores de la enzima fosfodiesterasa 4 (PDE4) y como antagonistas del receptor muscarínico M3, métodos para preparar dichos compuestos, composiciones que los contienen y uso terapéutico de los mismos.

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



en donde

cada R_1 es hidrógeno o se selecciona independientemente en el grupo que consiste en: halógeno, (C₁-C₄) alquilo, (C₁-C₄) alcoxi, (C₁-C₄) haloalquilo, hidroxilo, -SO₂NR₆R₇, -CN, -NR₈SO₂R₉, -NR₆R₇, -CONR₆R₇ y -NR₈COR₉ y en donde dicho (C₁-C₄) alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de (C₃-C₇) cicloalquilo, hidroxilo y -NR₆R₇ y en donde dicho (C₁-C₄) alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos o grupos (C₃-C₇) cicloalquilo en donde,

R_6 es hidrógeno o (C₁-C₆) alquilo;

R_7 es hidrógeno o (C₁-C₆) alquilo;

R_8 es hidrógeno o (C₁-C₆) alquilo;

R_9 es hidrógeno o (C₁-C₆) alquilo;

10 n es un entero que varía de 1 a 3;

cada R_2 es hidrógeno o se selecciona en el grupo que consiste en: halógeno, (C₁-C₄) alquilo, (C₁-C₄) alcoxi, (C₁-C₄) haloalquilo, hidroxilo, -SO₂NR₁₀R₁₁, -CN y -NR₁₂SO₂R₁₃ y en donde dicho (C₁-C₄) alquilo y dicho (C₁-C₄) alcoxi están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos (C₃-C₇) cicloalquilo en donde

R_{10} es hidrógeno o (C₁-C₆) alquilo;

15 R_1 es hidrógeno o (C₁-C₆) alquilo;

R_{12} es hidrógeno o (C₁-C₆) alquilo;

R_{13} es hidrógeno o (C₁-C₆) alquilo;

m es un entero que varía de 1 a 3;

R_3 y R_4 son diferentes o iguales y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

20 • H;

• (C₃-C₇) cicloalquilcarbonilo;

• (C₁-C₆) alquilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de (C₃-C₇) cicloalquilo o (C₅-C₇) cicloalquenilo;

• (C₁-C₆) haloalquilo;

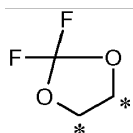
25 • (C₃-C₇) cicloalquilo;

• (C₅-C₇) cicloalquenilo;

• (C₂-C₆) alquenilo; y

• (C₂-C₆) alquinilo;

30 o R_3 y R_4 , junto con los átomos interconectados, forman un anillo 2,2-difluoro-1,3-dioxolano de fórmula (r) fusionado a la unidad estructural fenilo que porta grupos -OR₃ y -OR₄, en donde los asteriscos indican átomos de carbono compartidos con tal anillo fenilo:



(r);

cada R_5 , siempre que esté presente, se selecciona independientemente del grupo que consiste en: CN, NO₂, CF₃ y átomos de halógeno;

35 k es 0 o un entero que varía de 1 a 3;

L_1 se selecciona de la lista que consiste en:

- a enlace,

- $-(CH_2)_p-$,
- $[3]-(CH_2)_p-O-[4]$
- $[3]-(CH_2)_p-NR_{10}-(CH_2)_t-[4]$
- $[3]-(CH_2)_p-OC(O)-[4]$
- 5 - $[3]-(CH_2)_p-NR_{10}C(O)-[4]$
- $[3]-(CH_2)_p-NR_{10}S(O_2)-[4]$ y
- $[3]-(CH_2)_p-S(O_2)-N(R_{10})-[4]$

en donde [3] y [4] representan, respectivamente, el punto de unión del grupo L_1 al grupo carbonilo y al anillo W_1 y en donde

10 R_{10} es como se describe más arriba,

p es un entero que varía de 1 a 4 y

t es un entero que varía de 1 a 4

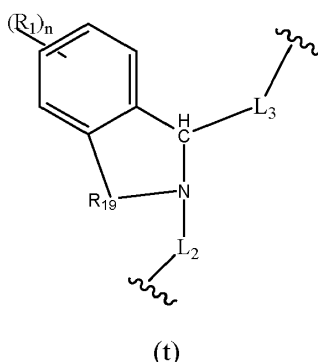
W_1 se selecciona de un grupo (C_5-C_6) heteroarileno divalente;

W_2 se selecciona de un arilo y un heteroarilo;

15 L_2 es un grupo seleccionado de $-(CH_2)_q-$ en donde q es 1 o 2

L_3 es un enlace o un grupo seleccionado de $-(CH_2)_s-$ en donde s es 1 o 2

X se selecciona de N y $[1]-N(R_{19})-CH<[2]$ en donde [1] representa el punto de unión del grupo X to L_2 y [2] representa el punto de unión del grupo X al grupo W_2 y al grupo $L_3-C(O)OA$ y en donde R_{19} se selecciona de hidrógeno, (C_1-C_6) alquilo y bencilo o, when W_2 es un anillo de fenilo, R_{19} es opcionalmente un (C_1-C_6) alquileo conectado a W_2 en posición orto con respecto a X , para formar con W_2 y junto con los átomos interconectados un anillo condensado según la fórmula (t) en donde "~~~~" indica un punto de unión al resto de la molécula:



A se selecciona de:

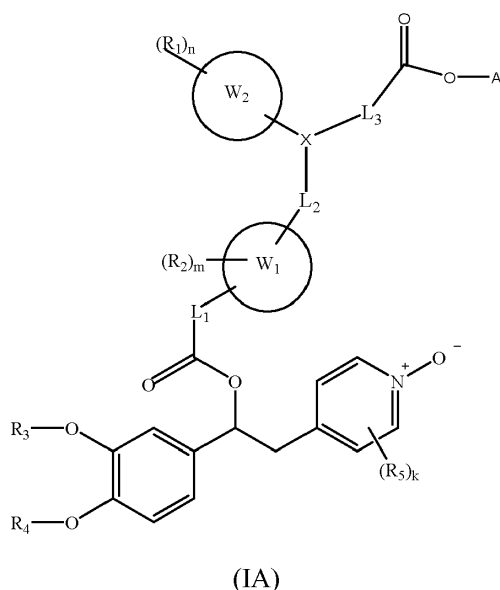
25 • un grupo $-(CH_2)_s-NR_{16}R_{17}$ en donde s es un entero que varía de 1 a 4 y R_{16} y R_{17} se seleccionan independientemente de hidrógeno o (C_1-C_4) alquilo; y

• un sistema de anillo heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado que contiene un heteroátomo N o NR_{18} group en donde R_{18} se selecciona de (C_1-C_4) alquilo y bencilo;

sus N-óxidos en el anillo de piridina, derivado deuterados;

y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 La invención se refiere adicionalmente a los N-óxidos correspondientes en el anillo de piridina de los compuestos de fórmula (I) que son representados por la fórmula (IA)



en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , L_1 , W_1 , L_2 , W_2 , X , L_3 , A , m , n , y k son como se describen más arriba.

La invención se refiere adicionalmente a los derivados deuterados correspondientes de los compuestos de la fórmula (I) en la que al menos un átomo de hidrógeno está sustituido con átomos correspondientes de deuterio.

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

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de compuestos de fórmula (I) o de sus correspondientes N-óxidos en el anillo de piridina en donde el compuesto original se modifica adecuadamente convirtiendo cualquiera de los ácidos libres o grupos básicos, si están presentes, en la sal de adición correspondiente con cualquier base o ácido convencionalmente previsto como farmacéuticamente aceptable.

- 10 Los ejemplos adecuados de dichas sales pueden incluir sales de adición de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como grupos amino, así como residuos de ácidos minerales u orgánicos tales como grupos carboxílicos.

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

- 15 Los obtenidos por reacción del compuesto principal, que funciona como una base, con un ácido inorgánico u orgánico para formar una sal comprenden, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido metanosulfónico, alcanfor ácido sulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico y ácido cítrico.

- 20 La persona experta en la técnica apreciará que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que se hacen reaccionar o a partir de los cuales se precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen como "solvatos". Los solvatos farmacéuticamente aceptables del compuesto de la invención están dentro del alcance de la invención.

- 25 Se incluyen dentro del alcance de la presente invención también polimorfos y formas cristalinas de compuestos de fórmula (I), de sus N-óxidos en el anillo de piridina, o de sales farmacéuticamente aceptables, o solvatos de los mismos.

- 30 De aquí en adelante, los compuestos de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) y (I)', N-óxidos correspondientes en el anillo de piridina, enantiómeros, diastereoisómeros de los mismos, sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y polimorfos o formas cristalinas de los mismos definidas en cualquier aspecto de la invención (excepto los compuestos intermedios descritos en los procesos químicos) se denominan "compuestos de la invención".

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

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas de compuestos de la invención solos o en combinación, en mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional, la invención proporciona los compuestos de la invención para uso como un medicamento.

En un aspecto, la invención proporciona el uso de los compuestos de la invención para la fabricación de un medicamento.

En particular, la invención proporciona los compuestos de la invención para su uso en la prevención y/o el tratamiento de cualquier enfermedad en la que sea deseable una inhibición de la actividad de PDE4 junto con el antagonismo del receptor muscarínico M3.

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

En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de compuestos de la invención para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de cualquier enfermedad en la que sea deseable una inhibición de la actividad de PDE4 junto con el antagonismo del receptor muscarínico M3. También se divulga un método para la prevención y/o tratamiento de cualquier enfermedad en la que sea deseable una inhibición de la actividad PDE4 junto con el antagonismo del receptor muscarínico M3, dicho método comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención.

Un aspecto adicional de la invención proporciona un dispositivo de inhalación adecuado, que comprende una composición farmacéutica de un compuesto de la invención, que se puede seleccionar, respectivamente, de un inhalador de polvo seco de dosis única o múltiple, un inhalador dosificador presurizado o un nebulizador y en particular un nebulizador de niebla suave.

Un aspecto adicional de la invención proporciona un kit que comprende las composiciones farmacéuticas de un compuesto de la invención, ya sea solo o en combinación con uno o más ingredientes activos y un dispositivo que puede ser un inhalador de polvo seco de dosis única o múltiple, un inhalador o nebulizador de dosis medida.

Definiciones

El término "átomos de halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo, preferiblemente cloro.

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

Por analogía, el término "(C₁-C_x)alquileo" se refiere a un radical (C₁-C_x) alquilo divalente, en el que el (C₁-C_x)alquilo es como se definió anteriormente.

El término "(C₁-C_x) alcoxi" donde x es un entero mayor que 1 se refiere a grupos alcoxi de cadena lineal y ramificada en donde el número de átomos de carbono constituyentes está en el rango de 1 a x. Los grupos alcoxi particulares son metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, sec-butoxi, i-butoxi y t-butoxi.

Las expresiones "(C₁-C_x) haloalquilo" se refieren a los grupos "(C₁-C_x) alquilo" definidos anteriormente en los que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por uno o más átomos de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes entre sí.

Los ejemplos de dichos grupos (C₁-C₆) haloalquilo pueden incluir grupos alquilo halogenados, polihalogenados y completamente halogenados en los que todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno, por ejemplo grupos trifluorometilo o difluoro metilo.

El término "(C₃-C_y) cicloalquilo", donde y es un entero mayor que o igual a 3, se refiere a grupos hidrocarburo cíclicos saturados que contienen de 3 a y tomos de carbono en el anillo. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

La expresión "(C₃-C_y) cicloalquilcarbonilo" se refiere a grupos (C₃-C_y) cicloalquil CO- en donde el grupo "(C₃-C_y) cicloalquilo" tiene el significado definido anteriormente.

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

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

El término "(C₂-C₆)alquino" se refiere a cadenas de carbono lineales o ramificadas con uno o más triples enlaces en donde el número de átomos está en el rango de 2 a 6.

La expresión "(C₅-C₆) heteroarileno" se refiere a sistemas de anillos monocíclicos divalentes con 5 a 6 átomos en el anillo, y en los que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo (por ejemplo, N, NH, S u O). Los ejemplos no limitantes de sistemas heteroarileno (C₅-C₆) adecuados incluyen, por ejemplo, radicales tiofenodiilo, furanodiilo, pirroldiilo, pirazoldiilo, imidazoldiilo, triazoldiilo, tetrazoldiilo, isoxazoldiilo, oxazoldiilo, isotiazolililo, tiazoldiilo, piridindiilo en cualquier posición adecuada y similares.

El término "arilo" se refiere a sistemas mono o bicíclicos que tienen de 6 a 10 átomos de carbono en el anillo, en donde al menos un anillo es aromático.

La expresión "heteroarilo" se refiere a sistemas mono o bicíclicos con 5 a 11 átomos en el anillo, en los que al menos un anillo es aromático y en el que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo (por ejemplo, N, NH, S u O).

Los ejemplos de sistemas monocíclicos de arilo o heteroarilo adecuados con 5 a 6 átomos en el anillo incluyen, por ejemplo, radicales derivados de benceno, tiofeno, pirrol, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, isoxazol, oxazol, isotiazol, tiazol, piridina, furano y similares.

Ejemplos de sistemas bicíclicos de arilo o heteroarilo adecuados con más de 6 átomos en el anillo incluyen radicales de naftaleno, bifenileno, tetrahidronaftaleno, purina, pteridina, benzimidazol, benzotriazol, quinolina, isoquinolina, indol, isoindol, indazol, benzotiofeno, benzofurano, benzoxazol, dihidrobenzo dioxina, dihidrobenzo dioxepina, benzo-oxazina y similares.

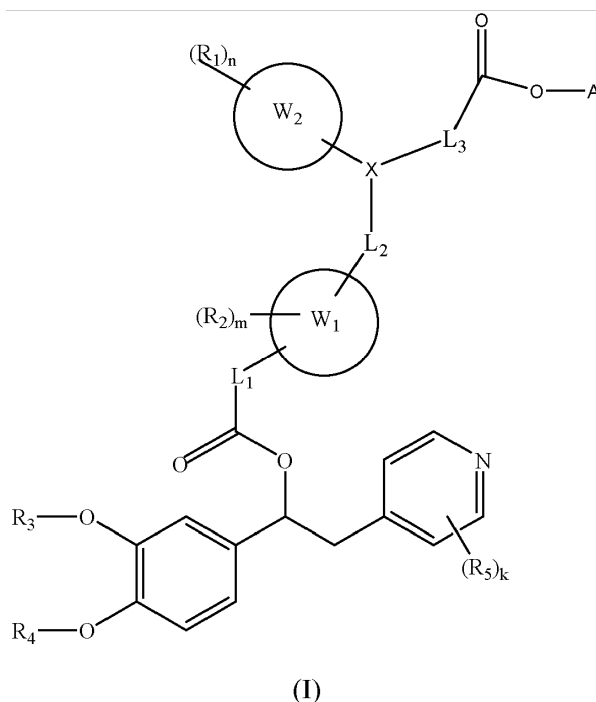
La expresión "sistema de anillo heterocíclico" se refiere a sistemas de anillos mono-, bi- o tri-cíclicos opcionalmente sustituidos que pueden ser saturados, parcialmente insaturados o insaturados, tales como (C₃-C₇) heterocicloalquilo o heteroarilo con 5 a 11 átomos en el anillo en el que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo (por ejemplo, N, S u O), incluidos en la definición son sistemas de anillos mono, bi o tricíclicos puenteados.

Ejemplos de "sistema de anillo heterocíclico" están representados por: radicales pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, quinuclidinilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo o deshidroxiestina, todos opcionalmente sustituidos por (C₁-C_x) alquilo o bencilo en un átomo de nitrógeno. .

Descripción detallada de la invención

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

La presente invención se refiere a derivados de fórmula general (I), N-óxidos en el anillo de piridina, derivados deuterados y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos,

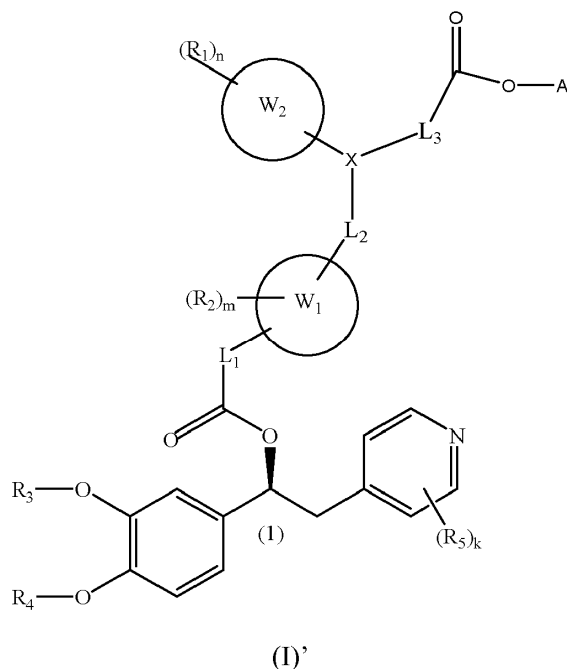


en donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, L₁, W₁, L₂, W₂, X, L₃, A, n, m y k son como se define más arriba.

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

5 Será evidente para la persona experta que los compuestos de acuerdo con la invención pueden tener al menos dos centros estereogénicos, por lo que pueden existir al menos como cuatro diastereoisómeros. Cuando los compuestos de acuerdo con la invención posean más de dos centros estereogénicos, existirán como 2^n diastereoisómeros (en donde n se refiere al número de centros estereogénicos). Debe entenderse que todos los isómeros y mezclas de los mismos en cualquier proporción están abarcados dentro del alcance de la presente invención.

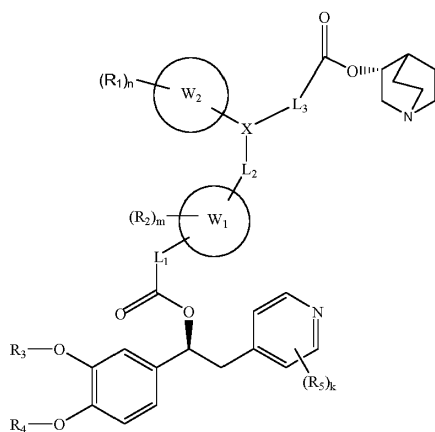
10 En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I)', que son compuestos de fórmula (I) como se definió anteriormente donde la configuración absoluta de carbono (1) es la que se muestra a continuación:



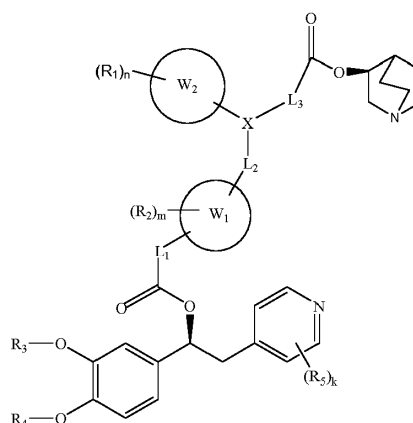
La configuración absoluta para el carbono (1) se asigna sobre la base de la nomenclatura de Cahn-Ingold-Prelog basada en las prioridades de los grupos.

15 En una realización preferida, para los compuestos de fórmula (I), la configuración absoluta en carbono (1) es (S). Los compuestos que tienen tal configuración generalmente muestran una mejor actividad de PDE4 frente a los compuestos correspondientes que tienen configuración (R) en el carbono (1).

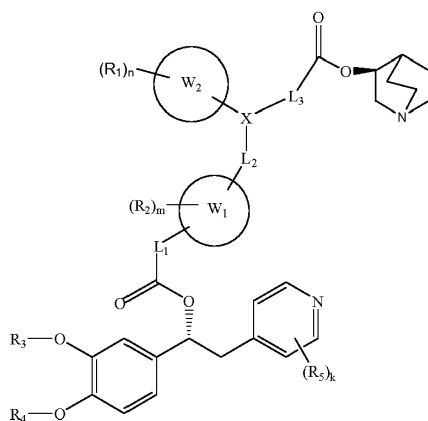
20 En una realización, cuando A es un grupo de fórmula (i) como se define a continuación, los compuestos de fórmula (I) pueden existir como al menos cuatro diastereoisómeros pares (Ia), (Ib), (Ic) y (Id) que se mencionan a continuación, que están comprendidos dentro del alcance de la presente invención; cuando X es [1]-N(R₁₉)-CH <[2] y [1] representa el punto de unión del grupo X a L₂ y [2] representa el punto de unión del grupo X a W₂ y al grupo carbonilo, cada par de diastereoisómeros (Ia), (Ib), (Ic), (Id) está constituido por una mezcla de epímeros correspondientes en el centro estereogénico en el átomo de carbono del grupo X.



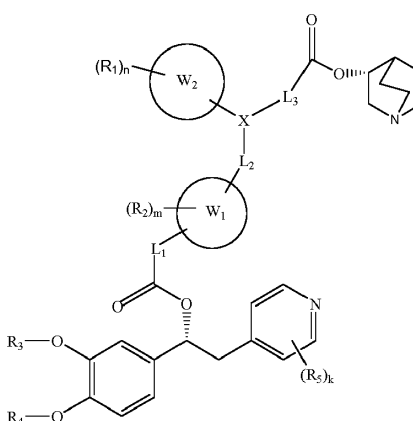
(Ia)



(Ib)



(Ic)



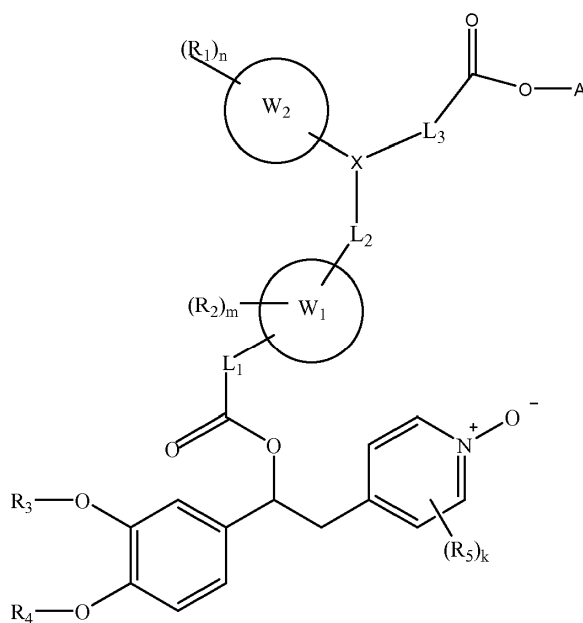
(Id)

5 Será evidente para la persona experta que los compuestos de fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id) también se pueden obtener como diastereoisómeros individuales en los que, cuando X es [1]-N(R_{19})-CH<[2] y [1] representa el punto de unión del grupo X a L_2 y [2] representa el punto de unión del grupo X a W_2 y al grupo carbonilo, el centro estereogénico en el átomo de carbono de X se define como R o S.

En una realización, los compuestos de fórmula (Ia) se proporcionan como se informó anteriormente, o diastereoisómeros individuales de los mismos.

10 Debe entenderse que todos los grupos o realizaciones preferidos descritos a continuación y en lo sucesivo para los compuestos de fórmula (I) pueden combinarse entre sí y aplicarse a los compuestos de fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) y (I)' también *mutatis mutandis*.

En una realización preferida, la invención proporciona compuestos de fórmula (IA), que son N-óxidos en el anillo de piridina de compuestos de fórmula (I), derivados deuterados y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



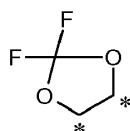
(IA)

en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , L_1 , W_1 , L_2 , W_2 , A , X , L_3 , m , n , y k son como se describen más arriba.

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

- 5 En una realización preferida, R_4 se selecciona de (C_1-C_6) haloalquilo y (C_1-C_6) alquilo y R_3 se selecciona de (C_3-C_7) cicloalquilo o (C_1-C_6) alquilo que está opcionalmente sustituido por (C_3-C_7) cicloalquilo.

En otra realización preferida, R_3 y R_4 , junto con los átomos de interconexión, forman un anillo de 2,2-difluoro-1,3-dioxolano de fórmula (r) fusionado a la unidad estructural fenilo que porta grupos $-OR_3$ y $-OR_4$, en donde los asteriscos indican átomos de carbono compartidos con tal anillo fenilo:

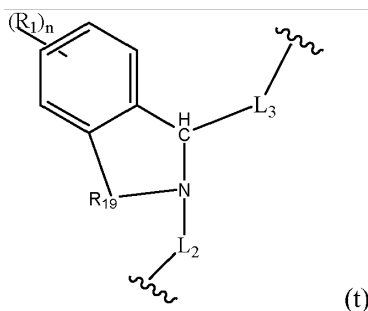


(r)

- 10 En una realización preferida adicional, R_4 es (C_1-C_6) haloalquilo y R_3 es (C_1-C_6) alquilo que es sustituido por (C_3-C_7) cicloalquilo.

En otra realización preferida, R_3 es (C_1-C_6) alquilo y R_4 es (C_1-C_6) alquilo.

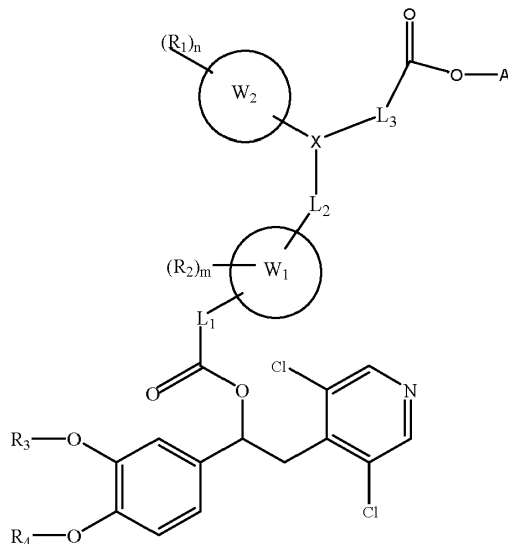
- 15 En otra realización preferida, X es $[1]-N(R_{19})-CH<[2]$ en donde [1] representa el punto de unión del grupo X a L_2 y [2] representa el punto de unión del grupo X al grupo W_2 y al grupo $L_3-C(O)OA^-$, W_2 es un anillo de fenilo, R_{19} es a (C_1-C_6) alquilenos conectado a W_2 en posición orto con respecto a X , para formar con W_2 un anillo condensado según la fórmula (t):



(t)

En una realización preferida adicional, el anillo condensado mencionado anteriormente según la fórmula (t) es 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1y1-2y1.

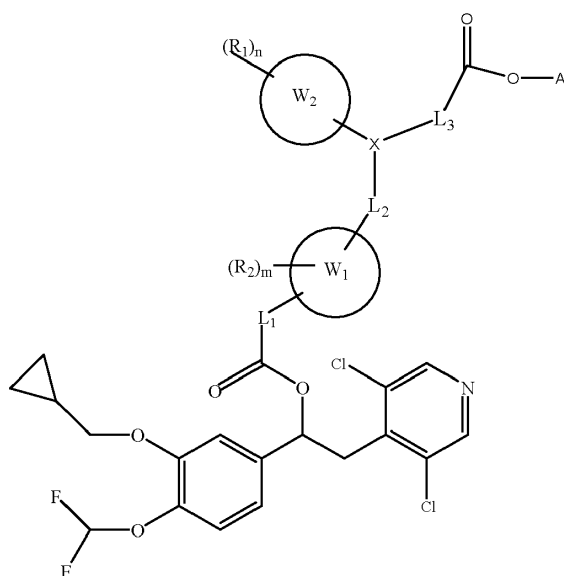
Un grupo preferido de compuestos es aquel en donde el anillo 4-piridinilo es sustituido en 3 y 5 con dos átomos de cloro, de acuerdo con la fórmula general (IB)



(IB)

en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , A , L_1 , W_1 , L_2 , W_2 , X , L_3 , m y n son como se define más arriba para compuestos de fórmula (I); y el N-óxido correspondiente en el anillo de piridina, derivado deuterados y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

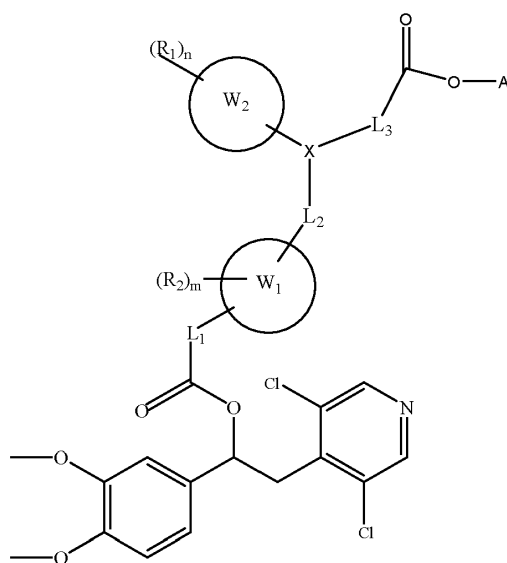
Otro grupo preferido de compuestos es el que se muestra a continuación de acuerdo con la fórmula general (IC):



(IC)

en donde R_1 , R_2 , A , L_1 , W_1 , L_2 , W_2 , X , L_3 , m y n son como se define más arriba para compuestos de fórmula (I); y el N-óxido correspondiente en el anillo de piridina, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

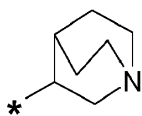
Un grupo más preferido de compuestos es el que se muestra a continuación de acuerdo con la fórmula general (ID):



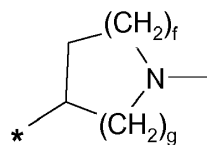
(ID)

en donde R_1 , R_2 , A , L_1 , W_1 , L_2 , W_2 , X , L_3 , m y n son como se define más arriba para compuestos de fórmula (I), el N-óxido correspondiente en el anillo de piridina, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

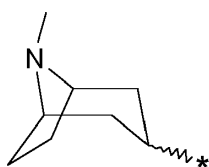
En una realización, A es un grupo (b) representado por un grupo de fórmula (i), (ii), (iii) o (iv):



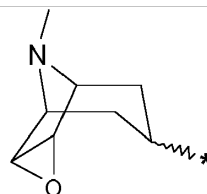
(i)



(ii)



(iii)



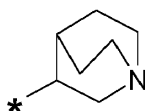
(iv)

en donde

$f = 1, 2$ o 3 ;

$g = 1, 2$ o 3 .

10 En otra realización, A es representado por un grupo de fórmula (i):



(i)

De acuerdo con una realización preferida, la presente invención proporciona los compuestos indicados a continuación:

- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[(2-fluoro-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato;
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[(2-fluoro-N-[(3S)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato;
- 5 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[(2-fluoro-N-[(1R,5S)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]oxicarbonil]anilino]metil]tiofen-2-carboxilato;
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[(2-fluoro-N-[(1-metil-4-piperidil)oxicarbonil]anilino)metil]tiofen-2-carboxilato;
- 10 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[(2-hidroxi-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato;
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-[4-(difluorometoxi)-3-(trideuteriometoxi)fenil] etil] 5-[(2-fluoro-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato;
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-[4-(difluorometoxi)-3-etoxifenil] etil]5-[(2-fluoro-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato;
- 15 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-[4-(difluorometoxi)-3-metoxifenil] etil]5-[(2-fluoro-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato;
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[3-piridil-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-amino]metil]tiofen-2-carboxilato;
- 20 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[2-piridil-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-amino]metil]tiofen-2-carboxilato;
- [1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-metoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil] 5-[(2-fluoro-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato;
- [(1S)-1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil] 5-[[2-piridil-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-amino]metil]tiofen-2-carboxilato;
- 25 [(1S)-1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil] 5-[[3-piridil-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-amino]metil]tiofen-2-carboxilato;
- [(1S)-1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil] 5-[(2-fluoro-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato;
- 30 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[(2-metoxi-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato;
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-tiazol-2-il-amino]metil]tiofen-2-carboxilato;
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-[4-(difluorometoxi)-3-isopropoxifenil]etil] 5-[(2-fluoro-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato;
- 35 [(1S)-1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil] 5-[[[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-tiazol-2-il-amino]metil]tiofen-2-carboxilato;
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-metoxi-3-pyridil]-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-amino]metil]tiofen-2-carboxilato;
- 40 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[(3-cyano-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato;
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[(3-fluoro-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato;
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[(N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato;
- 45 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[3-(difluorometil)-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-anilino]metil]tiofen-2-carboxilato;
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[(3-hidroxi-N-[(3 R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato;

- [(1S)-1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil] 5-[(3-hidroxi-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato;
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[(2-fluoro-N-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxicarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato;
- 5 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 4-[(2-fluoro-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato;
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-[4-(difluorometoxi)-3-metoxifenil]etil] 5-[[2-piridil-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-amino]metil]tiofen-2-carboxilato;
- 10 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-[4-(difluorometoxi)-3-isopropoxifenil]etil] 5-[[2-piridil-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-amino]metil]tiofen-2-carboxilato;
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-[4-(difluorometoxi)-3-isopropoxifenil]etil] 5-[(2-fluoro-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-anilino)metil]-tiofen-3-carboxilato;
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-[4-(difluorometoxi)-3-isopropoxifenil]etil] 4-[(2-fluoro-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato;
- 15 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[(2-fluoro-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-anilino)metil]tiofen-3-carboxilato;
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 6-[(N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-anilino)metil]piridin-3-carboxilato;
- 20 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[(N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-anilino)metil]-furan-2-carboxilato;
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 6-[(N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-anilino)metil]piridin-2-carboxilato;
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 2-[(N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-anilino)metil]oxazol-4-carboxilato;
- 25 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-(3-fluorofenil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato;
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-(2-fluorofenil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato;
- 30 [(1S)-1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil] 5-[[[1-(2-metoxifenil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato;
- [(1S)-1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil] 5-[[[1-(2-fluorofenil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato;
- [(1S)-1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil] 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato;
- 35 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato;
- [(1S)-1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil] 5-[[[1-(3-fluorofenil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato;
- 40 [(1S)-1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil] 5-[[[2-oxo-1-(3-piridil)-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato;
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-(2-fluorofenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-2-oxo-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato;
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-[(1-bencil-4-piperidil)oxi]-1-(2-fluorofenil)-2-oxo-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato;
- 45 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-(3-fluorofenil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 1;
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-(3-fluorofenil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 2;

- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 1; 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-
etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 2;
- 5 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 1; 5-[[[1-(2-fluorofenil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-
il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 2;
- 10 [(1S)-1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 1; 5-[[[1-(2-fluorofenil)-2-
oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 2;
- [(1S)-1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 1; 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-
[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 2;
- 15 [(1S)-1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 2; 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-
[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 1;
- 20 [(1S)-1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 1 5-[[[1-(3-fluorofenil)-2-
oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 1
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 1; 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-
[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 2;
- 25 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 1; 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-
[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 2;
- 30 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 1; 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-
[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 2;
- diastereisómero 1 de [1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-metoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 1; 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-
[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 2;
- 35 sal de formiato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 1; 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-
[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 2;
- 40 sal de formiato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 1; 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-
[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 2;
- sal de formiato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 1; 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-
[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 2;
- 45 Mezcla epimérica 1 de dihidrocloruro de [1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-metoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 1; 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-
[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 2;
- Mezcla epimérica 2 de dihidrocloruro de [1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-metoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 1; 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-
[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 2;

Mezcla epimérica 1 de [1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-metoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil] 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato

Mezcla epimérica 2 de [1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-metoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil] 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato

5 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-[4-(difluorometoxi)-3-isopropoxifenil]etil] 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato; sal de formiato

[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-3-carboxilato

10 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-(2-fluorofenil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-3-carboxilato

[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 4-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato

[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato

15 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-[3-(difluorometil)fenil]-2-oxi-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato

[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[metil-[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato

20 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato

[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-(3-hidroxifenil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato

[(3R)-quinuclidin-3-il] 2-[[[5-[2-[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etoxi]-2-oxo-etil]-2-tienil]metilamino]-2-fenil-acetato

25 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-(tiofen-2-il)--2-oxo-2-(R)-quinuclidin-3-iloxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato

[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-[4-(difluorometoxi)-3-metoxifenil]etil] 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato

30 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato

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

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

35 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-[3-(dimetilamino)propoxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato

Mezcla epimérica 2 de [2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)etil] 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato

40 Mezcla epimérica 1 de [2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)etil] 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato

[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-[(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)oxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato

[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-(2-fluorofenil)-2-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi-2-oxo-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato

45 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-[(8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)oxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato

[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-[(1R,5R)-8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]oxi]-2-oxo-1-fenil-etil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato

	[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 3-il]oxi]-2-oxo-1-feniletil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato	5-[[[2-[(1R,5R)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-
	[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato	5-[[[2-[(1-bencil-4-piperidil)oxi]-2-oxo-1-fenil-
5	[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato	5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-2-oxo-1-fenil-
	[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato	5-[[[1-(o-tolil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-
10	[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] propil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato	5-[[[3-oxo-1-fenil-3-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-
	[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] il]oxi-propil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato	5-[[[1-(2-fluorofenil)-3-oxo-3-[(3R)-quinuclidin-3-
	[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] propil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato	5-[[[3-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-3-oxo-1-fenil-
15	[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] fenilpropil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato	5-[[[3-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi-3-oxo-1-
	[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato	5-[[etil]-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-
20	[(3R)-quinuclidin-3-il] 2-[[5-[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etoxi]carbonil-2-tienil]metil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-1-carboxilato	
	[(3R)-quinuclidin-3-il] 2-[2-[5-[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etoxi]-2-oxo-etil]-2-tienil] etilamino]-2-fenil-acetato	
	[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato	5-[2-[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-
25	[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] oxo-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 1	5-[[[1-(2-fluorofenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-2-
	[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] oxo-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 2	5-[[[1-(2-fluorofenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-2-
30	[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 1	5-[[[2-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi-2-oxo-1-fenil-
	[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 2	5-[[[2-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi-2-oxo-1-fenil-
35	diastereoisómero individual 1 de mezcla epimérica 1 de [1-[3-(ciclopentoxi)-4-metoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil] 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato	
	diastereoisómero individual 2 de mezcla epimérica 1 de [1-[3-(ciclopentoxi)-4-metoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil] 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato	
	[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 1	5-[[[etil]-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-
40	[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 2	5-[[[etil]-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-
	diastereoisómero individual 1 de mezcla epimérica 2 de [1-[3-(ciclopentoxi)-4-metoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil] 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato	
	diastereoisómero individual 2 de mezcla epimérica 2 de [1-[3-(ciclopentoxi)-4-metoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil] 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato	
45	[(3R)-quinuclidin-3-il] 2-[[5-[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etoxi] carbonil-2-tienil]metil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-1-carboxilato diastereoisómero individual 1	
	[(3R)-quinuclidin-3-il] 2-[[5-[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etoxi] carbonil-2-tienil]metil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-1-carboxilato diastereoisómero individual 2	

- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-[(1R,5R)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]oxi]-2-oxo-1-feniletil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 1
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-[(1R,5R)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]oxi]-2-oxo-1-feniletil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 2
- 5 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-[4-(difluorometoxi)-3-isopropoxifenil]etil]5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi]etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 1
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-[4-(difluorometoxi)-3-isopropoxifenil]etil] 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi]etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 2
- 10 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[etil-[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi]etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato; ácido fórmico diastereoisómero individual 1
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[etil-[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi]etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 2
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 1
- 15 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 2
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-(2-fluorofenil)-2-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi-2-oxo-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 1
- 20 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-(2-fluorofenil)-2-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi-2-oxo-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 2
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-[(3R)-1-metil-3-piperidil]oxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 1
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-[(3R)-1-metil-3-piperidil]oxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 2
- 25 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-[3-(dimetilamino)propoxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 1
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-[3-(dimetilamino)propoxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 2
- 30 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi]etil]amino]metil]tiofen-3-carboxilato diastereoisómero individual 1
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi]etil]amino]metil]tiofen-3-carboxilato diastereoisómero individual 2
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 4-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi]etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 1
- 35 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 4-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi]etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 2
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-(2-fluorofenil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-3-carboxilato diastereoisómero individual 1
- 40 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-(2-fluorofenil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-3-carboxilato diastereoisómero individual 2
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 1
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 2
- 45 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-(3-hidroxifenil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 1
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-(3-hidroxifenil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 2

	[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereómero individual 1	5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-2-oxo-1-fenil-
	[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereómero individual 2	5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-2-oxo-1-fenil-
5	[(1R)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereómero individual 1	5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-
	[(1R)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereómero individual 2	5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-
10	[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]etil]amino]etil]tiofen-2-carboxilato diastereómero individual 1	5-[2-[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-
	[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]etil]amino]etil]tiofen-2-carboxilato diastereómero individual 2	5-[2-[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-
	[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereómero individual 1	5-[[[1-(o-tolil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-
15	[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereómero individual 2	5-[[[1-(o-tolil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-
	[(3R)-quinuclidin-3-il] 2-[2-[5-[2-[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etoxi]-2-oxo-etil]-2-tienil] etilamino]-2-fenil-acetato diastereómero individual 1	
20	[(3R)-quinuclidin-3-il] 2-[2-[5-[2-[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etoxi]-2-oxo-etil]-2-tienil] etilamino]-2-fenil-acetato diastereómero individual 2	
	[(3R)-quinuclidin-3-il] 2-[5-[2-[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etoxi]-2-oxo-etil]-2-tienil]metilamino]-2-fenil-acetato diastereómero individual 1	
	[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereómero individual 1	5-[[[3-oxo-1-fenil-3-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-
25	[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]etil]amino]propil]tiofen-2-carboxilato diastereómero individual 2	5-[[[3-oxo-1-fenil-3-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-
	[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]etil]oxi-propil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereómero individual 1	5-[[[1-(2-fluorofenil)-3-oxo-3-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-
30	[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]etil]oxi-propil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereómero individual 2	5-[[[1-(2-fluorofenil)-3-oxo-3-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-
	[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]etil]amino]propil]tiofen-2-carboxilato diastereómero individual 1	5-[[[3-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi-3-oxo-1-fenil-
	[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]etil]amino]propil]tiofen-2-carboxilato diastereómero individual 2	5-[[[3-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi-3-oxo-1-fenil-
35	[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]etil]amino]propil]tiofen-2-carboxilato diastereómero individual 1	5-[[[3-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-3-oxo-1-fenil-
	[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]etil]amino]propil]tiofen-2-carboxilato diastereómero individual 2	5-[[[3-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-3-oxo-1-fenil-
40	[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]etil]oxi-carbonil-anilino]metil]tiofen-2-carboxilato;	metil]5-[(2,6-dihidroxifenil)-N-[(3R)-quinuclidin-3-
	[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]etil]oxi-carbonil-anilino]metil]tiofen-2-carboxilato;	etil]5-[(2-hidroxi-5-(trifluorometoxi)fenil)-N-[(3R)-
	[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]etil]oxi-carbonil-anilino]metil]tiofen-2-carboxilato;	metil]5-[(2,3-dihidroxifenil)-N-[(3R)-quinuclidin-3-
45	Mezcla epimérica 1 de [1-[3-(ciclopentoxi)-4-metoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil] 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato;	
	Mezcla epimérica 2 de [1-[3-(ciclopentoxi)-4-metoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil] 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato;	

[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-[4-(difluorometoxi)-3-isopropoxifenil]etil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato; 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato;

[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-[(3R)-1-metil-3-piperidil]oxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato;

5 y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

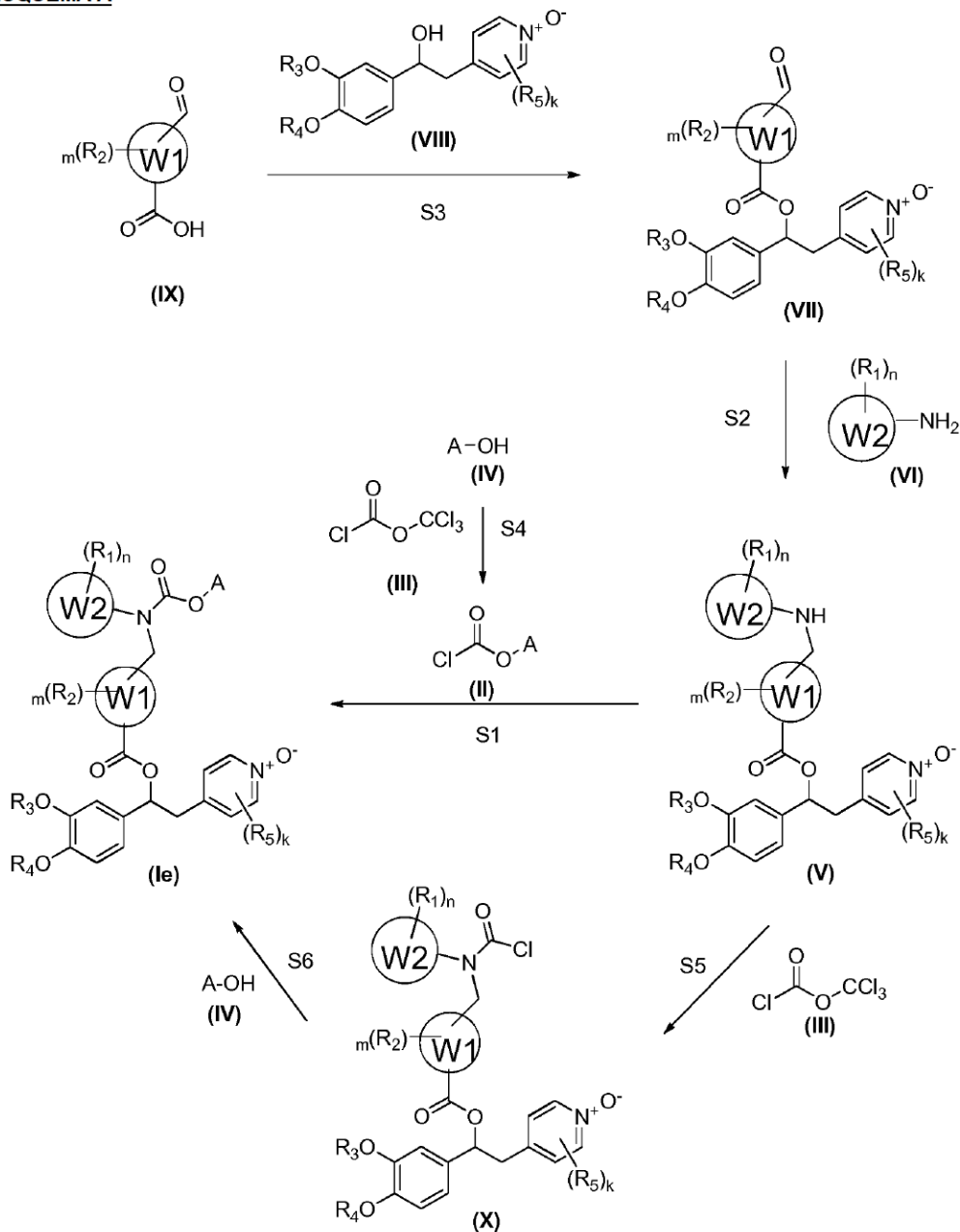
El término "diastereoisómero individual" o "diastereoisómero" se informó cerca del nombre químico de cada compuesto aislado como diastereoisómero individual cuya configuración absoluta en un centro estereogénico no se determinó. Por ejemplo, la expresión "diastereoisómero individual" se informó cerca del nombre químico de cada compuesto aislado como diastereoisómero individual cuya configuración absoluta en el centro estereogénico en el átomo de carbono de X (cuando X es [1]-N (R₁₉)-CH <[2]) no fue determinado. Por analogía, el término "diastereoisómero" también se informó cerca del nombre químico de cada compuesto aislado como diastereoisómero individual cuya configuración absoluta no se determinó en el centro estereogénico en carbono (1) de compuestos de fórmula (I)', como se definió anteriormente. Se introdujo un asterisco "*" en las estructuras químicas de un centro estereogénico que se aisló como un diastereoisómero individual o enantiómero pero sin asignación de la configuración absoluta.

La invención también se refiere a procesos para la preparación de compuestos de la invención.

Los procesos de preparación descritos a continuación e informados en los siguientes Esquemas no deben considerarse como limitativos del alcance de los métodos sintéticos disponibles para la preparación de los compuestos de la invención.

20 En los siguientes Esquemas, para los compuestos de fórmula I a XXVI, a menos que se indique lo contrario, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, L₁, W₁, L₂, W₂, X, A, n, m y k son como se han definido anteriormente.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener de acuerdo con las rutas sintéticas generales informadas en los Esquemas A, B y C o siguiendo los mismos procedimientos de los Esquemas A, B y C a partir de reactivos ligeramente modificados, fácilmente identificables por el experto y/o siguiendo procedimientos ligeramente modificados que el experto puede aplicar fácilmente.

ESQUEMA A

Compuestos de fórmula (Ie), es decir, compuestos de fórmula (I) que están en forma de N-óxido en el anillo de piridina y en donde L_1 está ausente (es decir, L_1 es $(CH_2)_p$ y p es 0) y L_2 es CH_2 y X es un átomo de N se puede preparar de acuerdo con el Esquema A.

- 5 En los subesquemas S1 a S6 se describen los pasos individuales que se representan en el esquema A

Los aldehídos de fórmula (VII) se pueden obtener siguiendo el subesquema (S3) haciendo reaccionar un ácido carboxílico de fórmula (IX) con un alcohol de fórmula (VIII) en un disolvente adecuado, tal como DCM o DMF en presencia de un agente de acoplamiento, tal como EDC/DMAP o HATU, a una temperatura apropiada, tal como temperatura ambiente (o ambiental).

- 10 Las aminas de fórmula (V) se pueden obtener siguiendo el subesquema (S2) haciendo reaccionar un aldehído de fórmula (VII) con una amina de fórmula (VI) en un disolvente adecuado, tal como DCM, en presencia de un ácido, tal como ácido acético, bajo condiciones reductoras, por ejemplo con borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio o mediante hidrogenación catalítica, y un catalizador opcional, como DMAP, a una temperatura apropiada tal como temperatura ambiente (o ambiental) o 0 °C o 40 °C o 50 °C.

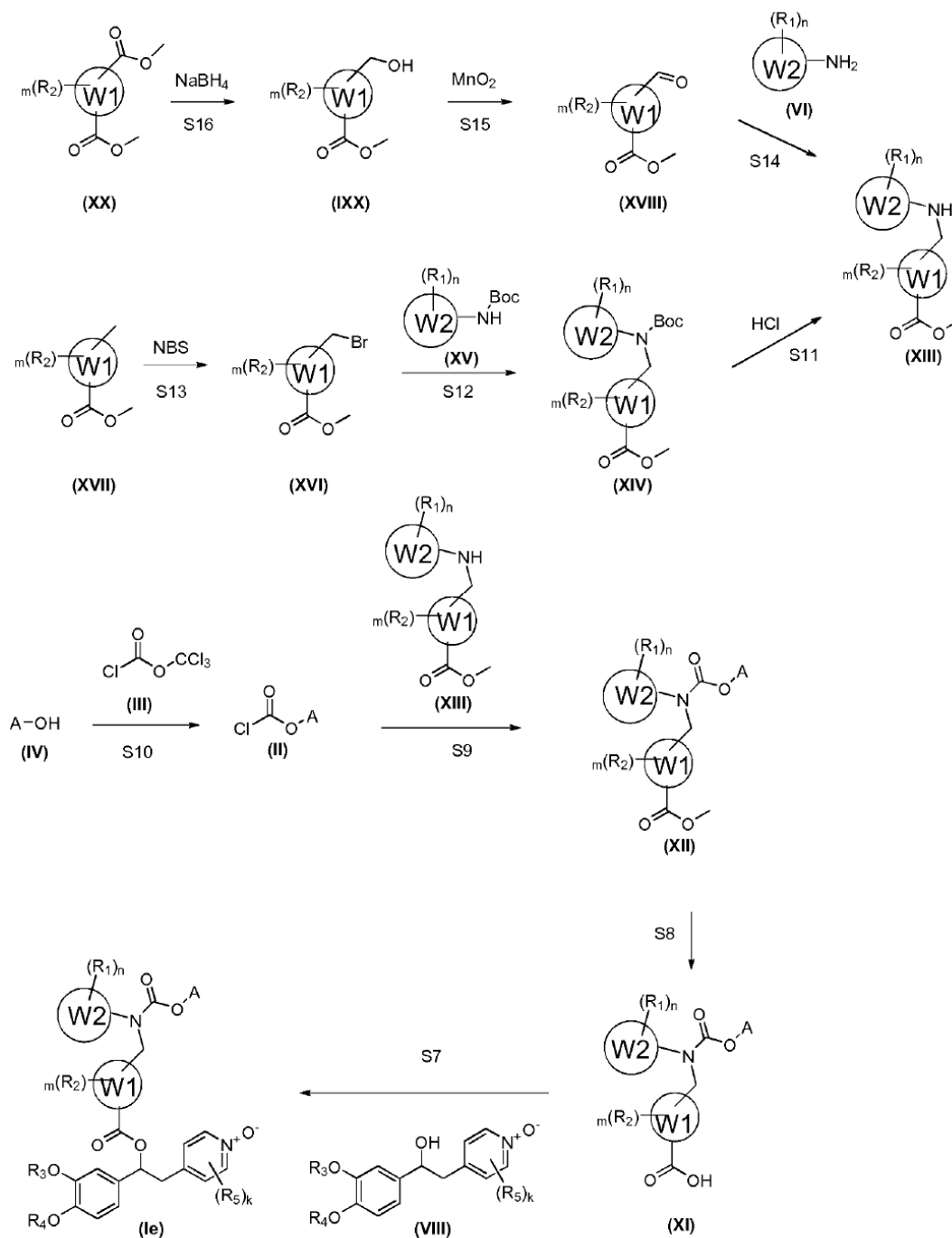
Los cloroformatos de fórmula (II) pueden obtenerse siguiendo el subesquema S4 haciendo reaccionar un alcohol de fórmula (IV) con cloroformiato de triclorometilo en un disolvente adecuado, tal como MeCN, a una temperatura apropiada, tal como 0 °C o temperatura ambiente

- 5 Los cloruros de carbamoilo de fórmula (X) se pueden obtener siguiendo el subesquema S5 haciendo reaccionar una amina de fórmula (V) con cloroformiato de triclorometilo en un disolvente adecuado, tal como MeCN, a una temperatura apropiada, tal como 0°C o temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (Ie) se pueden obtener siguiendo el subesquema S1 haciendo reaccionar una amina de fórmula (V) con un cloroformiato de fórmula (II) en un disolvente adecuado, como THF o piridina o CH₃CN, a temperaturas elevadas, típicamente entre 70 °C y 150 °C o por irradiación de microondas.

- 10 Los compuestos de fórmula (Ie) también se pueden obtener siguiendo el subesquema S6 haciendo reaccionar un cloruro de carbamoilo de fórmula (X) con un alcohol de fórmula (IV) en un disolvente adecuado, como THF o piridina o CHCl₃, a una temperatura apropiada, como la temperatura ambiente.

- 15 Compuestos de fórmula (Ie), es decir, compuestos de fórmula (I) que están en forma de N-óxido en el anillo de piridina y en donde L₁ está ausente (es decir, L₁ es (CH₂)_p y p es 0) y L₂ es CH₂ y X es un átomo de N también se puede preparar de acuerdo con el Esquema B.

ESQUEMA B

En los subesquemas S7 a S16 se describen pasos individuales representados en el esquema B

Los alcoholes de fórmula (IXX) se pueden obtener siguiendo el subesquema S16 por reacción de un éster de fórmula (XX) con un agente reductor tal como borohidruro de sodio en un disolvente tal como THF.

- 5 Los aldehídos de fórmula (XVIII) se pueden obtener siguiendo el subesquema S15 por oxidación de alcoholes de fórmula (IXX) con un agente oxidante tal como MnO_2 bajo condiciones libres de disolvente o en un disolvente adecuado tal como DCM a temperatura ambiente o a temperaturas más altas tales como 50 °C.

Los intermedios de fórmula (XIII) se pueden obtener siguiendo el subesquema S14 por reacción de una amina de fórmula (VI) con un aldehído de fórmula (XVIII) en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo en presencia de un

ácido, tal como ácido acético, y un agente reductor, tal como $\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$, a una temperatura apropiada, tal como temperatura ambiente (o ambiental) o 0°C a 40°C .

Los intermedios de fórmula (XIII) también se pueden obtener siguiendo el subesquema S11 por reacción de un compuesto de fórmula (XIV) con un ácido tal como HCl en un disolvente adecuado, tal como dioxano o DCM a una temperatura apropiada, tal como temperatura ambiente (o ambiental) o 0°C .

Los intermedios (XIV) se pueden obtener siguiendo el subesquema S12 por alquilación de un compuesto de fórmula (XV) con un bromuro de fórmula (XVI) en un disolvente aprótico adecuado tal como DMF o THF en presencia de una base fuerte tal como NaH a una temperatura apropiada, como la temperatura ambiente (o ambiental) o 0°C .

Los intermedios de fórmula (XVI) se pueden obtener siguiendo el subesquema S13 por reacción de un compuesto de fórmula (XVII) con un agente de bromación tal como NBS o bromo en un disolvente adecuado tal como DCM a una temperatura apropiada, tal como temperatura ambiente (o ambiental) o 0°C .

Los cloroformatos de fórmula (II) se pueden obtener siguiendo el subesquema S10 haciendo reaccionar un alcohol de fórmula (IV) con cloroformato de triclorometilo (III) en un disolvente adecuado, tal como MeCN, a una temperatura apropiada, tal como 0°C .

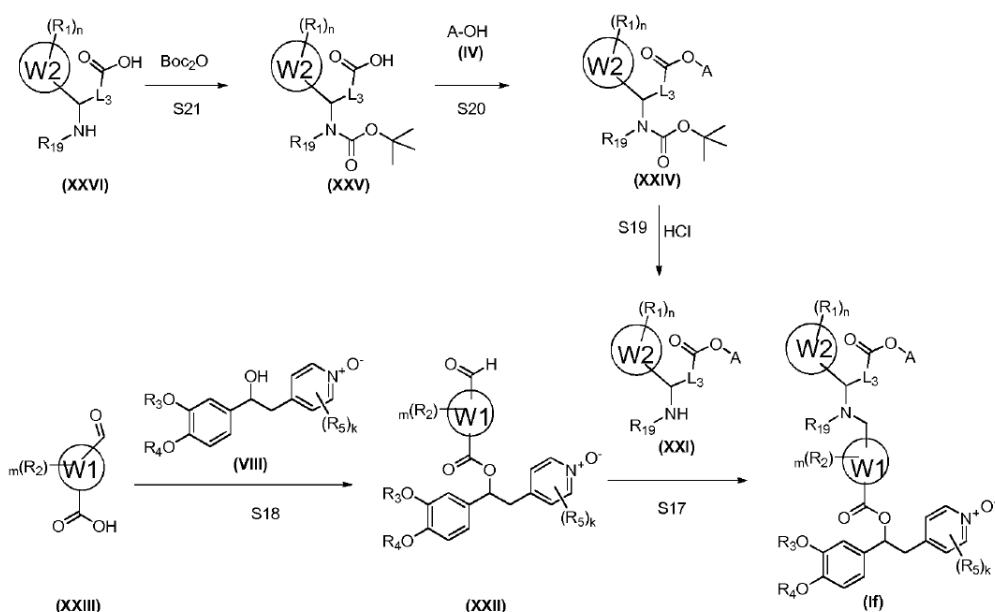
Los intermedios de fórmula (XII) se pueden obtener siguiendo el subesquema S9 por reacción de una amina de fórmula (XIII) con un cloroformato de fórmula (II) en un disolvente adecuado, como THF o piridina o CH_3CN , a altas temperaturas, típicamente entre 70°C y 150°C o por irradiación de microondas.

Los intermedios de fórmula (XI) se pueden obtener siguiendo el subesquema S8 por hidrólisis de un compuesto de fórmula (XII) en una mezcla de disolventes adecuada, tal como THF/MeOH/agua, en presencia de una base adecuada, tal como hidróxido de litio, a una temperatura adecuada, como la temperatura ambiente o 40°C .

Los compuestos de fórmula (Ie) se pueden obtener siguiendo el subesquema S7 haciendo reaccionar un alcohol de fórmula (VIII) con un ácido carboxílico de fórmula (XI) en un disolvente adecuado, tal como DMF, en presencia de un agente de acoplamiento, tal como EDC/DMAP o HATU, a una temperatura adecuada, como la temperatura ambiente (o ambiental) o 40°C .

Compuestos de fórmula (If), es decir, compuestos de fórmula (I) que están en forma de N-óxido en el anillo de piridina y en donde L_1 está ausente (es decir, L_1 es $(\text{CH}_2)_p$ y p es 0) y L_2 es CH_2 , y X es un grupo $[1]\text{-N}(\text{R}_{19})\text{-CH} < [2]$ (donde R_{19} se selecciona de hidrógeno, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo y bencilo y en donde [1] representa el punto de unión del grupo X a L_2 y [2] representa el punto de unión del grupo X al grupo W_2 y al grupo carbonilo) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema C.

ESQUEMA C



En los subesquemas S17 a S21 se describen pasos únicos que se representan en el esquema C.

Los intermedios de fórmula (XXV) pueden estar disponibles comercialmente o los intermedios de fórmula (XXV) pueden obtenerse siguiendo el subesquema S21 por reacción de un derivado de glicina de fórmula (XXVI) con dicarbonato de di-tert-butilo en un disolvente adecuado, tal como dioxano/agua en presencia de una base tal como NaOH a 0 °C o a temperatura ambiente.

Los intermedios de fórmula (XXIV) se pueden obtener siguiendo el subesquema S20 por reacción de un alcohol de fórmula (IV) con un intermedio de fórmula (XXV) en un disolvente tal como THF, en presencia de un agente condensante y un agente deshidratante, tales como 1-hidroxibenzotriazol y N,N'-diciclohexilcarbodiimida a 0 °C o a temperatura ambiente.

Los intermedios de fórmula (XXI) pueden obtenerse siguiendo el subesquema S19 por reacción de un intermedio de fórmula (XXIV) con un ácido tal como HCl en un disolvente adecuado, tal como dioxano o DCM a una temperatura apropiada, tal como temperatura ambiente (o ambiental) o 0 °C. Los intermedios de fórmula (XXI) pueden usarse directamente en el siguiente paso (subesquema S17) sin aislamiento.

Los intermedios de fórmula (XXII) pueden obtenerse siguiendo el subesquema S18 por reacción de un alcohol de fórmula (VIII) con un ácido carboxílico de fórmula (XXIII) en un disolvente adecuado, tal como DMF, en presencia de un agente de acoplamiento, como EDC/DMAP o HATU, a una temperatura adecuada, como la temperatura ambiente (o ambiental) o 40 °C.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener siguiendo el subesquema S17 por reacción de un intermedio de fórmula (XXII) con un intermedio de fórmula (XXI) en un disolvente adecuado, tal como DCM o etanol o CH₃CN, en presencia de un ácido tal como ácido acético, o usando una sal de (XXI), bajo condiciones reductoras, por ejemplo con borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio o mediante hidrogenación catalítica, y un catalizador opcional, tal como DMAP, a una temperatura apropiada tal como temperatura ambiente (o ambiental) o 0 °C o 40 °C o 50 °C.

Los procesos descritos son particularmente ventajosos ya que son susceptibles de ser modulados adecuadamente, a través de cualquier variante adecuada conocida por la persona experta, para obtener cualquiera de los compuestos deseados de la invención. Tales variantes están comprendidas dentro del alcance de la presente invención. Los procedimientos sintéticos que no están incluidos en los esquemas descritos anteriormente se describen con precisión para los compuestos específicos.

De todo lo anterior, debe quedar claro para la persona experta que cualquiera de los grupos descritos puede estar presente como tal o en cualquier forma protegida adecuadamente.

En particular, los grupos funcionales presentes en los compuestos de fórmula II a XXVI y que podrían generar reacciones secundarias y subproductos no deseados, necesitan protegerse adecuadamente antes de que tenga lugar la alquilación, acilación, acoplamiento, oxidación o sulfonilación. Del mismo modo, la subsiguiente desprotección de esos mismos grupos protegidos puede seguir una vez completadas dichas reacciones.

De acuerdo con la invención, a menos que se indique lo contrario, el término "grupo protector" designa un grupo protector adaptado para preservar la función del grupo al que está enlazado. Típicamente, los grupos protectores se usan para conservar las funciones amino, hidroxí o carboxilo. Los grupos protectores apropiados pueden incluir así, por ejemplo, bencilo, benciloxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, ésteres de alquilo o bencilo o similares, que son bien conocidos por los expertos en la técnica [véase, para referencia general, T.W. Carena; Protective Groups in Organic Synthesis (Wiley, N.Y. 1999)].

Asimismo, la protección y la desprotección selectiva de cualquiera de dichos grupos, por ejemplo que incluyen grupos carbonilo, hidroxí o amino, se pueden lograr de acuerdo con métodos bien conocidos comúnmente empleados en química sintética orgánica.

Los N-óxidos en el anillo de 4-piridinilo de los compuestos de fórmula general (I) y las realizaciones de los mismos pueden prepararse de acuerdo con métodos disponibles en la bibliografía y bien conocidos por el experto. Por ejemplo, se pueden preparar disolviendo el compuesto de fórmula general (I) o realizaciones del mismo en CH₂Cl₂ o CHCl₃, luego añadiendo un agente oxidante tal como ácido m-cloroperbenzoico (mCPBA) a la solución resultante. Otros agentes oxidantes que pueden usarse son peróxido de hidrógeno, ácido perbenzoico y ácido peracético.

Alternativamente, en particular para aquellos compuestos que comprenden grupos funcionales sensibles a la oxidación, los N-óxidos correspondientes se preparan llevando a cabo la etapa de oxidación antes de que se introduzcan grupos funcionales adicionales.

En una realización preferida, el proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I) o realizaciones del mismo se realiza partiendo de N-óxido en el anillo de piridina del compuesto de fórmula (VIII), permitiendo así la preparación del compuesto de fórmula (I) o realizaciones de los mismos en forma de N-óxidos en el anillo de piridina.

La salificación opcional de los compuestos de fórmula (I) o N-óxidos en el anillo de piridina de los mismos se puede llevar a cabo convirtiendo apropiadamente cualquiera de los grupos ácido o amino libres en las correspondientes sales farmacéuticamente aceptables. También en este caso, las condiciones operativas que se emplean para la salificación opcional de los compuestos de la invención están dentro del conocimiento normal de la persona experta.

- 5 De todo lo anterior, debería ser evidente para el experto en la materia que el proceso anterior, exhaustivo de cualquier variante del mismo para la preparación de compuestos adecuados de la invención, se puede modificar convenientemente de tal manera que se adapten las condiciones de reacción a las necesidades específicas, por ejemplo, eligiendo agentes de condensación, disolventes y grupos protectores apropiados, según sea el caso.

- 10 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas de compuestos de la invención en mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo los descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII Ed., Mack Pub., N.Y., U.S.A.

- 15 La administración de los compuestos de la invención puede realizarse de acuerdo con las necesidades del paciente, por ejemplo, por vía oral, nasal, parenteral (subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal y por infusión), por inhalación, por vía rectal, vaginal, tópica, local, transdérmica, y por administración ocular. Pueden usarse diversas formas de dosificación oral sólidas para administrar compuestos de la invención que incluyen formas sólidas tales como tabletas, cápsulas de gelatina, cápsulas, capsuletas, gránulos, grageas y polvos a granel. Los compuestos de la invención pueden administrarse solos o combinados con diversos vehículos, diluyentes (tales como sacarosa, manitol, lactosa, almidones) farmacéuticamente aceptables y excipientes conocidos en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a, agentes de suspensión, solubilizantes, agentes reguladores, aglutinantes, desintegrantes, conservantes, colorantes, aromatizantes, lubricantes y similares. Las cápsulas, tabletas y geles de liberación prolongada también son ventajosos en la administración de los compuestos de la presente invención.

- 20 También pueden usarse diversas formas de dosificación líquidas orales para administrar compuestos de la invención, que incluyen soluciones acuosas y no acuosas, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires. Tales formas de dosificación también pueden contener diluyentes inertes adecuados conocidos en la técnica, tales como agua y excipientes adecuados conocidos en la técnica tales como conservantes, agentes humectantes, edulcorantes, saborizantes, así como agentes para emulsionar y/o suspender los compuestos de la invención. Los compuestos de la invención se pueden inyectar, por ejemplo, por vía intravenosa, en forma de una solución estéril isotónica. Otras preparaciones también son posibles.

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

Las formulaciones para administración vaginal pueden estar en forma de una crema, gel, pasta, espuma o fórmula en aerosol que contiene, además del ingrediente activo, vehículos adecuados como los conocidos en la técnica.

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

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

- 35 Las preparaciones inhalables incluyen polvos inhalables, aerosoles dosificados que contienen propelentes o formulaciones inhalables sin propelente y pueden administrarse a través de un dispositivo de inhalación adecuado que puede seleccionarse, respectivamente, entre un inhalador de polvo seco, un inhalador dosificado presurizado o un nebulizador.

- 40 Para la administración como un polvo seco, se pueden utilizar inhaladores de dosis individuales o múltiples conocidas de la técnica anterior. En ese caso, el polvo puede llenarse en gelatina, plástico u otras cápsulas, cartuchos o blísters o en un depósito.

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

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

- 50 Las formulaciones inhalables sin propelente que comprenden los compuestos de la invención pueden estar en forma de soluciones o suspensiones en un medio acuoso, alcohólico o hidroalcohólico y pueden administrarse por nebulizadores a chorro o ultrasónicos conocidos a partir de la técnica anterior o por nebulizadores de nebulización suave tales como como RespiMAT®.

- Los compuestos de la invención se pueden administrar como el único agente activo o en combinación con otros ingredientes farmacéuticos activos, incluidos los que se usan actualmente en el tratamiento de trastornos respiratorios, por ejemplo agonistas beta2, agentes antimuscarínicos, corticosteroides, inhibidores de la proteína quinasas activadas por mitógenos (P38 MAP quinasa), inhibidores de la subunidad beta (IKK2) de la quinasa kappa-B de factor nuclear, inhibidores de la elastasa neutrofílica humana (HNE), inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), leucotrienos moduladores, agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y reguladores del moco.
- La presente invención también proporciona combinaciones de un compuesto de la invención, con un agonista β_2 seleccionado del grupo que consiste en carmoterol, vilanterol (GSK-642444), indacaterol, milveterol, arformoterol, formoterol, salbutamol, levalbuterol, terbutalina, AZD-3199, olodaterol (BI-1744-CL), abediterol (LAS-100977), bambuterol, isoproterenol, procaterol, clenbuterol, reproterol, fenoterol y ASF-1020 y sus sales.
- La presente invención también proporciona combinaciones de un compuesto de la invención, con un corticosteroide seleccionado del grupo que consiste en propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, furoato de mometasona, dipropionato de beclometasona, ciclesonida, budesonida, GSK 685698, GSK 870086.
- La presente invención también proporciona combinaciones de un compuesto de la invención, con un agente antimuscarínico seleccionado del grupo que consiste en sales de aclidinio, tiotropio, ipratropio, trospio, glicopirronio y oxitropio.
- La presente invención también proporciona combinaciones de un compuesto de la invención, 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.
- La presente invención también proporciona combinaciones de un compuesto de la invención, con un inhibidor de P38 MAP quinasa seleccionado del grupo que consiste en semapimod, talmapimod, pirfenidona, PH-797804, GSK-725, minocina y losmapimod y sales de los mismos.
- En una realización preferida, la presente invención proporciona combinaciones de un compuesto de la invención con un inhibidor de IKK2.
- La invención también proporciona combinaciones de un compuesto de la invención con un inhibidor de HNE seleccionado del grupo que consiste en AAT, ADC-7828, Aeriva, TAPI, AE-3763, KRP-109, AX-9657, POL-6014, AER-002, AGTC-0106, respriva, AZD-9668, zemaira, AAT IV, PGX-100, elafina, SPHD-400, prolantina C y prolantina inhalada.
- La invención también proporciona combinaciones de un compuesto de la invención con un modulador de leucotrieno seleccionado del grupo que consiste en montelukast, zafirlukast y pranlukast.
- La invención también proporciona combinaciones de un compuesto de la invención con un NSAID seleccionado del grupo que consiste en ibuprofeno y ketoprofeno.
- La invención también proporciona combinaciones de un compuesto de la invención 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 invención dependen de una 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, el perfil toxicológico y perfil farmacocinético del compuesto.
- Ventajosamente, los compuestos de la invención se pueden administrar, por ejemplo, a una dosificación comprendida entre 0,001 y 1000 mg/día, preferiblemente entre 0,1 y 500 mg/día.
- Cuando se administran por vía de inhalación, la dosificación de los compuestos de la invención está ventajosamente comprendida entre 0,01 y 20 mg/día, preferiblemente entre 0,1 y 10 mg/día.
- Preferiblemente, los compuestos de la invención solos o combinados con otros ingredientes activos se pueden administrar para la prevención y/o el tratamiento de cualquier enfermedad respiratoria obstructiva tal como asma, bronquitis crónica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).
- Los compuestos de la invención pueden administrarse para la prevención y/o el tratamiento de cualquier enfermedad en la que se requiera la inhibición de PDE4 o el antagonismo de M3. Tal enfermedad incluye: estados de enfermedad alérgica tales como dermatitis atópica, urticaria, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis primaveril, granuloma eosinofílico, psoriasis, artritis inflamatoria, artritis reumatoide, choque séptico, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, lesión por reperfusión del miocardio y el cerebro, glomerulonefritis crónica, choque endotóxico, fibrosis quística, reestenosis arterial, arterosclerosis, queratosis, espondilitis reumatoide, osteoartritis, pirosis, diabetes mellitus, neumoconiosis, eccema de contacto tóxico y alérgico, eccema atópico, eccema seborreico, liquen simple, quemaduras solares, prurito en el área anogenital, alopecia areata, cicatrices hipertróficas, lupus

eritematoso discoide, lupus eritematoso sistémico, piodermias foliculares y de área extensa, acné endógeno y exógeno, acné rosácea, enfermedad de Behçet, nefritis de la púrpura anafilactoide, enfermedad inflamatoria del intestino, leucemia, esclerosis múltiple, enfermedades gastrointestinales, enfermedades autoinmunes y similares.

- 5 También incluyen trastornos neurológicos y psiquiátricos como la enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, amilolaterosclerosis (ALS), atrofia multisistémica (MSA), esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, depresión, accidente cerebrovascular y lesión de la médula espinal.

La invención se describirá ahora adicionalmente por medio de los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Abreviaturas

- 10 DCC = N,N'-Diciclohexilcarbodiimida; HOBt = hidroxibenzotriazol; HATU = hexafluorofosfato de (dimetilamino)-N,N'-dimetil(3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metaniminio; CDI = carbonildiimidazol; EDC - hidrocloreto de 1-etil -3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; DMAP = 4-dimetilaminopiridina; DMF = dimetilformamida; DMSO = dimetilsulfóxido EtOAc = acetato de etilo; TA = temperatura ambiente; THF = tetrahidrofurano; DCM = diclorometano; MeOH = alcohol metílico; EtOH = alcohol etílico; LHMDs = bis (trimetilsilil)amida de litio; m-CPBA = ácido meta-cloroperoxisulfónico; TFA = ácido trifluoroacético; LC-MS = Cromatografía Líquida/Espectrometría de Masas; RMN = Resonancia Magnética Nuclear; HPLC = cromatografía líquida de alta presión; MPLC = cromatografía líquida de presión media; SFC = Cromatografía de Fluido Supercrítico
- 15

Detalles experimentales generales

Métodos analíticos

- 20 Cromatografía Líquida-Espectrometría de Masas

Método 1

- LC-MS se realizó en un Waters 2795 Alliance HT HPLC con Detector de Matriz de Diodos Waters 2996 acoplado a un Micromass ZQ, espectrómetro de masas cuadrupolar simple utilizando una columna Phenomenex Luna C18 (2) (5 µm, 100 x 4,6 mm más cartucho de protección) con un gradiente lineal de 5-95% de acetonitrilo/agua (con 0.1% de ácido fórmico en cada fase móvil) en 3.5 minutos y mantenido al 95% durante 2.0 minutos.
- 25

Método 2

- LC-MS se realizó en un Waters 2795 Alliance HT HPLC con Detector de Matriz de Diodos Waters 2996 acoplado a un Micromass ZQ, espectrómetro de masas cuadrupolar simple utilizando una columna Waters Xterra MS C18 (5 µm, 100 x 4,6 mm más cartucho de protección) que se mantuvo inicialmente a 5% de acetonitrilo/agua (con bicarbonato de amonio 10 mM en la fase móvil acuosa) durante 0,5 minutos, seguido de un gradiente lineal de 5-95% en 3,5 minutos y luego se mantuvo al 95% durante 1,5 minutos.
- 30

Método 3

- UPLC-MS se realizó en una UPLC Acquity con detector AcquityPDA acoplado a Micromass ZQ, espectrómetro de masas cuadrupolar simple del detector de QDA Acquity, usando una columna BEH Waters C18 (1,7 µm, 50 x 2,1 mm) con un gradiente lineal de 1-99,9% de acetonitrilo/agua (con 0,05% de ácido fórmico en cada fase móvil) en 4 minutos y se mantuvo al 99,9% durante 3,5 minutos; F = 1 ml/min
- 35

Método 4

- UPLC-MS se realizó en una Clase Waters UPLC H con un Detector de Matriz de Diodos acoplado a un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo Waters XEVO-TQS con una fuente de ionización por electroaspersión (ESI), utilizando un Acquity UPLC CSH C18 1.7µm 50x2.10 (Waters). La fase móvil A consistió en regulador de formiato de amonio (25 mM a pH 3) y fase móvil B de ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo. La tasa de flujo fue de 0,35 ml/min y el gradiente comenzó del 20% al 80% de la fase móvil B en 5,5 min seguido de un paso isocrático al 80% durante 2 minutos. El espectrómetro de masas operó intercambiando entre el modo de iones positivo y negativo (rango de masa 150-1000).
- 40

- 45 Protocolo de separación quiral

La separación diastereomérica de los compuestos se logró mediante Cromatografía Líquida de alto Rendimiento (HPLC) quiral usando un sistema de HPLC preparativo Gilson Trilution (bomba 322, 155 UV/VIS, manipulador de

líquidos GX281 y colector de fracciones) o mediante Cromatografía de Fluidos Supercríticos (SFC) usando un Sistema preparatorio SFC Waters Thar Prep100 (bomba de CO₂ P200, bomba modificadora 2545, detector UV/VIS 2998, controlador de líquidos 2767 con módulo de inyección apilada). El manipulador de líquidos Waters 2767 actuó como auto-muestreador y colector de fracciones.

- 5 La columna utilizada para la purificación preparativa de los compuestos fue una Diacel Chiralpak IA/IB/IC, un Phenomenex Lux Cellulose-4, un YMC Amylose-C o un YMC Cellulose-C a 5 µm 250 x 20-21,2 mm ID.

Se seleccionaron métodos isocráticos apropiados basados en sistemas solventes de metanol, etanol o isopropanol bajo condiciones no modificadas o básicas.

- 10 El método estándar de SFC utilizado fue modificador, CO₂, 100 ml/min, contrapresión de 120 Bar, temperatura de columna de 40 °C. El método de HPLC estándar utilizado fue modificador, heptano, 5 ml/min y temperatura ambiente.

El modificador utilizado bajo condiciones básicas fue dietilamina (0.1% V/V). El modificador utilizado bajo condiciones ácidas fue ácido fórmico (0,1% v/v) o ácido trifluoroacético (0,1% v/v).

- 15 La purificación de SFC se controló mediante el software Waters Fractionlynx a través del monitoreo a 210-400 nm y se activó a un valor de recolección de umbral, típicamente 260 nm. Las fracciones recogidas se analizaron mediante SFC (sistemas Waters/Thar SFC con Waters SQD). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron mediante centrifugación in vacuo.

- 20 La purificación por HPLC se controló mediante el software Gilson Trilution que monitorizó dos longitudes de onda y se activó a un valor de recolección de umbral, típicamente 260 nm. Las fracciones recogidas se analizaron por HPLC (sistema de HPLC serie Agilent 1200). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron mediante centrifugación in vacuo.

Condiciones analíticas de Cromatografía de Fluidos Supercríticos - Espectrometría de Masas

Método 5

- 25 SFC-MS se realizó en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna YMC Cellulose-C con un 40% de alcohol iso-propílico/CO₂ (con dietilamina al 10 %) isocrático ejecutado a 5 ml/min, 120 Bar backpressure, temperatura de columna de 40 °C.

Método 6

- 30 SFC-MS se realizó en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna YMC Cellulose-C con un 25% de etanol/CO₂(con dietilamina al 10 %) isocrático ejecutado a 5 ml/min, 120 Bar backpressure, temperatura de columna de 40 °C.

Método 7

SFC-MS se realizó en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna Chiralpak IA con un 45% de alcohol iso-propílico/CO₂ (con dietilamina al 10 %) isocrático ejecutado a 5 ml/min, 120 Bar backpressure, temperatura de columna de 40 °C.

- 35 Método 8

SFC-MS se realizó en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna Chiralpak IA con un 55% de alcohol iso-propílico/CO₂ (con dietilamina al 10 %) isocrático ejecutado a 5 ml/min, 120 Bar backpressure, temperatura de columna de 40 °C.

Método 9

- 40 SFC-MS se realizó en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna Chiralpak IA con un 30% de etanol/CO₂ (con dietilamina al 10 %) isocrático ejecutado a 5 ml/min, 120 Bar backpressure, temperatura de columna de 40 °C.

Método 10

- 45 SFC-MS se realizó en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna Chiralpak IA con un 40% de etanol/CO₂ (con dietilamina al 10 %) isocrático ejecutado a 5 ml/min, 120 Bar backpressure, temperatura de columna de 40 °C.

Método 11

SFC-MS se realizó en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna Chiralpak IB con un 30% de etanol/CO₂ (con dietilamina al 10 %) isocrático ejecutado a 5 ml/min, 120 Bar backpressure, temperatura de columna de 40 °C.

5 Método 12

SFC-MS se realizó en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD using a YMC Amylose-C column con un 30% de alcohol iso-propílico/CO₂ (con dietilamina al 10 %) isocrático ejecutado a 5 ml/min, 120 Bar backpressure, temperatura de columna de 40 °C.

Método 13

- 10 SFC-MS se realizó en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD using a YMC Amylose-C column con un 40% de alcohol iso-propílico/CO₂ (con dietilamina al 10 %) isocrático ejecutado a 5 ml/min, 120 Bar backpressure, temperatura de columna de 40 °C.

Método 14

- 15 SFC-MS se realizó en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD using a YMC Amylose-C column con un 45% de alcohol iso-propílico/CO₂ (con dietilamina al 10 %) isocrático ejecutado a 5 ml/min, 120 Bar backpressure, temperatura de columna de 40 °C.

Método 15

- 20 SFC-MS se realizó en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD using a YMC Amylose-C column con un 55% de alcohol iso-propílico/CO₂ (con dietilamina al 10 %) isocrático ejecutado a 5 ml/min, 120 Bar backpressure, temperatura de columna de 40 °C.

Método 16

SFC-MS se realizó en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna YMC Cellulose-C con un 35% de etanol/CO₂(con dietilamina al 10 %) isocrático ejecutado a 5 ml/min, 120 Bar backpressure, temperatura de columna de 40 °C.

25 Método 17

SFC-MS se realizó en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna YMC Cellulose-C con un 40% de alcohol iso-propílico/CO₂ (con dietilamina al 10 %) isocrático ejecutado a 5 ml/min, 120 Bar backpressure, temperatura de columna de 40 °C.

Método 18

- 30 SFC-MS se realizó en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD using a YMC Amylose-C column con un 35% de alcohol iso-propílico/CO₂ (con dietilamina al 10 %) isocrático ejecutado a 5 ml/min, 120 Bar backpressure, temperatura de columna de 40 °C.

Método 23

- 35 SFC-MS se realizó en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna Chiralpak IA con un 40% de alcohol iso-propílico/CO₂ (con dietilamina al 10 %) isocrático ejecutado a 5 ml/min, contrapresión de 120 bar, temperatura de columna de 40 °C.

Método 24

- 40 SFC-MS se realizó en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna Chiralpak IA con un 35% de alcohol iso-propílico/CO₂ (con dietilamina al 10 %) isocrático ejecutado a 5 ml/min, contrapresión de 120 bar, temperatura de columna de 40 °C.

Método 25

SFC-MS se realizó en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna Chiralpak IB con un 35% de etanol/CO₂ (con dietilamina al 10 %) isocrático ejecutado a 5 ml/min, contrapresión de 120 bar, temperatura de columna de 40 °C.

Método 26

SFC-MS se realizó en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna YMC cellulose con un 30% de alcohol iso-propílico/CO₂ (con dietilamina al 10 %) isocrático ejecutado a 5 ml/min, contrapresión de 120 bar, temperatura de columna de 40 °C.

5 Método 27

SFC-MS se realizó en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna Chiralpak IC con un 55% de alcohol iso-propílico/CO₂ (con dietilamina al 10 %) isocrático ejecutado a 5 ml/min, contrapresión de 120 bar, temperatura de columna de 40 °C.

Método 28

- 10 SFC-MS se realizó en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna Lux Cellulose-4 con un 35% de alcohol iso-propílico/CO₂ (con dietilamina al 10 %) isocrático ejecutado a 5 ml/min, contrapresión de 120 bar, temperatura de columna de 40 °C.

Método 29

- 15 SFC-MS se realizó en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna Lux Cellulose-4 con un 55% de etanol/CO₂ (con dietilamina al 10 %) isocrático ejecutado a 5 ml/min, contrapresión de 120 bar, temperatura de columna de 40 °C.

Condiciones analíticas de HPLC Quiral

Método 19

- 20 HPLC quiral se realizó en un sistema HPLC Agilent serie 1200 usando una columna Chiralpak IA con 50% de alcohol iso-propílico /heptano (con dietilamina al 10 %) a 1 ml/min.

Método 20

HPLC quiral se realizó en un sistema HPLC Agilent serie 1200 usando una columna Chiralpak IC con 50% de tetrahidrofurano/heptano (con dietilamina al 10 %) a 1 ml/min.

Método 21

- 25 HPLC quiral se realizó en un sistema HPLC Agilent serie 1200 usando una columna Chiralpak IB con 50% de etanol/heptano (con dietilamina al 10 %) a 1 ml/min.

Método 22

HPLC quiral se realizó en un sistema HPLC Agilent serie 1200 usando una columna Chiralpak IB con 30% de etanol/ 70% heptano (con dietilamina al 10 %) a 1 ml/min.

30 RMN

- 35 La espectroscopia de resonancia magnética nuclear ¹H (RMN) se llevó a cabo usando un instrumento Bruker que funciona a 400 MHz usando el disolvente indicado a aproximadamente la temperatura ambiente a menos que se indique lo contrario. En todos los casos, los datos de RMN fueron consistentes con las Estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos característicos (δ) se dan en partes por millón usando abreviaturas convencionales para la designación de picos principales: por ejemplo, s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; dd, doblete de dobletes; dt, doblete de tripletes; m, multiplete; br, amplio.

Condiciones preparativas de HPLC en fase reversa

- 40 La purificación por HPLC preparativa se realizó por HPLC en fase reversa usando un sistema HPLC preparativo Fractionlynx de Waters (bomba 2525, detector UV/VIS 2996/2998, controlador de líquidos 2767) o un sistema de HPLC equivalente tal como un sistema dirigido por Gilson Trilution UV. El manipulador de líquidos Waters 2767 actuó como auto-muestreador y recolector de fracciones.

Las columnas utilizadas para la purificación preparativa de los compuestos fueron un Waters Sunfire OBD Phenomenex Luna Fenil Hexil o Waters Xbridge Phenyl a 10 µm 19 x 150 mm o Waters CSH Phenyl Hexyl, 19x150, columna de 5 µm.

Se seleccionaron gradientes enfocados apropiados basados en sistemas solventes de acetonitrilo y metanol bajo condiciones ácidas o básicas.

Los modificadores usados bajo condiciones ácidas/básicas fueron ácido fórmico o ácido trifluoroacético (0.1% V/V) y bicarbonato de amonio (10 mM) respectivamente.

- 5 La purificación se controló mediante el software Waters Fractionlynx mediante monitorización a 210-400 nm, y desencadenó un valor de recolección de umbral a 260 nm y, cuando se usa el Fractionlynx, la presencia del ion molecular objetivo como se observó bajo condiciones API. Las fracciones recogidas se analizaron mediante LCMS (sistemas Waters Acquity con Waters SQD).

Preparación compuesta

- 10 Cuando no se describe la preparación de los materiales de partida, estos están comercialmente disponibles, son conocidos en la literatura, o pueden obtenerse fácilmente por los expertos en la técnica usando procedimientos estándar. Cuando se afirma que los compuestos se prepararon "análogamente" o "similarmente" a los ejemplos o compuestos intermedios anteriores, los expertos en la materia apreciarán que el tiempo de reacción, el número de equivalentes de reactivos y la temperatura pueden modificarse para cada reacción específica y que puede ser necesario o deseable emplear diferentes técnicas de tratamiento o purificación.
- 15

La cromatografía instantánea se refiere a la cromatografía en sílica gel y se lleva a cabo usando un sistema Isolera MPLC (fabricado por Biotage); cartuchos de sílica gel preeempacados (suministrados por Biotage); o usando cromatografía de columna de vidrio convencional.

- 20 En los procedimientos que siguen, después de cada material de partida, se puede proporcionar una referencia a un número compuesto. Esto se proporciona simplemente para ayudar al químico experto. El material de partida puede no haberse preparado necesariamente a partir del lote al que se hace referencia.

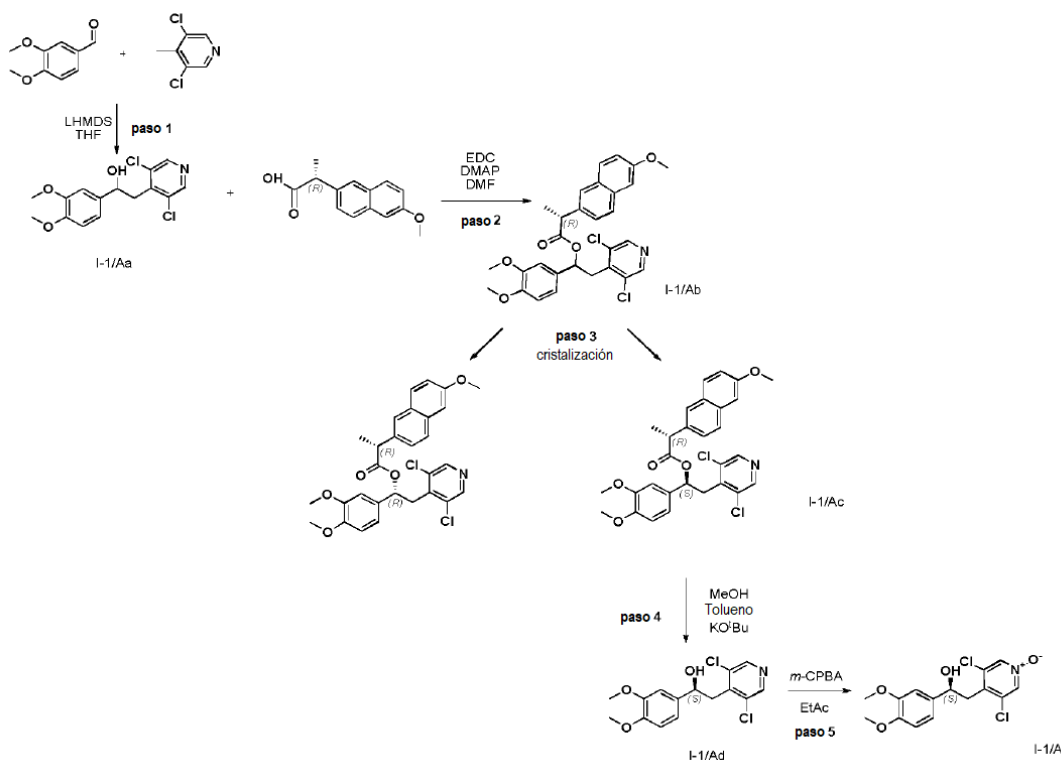
Muchos de los compuestos descritos en los siguientes Ejemplos se han preparado a partir de materiales de partida estereoquímicamente puros, por ejemplo, un exceso enantiomérico del 95% (ee).

- 25 La estereoquímica de los compuestos en los Ejemplos, cuando se indica, se ha asignado bajo el supuesto de que la configuración absoluta en centros estereogénicos resueltos de materiales de partida se mantiene a lo largo de cualquier condición de reacción subsiguiente.

- 30 Los compuestos aislados como diastereoisómeros individuales cuya configuración absoluta en el centro estereogénico (2) en la fórmula general (IE) no se determinó, se denominan a continuación como Diastereoisómeros individuales sin mencionar en su nombre químico de configuración absoluta para el centro estereogénico desconocido.

Intermedio 1/A (I-1/A)

1-óxido de (S)-3,5-Dicloro-4-(2-(3,4-dimetoxifenil)-2-hidroxietil)piridina



Paso 1: Preparación de (R,S)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etanol (I-1/Aa)

Se disolvió 3,5-dicloro-4-metilpiridina (54 g, 331 mmol) en THF seco (480 ml) bajo atmósfera de argón y se enfrió a -78°C en un baño de hielo seco/acetona. Se añadió gota a gota una solución de LHMDS 1N THF (331 ml, 331 mmol) manteniendo la temperatura a -78 °. La mezcla se agitó a -78 ° durante 1 h. A continuación, se añadió gota a gota una solución de 3,4-dimetoxibenzaldehído (50 g, 301 mmol) en THF seco (120 ml) manteniendo la temperatura a -78°C. Cuando se completó la adición, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente.

La reacción se vertió en hielo y agua (1 l) y la mezcla se agitó hasta que se formó un precipitado abundante. El sólido se filtró y se disolvió en acetato de etilo (500 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó bajo vacío. El producto crudo se cristalizó en CHCl₃/hexano. El precipitado se filtró, se lavó con hexano y se secó bajo vacío a 40 °C durante 8 h para dar 55 g del compuesto del título (45% de rendimiento). La solución de licor madre se evaporó bajo vacío a 40 °C, se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y se extrajo con 200 ml de agua. La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó bajo vacío a 40 °C. El producto crudo se cristalizó en CHCl₃/hexano y se obtuvieron 15 g adicionales del producto del título (70% de rendimiento global).

Paso 2: Preparación de (R,S)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil (R)-2-(6-metoxinaftalen-2-il)propanoato (I-1/Ab)

(R,S)-2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etanol (50 g, 152 mmol), ácido (R)-2-(6-metoxinaftalen-2-il)propanoico (38.6 g, 168 mmol), DMAP (20.5 g, 168 mmol) y EDC (43.8 g, 229 mmol) se disolvieron en DMF (300 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. A continuación, se añadió agua (500 ml) y la solución se agitó hasta que se produjo la precipitación completa. El sólido se filtró y se disolvió en DCM (500 ml). La solución orgánica se lavó con HCl acuoso 1 N (2x500 ml), solución acuosa saturada de NaHCO₃ (500 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó bajo vacío y el residuo sólido se sometió a sonicación en EtOH (300 ml) y se trituró durante 1 h. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó bajo vacío a 40 °C durante 4 h para dar 79 g (99% de rendimiento) del compuesto del título, como mezcla diastereoisomérica.

Paso 3: Preparación de (S)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil (R)-2-(6-metoxinaftalen-2-il)propanoato (I-1/Ad)

(R,S)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil (R)-2-(6-metoxinaftalen-2-il)propanoato (mezcla diastereoisomérica, 79 g, 146 mmol) se disolvió en CHCl₃ (100 ml) y se añadió lentamente MeOH (30 ml) hasta una opalescencia persistente y la mezcla se dejó a temperatura ambiente durante 2 h. El sólido formado se recogió por filtración y se recrystalizó en un sistema de disolvente CHCl₃/MeOH (70 ml/20 ml) para obtener 35 g del compuesto

deseado (rendimiento 88%, ee 98%). Análisis de HPLC quiral: columna Chiralcel OD, 10 µm, 250 x 4,6 mm; Flujo = 0,8 ml/min; eluyente = hexano: isopropanol 97/3; R_t = 42,33 min;

^1H RMN (600 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 8.04 (s, 2 H), 7.67 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H), 7.58 (d, $J=8.52$ Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.12 - 7.20 (m, 3 H), 6.95 (dd, $J=8.24$, 1.92 Hz, 1H), 6.78 - 6.88 (m, 2 H), 6.14 (dd, $J=10.44$, 4.12 Hz, 1H), 3.95 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.78 - 3.81 (m, 4 H), 3.55 (dd, $J=13.73$, 10.44 Hz, 1H), 3.14 (dd, $J=13.60$, 4.26 Hz, 1H), 1.44 (d, $J=7.14$ Hz, 3 H).

Paso 4: Preparación de (S)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etanol, (I-1/Ad)

(S)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil) etil (R)-2-(6-metoxinaftalen-2-il) propanoato (30 g, 56 mmol) se disolvió en MeOH, y se añadió lentamente tolueno. Se añadió lentamente tert-butoxido de potasio a la suspensión. La mezcla se agitó durante 24 h a TA. La reacción se diluyó con agua (500 ml) y la mezcla acuosa se extrajo con CHCl_3 (500 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó in vacuo. El residuo se cristalizó a partir de CHCl_3 (100 ml) y hexano (20 ml). El licor madre se concentró y se recrystalizó con un procedimiento análogo dando una segunda cosecha del compuesto deseado. En total, se obtuvieron 16 g del compuesto del título (87% de rendimiento). Análisis de HPLC quiral: columna Chiralcel OD, 10 µm, 250 x 4,6 mm; flujo = 0,8 ml/min;

eluyente = hexano: isopropanol 95/5; R_t = 58.03 min; $[\alpha]_D^{25} = +10.21$

($c=0.506$, Metanol); ^1H RMN (400 MHz, *acetona*) δ ppm 8.47 (s, 2 H), 6.96 - 7.15 (m, 1H), 6.87 (m, 2 H), 4.93 - 5.21 (m, 1H), 4.50 (d, $J=3.97$ Hz, 1H), 3.78 (s, 6 H), 3.44 (dd, $J=12.79$, 8.38 Hz, 1H), 3.22 (dd, $J=13.01$, 5.51 Hz, 1H). MS/ESI⁺ [MH]⁺: 328.19.

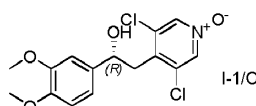
Paso 5: Preparación de 1-óxido de (S)-3,5-dicloro-4-(2-(3,4-dimetoxifenil)-2-hidroxietil)piridina (I-1/A)

Se disolvió (S)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil) etanol (4 g, 12 mmol) en acetato de etilo y se añadió m-CPBA a la solución. La mezcla se agitó a TA durante 5 h. El sólido formado se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó bjo vacío para dar 1,72 g de (S)-2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etanol (41% de rendimiento). Análisis de HPLC quiral: columna Chiralcel OD, 10 µm, 250 x 4,6 mm; Flujo = 0,8 ml/min; eluyente =

hexano: isopropanol 60/40; R_t = 22.16 min; $[\alpha]_D^{25} = +68.91$ ($c = 0.253$, Metanol/ CHCl_3 1:1); ^1H RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 8.15 (s, 2 H), 6.99 (m, 1H), 6.79 - 6.88 (m, 2 H), 5.03 (dd, $J=8.50$, 5.32 Hz, 1H), 3.75 - 3.98 (m, 6 H), 3.42 (dd, $J=13.57$, 8.56 Hz, 1H), 3.19 (dd, $J=13.51$, 5.32 Hz, 1H), 2.06 - 2.15 (m, 1H); MS/ESI⁺ [MH]⁺: 344

Intermedio 1/O (I-1/O)

1-óxido de (R)-3,5-Dicloro-4-(2-(3,4-dimetoxifenil)-2-hidroxietil)piridina



Análogamente a lo descrito para I-1/A, usando ácido (S)-2-(6-metoxinaftalen-2-il)propanoico en el Paso 2, se obtuvo 1-óxido de (R)-3,5-dicloro-4-(2-(3,4-dimetoxifenil)-2-hidroxietil)piridina. Análisis de HPLC quiral: columna Lux Cellulose-1, 5 µm, 250 x 4,6 mm; Flujo = 0,8 ml/min; eluyente = hexano: isopropanol 60/40; R_t = 32,7 min;

$[\alpha]_D^{25} = -70.04$ ($c = 0.25$, Metanol/ CHCl_3 1:1)

Bajo estas condiciones, el R_t del enantiómero (S) es de 27 minutos.

Intermedios I-1/B, I-1/C, I-1/D, I-1/E, I-1/F

Los intermedios de alcohol racémico informados en la tabla a continuación se describen en la solicitud de patente WO2009/018909 o se pueden obtener siguiendo el procedimiento anterior (solo el paso 1 seguido del paso 5) sustituyendo 3,4-dimetoxibenzaldehído con el 3,4-dialcoxibenzaldehído adecuado:

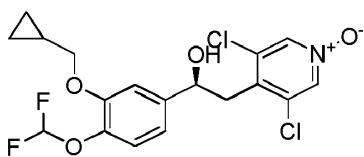
Tabla de Intermedios de alcohol racémico

Estructura	Nombre	Intermedio	Datos analíticos
	1-óxido de (R,S)-3,5-dicloro-4-(2-(3,4-	I-1/B	^1H RMN (400 MHz, (CDCl_3) δ ppm 8.15 (s, 2 H), 6.99 (m, 1 H),

Estructura	Nombre	Intermedio	Datos analíticos
	dimetoxifenil)-2-hidroxi-etil)piridina		6.79-6.88 (m, 2 H), 5.03 (dd, $J=8.50, 5.32$ Hz, 1 H), 3.75 - 3.98 (m, 6 H), 3.42 (dd, $J=13.57, 8.56$ Hz, 1 H), 3.19 (dd, $J=13.51, 5.32$ Hz, 1 H), 2.06 - 2.15 (m, 1 H); MS/ESI ⁺ [MH] ⁺ : 344
	1-óxido de (R,S)-3,5-dicloro-4-(2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-hidroxi-etil)piridina	I-1/C	MS/ESI ⁺ [MH] ⁺ :358
	1-óxido de (R,S)-3,5-dicloro-4-(2-(3-ciclopropilmetoxi-4-metoxifenil)-2-hidroxi-etil)piridina	I-1/D	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.13 (s, H), 6.97 (s, 1 H), 6.83-6.81 (m, 2 H), 5.00-4.97 (m, 1 H), 3.87-3.84 (m, 5 H), 3.41-3.13 (m, 1 H), 3.18-3.13 (m, 1 H), 2.13-2.11 (br s, 1 H), 1.35-1.31 (m, 1 H), 0.68-0.63 (m, 2 H), 0.37-0.35 (m, 2 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺]= 384 a 3.21 min.
	1-óxido de (R,S)-3,5-dicloro-4-(2-(3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil)-2-hidroxi-etil)piridina	I-1/E	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.13 (s, 2 H), 6.94 (s, 1H), 6.82-6.81 (m, 2 H), 5.01-4.80 (m, 1 H), 4.79-4.76 (m, 1 H), 3.42 (s, 3 H), 3.41-3.36 (m, 1 H), 3.19-3.14 (m, 1 H), 1.95-1.79 (m, 6 H), 1.65-1.57 (m, 3 H). LCMS (Método 2): [MH ⁺]= 398 a 3.13 min.
	1-óxido de (R,S)-4-(2-(3,4-bis(difluorometoxi)fenil)-2-hidroxi-etil)-3,5-dicloropiridina	I-1/F	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.15 (s, 2 H), 7.33 (s, 1 H), 7.28-7.19 (m, 2 H), 6.55 (t, $J = 73.4$ Hz, 1 H), 6.53 (t, $J = 73.4$ Hz, 1 H), 5.08 (app t, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 3.38 (dd, $J = 13.6, 8.7$ Hz, 1 H), 3.17 (dd, $J = 13.6, 5.2$ Hz, 1 H), 2.29 (s, 1 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺]= 416 a 3.54 min.

Intermedio 1/G (I-1/G)

1-óxido de (S)-3,5-Dicloro-4-(2-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil)-2-hidroxi-etil)piridina

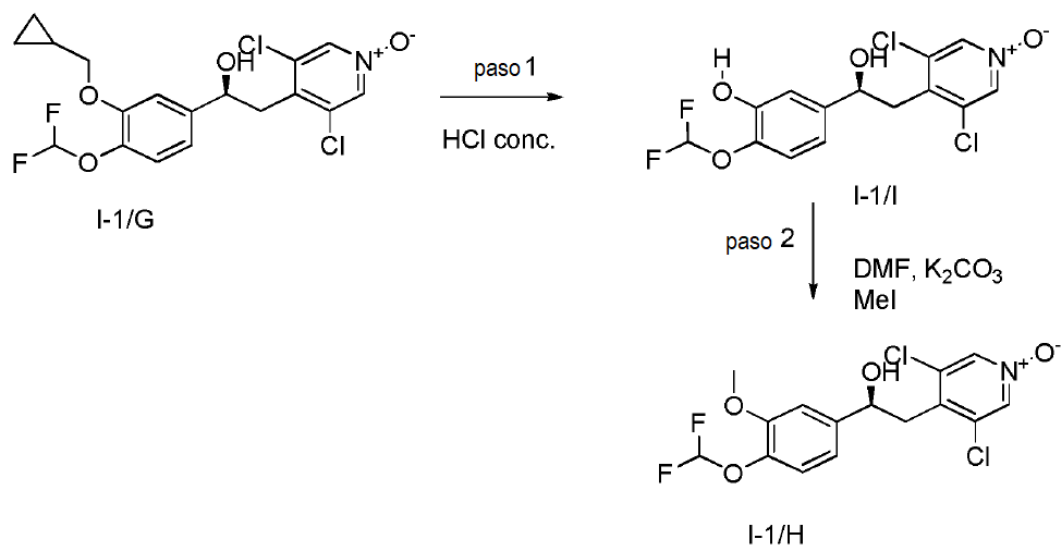


El intermedio I-1/G puede obtenerse siguiendo el procedimiento descrito en la solicitud de patente WO2010/089107.

Intermedio 1/H (I-1/H)

1-óxido de (S)-3,5-Dicloro-4-(2-(4-(difluorometoxi)-3-metoxifenil)-2-hidroxietil)piridina

5



Paso 1: 1-óxido de (S)-3,5-Dicloro-4-(2-(4-(difluorometoxi)-3-hidroxifenil)-2-hidroxietil)piridina (I-1/I)

10 1-óxido de (S)-3,5-Dicloro-4-(2-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil)-2-hidroxietil)piridina (5 g, 11.90 mmol) se agregaron a 100 ml de 37% de HCl y se agitaron a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 minutos, obteniendo una solución amarilla

Después de agitar durante 3 minutos adicionales la solución se vertió en una solución de NaOH (48 g) en agua (500 ml).

15 La solución roja se añadió con HCl 1 M a pH 1. El sólido marrón se filtró, se lavó con agua y se trituró con EtOH caliente (50 ml). Después de agitar a T.A. durante 1 h, el sólido se filtró, se lavó con EtOH y se secó bajo vacío a 40 °C, produciendo 2,4 del compuesto del título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.84 (br. s., 1H), 8.54 (s, 2 H), 7.03 (d, *J*=8.38 Hz, 1H), 6.98 (t, *J*=75.00 Hz, 1H), 6.95 (d, *J*=1.76 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J*=8.16, 1.54 Hz, 1H), 5.54 (br. s., 1H), 4.78 (t, *J*=6.39 Hz, 1H), 3.14 (dd, *J*=13.23, 8.38 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J*=13.23, 5.29 Hz, 1H)

MS/ESI⁺ [MH]⁺: 366

20 Paso 2: 1-óxido de (S)-3,5-Dicloro-4-(2-(4-(difluorometoxi)-3-metoxifenil)-2-hidroxietil)piridina (I-1/H)

Se disolvió 1-óxido de (S)-3,5-Dicloro-4-(2-(4-(difluorometoxi)-3-hidroxifenil)-2-hidroxietil)piridina (2 g, 5.46 mmol) en DMF (16 ml) luego se añadieron K₂CO₃ (2 g, 14.47 mmol) y yodometano (1.72 g, 12.12 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 4 h. La mezcla se vertió en 200 ml de agua, se filtró, se lavó con agua y se secó bajo vacío a 40 °C.

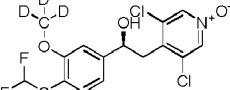
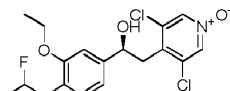
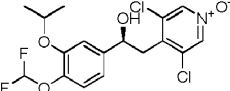
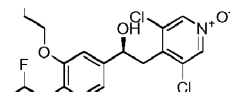
25 Se obtuvieron 1,98 g de un sólido blanquecino.

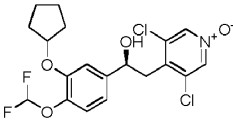
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 8.53 (s, 2 H), 7.08 - 7.13 (m, 2 H), 7.01 (t, $J=75.00$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J=7.94$, 1.76 Hz, 1H), 5.64 (d, $J=4.41$ Hz, 1H), 4.77 - 4.94 (m, 1H), 3.81 (s, 3 H), 3.17 (d, $J=8.38$ Hz, 1H), 3.05 (d, $J=5.73$ Hz, 1H)

MS/ESI $^+$ [MH] $^+$:380

5 Intermedios I-1/J, I-1/K, I-1/L, I-1/M, I-1/N

Los productos intermedios informados en la tabla siguiente, I-1/J, I-1/K, I-1/L, I-1/M, I-1/N, pueden obtenerse siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el intermedio 1 / H , haciendo reaccionar el intermedio 1/I con un agente alquilante adecuado.

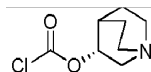
Estructura	Nombre	Nr. de Interm.	Datos analíticos
	1-óxido de (S)-3,5-dicloro-4-(2-(4-(difluorometoxi)-3-trideutero-metoxifenil)-2-hidroxi-etil)-piridina	I-1/J	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 8.53 (s, 2 H), 7.06 - 7.13 (m, 2 H), 7.01 (t, $J=75.00$ Hz, 1 H), 6.88 (dd, $J=8.38$, 1.76 Hz, 1 H), 5.63 (d, $J=4.41$ Hz, 1 H), 4.64 - 4.91 (m, 1 H), 3.19 (dd, $J=13.23$, 8.38 Hz, 1 H), 3.05 (d, $J=5.73$ Hz, 1 H) MS/ESI $^+$ [MH] $^+$:383
	1-óxido de (S)-3,5-dicloro-4-(2-(4-(difluorometoxi)-3-etoxifenil)-2-hidroxi-etil)-piridina	I-1/K	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 8.53 (s, 2 H), 7.06 - 7.13 (m, 2 H), 7.01 (t, $J=75.00$ Hz, 1 H), 6.86 (dd, $J=8.16$, 1.54 Hz, 1 H), 5.62 (d, $J=3.97$ Hz, 1 H), 4.72 - 4.97 (m, 1 H), 3.91 - 4.19 (m, 2 H), 3.18 (dd, $J=13.23$, 8.38 Hz, 1 H), 3.02 (dd, $J=13.23$, 5.29 Hz, 1 H), 1.33 (t, $J=7.06$ Hz, 3 H) MS/ESI $^+$ [MH] $^+$:394
	1-óxido de (S)-3,5-dicloro-4-(2-(4-(difluorometoxi)-3-isopropoxifenil)-2-hidroxi-etil)-piridina	I-1/L	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 8.52 (s, 2 H), 7.04 - 7.13 (m, 2 H), 6.97 (t, $J=75.00$ Hz, 1 H), 6.86 (dd, $J=7.94$, 1.76 Hz, 1 H), 5.63 (d, $J=3.53$ Hz, 1 H), 4.81 - 4.90 (m, 1 H), 4.46 - 4.65 (m, 1 H), 3.16 (d, $J=7.94$ Hz, 1 H), 3.04 (d, $J=6.17$ Hz, 1 H), 1.26 (dd, $J=13.67$, 6.17 Hz, 6 H) MS/ESI $^+$ [MH] $^+$:408
	1-óxido de (S)-3,5-dicloro-4-(2-(4-(difluorometoxi)-3-propoxifenil)-2-hidroxi-etil)-piridina	I-1/M	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 8.53 (s, 2 H), 7.09 - 7.14 (m, 1 H), 7.04 - 7.08 (m, 1 H), 6.99 (t, $J=75.00$ Hz, 1 H), 6.84 - 6.91 (m, 1 H), 5.55 - 5.70 (m, 1 H), 4.79 - 4.99 (m, 1 H), 3.88-4.06 (m, 2 H), 3.12-3.22 (m, 1 H), 2.91 - 3.10 (m, 1 H), 1.60 - 1.86 (m, 2 H), 0.98 (m, 3H) MS/ESI $^+$ [MH] $^+$:408 MS/ESI $^+$ [MH] $^+$:408

Estructura	Nombre	Nr. de Interm.	Datos analíticos
	1-óxido de (S)-3,5-dicloro-4-(2-(3-(ciclopentiloxy)-4-(difluorometoxi)-fenil)-2-hidroxi-etil)-piridina	I-1/N	MS/ESI+ [MH] ⁺ : 434

Intermedio 2

Clorhidrato de (R)-Quinuclidin-3-il carbonocloridrato (I-2)

5



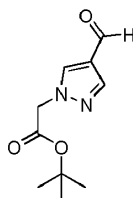
Se añadió una solución agitada de (R)-3-quinuclidinol (2,5 g, 19,66 mmol) en acetonitrilo (200 ml) con cloroformiato de triclorometilo (3,06 ml, 25,57 mmol) gota a gota a 0°C y la mezcla se dejó en agitación a 0°C durante 1 h. La mezcla de reacción se agitó luego a temperatura ambiente durante 16 horas y luego el disolvente se eliminó in vacuo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (4,39 g, 98%).

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 10.29 (s, 1 H), 4.05-3.95 (m, 1 H), 3.43 (t, J = 10.8 Hz, 1 H), 3.12 (m, 3 H), 3.10-2.95 (m, 1 H), 2.79 (d, J = 13.3 Hz, 1 H), 2.12-2.02 (m, 1 H), 1.98 (m, J = 3.4 Hz, 1 H), 1.89-1.78 (m, 1 H), 1.75-1.59 (m, 2 H).

Intermedio 62

2-(4-formilpirazol-1-il)acetato de tert-butilo

15

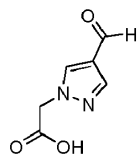


20 Una mezcla de 1H-pirazol-4-carbaldehído (0,5 g, 5,2 mmol), tert-butoxido de potasio (0,7 g, 6,25 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió bromoacetato de tert-butilo (1,11 g, 5,72 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se sometió a partición entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se recogió, se lavó con agua y luego con salmuera, se pasó a través de una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó in vacuo. El material crudo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel, eluyendo con 15-100% de acetato de etilo en iso-hexano, para proporcionar el compuesto del título (0,678 g, 62%) como un aceite incoloro.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9.8 (s, 1 H), 8.02-8.00 (m, 2 H), 4.86 (s, 2 H), 1.48 (s, 9 H).

25 Intermedio 63

Ácido 2-(4-formilpirazol-1-il)acético

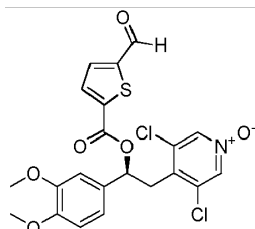


A una solución de 2-(4-formilpirazol-1-il) acetato de tert-butilo (0,67 g, 3,19 mmol) en dioxano (10 ml) se añadió una solución 4 N de HCl en dioxano (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres días. El disolvente se eliminó por evaporación bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,41 g, 98%) como un aceite amarillo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 13.21 (brs, 1 H), 9.83 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 5.07 (s, 2 H). LCMS (Método 1): [MH⁺] = 153 a 1.64 min.

Intermedio 3

[(1S)-2-(3,5-Dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-formiltiofen-2-carboxilato (I-3)

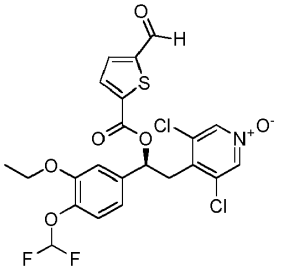
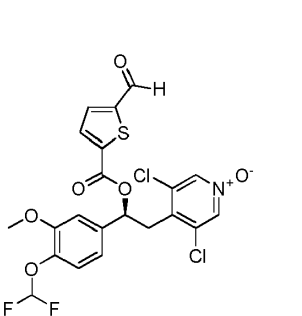
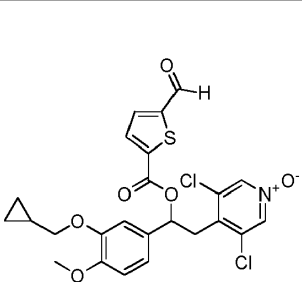
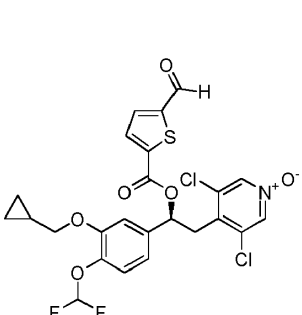
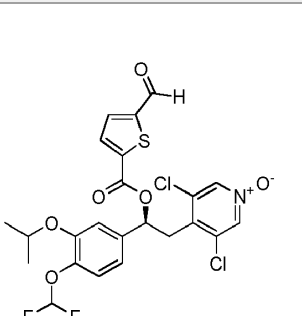


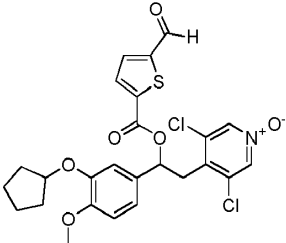
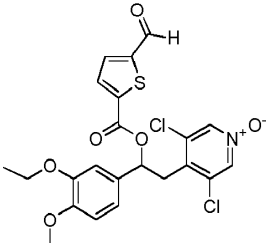
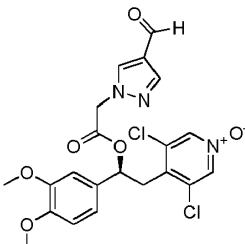
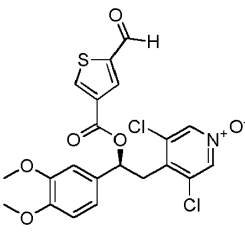
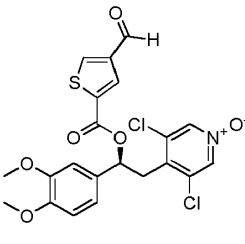
Se añadió una solución agitada de ácido 5-formil-2-tiofenocarboxílico (400 mg, 2.56 mmol) en diclorometano (20 ml) con (1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil) etanol I-1/A (881 mg, 2.56 mmol) seguido de 4-(dimetilamino)piridina (156 mg, 1.28 mmol) e clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (983 mg, 5,12 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se sometió a partición entre diclorometano y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera, se pasó a través de una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó in vacuo. El material crudo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel, eluyendo con 0-100% de EtOAc en DCM, para proporcionar el compuesto del título (488 mg, 39%) como un aceite amarillo.

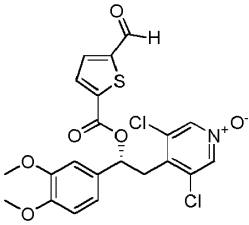
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9.97 (s, 1 H), 8.15 (s, 2 H), 7.81 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.03-6.99 (m, 2 H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.26 (dd, J = 4.4, 10.0 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.72 (dd, J = 10.0, 14.0 Hz, 1 H), 3.33 (dd, J = 4.4, 14.0 Hz, 1 H). LCMS (Método 2): [MH⁺] = 482 a 3.38 min.

Los siguientes compuestos intermedios se sintetizaron mediante el mismo procedimiento haciendo reaccionar el intermedio de ácido carboxílico adecuado con el intermedio de alcohol adecuado:

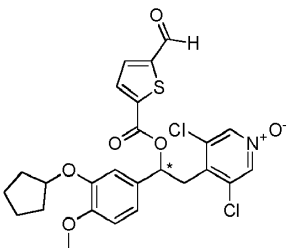
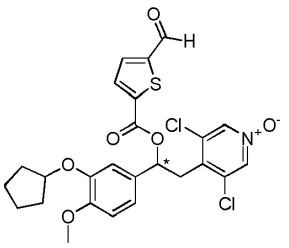
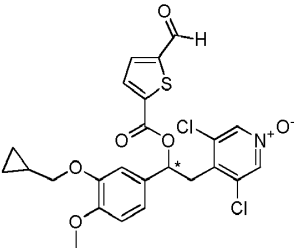
Estructura	Nr. de Interm.	Datos analíticos
	Intermedio 4	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 9.98 (s, 1 H), 8.16 (s, 2 H), 7.82 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 7.25-7.18 (m, 1 H), 7.05-7.03 (m, 2 H), 6.55 (t, J = 75.2 Hz, 1 H), 6.22 (dd, J = 4.4, 9.6 Hz, 1 H), 3.62 (dd, J = 9.6, 14.0 Hz, 1 H), 3.33 (dd, J = 4.4, 14.0 Hz, 1 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 521 a 3.85 min.
	Intermedio 5	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 9.98 (s, 1 H), 8.15 (s, 2 H), 7.82 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 7.71 (d, J=4.0Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.03-7.01 (m, 2 H), 6.57 (t, J = 75.0 Hz, 1 H), 6.23 (dd, J = 4.4, 9.6 Hz, 1 H).

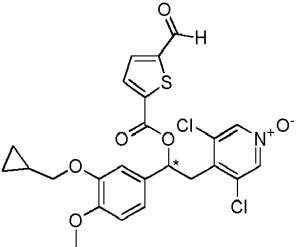
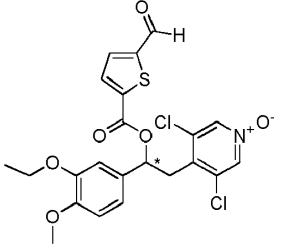
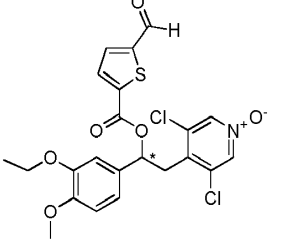
Estructura	Nr. de Interm.	Datos analíticos
		<p>H), 4.16-4.09 (m, 2 H), 3.67 (dd, J = 9.6, 14.0 Hz, 1 H), 3.31 (dd, J = 4.4, 14.0 Hz, 1 H), 1.46 (t, J = 6.8 Hz, 3 H). LCMS (Método 1): [MH⁺] = 532 a 4.03 min.</p>
	Intermedio 6	<p>¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9.98 (s, 1 H), 8.16 (s, 2 H), 7.82 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.05-7.03 (m, 2 H), 6.54 (t, J = 75.0 Hz, 1 H), 6.24 (dd, J = 4.4, 9.6 Hz, 1 H), 4.13 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.6, 14.0 Hz, 1 H), 3.32 (dd, J = 4.4, 14.0 Hz, 1 H). LCMS (Método 1): [MH⁺] = 518 a 3.86 min.</p>
	Intermedio 7	<p>¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9.97 (s, 1 H), 8.14 (s, 2 H), 7.81 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 7.02-6.97 (m, 2 H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.22 (dd, J = 4.4, 9.6 Hz, 1 H), 3.73-3.70 (m, 5 H), 3.69 (dd, J = 9.6, 14.0 Hz, 1 H), 3.31 (dd, J = 4.4, 14.0 Hz, 1 H), 1.34-1.29 (m, 1 H), 0.68-0.63 (m, 2 H), 0.40-0.38 (m, 2 H). LCMS (Método 1): [MH⁺] = 522 a 3.95 min.</p>
	Intermedio 8	<p>¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9.98 (s, 1 H), 8.15 (s, 2 H), 7.81 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.71 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.05-7.02 (m, 2 H), 6.62 (t, J = 75.2 Hz, 1 H), 6.22 (dd, J = 4.4, 9.6 Hz, 1 H), 3.91-3.89 (m, 2 H), 3.68 (dd, J = 9.6, 14.0 Hz, 1 H), 3.30 (dd, J = 4.4, 14.0 Hz, 1 H), 1.29-1.26 (m, 1 H), 0.68-0.65 (m, 2 H), 0.40-0.38 (m, 2 H). LCMS (Método 1): [MH⁺] = 558 a 4.17 min.</p>
	Intermedio 9	<p>¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9.99 (s, 1 H), 8.16 (s, 2 H), 7.83 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.56 (t, J = 75.2 Hz, 1 H), 6.23 (dd, J = 10.0, 4.2 Hz, 1 H), 4.59 (h, J = 6.2 Hz, 1 H), 3.68 (dd, J = 14.2, 10.1 Hz, 1 H), 3.32 (dd, J = 14.2, 4.2 Hz, 1 H), 1.37 (dd, J = 13.0, 6.1 Hz, 6 H). LCMS (Método 1): [MH⁺] = 546 a 4.14 min.</p>

Estructura	Nr. de Interm.	Datos analíticos
	Intermedio 64	LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 536 a 4.15 min
	Intermedio 65	LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 496 a 3.71 min.
	Intermedio 66	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 9.89 (s, 1 H), 8.14 (s, 2 H), 8.01-7.96 (m, 2 H), 6.87-6.81 (m, 3 H), 6.12 (dd, J = 4.8, 8.8 Hz, 1 H), 4.97-4.85 (m, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 3.55 (dd, J = 8.8, 13.6 Hz, 1 H), 3.29 (dd, J = 4.8, 13.6 Hz, 1 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 480 a 3.14 min.
	Intermedio 67	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 9.93 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 8.46 (dd, J = 1.4, 1.4 Hz, 1 H), 8.16 (s, 2 H), 8.13 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.03 (dd, J = 2.0, 8.3 Hz, 1 H), 6.97 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.26 (dd, J = 4.5, 9.9 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.72 (dd, J = 9.9, 14.1 Hz, 1 H), 3.36 (dd, J = 4.4, 14.0 Hz, 1 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 482 a 3.52 min.
	Intermedio 68	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 9.90 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.30 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.17-8.15 (m, 3 H), 7.01 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.97 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 6.87 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.25 (dd, J = 4.4, 9.7 Hz, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 3.71 (dd, J = 9.9, 14.1 Hz, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.4, 14.0 Hz, 1 H). LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 482 a 2.69 min.
	Intermedio 69	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 9.97 (s, 1 H), 8.15 (s, 2 H), 7.82 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 7.04-6.97 (m, 2 H), 6.87 (d, J = 8.3 Hz, 1 H),

Estructura	Nr. de Interm.	Datos analíticos
		6.26 (dd, J = 4.3, 9.9 Hz, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.72 (dd, J = 10.0, 14.0 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.3, 14.1 Hz, 1 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 482 a 3.57 min.

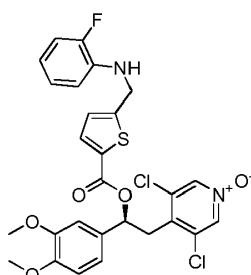
Los siguientes compuestos intermedios se obtuvieron por purificación de SFC de la mezcla racémica apropiada descrita anteriormente.

Estructura	Nr. de Interm.	Datos analíticos
 <p>Enantiómero 1 de Intermedio 64</p>	Intermedio 70	LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 536 a 4.15 min. SFC/MS (Método 26): [MH+NHEt ₂] ⁺ = 609 a 3.84 min.
 <p>Enantiómero 2 de Intermedio 64</p>	Intermedio 71	LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 536 a 4.15 min. SFC/MS (Método 26): [MH+NHEt ₂] ⁺ = 609 a 4.62 min.
 <p>Enantiómero 1 de Intermedio 7</p>	Intermedio 72	LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 522 a 3.26 min. SFC/MS (Método 27): [MH+NHEt ₂] ⁺ = 595 a 7.10 min.

Estructura	Nr. de Interm.	Datos analíticos
 <p>Enantiómero 2 de Intermedio 7</p>	Intermedio 73	LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 522 a 3.26 min. SFC/MS (Método 27): [MH+NHEt ₂] ⁺ = 595 a 9.00 min.
 <p>Enantiómero 1 de Intermedio 65</p>	Intermedio 74	LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 496 a 3.71 min. SFC/MS (Método 28): [MH+NHEt ₂] ⁺ = 569 a 6.10 min.
 <p>Enantiómero 2 de Intermedio 65</p>	Intermedio 75	LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 496 a 3.71 min. SFC/MS (Método 28): [MH+NHEt ₂] ⁺ = 569 a 7.70 min.

Intermedio 10

[(1S)-2-(3,5-Dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[(2-fluoroanilino)metil]tiofen-2-carboxilato (I-10)



Una solución agitada de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxidopiridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-formiltiofeno-2-carboxilato (128 mg, 0.265 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió con 2-fluoroanilina (29 mg, 0.265 mmol) seguido de ácido acético glacial (0.015 ml, 0.265 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h.

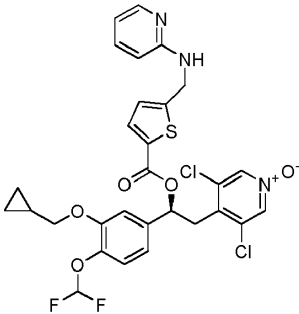
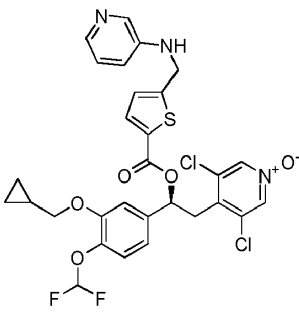
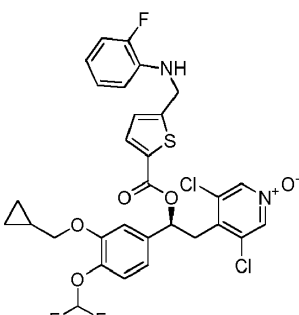
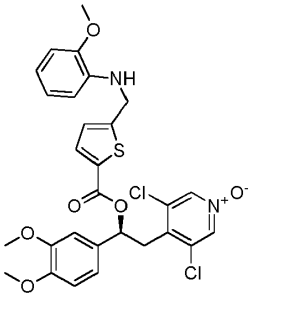
5 Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (140 mg, 0.662 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió agua para detener la reacción y la capa orgánica se lavó con salmuera, se pasó a través de una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó in vacuo. El material crudo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel, eluyendo con 0-100% de EtOAc en DCM, para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 32%) como un aceite amarillo.

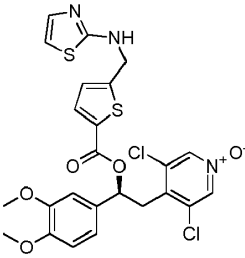
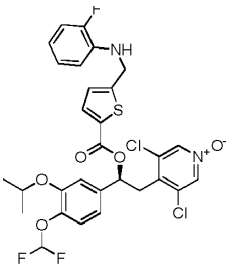
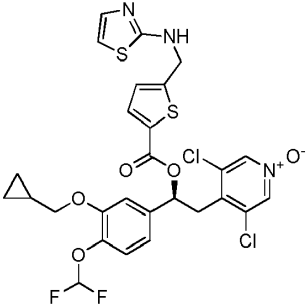
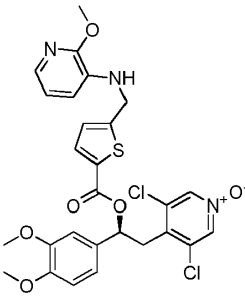
10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.1 (s, 2 H), 7.65 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 7.02-6.95 (m, 5 H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.71-6.65 (m, 2 H), 6.18 (dd, J = 4.4, 9.6 Hz, 1 H), 4.57-4.56 (m, 2 H), 4.51-4.48 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 3.64 (dd, J = 9.6, 14.0 Hz, 1 H), 3.29 (dd, J = 4.4, 14.0 Hz, 1 H). LCMS (Método 1): $[\text{MH}^+] = 577$ a 4.08 min.

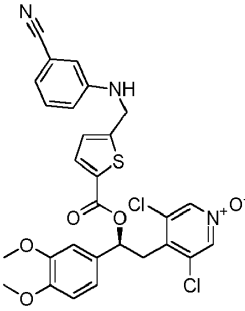
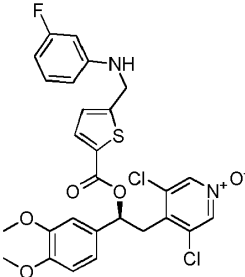
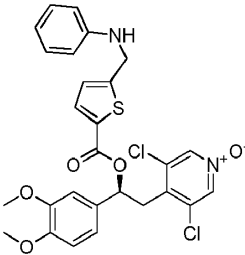
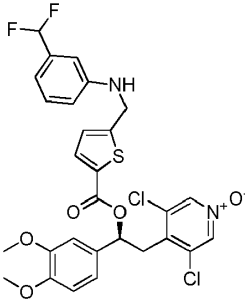
Los siguientes compuestos intermedios se sintetizaron mediante el mismo procedimiento:

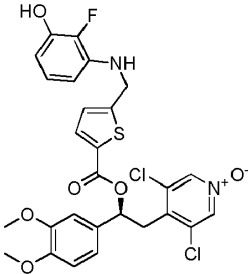
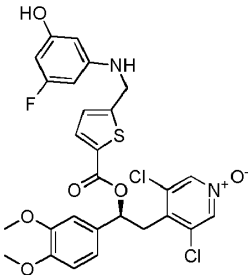
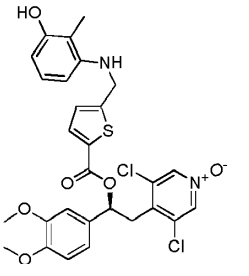
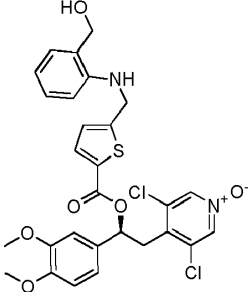
Estructura	Número de intermedio	Precursor	Datos analíticos
	Intermedio 11	Intermedio 4	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.16 (s, 2 H), 7.65 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.17-7.15 (m, 1 H), 7.03-6.95 (m, 6 H), 6.72-6.67 (m, 1 H), 6.53 (t, J = 75.2 Hz, 1 H), 6.21 (dd, J = 4.4, 9.6 Hz, 1 H), 4.58 (brs, 2 H), 4.49 (brs, 1 H), 3.60 (dd, J = 9.6, 14.0 Hz, 1 H), 3.25 (dd, J = 4.4, 14.0 Hz, 1 H). LCMS (Método 2): $[\text{MH}^+] = 616$ a 3.93 min.
	Intermedio 12	Intermedio 5	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.15 (s, 2 H), 7.68 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.21-7.14 (m, 1 H), 7.05-6.95 (m, 6 H), 6.74-6.57 (m, 1 H), 6.55 (t, J = 75.2 Hz, 1 H), 6.18 (dd, J = 4.4, 9.6 Hz, 1 H), 4.59 (brs, 2 H), 4.47 (brs, 1 H), 4.14-4.03 (m, 2 H), 3.63 (dd, J = 9.6, 14.0 Hz, 1 H), 3.26 (dd, J = 4.4, 14.0 Hz, 1 H), 1.48-1.43 (m, 3 H). LCMS (Método 2): $[\text{MH}^+] = 627$ a 4.28 min.
	Intermedio 13	Intermedio 6	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.16 (s, 2 H), 7.68 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.21-7.15 (m, 1 H), 7.06-6.95 (m, 6 H), 6.71-6.65 (m, 1 H), 6.53 (t, J = 75.2 Hz, 1 H), 6.19 (dd, J = 4.4, 9.6 Hz, 1 H), 4.58 (brs, 2 H), 4.48 (brs, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.63 (dd, J = 9.6, 14.0 Hz, 1 H), 3.26 (dd, J = 4.4, 14.0 Hz, 1 H). LCMS

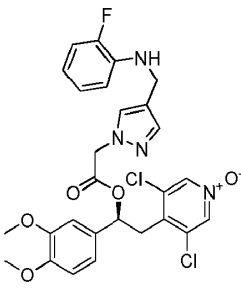
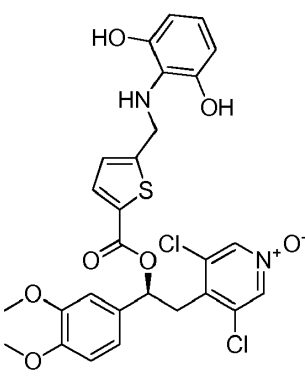
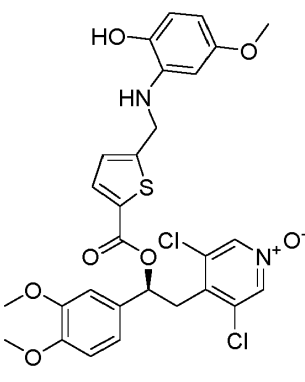
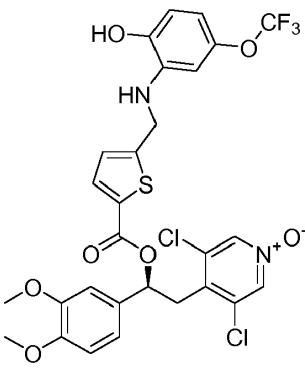
Estructura	Número de intermedio	Precursor	Datos analíticos
			(Método 2): [MH ⁺] = 613 a 4.08 min.
	Intermedio 14	Intermedio 3	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.12 (s, 2 H), 8.m-8.10 (m, 1 H), 8.02-8.01 (m, 1 H), 7.65 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 7.12-7.08 (m, 1 H), 6.99-6.90 (m, 4 H), 6.89-6.83 (m, 1 H), 6.20 (dd, J = 4.4, 9.6 Hz, 1 H), 4.54 (brs, 2 H), 4.50 (brs, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.66 (dd, J = 9.6, 14.0 Hz, 1 H), 3.32 (dd, J = 4.4, 14.0 Hz, 1 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 560 a 2.53 min.
	Intermedio 15	Intermedio 3	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.14-8.13 (m, 1 H), 8.11 (s, 2 H), 7.61 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 7.45-7.40 (m, 1 H), 6.97-6.95 (m, 3 H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.66-6.62 (m, 1 H), 6.51-6.41 (m, 1 H), 6.20 (dd, J = 4.4, 9.6 Hz, 1 H), 4.98 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.73 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 3.66 (dd, J = 9.6, 14.0 Hz, 1 H), 3.31 (dd, J = 4.4, 14.0 Hz, 1 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 560 a 2.54 min.
	Intermedio 16	Intermedio 7	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.11 (s, 2 H), 7.65-7.64 (m, 1 H), 7.03-6.95 (m, 5 H), 6.85-6.83 (m, 1 H), 6.71-6.65 (m, 2 H), 6.19-6.15 (m, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 3.87-3.86 (m, 5 H), 3.67-3.61 (m, 1 H), 3.30-3.25 (m, 1 H), 0.87-0.82 (m, 1 H), 0.65-0.61 (m, 2 H), 0.37-0.33 (m, 2 H). NH no observado. LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 617 a 4.39 min.
	Intermedio 17	Intermedio 8	LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 636 a 2.98 min.

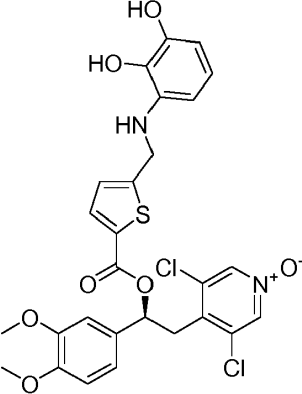
Estructura	Número de intermedio	Precursor	Datos analíticos
			
	Intermedio 18	Intermedio 8	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.12-8.04 (m, 3 H), 8.04-8.03 (m, 1 H), 7.66 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.17-7.15 (m, 1 H), 7.11-7.08 (m, 1 H), 7.03-6.99 (m, 3 H), 6.92-6.89 (m, 1 H), 6.60 (t, J = 75.2 Hz, 1 H), 6.18 (dd, J = 4.4, 9.6 Hz, 1 H), 4.56 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 4.30-4.28 (m, 1 H), 4.04-4.01 (m, 2 H), 3.62 (dd, J = 9.6, 14.0 Hz, 1 H), 3.28 (dd, J = 4.4, 14.0 Hz, 1 H), 1.26-1.19 (m, 1 H), 0.66-0.62 (m, 2 H), 0.37-0.33 (m, 2 H). LCMS (Método 2): $[\text{MH}^+]$ = 636 a 3.85 min.
	Intermedio 19	Intermedio 8	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.12 (s, 2 H), 7.65 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 7.17-7.15 (m, 1 H), 7.03-6.95 (m, 5 H), 6.71-6.69 (m, 2 H), 6.60 (t, J = 75.6 Hz, 1 H), 6.18 (dd, J = 4.4, 9.6 Hz, 1 H), 4.58-4.56 (m, 2 H), 4.49-4.47 (m, 1 H), 3.88-3.86 (m, 2 H), 3.62 (dd, J = 9.6, 14.0 Hz, 1 H), 3.25 (dd, J = 4.4, 14.0 Hz, 1 H), 1.27-1.24 (m, 1 H), 0.66-0.61 (m, 2 H), 0.37-0.33 (m, 2 H). LCMS (Método 2): $[\text{MH}^+]$ = 653 a 3.78 min.
	Intermedio 20	Intermedio 3	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.9 (s, 2 H), 7.53 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 6.93-6.81 (m, 1 H), 6.80 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.67 (d, J = 4.3 Hz, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 6.59 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.45 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.07 (dd, J = 9.7, 4.5 Hz, 1 H), 4.39 (s, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 3.50 (dd, J = 14.0, 9.6 Hz, 1 H), 3.15 (dd, J = 14.0, 4.6 Hz, 1 H). LCMS (Método 1): $[\text{MH}^+]$ = 589 a 4.09 min.
	Intermedio 21	Intermedio 3	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.1 (s, 2 H), 7.64 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.04-7.00 (m, 1 H), 6.97-6.95 (m, 2 H), 6.85 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.54 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 6.20 (dd, J = 9.8, 4.4 Hz, 1 H), 4.70-4.65

Estructura	Número de intermedio	Precursor	Datos analíticos
			(m, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 3.66 (dd, J = 14.2, 10.2 Hz, 1 H), 3.30 (dd, J = 14.3, 4.4 Hz, 1 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 566 a 2.90 min.
	Intermedio 22	Intermedio 9	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.13 (s, 2 H), 7.67 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.18-7.11 (m, 1 H), 7.05-6.95 (m, 5 H), 6.73-6.65 (m, 2 H), 6.54 (t, J = 75 Hz, 1 H), 6.18 (dd, J = 10.0, 4.3 Hz, 1 H), 4.60-4.49 (m, 4 H), 3.67-3.56 (m, 1 H), 3.27 (dd, J = 14.0, 4.4 Hz, 1 H), 1.36 (d, J = 6.1 Hz, 3 H), 1.31 (d, J = 6.0 Hz, 3 H). LCMS (Método 2): [MH ⁺]=641 a 4.38 min.
	Intermedio 23	Intermedio 8	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.16 (s, 2 H), 7.78 (d, J = 3.9 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 7.31 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.07-6.99 (m, 2 H), 6.62 (t, J = 75 Hz, 1 H), 6.24 (dd, J = 10.0, 4.3 Hz, 1 H), 4.72 (s, 2 H), 3.91 (d, J = 7.0 Hz, 2 H), 3.68 (dd, J = 14.2, 10.0 Hz, 1 H), 3.31 (dd, J = 14.3, 4.0 Hz, 1 H), 1.33-1.21 (m, 1 H), 0.68-0.71 (m, 2 H), 0.41-0.34 (m, 2 H), NH no observado. LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 642 a 3.92 min.
	Intermedio 24	Intermedio 3	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.12 (s, 2 H), 7.66 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.55 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1 H), 6.99-6.94 (m, 3 H), 6.85 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.75 (dd, J = 7.6, 4.9 Hz, 1 H), 6.70 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1 H), 6.20 (dd, J = 9.9, 4.5 Hz, 1 H), 4.76 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 4.54 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 3.66 (dd, J = 14.0, 9.9 Hz, 1 H), 3.30 (dd, J = 14.0, 4.5 Hz, 1 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 590 a 3.79 min.
	Intermedio 25	Intermedio 3	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.12 (s, 2 H), 7.66 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.01-6.97 (m, 2 H), 6.96 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.85 (t, J = 3.9 Hz, 3 H), 6.21 (dd, J = 9.9, 4.4 Hz, 1 H), 4.64-4.47 (m, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 14.0, 9.9 Hz, 1 H), 3.31 (dd, J = 14.0, 4.5 Hz, 1 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 584 a 3.88 min.

Estructura	Número de intermedio	Precursor	Datos analíticos
			
	Intermedio 26	Intermedio 3	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.12 (s, 2 H), 7.65 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.17-7.10 (m, 1 H), 6.99-6.94 (m, 2 H), 6.84 (dd, J = 8.3, 3.0 Hz, 2 H), 6.48-6.38 (m, 2 H), 6.34 (dt, J = 11.5, 2.4 Hz, 1 H), 6.19 (dd, J = 14.0, 4.0 Hz, 1 H), 5.68 (s, 1 H), 4.50 (s, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.65 (dd, J = 13.9, 10.1 Hz, 1 H), 3.29 (dd, J = 13.9, 4.6 Hz, 1 H). LCMS (Método 1): $[\text{MH}^+]$ = 577 a 3.81 min.
	Intermedio 27	Intermedio 3	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.11 (s, 2 H), 7.65 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.30 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 7.13-7.05 (m, 1 H), 6.99-6.94 (m, 3 H), 6.84 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.20 (dd, J = 9.9, 4.5 Hz, 1 H), 4.53 (s, 2 H), 4.24 (s, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 3.65 (dd, J = 14.0, 9.9 Hz, 1 H), 3.29 (dd, J = 14.0, 4.5 Hz, 1 H). LCMS (Método 2): $[\text{MH}^+]$ = 559 a 3.83 min.
	Intermedio 28	Intermedio 3	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.11 (s, 2 H), 7.66 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.30-7.21 (m, 1 H), 6.99-6.94 (m, 3 H), 6.89 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.84 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.73 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.56 (t, J = 56.6 Hz, 1 H), 6.21 (dd, J = 9.8, 4.5 Hz, 1 H), 4.56 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 4.34 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 3.65 (dd, J = 14.0, 9.9 Hz, 1 H), 3.30 (dd, J = 14.0, 4.5 Hz, 1 H). LCMS (Método 1): $[\text{MH}^+]$ = 609 a 4.09 min
	Intermedio 76	Intermedio 3	LCMS (Método 2): $[\text{MH}^+]$ = 593 a 3.01 min.

Estructura	Número de intermedio	Precursor	Datos analíticos
			
	Intermedio 77	Intermedio 3	LCMS (Método 2): [MH+] = 593 a 3.06 min.
	Intermedio 78	Intermedio 3	LCMS (Método 2): [MH+] = 589 a 3.54 min.
	Intermedio 79	Intermedio 3	LCMS (Método 2): [MH+] = 589 a 3.58 min.
	Intermedio 80	Intermedio 66	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.12 (s, 2 H), 7.52 (s, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 6.99-6.94 (m, 2 H), 6.85-6.80 (m, 3 H), 6.75-6.71 (m, 1 H), 6.66-6.61 (m, 1 H), 6.12 (dd, J = 5.2, 9.2 Hz, 1 H), 4.89-4.79 (m, 2 H), 4.23 (s, 2 H), 4.14-4.11 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 3.54 (dd, J = 9.2, 14.0 Hz, 1 H), 3.25 (dd, J = 5.2, 14.0 Hz, 1 H). LCMS (Método 1): [MH+] = 575 a 3.71 min.

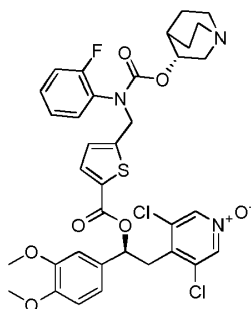
Estructura	Número de intermedio	Precursor	Datos analíticos
			
	Intermedio 81	Intermedio 3	LCMS (Método X): [MH+] = 591
	Intermedio 82	Intermedio 3	LCMS (Método X): [MH+] = 605
	Intermedio 83	Intermedio 3	LCMS (Método X): [MH+] = 659
	Intermedio	Intermedio	LCMS (Método X): [MH+] = 591

Estructura	Número de intermedio	Precursor	Datos analíticos
	84	3	

Ejemplo 1

Sal de formiato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[(2-fluoro-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonyl-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato (E1)

5



10

Un tubo de microondas se cargó con [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[(2-fluoro-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonyl-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato (50 mg, 0.09 mmol), clorhidrato de (R)-quinuclidin-3-il-carbonoclorhidrato (81 mg, 0.36 mmol) y acetonitrilo anhidro (0.8 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 3 minutos bajo irradiación de microondas. La reacción se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en DMSO (1,5 ml) y se purificó por HPLC preparativa para producir sal de formiato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[(2-fluoro-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonyl-anilino)metil]-tiofen-2-carboxilato en forma de un sólido blanco (26 mg, 41%).

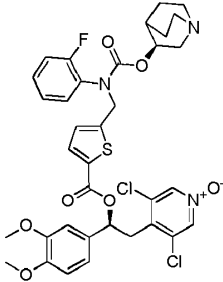
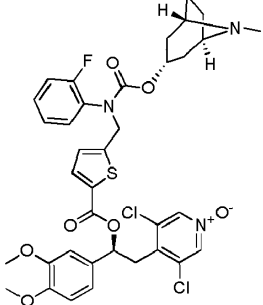
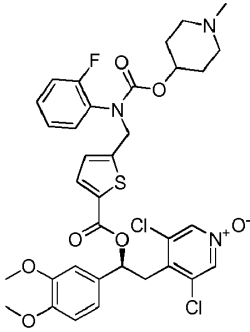
15

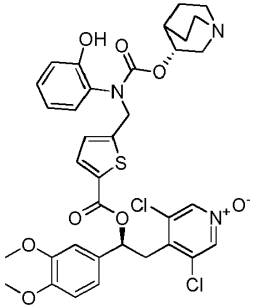
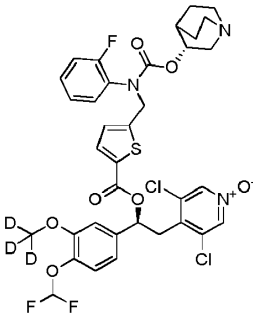
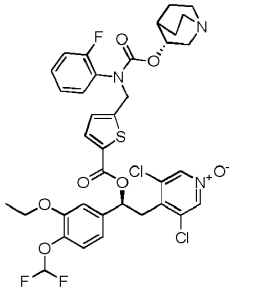
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.4 (s, 1 H), 8.15 (s, 2 H), 7.59 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.32-7.28 (m, 1 H), 7.15-7.11 (m, 3 H), 6.99-6.96 (m, 2 H), 6.86-6.84 (m, 2 H), 6.20 (dd, J = 4.8, 10.0 Hz, 1 H), 4.95-4.93 (m, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.66 (dd, J = 10.0, 14.0 Hz, 1 H), 3.38-3.28 (m, 2 H), 2.97-2.91 (m, 3 H), 2.83-2.61 (m, 2 H), 2.18-2.16 (m, 1 H), 1.84-1.79 (m, 1 H), 1.78-1.70 (m, 1 H), 1.50-1.37 (m, 2 H). LCMS (Método 2): [MH⁺] = 730 a 3.21 min.

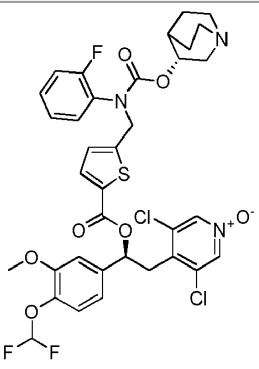
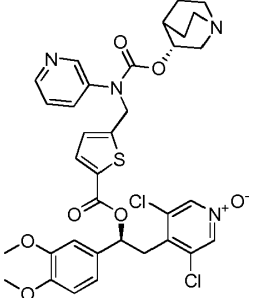
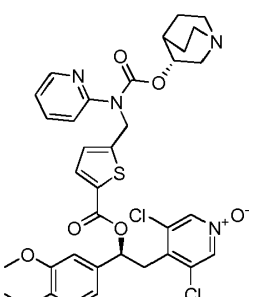
20

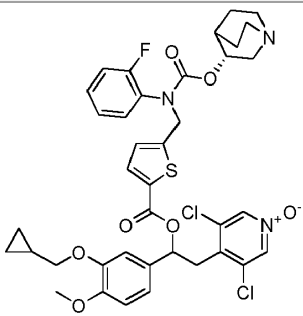
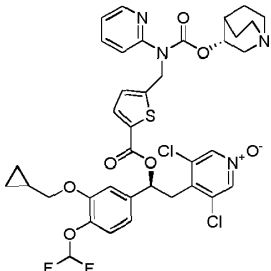
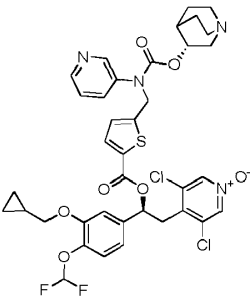
Los compuestos que se mencionan a continuación se prepararon partiendo de los materiales de partida apropiados de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos anteriormente para obtener el Ejemplo 1. Los diastereoisómeros individuales se obtuvieron por purificación de SFC quiral.

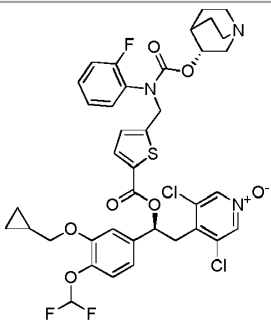
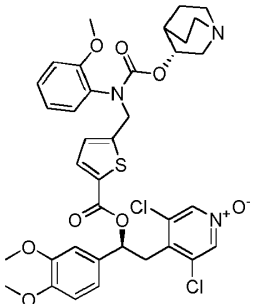
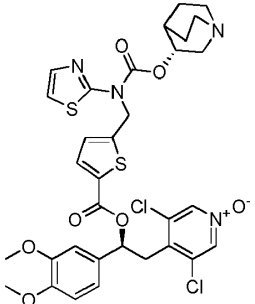
Estructura	Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
	Ejemplo	Intermedio	¹ H RMN (400 MHz, acetona) δ ppm

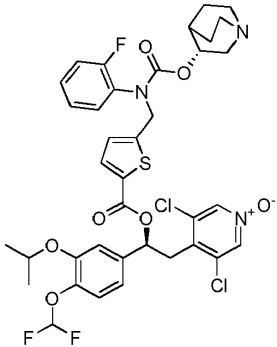
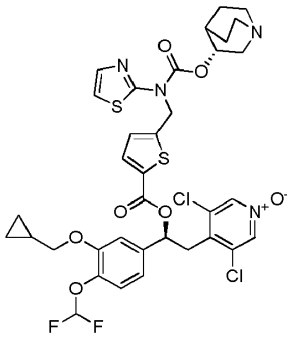
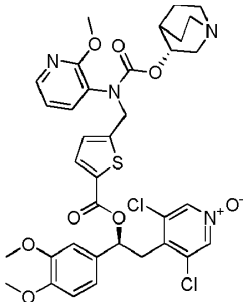
Estructura	Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
	2	10	8.25 (s, 2 H), 8.12 (s, 1 H), 7.56 - 7.77 (m, 1 H), 7.29 - 7.41 (m, 2 H), 7.15 - 7.26 (m, 2 H), 7.11 (d, J=1.76 Hz, 1 H), 7.02 - 7.08 (m, 1 H), 6.97 (m, 2 H), 6.15 - 6.37 (m, 1 H), 4.94 - 5.19 (m, 2 H), 4.73 - 4.92 (m, 1 H), 3.81 y 3.80 (m, 7 H), 3.17 - 3.47 (m, 2 H), 2.53 - 2.91 (m, 5 H), 1.52 - 1.83 (m, 3 H), 1.18 - 1.46 (m, 2 H). [MH ⁺] = 730
Formiato de sal de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[(2-fluoro-N-[(3S)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato			
	Ejemplo 3	Intermedio 10	¹ H RMN (400 MHz, acetona) δ ppm 8.24 (s, 2 H), 8.13 (s, 1 H), 7.56-7.71 (m, 1 H), 7.19 - 7.44 (m, 4 H), 7.09 - 7.13 (m, 1 H), 6.90 - 7.08 (m, 3 H), 6.18 - 6.33 (m, 1 H), 4.84 - 5.16 (m, 3 H), 3.81 y 3.63 (m, 7 H), 3.32 - 3.42 (m, 1 H), 3.08 - 3.29 (m, 2 H), 2.37 - 2.50 (m, 2 H), 2.30 - 2.38 (m, 3 H), 1.57 - 1.83 (m, 4 H), 1.24 - 1.40 (m, 2 H). [MH ⁺] = 744
Formiato de sal de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[(2-fluoro-N-[(1R,5S)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]oxycarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato			
	Ejemplo 4	Intermedio 10	¹ H RMN (400 MHz, acetona) δ ppm 8.32 (s, 2 H), 8.12 (s, 1 H), 7.58 - 7.68 (m, 1 H), 7.25 - 7.41 (m, 2 H), 7.13 - 7.23 (m, 2 H), 7.09 - 7.13 (m, 1 H), 7.01 - 7.08 (m, 1 H), 6.90 - 6.99 (m, 1 H), 6.79 - 6.88 (m, 1 H), 6.17 - 6.32 (m, 1 H), 5.09 (s, 2 H), 4.57 - 4.81 (m, 1 H), 3.81 (m, 7 H), 3.25 - 3.44 (m, 1 H), 2.08 - 2.37 (m, 7 H), 1.37 - 1.92 (m, 4 H) [MH ⁺]=718
Formiato de sal de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[(2-fluoro-N-[(1-metil-4-piperidil)oxycarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato			
	Ejemplo	2 steps	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm

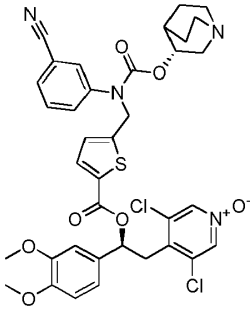
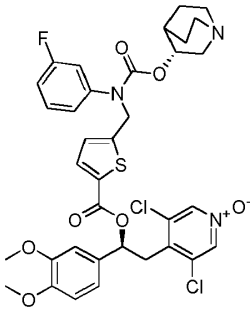
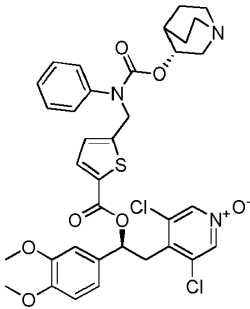
Estructura	Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
 <p>[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[(2-hidroxi-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato</p>	5	from Intermedio 3	9.77 (s, 1 H), 8.54 (s, 2 H), 7.52 - 7.69 (m, 1 H), 7.04 - 7.17 (m, 1 H), 6.83 - 7.02 (m, 6 H), 6.62 - 6.79 (m, 1 H), 5.99 - 6.26 (m, 1 H), 4.33 - 5.18 (m, 3 H), 3.70 y 3.86 (2 s, 6 H), 3.45 - 3.63 (m, 1 H), 2.85 - 3.16 (m, 1 H), 2.53 - 2.73 (m, 3 H), 2.26 - 2.47 (m, 3 H), 1.89 - 2.03 (m, 1 H), 0.94 - 1.84 (m, 4H). [MH ⁺] = 728, 364
 <p>[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-[4-(difluorometoxi)-3-(trideuteriometoxi)fenil]etil] 5 -[(2-fluoro-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 6	Intermedio 11	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.5 (s, 2 H), 7.66 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 7.38-7.33 (m, 2 H), 7.28-7.18 (m, 4 H), 7.05-6.98 (m, 3 H), 6.15 (dd, J = 4.0, 9.4 Hz, 1 H), 5.05-4.95 (m, 2 H), 4.68-4.66 (m, 1 H), 3.60-3.54 (m, 1 H), 3.32 (dd, J = 4.0, 14.2 Hz, 1 H), 3.17-3.14 (m, 1 H), 2.81-2.59 (m, 4 H), 2.49-2.40 (m, 1 H), 1.89-1.87 (m, 1 H), 1.75-1.66 (m, 2 H), 1.29-1.06 (m, 2 H). LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 769 a 3.41 min.
 <p>Formiato de sal de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-[4-(difluorometoxi)-3-etoxifenil]etil]5-[(2-fluoro-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 7	Intermedio 12	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.5 (s, 2 H), 8.20 (s, 1 H), 7.66 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.38-7.33 (m, 2 H), 7.27-7.18 (m, 4 H), 7.05-6.98 (m, 3 H), 6.13 (dd, J = 4.0, 9.2 Hz, 1 H), 5.04-4.97 (m, 2 H), 4.72-4.68 (m, 1 H), 4.15-4.06 (m, 2 H), 3.59-3.52 (m, 1 H), 3.32 (dd, J = 4.0, 14.2 Hz, 1 H), 3.15-3.12 (m, 1 H), 2.76-2.63 (m, 4 H), 2.49-2.42 (m, 1 H), 1.89-1.73 (m, 1 H), 1.65-1.42 (m, 2 H), 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.24-1.09 (m, 2 H). LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 780 a 3.56 min.
	Ejemplo	Intermedio	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.5 (s,

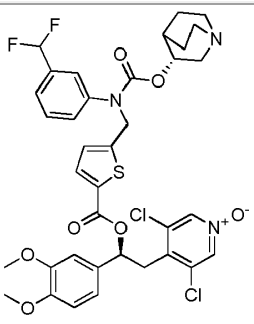
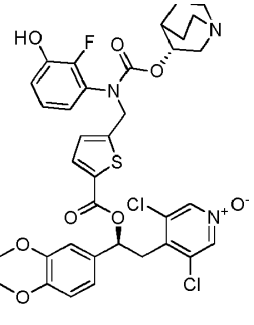
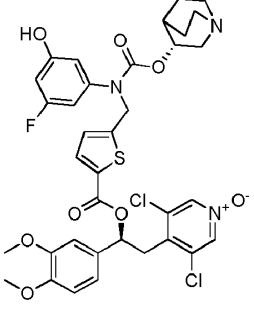
Estructura	Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
	8	13	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.20 (s, 1 H), 7.66 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.39-7.30 (m, 2 H), 7.28-7.20 (m, 4 H), 7.07-6.88 (m, 3 H), 6.15 (dd, J = 4.0, 9.2 Hz, 1 H), 5.05-4.96 (m, 2 H), 4.71-4.67 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.60-3.54 (m, 1 H), 3.35-3.30 (m, 1 H), 3.16-3.13 (m, 1 H), 2.81-2.61 (m, 4 H), 2.50-2.35 (m, 1 H), 1.98-1.86 (m, 1 H), 1.67-1.40 (m, 2 H), 1.24-1.15 (m, 2 H). LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 766 a 3.41 min.
Formiato de sal de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-[4-(difluorometoxi)-3-metoxifenil]etil]5-[(2-fluoro-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato			
	Ejemplo 9	Intermedio 14	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.5 (s, 2 H), 8.50 (brs, 1 H), 8.44 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 7.72-7.70 (m, 1 H), 7.66-7.65 (m, 1 H), 7.44-7.41 (m, 1 H), 7.04-6.97 (m, 4 H), 6.12 (dd, J = 4.0, 9.6 Hz, 1 H), 5.11 (brs, 2 H), 4.707-4.688 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 3.60-3.54 (dd, J = 9.6, 14.0 Hz, 1 H), 3.31-3.26 (m, 1 H), 3.13-3.07 (m, 1 H), 2.67-2.54 (m, 6 H), 1.81-1.79 (m, 1 H), 1.58-1.56 (m, 1 H), 1.55-1.50 (m, 1 H), 1.24-1.22 (m, 1 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 713 a 2.52 min.
[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[3-piridil-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-amino]metil]tiofen-2-carboxilato			
	Ejemplo 10	Intermedio 15	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.5 (s, 2 H), 8.45-8.44 (m, 1 H), 7.86-7.82 (m, 1 H), 7.75-7.73 (m, 1 H), 7.66 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 7.23-7.20 (m, 1 H), 7.10 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 6.99-6.96 (m, 3 H), 6.11 (dd, J = 4.1, 9.7 Hz, 1 H), 5.37-5.28 (m, 2 H), 4.78-4.76 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 3.56 (dd, J = 9.7, 14.2 Hz, 1 H), 3.33-3.28 (m, 1 H), 3.18-3.13 (m, 1 H), 2.80-2.63 (m, 5 H), 1.96-1.95 (m, 1 H), 1.67-1.61 (m, 1 H), 1.59-1.51 (m, 2 H), 1.30-1.29 (m, 1 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 713 a 2.66 min.
Formiato de sal de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[2-piridil-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-amino]metil]tiofen-2-carboxilato			
	Ejemplo	Intermedio	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ CN): δ 8.3 (s,

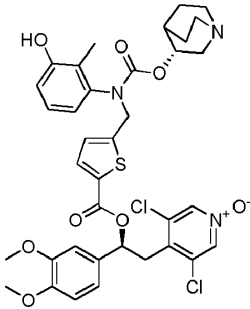
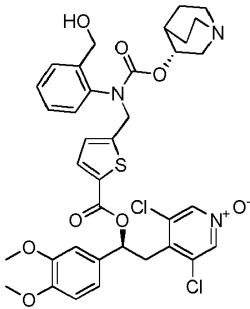
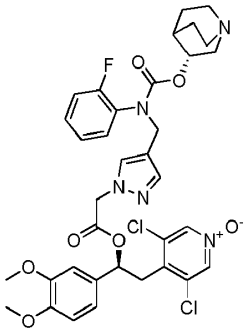
Estructura	Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
	11	16	¹ H), 8.20 [°] † (s, 2 H), 8.18 [°] †(s, 2 H), 7.65-7.59 (m, 1 H), 7.42-7.14 (m, 4 H), 7.08-6.93 (m, 4 H), 6.15-6.11 (m, 1 H), 5.01-4.93 (m, 3 H), 3.82-3.81 (m, 5 H) 3.66-3.60 (m, 1 H), 3.44-2.71 (m, 6 H), 2.11-2.01 (m, 1 H), 1.97-1.66 (m, 4 H), 1.58-1.33 (m, 1 H), 1.23-1.19 (m, 1 H), 0.61-0.57 (m, 2 H), 0.34-0.20 (m, 2 H). † y * se refieren a diferentes isómeros (asignados arbitrariamente). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 770 a 2.91 min
Formiato de sal de [1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-metoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil] 5-[(2-fluoro-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato			
	Ejemplo 12	Intermedio 17	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.46 (d, J = 4.7 Hz, 1 H), 8.19 (s, 2 H), 7.74 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 3.9 Hz, 2 H), 7.20-7.14 (m, 2 H), 7.05-6.95 (m, 3 H), 6.61 (t, J = 75.3 Hz, 1 H), 6.15 (dd, J = 9.9, 4.2 Hz, 1 H), 5.37-5.26 (m, 2 H), 5.17-5.11 (m, 1 H), 3.88 (d, J = 6.9 Hz, 2 H), 3.70-3.59 (m, 2 H), 3.34-3.08 (m, 5 H), 2.49-2.43 (m, 1 H), 2.10-1.98 (m, 1 H), 1.97-1.83 (m, 2 H), 1.80-1.67 (m, 1 H), 1.63-1.54 (m, 1 H), 1.31-1.21 (m, 1 H), 0.68-0.61 (m, 2 H), 0.39-0.33 (m, 2 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 789 a 2.98 min.
Sal de [(1S)-1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil] 5-[[2-piridil-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-amino]metil]tiofen-2-carboxilato trifluoroacetato			
	Ejemplo 13	Intermedio 18	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.60 (m, 2 H), 8.28 (s, 2 H), 7.79 (brs, 1 H), 7.67-7.57 (m, 2 H), 7.19 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.08-7.00 (m, 2 H), 6.94-6.90 (m, 1 H), 6.63 (t, J = 75.3 Hz, 1 H), 6.18 (dd, J = 10.1, 4.2 Hz, 1 H), 5.15 (m, 2 H), 5.04 (m, 2 H), 3.90 (d, J = 6.9 Hz, 2 H), 3.74-3.62 (m, 2 H), 3.42-3.20 (m, 5 H), 2.43 (s, 1 H), 2.11-1.88 (m, 2 H), 1.73 (s, 2 H), 1.28 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 0.69-0.63 (m, 2 H), 0.39-0.34 (m, 2 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 789 a 2.88 min.
Sal de [(1S)-1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil] 5-[[3-piridil-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-amino]metil]tiofen-2-carboxilato bistrifluoroacetato			
	Ejemplo	Intermedio	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.43 (s,

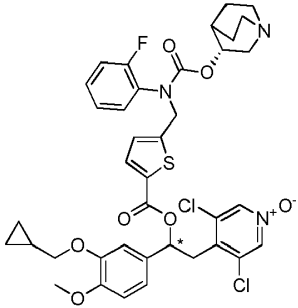
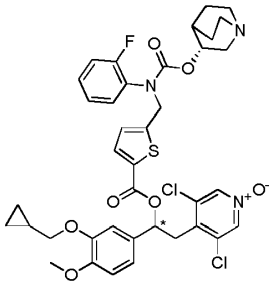
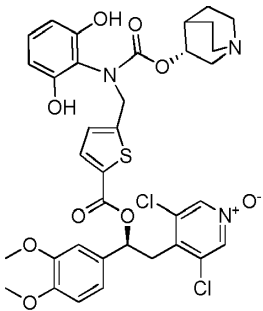
Estructura	Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
	14	19	¹ H), 8.16 (s, 2 H), 7.60 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.34-7.27 (m, 1 H), 7.21-7.09 (m, 4 H), 7.06-7.00 (m, 2 H), 6.87 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 6.62 (t, J = 75.3 Hz, 1 H), 6.18 (dd, J = 10.0, 4.2 Hz, 1 H), 4.94 (m, 3 H), 3.89 (d, J = 6.9 Hz, 2 H), 3.64 (dd, J = 14.1, 10.1 Hz, 1 H), 3.36-3.23 (m, 3 H), 2.87 (m, 3 H), 2.76 (m, 1 H), 2.09 (s, 1 H), 1.82-1.55 (m, 2 H), 1.32-1.24 (m, 3 H), 0.68-0.62 (m, 2 H), 0.40-0.35 (m, 2 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 806 a 3.02 min.
Formiato de sal de [(1S)-1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil] 5-[(2-fluoro-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato			
	Ejemplo 15	Intermedio 20	¹ H RMN (400 MHz, DMSO a 105°C): δ 8.35 (s, 2 H), 7.60 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.29-7.24 (m, 1 H), 7.08-7.03 (m, 2 H), 7.02-6.95 (m, 3 H), 6.98-6.84 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 9.2, 4.7 Hz, 1 H), 4.86 (s, 2 H), 4.66-4.61 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 3.59 (dd, J = 14.3, 9.3 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 14.9, 5.2 Hz, 1 H), 3.06 (dd, J = 15.3, 8.4 Hz, 1 H), 2.64-2.49 (m, 3 H), 2.54-2.41 (m, 2 H), 1.82 (s, 1 H), 1.60-1.52 (m, 1 H), 1.50-1.42 (m, 1 H), 1.38-1.25 (m, 1 H), 1.22-1.11 (m, 1 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 741 a 2.77 min.
[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[(2-metoxi-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato			
	Ejemplo 16	Intermedio 21	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.13 (s, 2 H), 7.61 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.49 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 7.01 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 6.98-6.93 (m, 2 H), 6.84 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.18 (dd, J = 9.8, 4.5 Hz, 1 H), 5.52 (s, 2 H), 4.97 (s, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 3.64 (dd, J = 14.0, 9.8 Hz, 1 H), 3.33 (dd, J = 14.9, 8.6 Hz, 1 H), 3.29 (dd, J = 14.0, 4.3 Hz, 1 H), 2.92-2.73 (m, 5 H), 2.19-2.14 (m, 1 H), 1.80-1.69 (m, 1 H), 1.66-1.53 (m, 1 H), 1.52-1.40 (m, 1 H), 1.31-1.23 (m, 1 H). LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 719 a 3.58 min.
[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-tiazol-2-il-amino]metil]tiofen-2-carboxilato			
	Ejemplo	Intermedio	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.22 (s,

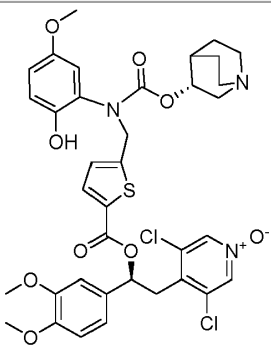
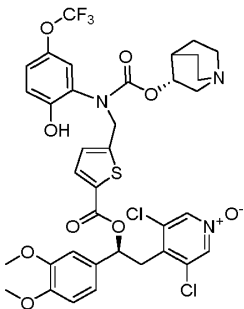
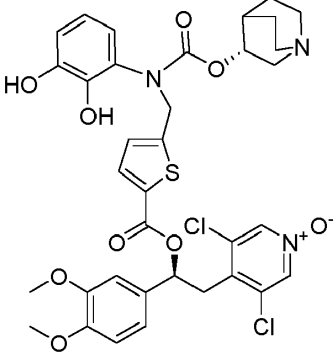
Estructura	Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
	17	22	<p>¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 2 H), 7.60 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.38-7.30 (m, 1 H), 7.19-7.10 (m, 4 H), 7.05-6.98 (m, 2 H), 6.88 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 6.56 (t, J = 75.3 Hz, 1 H), 6.19 (dd, J = 9.9, 4.4 Hz, 1 H), 5.14-5.06 (m, 1 H), 4.97-4.89 (m, 2 H), 4.57 (h, J = 5.96 Hz, 1 H), 3.66 (dd, J = 14.1, 10.0 Hz, 1 H), 3.62-3.54 (m, 1 H), 3.32 (dd, J = 14.5, 4.6 Hz, 1 H), 3.28-3.14 (m, 3 H), 3.10 (d, J = 15.2 Hz, 1 H), 2.96-2.89 (m, 1 H), 2.39-2.31 (m, 1 H), 2.02-1.93 (m, 1 H), 1.91-1.81 (m, 1 H), 1.71-1.58 (m, 2 H), 1.36 (dd, J = 11.4, 6.0 Hz, 6 H). LCMS (Método 2): [MH⁺] = 794 a 3.72 min</p>
	Ejemplo 18	Intermedio 23	<p>¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.14 (s, 2 H), 7.62 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.13-7.06 (m, 1 H), 7.04 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.02-6.97 (m, 2 H), 6.61 (t, J = 75.3 Hz, 1 H), 6.14 (dd, J = 10.1, 4.1 Hz, 1 H), 5.52 (s, 2 H), 5.09-4.98 (m, 1H), 3.87 (d, J = 6.9 Hz, 2 H), 3.62 (dd, J = 14.1, 10.1 Hz, 1 H), 3.40 (dd, J = 8.6, 8.1 Hz, 1 H), 3.26 (dd, J = 14.1, 4.2 Hz, 1 H), 3.04-2.84 (m, 5 H), 2.40-2.03 (m, 1 H), 1.89-1.77 (m, 2 H), 1.73-1.61 (m, 1 H), 1.60-1.49 (m, 1 H), 1.33-1.20 (m, 1 H), 0.68-0.61 (m, 2 H), 0.38-0.33 (m, 2 H). LCMS (Método 1): [MH⁺] = 794 a 3.05 min.</p>
	Ejemplo 19	Intermedio 24	<p>¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.45 (s, 1 H), 8.15 (s, 2 H), 8.12 (dd, J = 5.0, 1.8 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.28-7.21 (m, 1 H), 7.00-6.94 (m, 2 H), 6.89-6.81 (m, 3 H), 6.21 (dd, J = 9.7, 4.5 Hz, 1 H), 4.94-4.82 (m, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.66 (dd, J = 14.1, 9.8 Hz, 1 H), 3.31 (dd, J = 14.0, 4.9 Hz, 1 H), 3.31-3.25 (m, 1 H), 2.86 (t, J = 8.3 Hz, 3 H), 2.73 (d, J = 14.8 Hz, 1 H), 2.68-2.57 (m, 1 H), 2.09-2.01 (m, 1 H), 1.80-1.69 (m, 1 H), 1.68-1.57 (m, 1 H), 1.41-1.29 (m, 2 H). LCMS (Método 1): [MH⁺] = 743 a 2.68 min. HPLC (Método 1): [MH⁺] = 743 a 2.68 min.</p>
<p>Formiato de sal de [(1S)-2-(3,5-dichloro-1-oxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[(2-metoxi-3-pyridil)-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo	Intermedio	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.16 (s,

Estructura	Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
 <p>[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[(3-cyano-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato</p>	20	25	<p>¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.62 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.53-7.50 (m, 1 H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.44-7.38 (m, 1 H), 7.01-6.95 (m, 2 H), 6.86 (dd, J = 6.0, 2.2 Hz, 2 H), 6.22 (dd, J = 9.8, 4.5 Hz, 1 H), 5.00 (s, 2 H), 4.86-4.80 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 14.0, 9.9 Hz, 1 H), 3.31 (dd, J = 14.0, 4.5 Hz, 1 H), 3.25 (dd, J = 14.9, 8.3 Hz, 1 H), 2.81-2.68 (m, 3 H), 2.70-2.60 (m, 2 H), 2.03-1.97 (m, 1 H), 1.72-1.65 (m, 2 H), 1.46-1.37 (m, 1 H), 1.36-1.26 (m, 1 H) LCMS (Método 1): [MH⁺]=737 a 2.69min</p>
 <p>[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[(3-fluoro-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 21	Intermedio 26	<p>¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.15 (s, 2 H), 7.61 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.34 (td, J = 8.2, 6.2 Hz, 1 H), 7.05-6.94 (m, 3 H), 6.95-6.88 (m, 1 H), 6.91-6.80 (m, 3 H), 6.21 (dd, J = 9.8, 4.5 Hz, 1 H), 5.04-4.97 (m, 1 H), 4.98-4.91 (m, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.68 (dd, J = 14.0, 9.8 Hz, 1 H), 3.45-3.38 (m, 1 H), 3.32 (dd, J = 14.0, 4.6 Hz, 1 H), 3.08-2.88 (m, 3 H), 2.90-2.76 (m, 2 H), 2.29-2.21 (m, 1 H), 1.91-1.86 (m, 1 H), 1.82-1.69 (m, 1 H), 1.68-1.46 (m, 2 H). LCMS (Método 2): [MH⁺] = 730 a 3.16 min.</p>
 <p>Formiato de sal de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[(N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 22	Intermedio 27	<p>¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.42 (s, 1 H), 8.15 (s, 2 H), 7.60 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.39-7.32 (m, 2 H), 7.29 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.17-7.06 (m, 2 H), 7.00-6.95 (m, 2 H), 6.85 (dd, J = 5.9, 2.2 Hz, 2 H), 6.21 (dd, J = 9.8, 4.5 Hz, 1 H), 5.02-4.93 (m, 2 H), 4.94-4.87 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 14.0, 9.8 Hz, 1 H), 3.37-3.27 (m, 1 H), 3.31 (dd, J = 13.9, 4.9 Hz, 1 H), 2.92-2.84 (m, 3 H), 2.79 (d, J = 15.5 Hz, 1 H), 2.74-2.62 (m, 1 H), 2.17-2.07 (m, 1 H), 1.82-1.72 (m, 1 H), 1.71-1.58 (m, 1 H), 1.56-1.31 (m, 2 H). LCMS (Método 1): [MH⁺] = 712 a 2.73 min.</p>
	Ejemplo	Intermedio	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.41 (s,

Estructura	Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
 <p>Formiato de sal de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[3-(difluorometil)-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-anilino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	23	28	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 9.5 (s, 1 H), 8.15 (s, 2 H), 7.61 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.48-7.39 (m, 2 H), 7.33 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.01-6.95 (m, 2 H), 6.88-6.81 (m, 2 H), 6.64 (t, J = 56.3 Hz, 1 H), 6.21 (dd, J = 9.8, 4.5 Hz, 1 H), 5.02-4.90 (m, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 14.5, 9.7 Hz, 1 H), 3.39-3.26 (m, 2 H), 2.99-2.71 (m, 5 H), 2.14 (s, 1 H), 1.82-1.76 (m, 1 H), 1.72-1.60 (m, 1 H), 1.63-1.34 (m, 2 H). LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 762 a 3.05 min
 <p>[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[2-(fluoro-3-hidroxi-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 59	Intermedio 76	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 9.5 (s, 1 H), 8.40 (s, 2 H), 7.64 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 6.99 (d, J = 4.0 Hz, 3 H), 6.97-6.88 (m, 2 H), 6.73-6.67 (m, 1 H), 6.19 (dd, J = 4.6, 9.3 Hz, 1 H), 4.97 (d, J = 2.5 Hz, 2 H), 4.74-4.70 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.60 (dd, J = 9.3, 14.2 Hz, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.7, 14.2 Hz, 1 H), 3.15 (ddd, J = 2.2, 8.1, 14.6 Hz, 1 H), 2.75-2.58 (m, 4 H), 1.92-1.88 (m, 1 H), 1.66-1.46 (m, 3 H), 1.29-1.22 (m, 2 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 746 a 2.64 min.
 <p>[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[3-(fluoro-5-hidroxi-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 60	Intermedio 77	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 10.13-10.04 (m, 1 H), 8.55 (s, 2 H), 7.68 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.05-6.99 (m, 2 H), 6.98 (s, 2 H), 6.62 (d, J = 10.9 Hz, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 6.48-6.44 (m, 1 H), 6.13 (dd, J = 4.0, 9.6 Hz, 1 H), 5.03 (s, 2 H), 4.72-4.66 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 3.64-3.53 (m, 1 H), 3.33-3.23 (m, 1 H), 3.15-3.08 (m, 1 H), 2.67-2.56 (m, 5 H), 1.91-1.90 (m, 1 H), 1.62-1.42 (m, 3 H), 1.26-1.21 (m, 1 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 746 a 2.69 min.
	Ejemplo	Intermedio	¹ H RMN (400 MHz, 110°C, DMSO): δ

Estructura	Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
 <p>[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[(3-hidroxi-2-metil-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato</p>	61	78	8.94 (br s, 1 H), 8.35 (s, 2 H), 7.63 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.05-6.94 (m, 5 H), 6.79 (dd, J = 0.9, 8.1 Hz, 1 H), 6.53 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.22 (dd, J = 4.7, 9.3 Hz, 1 H), 5.14-4.73 (m, 2 H), 4.72-4.68 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.61 (dd, J = 9.7, 14.7 Hz, 1 H), 3.37 (dd, J = 5.0, 14.1 Hz, 1 H), 3.12 (ddd, J = 2.0, 8.1, 14.5 Hz, 1 H), 2.70-2.61 (m, 4 H), 2.57-2.54 (m, 1 H), 1.91 (s, 3 H), 1.89-1.85 (m, 1 H), 1.65-1.56 (m, 1 H), 1.55-1.46 (m, 1 H), 1.44-1.34 (m, 1 H), 1.27-1.18 (m, 1 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 742 a 2.64 min.
 <p>[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[2-(hidroximetil)-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-anilino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 62	Intermedio 79	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.58 (s, 2 H), 7.63 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.49 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.37-7.30 (m, 1 H), 7.30-7.20 (m, 1 H), 7.01-6.86 (m, 5 H), 6.20-6.10 (m, 1 H), 5.30- 5.15 (m, 1H), 5.15-5.00 (m, 1 H), 4.78-4.55 (m, 2 H); 4.36-4.21 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.75 (s, 3H), 3.64-3.56 (m, 1 H), 3.35-3.25(m, 1H), 3.20-3.00 (m, 1 H), 3.20-3.00 (m,1 H), 2.80-2.55 (m, 3 H), 2.42-2.25 (m, 2 H), 1.85-1.35 (m, 4 H), 1.15-0.9 (m, H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 742 a 2.63 min.
 <p>Formiato de sal de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 2-[4-[(2-fluoro-N-[(3 R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-anilino)metil]pirazol-1-il]acetato</p>	Ejemplo 63	Intermedio 80	¹ H RMN (400 MHz, CDC13): δ 8.39 (s, 1 H), 8.16 (s, 2 H), 7.37-7.25 (m, 3 H), 7.15-7.05 (m, 3 H), 6.88-6.79 (m, 3 H), 6.09 (dd, J = 9.1, 5.1 Hz, 1 H), 4.97 (s, 1 H), 4.84-4.83 (m, 2 H), 4.74-4.72 (m, 1 H), 4.58-4.54 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 3.54 (dd, J = 14.0, 9.1 Hz, 1 H), 3.44-3.41 (m, 1 H), 3.27 (dd, J = 14.0, 5.1 Hz, 1 H), 3.29-2.65 (m, 5 H), 2.23-2.22 (m, 1 H), 1.89-1.87 (m, 1 H), 1.78-1.76 (m, 1 H), 1.56-1.50 (m, 2 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 728 a 2.57 min.
	Ejemplo	Ejemplo 11	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.3 (s,

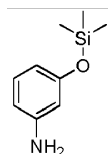
Estructura	Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
 <p>Diastereoisómero 1 de [1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-metoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil] 5-[(2-fluoro-N-[(3R)-quinucridin-3-il]oxycarbonyl-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato</p>	64		<p>2 H), 7.40 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 7.15-7.09 (m, 2 H), 7.07-6.95 (m, 2 H), 6.74 (s, 4 H), 5.87 (dd, J = 4.2, 9.7 Hz, 1 H), 4.85-4.63 (m, 2 H), 4.50-4.36 (m, 1 H), 3.59-3.54 (m, 2 H), 3.53 (s, 3 H), 3.33 (dd, J = 9.9, 14.1 Hz, 1 H), 3.08-2.97 (m, 1 H), 2.90-2.84 (m, 1 H), 2.40-2.30 (m, 3 H), 2.23-2.13 (m, 1 H), 1.61-1.47 (m, 1 H), 1.36-1.15 (m, 2 H), 1.03-0.84 (m, 4 H), 0.35-0.29 (m, 2 H), 0.10-0.05 (m, 2 H). LCMS (Método 1): [MH⁺] = 770 a 2.9 min. Análisis quiral (Método 22) a 22.97 min</p>
 <p>Diastereoisómero 2 de [1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-metoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil] 5-[(2-fluoro-N-[(3R)-quinucridin-3-il]oxycarbonyl-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 65	Ejemplo 11	<p>¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.55 (s, 2 H), 7.64 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.40-7.32 (m, 2 H), 7.31-7.20 (m, 2 H), 7.00-6.96 (m, 4 H), 6.10 (dd, J = 4.0, 9.6 Hz, 1 H), 5.04-4.95 (m, 2 H), 4.69-4.66 (m, 1 H), 3.83-3.78 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.61-3.53 (m, 1 H), 3.30-3.24 (m, 1 H), 3.11-3.11 (m, 1 H), 2.73-2.53 (m, 3 H), 2.47-2.38 (m, 1 H), 1.82-1.78 (m, 1 H), 1.45 (s, 2 H), 1.25-1.02 (m, 4 H), 0.59-0.53 (m, 2 H), 0.33-0.31 (m, 2 H). LCMS (Método 1): [MH⁺] = 770 a 2.9 min. Análisis quiral (Método 22) a 20.19 min.</p>
 <p>Formiato de sal de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[(2,6-dihidroxifenil)-N-[(3R)-quinucridin-3-il]oxycarbonyl-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 66	Intermedio 81	<p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.22 - 9.58 (bs, 1 H), 8.51 (s, 2 H), 8.27 (s, 2 H), 7.56 (d, J=3.53 Hz, 1 H), 6.74 - 7.03 (m, 5 H), 6.24 (m, 2 H), 6.07 (dd, J=9.48, 4.19 Hz, 1 H), 4.55 - 4.93 (m, 2 H), 4.39 - 4.54 (m, 1 H), 3.63 y 3.82 (2 s, 3 H each, 6 H), 3.51 (m, 1 H), 2.97 (m, 4 H), 2.55 - 2.73 (m, 3 H), 1.69 (m, 1 H), 1.46 (m, 3 H), 0.90 - 1.08 (m, 1 H). LCMS (Método A): [MH⁺] = 744 a 2.64 min.</p>
	Ejemplo	Intermedio	¹ H RMN (400 MHz, acetona) δ ppm

Estructura	Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
 <p>[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[(2-hidroxi-5-metoxifenil)-N-[(3R)-quinucfidin-3-il]oxycarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato</p>	67	82	8.29 (s, 2 H), 7.52 - 7.73 (m, 1 H), 7.11 - 7.16 (m, 1 H), 7.03 - 7.10 (m, 1 H), 6.98 (s, 2 H), 6.81- 6.90 (m, 1 H), 6.67 - 6.79 (m, 1 H), 6.53 - 6.64 (m, 1 H), 6.24 - 6.32 (m, 1 H), 4.86 - 5.23 (m, 1 H), 4.49 - 4.79 (m, 1 H), 3.83 (d, J=10.14 Hz, 6 H), 3.65 (s, 4 H), 3.29 - 3.46 (m, 1 H), 3.02 - 3.18 (m, 1 H), 2.80 (br. s., 15 H), 1.27 - 1.93 (m, 4 H), 1.04 - 1.26 (m, 1 H) LCMS (Método A): [MH ⁺] = 758 a 2.97 min.
 <p>Formiato de sal de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil) etil]5-[(2-hidroxi-5-(trifluorometoxi)fenil)-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 68	Intermedio 83	¹ H RMN (400 MHz, acetona) d ppm 8.27 (s, 2 H), 7.58 - 7.66 (m, 1 H), 6.88 - 7.17 (m, 7 H), 6.19 - 6.32 (m, 1 H), 4.88 - 5.15 (m, 1 H), 4.67 - 4.82 (m, 2 H), 4.58 - 4.65 (m, 1 H), 3.812 y 3.79 (2 s, 6 H, 3 H each), 3.61 - 3.74 (m, 1 H), 3.32 - 3.47 (m, 1 H), 3.01 - 3.27 (m, 4 H), 2.53 - 2.84 (m, 2 H), 1.95 - 2.00 (m, 1 H), 1.47 - 1.91 (m, 5 H) LCMS (Método A): [MH ⁺] = 812 a 3.47 min.
 <p>Formiato de sal de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil) etil]5-[(2,3-dihidroxiifenil)-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 69	Intermedio 84	¹ H RMN (400 MHz, acetona) d ppm 8.72 - 9.14 (bs, 1 H), 8.33 (s, 2 H), 7.55 - 7.71 (m, 1 H), 7.10 - 7.14 (m, 1 H), 7.01 - 7.08 (m, 1 H), 6.90 - 7.00 (m, 2 H), 6.75 - 6.81 (m, 1 H), 6.52 - 6.68 (m, 2 H), 6.19 - 6.28 (m, 1 H), 4.97 - 5.08 (m, 2 H), 3.81 y 3.79 (2 s, 3 H each, 6 H), 3.64 - 3.73 (m, 2 H), 3.04 - 3.46 (m, 6 H), 2.05-2.20 (m, 3 H), 1.50 - 1.76 (m, 2 H) LCMS (Método A): [MH ⁺] = 744 a 2.70 min.

Intermedio 29

Intermedio 29

3-((Trimetilsilil)oxi)anilina (I-29)



5

Se añadió una mezcla de 3-aminofenol (0,67 g, 6,15 mmol) y hexametildisilazano (10 ml) con una cantidad catalítica de ácido sulfúrico concentrado (0,05 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla se enfrió y el disolvente en exceso se eliminó in vacuo. La trituración con éter dietílico dio un precipitado que se filtró y el filtrado se evaporó in vacuo. El material crudo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel, eluyendo con 0-100% de EtOAc en isohexano, para dar el producto del título como un aceite rojo parduzco (782 mg, 70%).

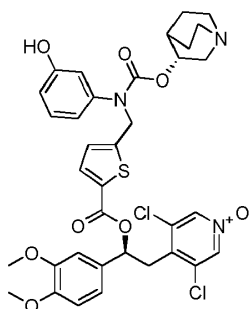
10

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.2 (s, 1 H), 7.00 (t, J = 7.99 Hz, 1 H), 6.34-6.20 (m, 3 H), 3.60 (s, 2 H), 0.28-0.21 (m, 9 H). LCMS (Método 2): $[\text{MH}^+] = 182$ a 3.28 min.

Ejemplo 24

[(1S)-2-(3,5-Dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[(3-hidroxi-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato (E24)

15



Una mezcla de 3-((trimetilsilil) oxi)anilina (0.14 g, 0.77 mmol) y [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-formiltiofeno-2-carboxilato (0,186 g, 0,39 mmol) en DCM (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,206 g, 0,97 mmol) y ácido acético (0,043 ml, 0,75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (25 ml). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (10 ml), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se filtraron a través de un cartucho separador de fases y el disolvente se eliminó in vacuo, se co-evaporó con MeCN para dar [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[(3-trimetilsililoxianilino) metil]tiofeno- 2-carboxilato como una goma de color marrón claro. Una mezcla de este material (0,185 g, 0,29 mmol) y (R)-quinuclidin-3-il carbonocloridato (0,162 g, 0,72 mmol) en MeCN (5 ml) se calentó en un microondas a 80°C durante 6 minutos. Se añadió carbonocloridato de (R)-quinuclidin-3-ilo adicional (0,08 g, 0,35 mmol) y se calentó en el microondas a 80°C durante otros 6 minutos. El disolvente se eliminó in vacuo y el residuo se sometió a partición entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase acuosa separada se basificó mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se filtraron a través de un separador de fases y el disolvente se eliminó in vacuo. La purificación mediante HPLC preparativa dio el compuesto del título como un sólido blanco (0,02 g, 9,6%).

20

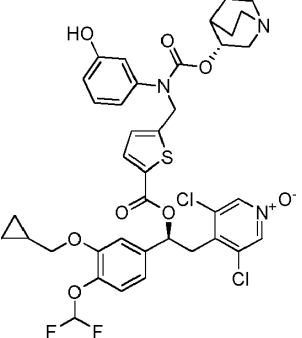
25

30

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.53 (s, 1 H), 8.55 (s, 2 H), 7.66 (d, J = 3.78 Hz, 1 H), 7.15 (t, J = 8.00 Hz, 1 H), 7.03-6.96 (m, 4 H), 6.70-6.61 (m, 3 H), 6.14 (dd, J = 9.71, 4.26 Hz, 1 H), 5.00 (s, 2 H), 4.68-4.63 (m, 1 H), 3.76 (d, J = 6.84 Hz, 6 H), 3.58 (dd, J = 14.23, 9.79 Hz, 1 H), 3.54 (dd, J = 14.19, 9.83 Hz, 1 H), 3.25 (dd, J = 14.20, 4.22 Hz, 1 H), 3.10 (dd, J = 14.57, 7.97 Hz, 1 H), 2.69-2.55 (m, 4 H), 1.87 (s, 1 H), 1.62-1.42 (m, 3 H), 1.21 (s, 1 H). LCMS (Método 1): $[\text{MH}^+] = 728$ a 2.66 min.

35

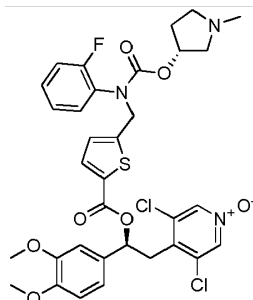
El siguiente compuesto fue sintetizado de manera similar:

Estructura	Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
 <p>Formiato de sal de [(1S)-1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil] 5-[(3-hidroxi-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 25	2 pasos del Intermedio 8 e Intermedio 29	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 9.88 (br s, 1H), 8.56 (s, 2 H), 8.21 (s, 1 H), 7.71-7.67 (m, 1 H), 7.29-6.90 (m, 6 H), 6.70-6.62 (m, 3 H), 6.14 (dd, J = 9.60, 4.25 Hz, 1 H), 5.07-4.97 (m, 2 H), 4.70-4.65 (m, 1 H), 3.92 (d, J = 6.94 Hz, 2 H), 3.65-3.57 (m, 1 H), 3.19-3.09 (m, 2 H), 2.73-2.53 (m, 5 H), 1.89 (s, 1 H), 1.65-1.15 (m, 4 H), 0.59-0.53 (m, 2 H), 0.38-0.32 (m, 2 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 804 a 2.97 min.

Ejemplo 26

Formiato de sal de [(1S)-2-(3,5-Dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[(2-fluoro-N-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxicarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato (E26)

5



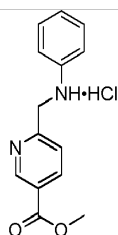
Una solución de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[(2-fluoroanilino) metil] tiofeno-2-carboxilato (177 mg, 0,306 mmol) en acetonitrilo (6 ml) se añadió con difosgeno (75 µl, 0,61 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después de ese tiempo, se añadió una solución de diisopropiletilamina (341 µl, 2,0 mmol) y (R)-1-metilpirrolidin-3-ol (220 µl, 2,0 mmol) en acetonitrilo (3 ml) durante 10 minutos. La mezcla marrón se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego el disolvente se eliminó in vacuo. El producto crudo se disolvió en cloroformo (70 ml) y la capa orgánica se lavó con HCl 1 M (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó bajo vacío. El material crudo se purificó por cromatografía instantánea (en una columna C18 de fase reversa 60 g). Las fracciones recogidas se evaporaron bajo vacío y el producto se purificó adicionalmente por medio de HPLC preparativa (Fraction Lynx). Las fracciones recogidas se evaporaron in vacuo a 45°C. El residuo se trató con acetona y éter dietílico para dar el compuesto del título como una sal de formiato en forma de una espuma (32 mg, 15%).

¹H RMN (400 MHz, acetona) δ ppm 8.25 (s, 2 H), 8.13 (s, 1 H), 7.52 - 7.72 (m, 1 H), 7.24 - 7.41 (m, 2 H), 7.16 - 7.22 (m, 2 H), 7.09 - 7.14 (m, 1 H), 6.96 (m, 3 H), 6.20 - 6.29 (m, 1 H), 5.10 - 5.22 (m, 1 H), 5.00 (s, 2 H), 3.81 y 3.78 (2s, 6 H, 3 H each), 3.60 - 3.71 (m, 1 H), 3.18 - 3.46 (m, 1 H), 2.64 - 2.89 (m, 2 H), 2.09 - 2.54 (m, 7 H)

[MH⁺] = 704.

Intermedio 30

Clorhidrato de 6-(anilinetil)piridin-3-carboxilato de metilo (1-30)



5 Una mezcla de N-Boc-anilina (350 mg, 1,81 mmol) y 6-(bromometil) piridin-3-carboxilato de metilo (500 mg, 2,17 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C se añadió con hidruro de sodio (108 mg, 60% de dispersión en aceite mineral, 2,71 mmol). La reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se calentó a 60 °C durante 5 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se detuvo con agua. La mezcla se sometió a partición entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y luego se evaporó hasta sequedad. El residuo se recogió con una solución 4N de HCl en dioxano (5,5 ml) y la mezcla

10 resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se trituró con dietil éter para proporcionar el compuesto del título (394 mg, 78%) como un sólido blanquecino.

¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 9.07 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.33 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.14-7.10 (m, 2 H), 6.74-6.70 (m, 3 H), 4.54 (s, 2 H), 3.88 (s, 3 H), NH no observado.

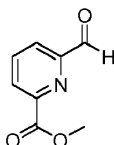
Los siguientes compuestos intermedios se sintetizaron mediante el mismo procedimiento:

Estructura	Intermedio	Datos analíticos
	Intermedio 31	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.19 (s, 1 H), 7.22 (dd, J = 8.4, 7.2 Hz, 2 H), 6.83 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 6.77 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 5.80 (s, 1 H), 4.54 (s, 2 H), 3.91 (s, 3 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 233 a 2.58 min.
	Intermedio 32	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.19-7.15 (m, 2 H), 7.10 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 6.76-6.73 (m, 1 H), 6.65-6.63 (m, 2 H), 6.33 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 4.04 (s, 2 H), 4.12 (brs, 1 H), 3.88 (s, 3 H).

Intermedio 33

6-((fenilamino)metil)picolinato de metilo (I-33)

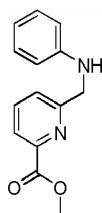
Paso 1: Preparación de 6-formilpiridin-2-carboxilato de metilo (I-33a)



Una suspensión de dimetil piridin-2,6-dicarboxilato (1,0 g, 5,12 mmol) en metanol (8 ml) y THF (3 ml) se calentó a 75 °C hasta que se disolvió el sólido. A continuación, se añadió NaBH₄ (184 mg, 4,87 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió ácido cítrico al 10% (1,6 ml). La solución se filtró y el filtrado se evaporó hasta sequedad, se recogió en diclorometano, se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel, eluyendo con 0-100% de EtOAc en isohexano, para proporcionar un aceite incoloro que luego se disolvió en tolueno (20 ml) y cloroformo (20 ml). Se añadió MnO₂ (194 mg, 22,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de fluorosil, eluyendo con cloroformo (30 ml) y el disolvente se eliminó in vacuo para proporcionar el compuesto del título (249 mg, 29%) como un sólido blanco.

- 10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10.20 (s, 1 H), 8.37 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1 H), 8.17 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1 H), 8.08-8.04 (m, 1 H), 4.07 (s, 3 H).

Paso 2: Preparación de 6-((fenilamino)metil)picolinato de metilo (I-33)

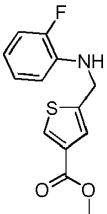


- 15 Una mezcla de anilina (128 mg, 1,38 mmol), 6-formilpiridin-2-carboxilato de metilo (217 mg, 1,31 mmol) y ácido acético (75 µl, 1,31 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de este tiempo, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (695 mg, 3,28 mmol) en una porción y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se sometió a partición entre diclorometano y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera, se pasó a través de una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó in vacuo para proporcionar el compuesto del título (310 mg, 97%) como un aceite amarillo.

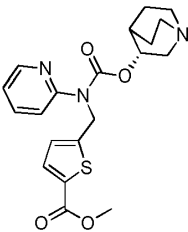
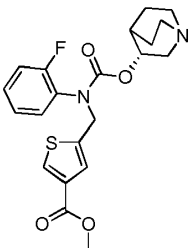
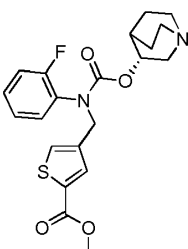
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.03-8.02 (m, 1 H), 8.00-7.99 (m, 1 H), 7.80-7.76 (m, 1 H), 7.19-7.14 (m, 2 H), 6.74-6.70 (m, 1 H), 6.64-6.62 (m, 2 H), 4.58 (s, 2 H), 4.02 (s, 3H). NH no observado.

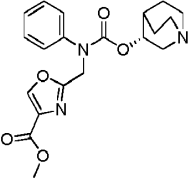
- 25 Los siguientes compuestos intermedios se sintetizaron mediante el mismo procedimiento utilizado para la preparación de Intermedio 10 (o Intermedio 33, paso 2)

Estructura	Intermedio número	Datos analíticos
	Intermedio 34	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.74 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.01-6.91 (m, 2 H), 6.66-6.59 (m, 2 H), 4.32 (s, 2 H), 3.85 (s, 3 H), NH no observado. LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 266 a 4.26 min.
	Intermedio 35	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.00-7.99 (m, 1 H), 7.64 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.38 (m, 1 H), 7.35-7.20 (m, 1 H), 7.07 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 6.55-6.51 (m, 2 H), 4.68-4.66 (m, 2 H), 3.76 (s, 3 H). LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 249 a 3.37 min.
	Intermedio 36	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.96 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.00-6.93 (m, 2 H), 6.73-6.61 (m, 2 H), 4.50 (s, 2 H), 4.44 (d, J = 12.7 Hz, 1

Estructura	Intermedio número	Datos analíticos
		H), 3.83 (s, 3 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 266 a 4.23 min.

Los siguientes productos intermedios se sintetizaron mediante la reacción del intermedio 2 con la amina secundaria apropiada, indicada como Precursor en la tabla siguiente, siguiendo el mismo procedimiento utilizado para la preparación de Ejemplo 1:

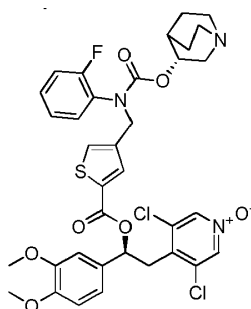
Estructura	Número de intermedio	Precursor	Datos analíticos
	Intermedio 37	Intermedio 35	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.48-8.46 (m, 1 H), 7.75-7.67 (m, 1 H), 7.61 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.24-7.16 (m, 1 H), 6.96-6.95 (m, 1 H), 5.34-5.28 (m, 2 H), 5.14-5.12 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.62-3.51 (m, 1 H), 3.26-3.07 (m, 6 H), 2.51-2.49 (m, 1 H), 2.11-1.71 (m, 4 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 402 a 2.47 min.
	Intermedio 38	Intermedio 36	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.96 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.27-7.19 (m, 2 H), 7.10-6.99 (m, 3 H), 4.88 (s, 2 H), 4.90-4.67 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 2.91-2.50 (m, 5 H), 2.00-1.82 (m, 1 H), 1.66-1.54 (m, 1H), 1.54-1.43 (m, 1H), 1.34-1.23 (m, 1 H), 1.22-1.10 (m, 1 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 419 a 2.60 min.
	Intermedio 39	Intermedio 34	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.69 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.34-7.30 (m, 1 H), 7.30-7.22 (m, 1 H), 7.13-7.02 (m, 3 H), 4.83-4.76 (m, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 3.31-3.14 (m, 1 H), 2.82-2.50 (m, 5 H), 1.97-1.88 (m, 1 H), 1.7-1.58 (m, 1 H), 1.58-1.46 (m, 1 H), 1.38-1.28 (m, 1 H), 1.27-1.15 (m, 1 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 419 a 2.63 min.
	Intermedio 40	Intermedio 31	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.30-8.15 (m, 1 H), 7.39-7.12 (m, 5 H), 5.01 (s, 2 H), 4.81-4.76 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.19 (dd, J = 16.0, 8.5 Hz, 1 H), 2.83-2.59 (m, 5 H), 2.01-1.94 (m, 1 H), 1.73-1.59 (m, 1 H), 1.57-1.46 (m, 1 H), 1.46-1.36 (m, 1 H), 1.3-1.19 (m, 1 H). LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 286 a 2.43 min

Estructura	Número de intermedio	Precursor	Datos analíticos
			

Ejemplo 27

Formiato de sal de [(1S)-2-(3,5-Dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 4-[(2-fluoro-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato (E27)

5



10

Una solución de (R)-metil 4-(((2-fluorofenil)((quinuclidin-3-ilo) carbonil) amino) metil)-tiofeno-2-carboxilato (370 mg, 0,88 mmol) en MeOH (2,5 ml) y THF (2,5 ml), se añadió una solución acuosa de LiOH (1 N, 1,76 ml, 1,76 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h y se añadió LiOH adicional (1 N, 0,8 ml, 0,8 mmol) y se continuó la agitación durante 3 h. La solución se enfrió luego hasta 0°C y el pH se ajustó a 2 con HCl 2N. El disolvente se eliminó in vacuo y la mezcla se sometió a destilación azeotrópica hasta sequedad con tolueno. El aceite espeso resultante se disolvió en DMF (8 ml) y la mitad del material se usó en el siguiente paso.

15

A una solución del ácido carboxílico en DMF (4 ml, 0,44 mmol) se añadió (1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etanol 1-1/A (181 mg, 0,53 mmol), DMAP (27 mg, 0,22 mmol) seguido de EDC • HCl (169 mg, 0,88 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se sometió a partición entre EtOAc (50 ml) y agua (20 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó in vacuo y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el sal de formiato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 4-[(2-fluoro-N-[(3R)-quinuclidin-3-il] oxycarbonil-anilino) metil] tiofeno-2-carboxilato (E27) como un sólido blanco (48 mg, 15% en dos pasos).

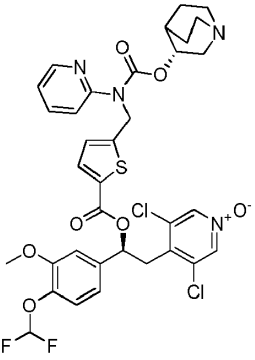
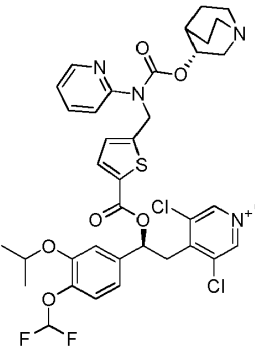
20

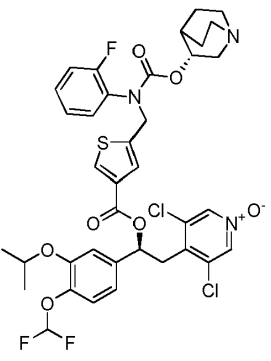
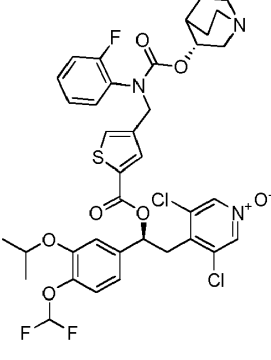
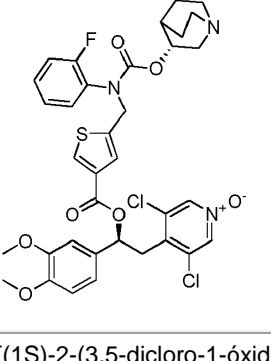
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.14 (s, 2 H), 7.67 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.31-7.27 (m, 1 H), 7.11 (t, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.04 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.00-6.96 (m, 2 H), 6.86 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.20 (dd, J = 9.8, 4.4 Hz, 1 H), 4.93-4.87 (m, 1 H), 4.78 (d, J = 15.1 Hz, 1 H), 4.72 (d, J = 15.3 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 14.0, 9.9 Hz, 1 H), 3.31 (dd, J = 14.0, 4.9 Hz, 1 H), 3.35-3.26 (m, 1 H), 2.95-2.83 (m, 3 H), 2.76 (d, J = 15.3 Hz, 1 H), 2.72-2.62 (m, 1 H), 2.13-2.06 (m, 1 H), 1.77-1.72 (m, 1 H), 1.68-1.62 (m, 1 H), 1.48-1.40 (m, 1 H), 1.39-1.34 (m, 1 H). LCMS (Método 1): [MH⁺] = 730 a 2.72 min.

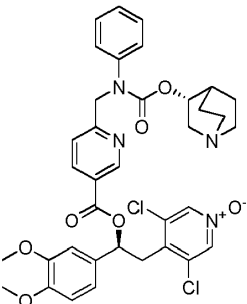
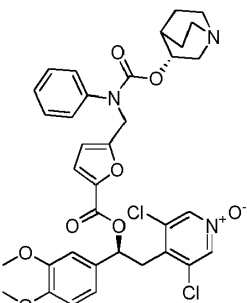
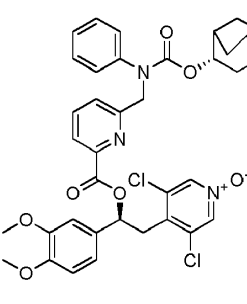
25

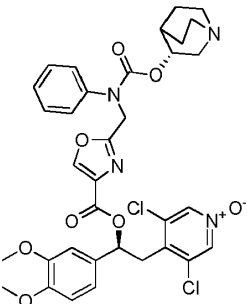
Los siguientes compuestos se sintetizaron por el mismo procedimiento:

Estructura	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
	Ejemplo 28	Intermedio 37	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ CN): δ 8.46-8.45 (m, 1 H), 8.22 (brs, 2 H), 7.84-7.80 (m, 1 H),

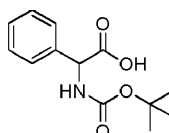
Estructura	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
			<p>7.79-7.73 (m, 1 H), 7.68-7.66 (m, 1 H), 7.23-7.17 (m, 3 H), 7.09-7.04 (m, 2 H), 6.74 (t, J = 75.2 Hz, 1 H), 6.16 (dd, J = 4.4, 9.6 Hz, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 5.11-5.09 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.68-3.62 (m, 2 H), 3.37-3.34 (m, 1 H), 3.25-3.00 (m, 5 H), 2.37-2.36 (m, 1 H), 1.98-1.74 (m, 4 H). LCMS (Método 1): [MH⁺] = 749 a 2.85 min.</p>
<p>Sal de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-[4-(difluorometoxi)-3-metoxifenil]etil] 5-[[2-piridil-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-amino]metil]tiofen-2-carboxilato trifluoroacetato</p>			
 <p>Sal de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-[4-(difluorometoxi)-3-isopropoxifenil]etil] 5-[[2-piridil-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-amino]metil]tiofen-2-carboxilato trifluoroacetato</p>	Ejemplo 29	Intermedio 37	<p>¹H RMN (400 MHz, CD₃CN): δ 8.46-8.45 (m, 1 H), 8.27 (brs, 2 H), 7.84-7.80 (m, 1 H), 7.76-7.72 (m, 1 H), 7.68-7.67 (m, 1 H), 7.23-7.15 (m, 3 H), 7.08-7.03 (m, 2 H), 6.73 (t, J = 75.2 Hz, 1 H), 6.13 (dd, J = 4.4, 9.6 Hz, 1 H), 5.41 (s, 2 H), 5.11-5.09 (m, 1 H), 4.69-4.61 (m, 1 H), 3.67-3.60 (m, 2 H), 3.49-3.46 (m, 1 H), 3.37-3.06 (m, 5 H), 2.37-2.36 (m, 1 H), 1.99-1.76 (m, 4 H), 1.48-1.32 (m, 3 H), 1.27-1.10 (m, 3 H). LCMS (Método 1): [MH⁺] = 777 a 2.97 min.</p>

Estructura	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
 <p>Formiato de sal de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-[4-(difluorometoxi)-3-isopropoxi-fenil]etil] 5-[(2-fluoro-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-anilino)metil]-tiofen-3-carboxilato</p>	Ejemplo 30	Intermedio 38	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.42 (s, 1 H), 8.14(s,2H),8.03(d,J=1.4 Hz, 1 H), 7.34-7.29 (m, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.19-7.08 (m, 4 H), 7.01 (s, 1 H), 7.00-6.98 (m, 1 H), 6.55 (t, J = 75.3 Hz, 1 H), 6.15 (dd, J = 9.9, 4.2 Hz, 1 H), 4.97-4.83 (m, 3 H), 4.59-4.52 (m, 1 H), 3.62 (dd, J = 14.0, 10.0 Hz, 1 H), 3.32-3.23 (m, 1 H), 3.28 (dd, J = 14.0, 4.6 Hz, 1 H), 2.89-2.77 (m, 3 H), 2.71 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 2.67-2.58 (m, 1 H), 2.08-2.02 (m, 1 H), 2.00-1.77 (m, 2 H), 1.77-1.67 (m, 1 H), 1.66-1.56 (m, 1 H), 1.37 (d, J = 6.1 Hz, 3 H), 1.33 (d, J = 6.1 Hz, 3 H). LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 794 a 4.15 min.
 <p>[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-[4-(difluorometoxi)-3-isopropoxi-fenil]etil] 4-[(2-fluoro-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 31	Intermedio 39	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.15 (s, 2 H), 7.68 (s, 1 H), 7.36-7.34 (m, 1 H), 7.31-7.26 (m, 1 H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.15-7.04 (m, 3 H), 7.04 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.00 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1 H), 6.56 (t, J = 75.3 Hz, 1 H), 6.18 (dd, J = 9.9, 4.2 Hz, 1 H), 4.91-4.84 (m, 1 H), 4.80 (d, J = 15.3 Hz, 1 H), 4.72 (d, J = 15.3 Hz, 1 H), 4.58 (h, J = 5.9 Hz, 1 H), 3.63 (dd, J = 14.1, 10.0 Hz, 1 H), 3.29 (dd, J = 14.1, 4.6 Hz, 1 H), 3.32-3.24 (m, 1 H), 2.88-2.80 (m, 3 H), 2.73 (d, J = 15.2 Hz, 1 H), 2.72-2.57 (m, 1 H), 2.06 (s, 1 H), 1.76-1.69 (m, 1 H), 1.68-1.56 (m, 1 H), 1.47-1.38 (m, 1 H), 1.38 (d, J = 6.1 Hz, 3 H), 1.36-1.27 (m, 1 H), 1.34 (d, J = 6.1 Hz, 3 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 794 a 3.78 min.
 <p>[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-[4-(difluorometoxi)-3-isopropoxi-fenil]etil] 5-[(2-fluoro-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-anilino)metil]tiofen-3-carboxilato</p>	Ejemplo 32	Intermedio 38	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.13 (s, 2 H), 8.03 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.39-7.18 (m, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.16-7.06 (m, 3 H), 6.98 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.85 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.18 (dd, J = 9.9, 4.4 Hz, 1 H), 4.96-4.83 (m, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.65 (dd, J = 13.9, 10.0 Hz, 1 H), 3.34-3.26 (m, 1 H), 3.30 (dd, J = 13.9, 4.7 Hz, 1 H), 2.94-2.82 (m, 3 H), 2.77 (d, J = 14.9 Hz, 1 H), 2.72-2.62 (m, 1 H), 2.12-2.06 (m, 1 H), 1.86-1.59 (m, 2 H), 1.48-1.39 (m, 1 H), 1.39-1.32 (m, 1 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 730 a 2.70 min.

Estructura	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
[(2-fluoro-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-anilino)metil]tiofen-3-carboxilato			
	Ejemplo 33	3 pasos del Intermedio 30	^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 9.31 (s, 1 H), 8.58 (s, 2 H), 8.31 (dd, J = 2.0, 8.2 Hz, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.50-7.35 (m, 4 H), 7.28-7.22 (m, 1 H), 7.11-7.05 (m, 2 H), 6.99 (m, 1 H), 6.25 (dd, J = 9.6, 4.1 Hz, 1 H), 5.08-5.01 (m, 2 H), 4.74-4.72 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 3.74-3.67 (m, 2 H), 3.35 (dd, J = 4.1, 14.2 Hz, 1 H), 3.22-3.17 (m, 1 H), 2.75-2.63 (m, 4 H), 1.93-1.87 (m, 1 H), 1.68-1.59 (m, 1 H), 1.58-1.49 (m, 1 H), 1.34-1.22 (m, 2 H). LCMS (Método 1): $[\text{MH}^+] = 707$ a 2.68 min.
Formiato de sal de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 6-[(N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-anilino)metil]piridin-3-carboxilato			
	Ejemplo 34	3 steps from Intermedio 32	^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.66 (s, 2 H), 7.41-7.37 (m, 2 H), 7.31-7.25 (m, 4 H), 7.03-6.99 (m, 3 H), 6.52 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 6.15 (dd, J = 4.4, 9.6 Hz, 1 H), 4.93 (s, 2 H), 4.67-4.65 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 3.62-3.56 (m, 1 H), 3.37-3.30 (m, 1 H), 3.10-3.04 (m, 1 H), 2.65-2.49 (m, 5 H), 1.88-1.83 (m, 1 H), 1.61-1.51 (m, 1 H), 1.50-1.41 (m, 1 H), 1.38-1.29 (m, 1 H), 1.22-1.17 (m, 1 H). LCMS (Método 2): $[\text{MH}^+] = 696$ a 3.01 min.
[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[(N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-anilino)metil]-furan-2-carboxilato			
	Ejemplo 35	3 pasos del Intermedio 33	^1H RMN (400 MHz, CD_3CN): δ 8.18 (s, 2 H), 8.01 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.90 (m, 1 H), 7.59 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.49-7.47 (m, 2 H), 7.35 (m, 2 H), 7.24 (m, 1 H), 7.07-7.04 (m, 2 H), 6.92 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.28 (dd, J = 5.0, 9.1 Hz, 1 H), 5.02-5.01 (m, 2 H), 4.70-4.67 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.70 (dd, J = 9.1, 14.1 Hz, 1 H), 3.40 (dd, J = 5.0, 14.1 Hz, 1 H), 3.11-3.05 (m, 1 H), 2.65-2.52 (m, 5 H), 1.83-1.82 (m, 1 H), 1.61-1.56 (m, 1 H), 1.51-1.47 (m, 1 H), 1.33-1.27 (m, 1 H), 1.21-1.13 (m, 1 H). LCMS (Método 1): $[\text{MH}^+] = 707$ a 2.71 min.
[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 6-			

Estructura	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
[(N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonilnilino)metil] piridin-2-carboxilato			
	Ejemplo 36	Intermedio 40	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.41 (s, 1 H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (s, 2 H), 7.40-7.31 (m, 2 H), 7.34-7.26 (m, 1 H), 7.27-7.20 (m, 2 H), 6.99-6.94 (m, 2 H), 6.84 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.25 (dd, J = 9.4, 4.9 Hz, 1 H), 5.01 (s, 1 H), 4.95 (d, J = 3.2 Hz, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.68 (dd, J = 14.4, 9.3 Hz, 1 H), 3.48-3.37 (m, 1 H), 3.36 (dd, J = 13.9, 5.1 Hz, 1 H), 3.10-2.96 (m, 4 H), 2.80 (s, 1 H), 2.27 (s, 1 H), 1.89 (s, 1 H), 1.77 (s, 1 H), 1.56 (s, 2 H). LCMS (Método 1): $[\text{MH}^+] = 697$ a 2.58 min.
Formiato de sal de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 2-[(N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonilnilino)metil] oxazol-4-carboxilato			

Intermedio 41

Ácido 2-((*tert*-Butoxicarbonil)amino)-2-fenilacético (I-41)

5

10

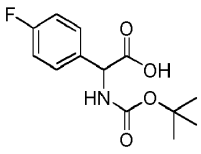
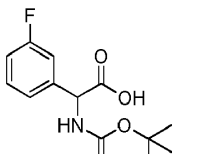
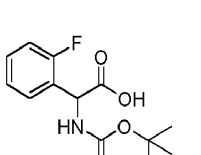
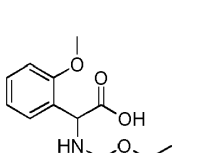
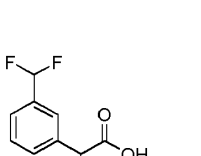
Se disolvió fenilglicina (1,51 g, 10 mmol) en una mezcla de dioxano y agua (2: 1, 30 ml) e hidróxido de sodio acuoso 1,0 N, y la mezcla resultante se enfrió hasta 0°C. Se añadieron dicarbonato de di-*tert*-butilo (3,27 g, 15 mmol) e hidrogenocarbonato de sodio (0,84 g, 10 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se sometió a partición entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se acidificó con una solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio 1,0 N (pH 2,5) y se lavó con acetato de etilo (2 x 40 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó in vacuo para dar el compuesto del título (1,8 g, 72%) como un aceite transparente, que se solidificó al dejarlo en reposo.

15

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.08 (s, 1 H), 7.47-7.27 (m, 5 H), 5.48* o † (dd, J = 72.0 Hz, 6.5 Hz, 1 H), 5.13* o † (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.71 (s, 1 H), 1.43 (s, 3 H), 1.21 (s, 6 H). * y † se refieren a diferentes isómeros.

Los siguientes compuestos intermedios se sintetizaron a través de un método similar:

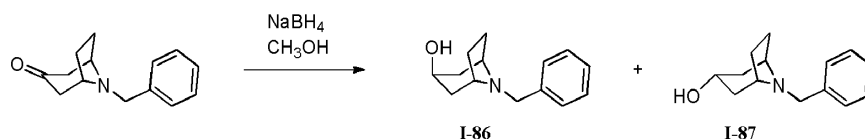
Estructura	Número de intermedio	Datos analíticos
	Intermedio 42	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.79-7.69* o + (m, 1 H), 7.43-7.35 (m, 2 H), 7.09-6.99 (m, 2 H), 5.55-5.46* o + (m, 1 H), 5.36-5.28* o + (m, 1 H), 5.15-5.06* o + (m, 1 H), 1.43 (s, 3H),

Estructura	Número de intermedio	Datos analíticos
		1.23 (s, 6 H).
	Intermedio 43	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.37-7.30 (m, 1 H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.12-7.07 (m, 1 H), 7.05-6.99 (m, 1 H), 5.63 (br s, 1 H), 5.32 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.84-4.79 (m, 1 H), 3.10 (ddd, J = 14.9, 8.2, 2.3 Hz, 1 H), 2.79-2.62 (m, 3 H), 2.61-2.51 (m, 1 H), 2.32 (d, J = 14.9 Hz, 1 H), 2.05-1.99 (m, 1 H), 1.78-1.62 (m, 2 H), 1.56-1.47 (m, 1 H), 1.44 (s, 9 H), 1.41-1.31 (m, 1 H). LCMS (Método 1): $[\text{MH}^+] = 379$ a 2.62 min.
	Intermedio 44	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.38-7.27 (m, 2 H), 7.17-7.05 (m, 2 H), 5.67-5.60 (m, 1 H), 5.57 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.84-4.79 (m, 1 H), 3.10 (dd, J = 14.9, 8.1 Hz, 1 H), 2.77-2.61 (m, 3 H), 2.52-2.42 (m, 1 H), 2.36 (d, J = 15.1 Hz, 1 H), 2.01-1.96 (m, 1 H), 1.73-1.61 (m, 2 H), 1.54-1.46 (m, 1 H), 1.44 (s, 9 H), 1.39-1.25 (m, 1 H). LCMS (Método 2): $[\text{MH}^+] = 379$ a 3.65 min.
	Intermedio 45	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.34-7.27 (m, 2 H), 6.95 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.87 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 5.69 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 5.46 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 4.79-4.74 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.13 (ddd, J = 14.8, 8.0, 2.3 Hz, 1 H), 2.76-2.62 (m, 3 H), 2.40 (d, J = 14.7 Hz, 2 H), 1.97-1.89 (m, 1 H), 1.73-1.63 (m, 1 H), 1.54-1.46 (m, 1 H), 1.44 (s, 9 H), 1.30-1.17 (m, 2 H). LCMS (Método 1): $[\text{MH}^+] = 391$ a 2.57 min.
	Intermedio 85	LCMS (Método 1): $[\text{MH}^-] = 300$ a 3.77 min.

Intermedio 86 e Intermedio 87

(1*R*,3*r*,5*S*)-8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol (Intermedio 86) y (1*R*,3*s*,5*S*)-8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol (Intermedio 87)

5



A una solución de (1R, 5R)-8-bencil-8-azabicyclo [3.2.1] octan-3-ona (540 mg, 2.51 mmol) en metanol (10 ml) se añadió borohidruro de sodio (100 mg, 2.64 mmol), en porciones durante un período de tres minutos. Después de agitar durante una hora a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con una solución saturada de cloruro de sodio (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se eliminó *in vacuo*. El material crudo se purificó mediante cromatografía de

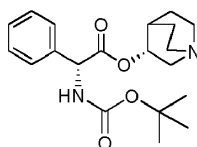
columna en sílica gel eluyendo con 0-100% (20% de metanol/10% de trietilamina/70% de diclorometano) en diclorometano para dar el compuesto del título, I-86 (281 mg, 51%) en forma de un sólido blanco. Las fracciones mezcladas se purificaron adicionalmente en una columna de KP-NH eluyendo con 0-50% de acetato de etilo en iso-hexano para dar el compuesto del título I-87 (183 mg, 34%) como un sólido blanco.

5 Intermedio 86: LCMS (Método 2): [MH⁺] = 218 a 2.53 min.

Intermedio 87: LCMS (Método 2): [MH⁺] = 218 a 2.69 min.

Intermedio 46

2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-fenilacetato de (*R*)-(*R*)-Quinuclidin-3-ilo (I-46)



10

Una mezcla de ácido (*R*)-2-((*tert*-Butoxicarbonil)amino)-2-fenilacético (5,0 g, 19,9 mmol), forma enantiomérica pura (*R*) comercialmente disponible u obtenible a partir de I-41 con métodos conocidos, por ejemplo SFC quiral preparativa, (*R*)-quinuclidin-3-ol (3,8 g, 29,8 mmol), N,N'-Diciclohexilcarbodiimida (4,72 g, 22,9 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (3,09 g, 22,9 mmol) en tetrahidrofurano (175 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se concentró in vacuo. El residuo se sometió a partición entre acetato de etilo (100 ml) y una solución acuosa al 10% de carbonato de sodio (50 ml), y las fracciones orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se eliminó in vacuo. La trituración con metanol frío dio el compuesto del título como un sólido blanco (898 mg, 17%) como un diastereoisómero individual.

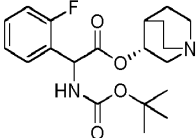
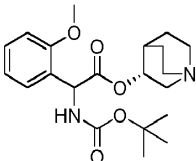
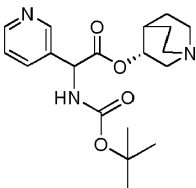
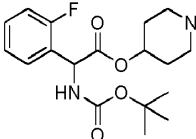
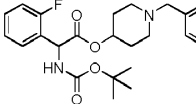
15

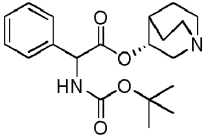
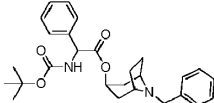
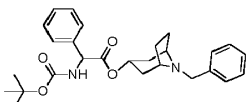
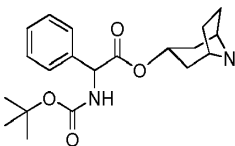
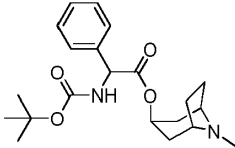
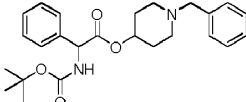
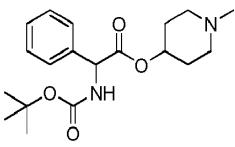
20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.49-7.31 (m, 5 H), 5.22 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 4.73-4.66 (m, 1 H), 3.02 (ddd, J = 14.5 Hz, 7.8 Hz, 1.5 Hz, 1 H), 2.69-2.51 (m, 3 H), 2.46-2.33 (m, 1 H), 2.19 (d, J = 14.5, 1 H), 1.98-1.87 (m, 1 H), 1.70-1.53 (m, 2 H), 1.53-1.30 (m, 1 H), 1.43 (s, 9 H), 1.34-1.23 (m, 1 H).

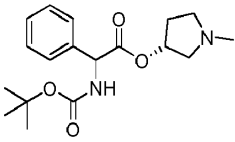
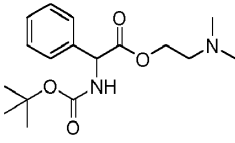
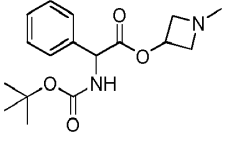
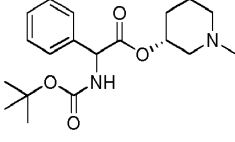
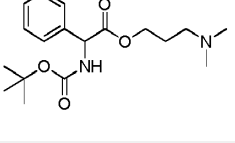
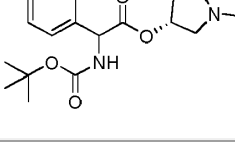
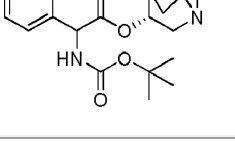
Los siguientes compuestos intermedios se sintetizaron a través de un método similar, haciendo reaccionar el Precursor adecuado, comercialmente disponible o descrito anteriormente, con el aminoalcohol adecuado, disponible comercialmente o descrito anteriormente:

25

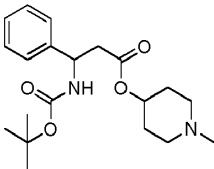
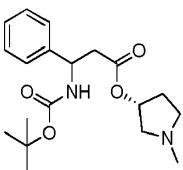
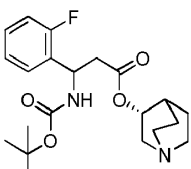
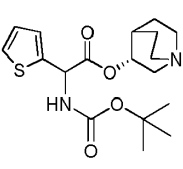
Estructura	Número de intermedio	Precursor	Datos analíticos
	Intermedio 47	Intermedio 42	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.38-7.32 (m, 2 H), 7.09-7.02 (m, 2 H), 5.59 (br s, 1 H), 5.29 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.83-4.78 (m, 1 H), 3.14-3.06 (m, 1 H), 2.80-2.62 (m, 3 H), 2.59-2.50 (m, 1 H), 2.35-2.28 (m, 1 H), 2.04-1.98 (m, 1 H), 1.76-1.28 (m, 13 H). LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 379 a 3.65 min.
	Intermedio 48	Intermedio 43	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 10.50 (br s, 1 H), 9.30 (br s, 3 H), 7.62-7.52 (m, 2 H), 7.48 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.40-7.32 (m, 1 H), 5.41 (s, 1 H), 5.17 (br s, 1 H), 3.69-3.59 (m, 1 H), 3.30-3.11 (m, 5 H), 2.38-2.31 (m, 1 H), 2.15-2.05 (m, 1 H), 1.99-1.89 (m, 1 H), 1.88-1.80 (m, 1 H).

Estructura	Número de intermedio	Precursor	Datos analíticos
			H), 1.80-1.70 (m, 1 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 379 a 2.62 min.
	Intermedio 49	Intermedio 44	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 10.81 (br s, 1 H), 9.32 (br s, 3 H), 7.78-7.72 (m, 1 H), 7.62-7.55 (m, 1 H), 7.44-7.34 (m, 2 H), 5.52 (s, 1 H), 5.23-5.17 (m, 1 H), 3.66 (dd, J = 14.0, 8.5 Hz, 1 H), 3.32-3.10 (m, 5 H), 2.36-2.29 (m, 1 H), 2.12-2.00 (m, 1 H), 1.99-1.90 (m, 1 H), 1.90-1.79 (m, 1 H), 1.79-1.71 (m, 1 H). LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 379 a 3.65 min.
	Intermedio 50	Intermedio 45	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 10.82 (s, 1 H), 8.91 (s, 3 H), 7.54-7.47 (m, 2 H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.08 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 5.42-5.35 (m, 1 H), 5.21-5.15 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.72-3.63 (m, 1 H), 3.30-3.07 (m, 4 H), 3.03-2.92 (m, 1H), 2.32-2.26 (m, 1 H), 1.98-1.79 (m, 3 H), 1.79-1.65 (m, 1 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 39 a 2.57 min.
	Intermedio 51	Ácido 2-((Tert-butoxicarbon il)amino)-2-(piridin-3-il)acético	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.63 (t, J = 2.50 Hz, 1 H), 8.52 (td, J = 4.55, 1.60 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 8.08 Hz, 1 H), 7.86-7.81 (m, 1 H), 7.43-7.36 (m, 1 H), 5.31 (dd, J = 8.04, 3.97 Hz, 1 H), 4.72 (t, J = 9.02 Hz, 1 H), 3.11-2.96 (m, 1 H), 2.65-2.53 (m, 4 H), 2.47- 2.10 (m, 1 H), 1.89-1.65 (m, 1 H), 1.63-1.47 (m, 2 H), 1.4 (s, 9 H), 1.36-1.22 (m, 2 H),
	Intermedio 52	Intermedio 44	LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 367 a 2.52 min.
	Intermedio 53	Intermedio 44	LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 443 a 2.79 min.

Estructura	Número de intermedio	Precursor	Datos analíticos
	Intermedio 88	Intermedio 41 y (R)-quinuclidin-3-ol	LCMS (Método 2): [MH+] = 361 a 3.30 min.
	Intermedio 89 (endo)	Intermedio 41 e Intermedio 86	LCMS (Método 2): [MH+] = 451 a 4.63 min.
	Intermedio 90 (exo)	Intermedio 41 e Intermedio 87	LCMS (Método 2): [MH+] = 451 a 4.73 min.
	Intermedio 91 (exo)	Intermedio 41 y (1R,3s,5S)-8-metil-8-azabicyclo[3. 2.1]octan-3-ol	LCMS (Método 2): [MH+] = 375 a 3.60 min.
	Intermedio 92 (endo)	Intermedio 41 y (1R,3r,5S)-8-metil-8-azabicyclo[3. 2.1]octan-3-ol	LCMS (Método 2): [MH+] = 375 a 3.36 min.
	Intermedio 93	Intermedio 41 y 1-bencilpiperidin-4-ol	LCMS (Método 2): [MH+] = 425 a 4.52 min.
	Intermedio 94	Intermedio 41 y 1-metilpiperidin-4-ol	LCMS (Método 2): [MH+] = 349 a 3.63 min.
	Intermedio 95	Intermedio 41 y (3R)-1-metilpirrolidin-3-ol	LCMS (Método 2): [MH+] = 335 a 3.15 min.

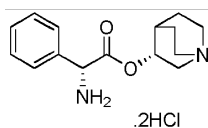
Estructura	Número de intermedio	Precursor	Datos analíticos
			
	Intermedio 96	Intermedio 41 y 2-(dimetilamino)etanol	LCMS (Método 2): [MH+] = 323 a 3.50 min.
	Intermedio 97	Intermedio 41 y 1-metilazetidin-3-ol	LCMS (Método 2): [MH+] = 321 a 2.88 min.
	Intermedio 98	Intermedio 41 y (3R)-1-metilpiperidin-3-ol	LCMS (Método 2): [MH+] = 349 a 3.72 min.
	Intermedio 99	Intermedio 41 y 3-(dimetilamino)propanol	LCMS (Método 2): [MH+] = 337 a 2.93 min.
	Intermedio 100	Intermedio 44 y (3R)-1-metilpirrolidin-3-ol	LCMS (Método 2): [MH+] = 353 a 3.63 min.
	Intermedio 101	Ácido 2-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(o-tolil)acético y (R)-quinuclidin-3-ol	LCMS (Método 2): [MH+] = 375 a 3.62 min.
	Intermedio 102	Intermedio 85 y (R)-quinuclidin-3-ol	LCMS (Método 1): [MH+] = 411 a 2.66 min.

Estructura	Número de intermedio	Precursor	Datos analíticos
	Intermedio 103	Ácido 2-[tert-butoxicarbonil(metil)amino]-2-fenil-acético y (R)-quinuclidin-3-ol	LCMS (Método 1): [MH+] = 375 a 2.66 min.
	Intermedio 104	Ácido 2-tert-butoxicarbonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-1-carboxílico y (R)-quinuclidin-3-ol	LCMS (Método 2): [MH+] = 387 a 3.40 min.
	Intermedio 105	Intermedio 41 y (3S)-1-metilpirrolidin-3-ol	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.37-7.31 (m, 5 H), 5.58 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 5.29 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 5.26-5.16 (m, 2 H), 4.18† (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 3.53-3.43* (m, 1 H), 2.76-2.62 (m, 3 H), 2.45-2.35 (m, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 1.96-1.82 (m, 3 H), 1.71-1.57 (m, 3 H), 1.43 (s, 9 H), 1.43 (s, 9 H), 1.39-1.23 (m, 9 H), 1.21-1.01 (m, 2 H), 0.93-0.81 (m, 1 H), † y * se refieren a diferentes isómeros (asignados arbitrariamente). LCMS (Método 2): [MH+] = 335 a 3 min.
	Intermedio 106	Ácido 3-(tert-butoxicarbonilamino)-3-fenil-propanoico y (R)-quinuclidin-3-ol	LCMS (Método 2): [MH+] = 375 a 3.40 min.
	Intermedio 107	Ácido 3-(tert-butoxicarbonilamino)-3-fenil-propanoico y 1-metilpiperidin-4-ol	LCMS (Método 2): [MH+] = 363 a 2.94 min.

Estructura	Número de intermedio	Precursor	Datos analíticos
			
	Intermedio 108	Ácido 3-(tert-butoxycarbonylamino)-3-fenil-propanoico y (3R)-1-metilpirrolidin-3-ol	LCMS (Método 2): [MH+] = 349 a 2.96 min
	Intermedio 109	Ácido 3-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(2-fluorofenil)propanoico y (R)-quinuclidin-3-ol	LCMS (Método 2): [MH+] = 393 a 3.27 min.
	Intermedio 110	Ácido 2-((tert-butoxycarbonylamino)-2-(tiofen-2-il)acético y (R)-quinuclidin-3-ol	LCMS (Método 3): [MH+] = 367 a 1.14 min

Intermedio 54

bis clorhidrato de 2-amino-2-fenilacetato de (R)-(R)-Quinuclidin-3-ilo (I-54)

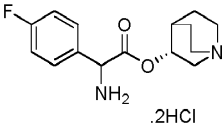
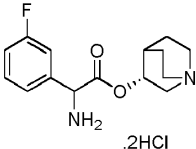
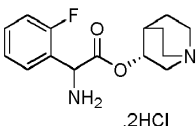
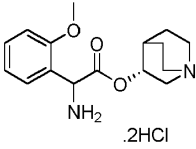
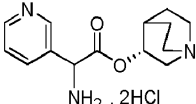
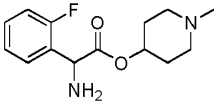
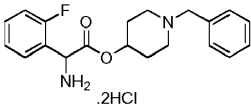


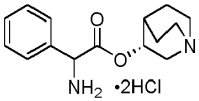
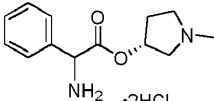
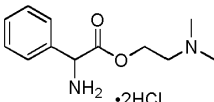
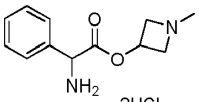
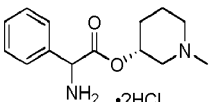
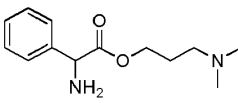
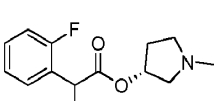
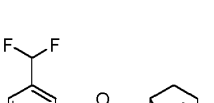

5

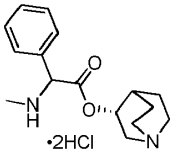
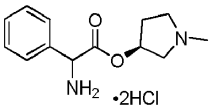
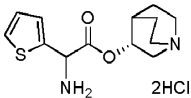
Se añadió una solución de (R)-(R)-quinuclidin-3-il-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-fenilacetato I-46 (0.608 g, 1.687 mmol) en dioxano anhidro (6 ml) con HCl 2 M en éter (5,2 ml, 10,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El disolvente se eliminó in vacuo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,564 g, rendimiento cuantitativo)...

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 10.56 (br s, 1 H), 9.24 (br s, 3 H), 7.65-7.59 (m, 2 H), 7.56-7.49 (m, 3 H), 5.34 (s, 1 H), 5.20-5.15 (m, 1 H), 3.69-3.60 (m, 1 H), 3.32-3.10 (m, 5 H), 2.37-2.30 (m, 1 H), 2.15-2.04 (m, 1 H), 1.99-1.89 (m, 1 H), 1.89-1.80 (m, 1 H), 1.79-1.70 (m, 1 H). LCMS (Método 2): [MH+] = 261 a 2.11 min.

Los siguientes compuestos intermedios se sintetizaron a través de un método similar:

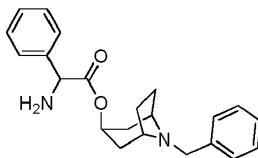
Estructura	Número de intermedio	Precursor	Datos analíticos
 <chem>N[C@@H](c1ccc(F)cc1)C(=O)O[C@H]2CN3CCCC3CC2.Cl</chem>	Intermedio 55	Intermedio 47	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 10.74 (br s, 1 H), 9.33 (br s, 3 H), 7.73-7.67 (m, 2 H), 7.41-7.34 (m, 2 H), 5.37 (s, 1 H), 5.19-5.13 (m, 1 H), 3.68-3.60 (m, 1 H), 3.30-3.10 (m, 5 H), 2.35-2.30 (m, 1 H), 2.19-2.08 (m, 1 H), 1.99-1.60 (m, 3 H). LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 279 a 2.62 min.
 <chem>N[C@@H](c1ccccc1F)C(=O)O[C@H]2CN3CCCC3CC2.Cl</chem>	Intermedio 56	Intermedio 48	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 10.50 (br s, 1 H), 9.30 (br s, 3 H), 7.62-7.52 (m, 2 H), 7.48 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.40-7.32 (m, 1 H), 5.41 (s, 1 H), 5.17 (br s, 1 H), 3.69-3.59 (m, 1 H), 3.30-3.11 (m, 5 H), 2.38-2.31 (m, 1 H), 2.15-2.05 (m, 1 H), 1.99-1.89 (m, 1 H), 1.88-1.80 (m, 1 H), 1.80-1.70 (m, 1 H). LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 279 a 2.57 min.
 <chem>N[C@@H](c1ccccc1F)C(=O)O[C@H]2CN3CCCC3CC2.Cl</chem>	Intermedio 57	Intermedio 49	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 10.81 (br s, 1 H), 9.32 (br s, 3 H), 7.78-7.72 (m, 1 H), 7.62-7.55 (m, 1 H), 7.44-7.34 (m, 2 H), 5.52 (s, 1 H), 5.23-5.17 (m, 1 H), 3.66 (dd, J = 14.0, 8.5 Hz, 1 H), 3.32-3.10 (m, 5 H), 2.36-2.29 (m, 1 H), 2.12-2.00 (m, 1 H), 1.99-1.90 (m, 1 H), 1.90-1.79 (m, 1 H), 1.79-1.71 (m, 1 H). LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 279 a 2.59 min.
 <chem>N[C@@H](c1ccc(OC)cc1)C(=O)O[C@H]2CN3CCCC3CC2.Cl</chem>	Intermedio 58	Intermedio 50	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 10.82 (s, 1 H), 8.91 (s, 3 H), 7.54-7.47 (m, 2 H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.08 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 5.42-5.35 (m, 1 H), 5.21-5.15 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.72-3.63 (m, 1 H), 3.30-3.07 (m, 4 H), 3.03-2.92 (m, 1 H), 2.32-2.26 (m, 1 H), 1.98-1.79 (m, 3 H), 1.79-1.65 (m, 1 H). LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 291 a 2.49 min.
 <chem>N[C@@H](c1ccncc1)C(=O)O[C@H]2CN3CCCC3CC2.Cl</chem>	Intermedio 59	Intermedio 51	LCMS (Método 2) : [MH ⁺] = 262 a 2.13 min.
 <chem>N[C@@H](c1ccc(F)cc1)C(=O)O[C@H]2CCNCC2.Cl</chem>	Intermedio 60	Intermedio 52	LCMS (Método 2) : [MH ⁺] = 267 a 1.94 min.
 <chem>N[C@@H](c1ccccc1F)C(=O)O[C@H]2CCN(CC2)Cc3ccccc3</chem>	Intermedio 61	Intermedio 53	LCMS (Método 2) : [MH ⁺] = 343 a 3.08 min.
	Intermedio	Intermedio	LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 261 a 2.05 min.

Estructura	Número de intermedio	Precursor	Datos analíticos
	111	88	
	Intermedio 112	Intermedio 95	LCMS (Método 2): [MH+] = 235 a 2.54 min.
	Intermedio 113	Intermedio 96	LCMS (Método 2): [MH+] = 223 a 1.90 min.
	Intermedio 114	Intermedio 97	LCMS (Método 2): [MH+] = 221 a 2.37 min.
	Intermedio 115	Intermedio 98	LCMS (Método 2): [MH+] = 249 a 2.67 min.
	Intermedio 116	Intermedio 99	LCMS (Método 2): [MH+] = 237 a 2.33 min.
	Intermedio 117	Intermedio 100	LCMS (Método 2): [MH+] = 253 a 1.92 min.
	Intermedio 118	Intermedio 102	LCMS (Método 2): [MH+] = 311 a 2.75 min.
	Intermedio 119	Intermedio 103	LCMS (Método 2): [MH+] = 275 a 2.62 min.

Estructura	Número de intermedio	Precursor	Datos analíticos
			
	Intermedio 120	Intermedio 105	LCMS (Método 2): [MH+] = 235 a 2.42 min.
	Intermedio 121	Intermedio 110	LCMS (Método X): [MH+] = 267 a 0.15 min.

Intermedio 122

(8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il) 2-amino-2-fenil-acetato (endo) (I-122)



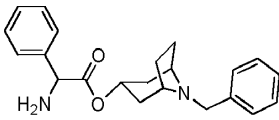
5

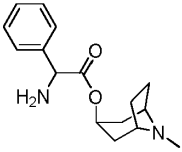
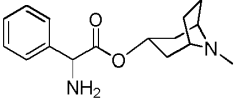
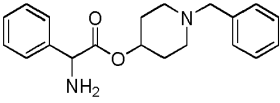
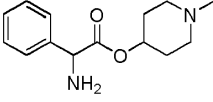
10

A (1R,3r,5S)-8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il) 2-(tert-butoxicarbonilamino)-2-fenil-acetato (Intermedio 89, 0.390 g, 0.84 mmol) se añadió una solución 4N de HCl en dioxano (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó por evaporación bajo presión reducida, se coevaporó con dietil éter. El residuo se cargó en una columna SCX de 10 g y se eluyó con acetonitrilo y luego con trietilamina al 10%/acetonitrilo. El disolvente se eliminó por evaporación bajo presión reducida para dar la base libre del compuesto del título como una goma amarilla (0,280 g, 95%).

LCMS (Método 2): [MH+] = 351 a 3.14 min.

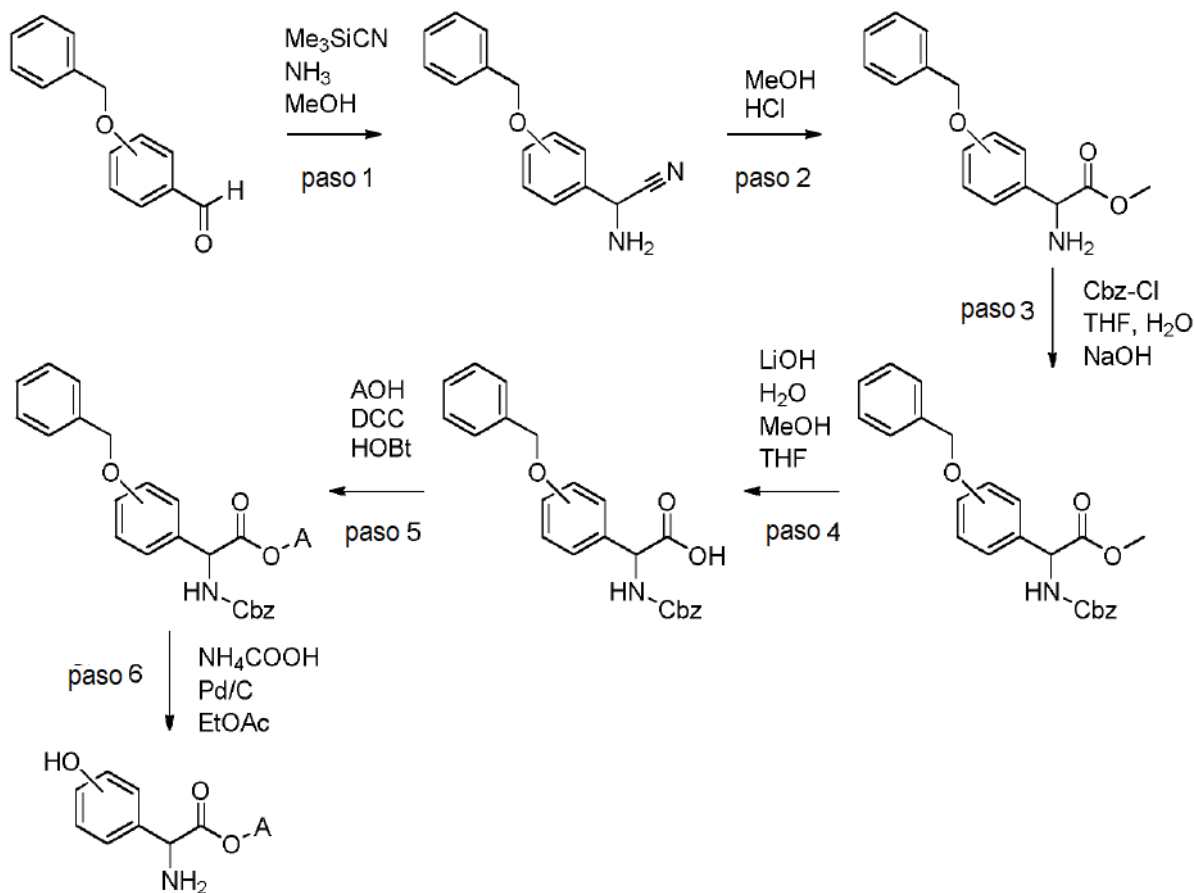
Los siguientes intermedios se sintetizaron por el mismo método:

Estructura	Intermedio número	Precursor	Datos analíticos
	Intermedio (exo) 123	Intermedio 90	LCMS (Método 2): [MH+] = 351 a 3.14 min.
	Intermedio (endo) 124	Intermedio 92	LCMS (Método 2): [MH+] = 275 a 1.92 min.

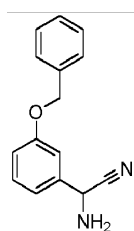
Estructura	Intermedio número	Precursor	Datos analíticos
			
	Intermedio 125 (exo)	Intermedio 91	LCMS (Método 2): [MH+] = 275 a 2.00 min.
	Intermedio 126	Intermedio 93	LCMS (Método 2): [MH+] = 325 a 3.11 min.
	Intermedio 127	Intermedio 94	LCMS (Método 2): [MH+] = 249 a 2.09 min.

Intermedio 128

[(3*R*)-quinuclidin-3-il] 2-amino-2-(3-hidroxifenil)acetato (I-128)

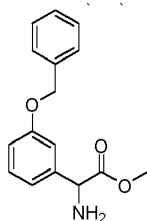


Paso 1: Preparación de 2-amino-2-(3-(benzyloxi)fenil)acetonitrilo



- 5 A una solución agitada de 3-benzyloxybenzaldehído (2,12 g, 10 mmol) en una solución de amoníaco 7 N en metanol (50 ml) a 0 °C se añadió trimetilsilil cianuro (1,11 ml, 15 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 min, se calentó hasta 45 °C durante 18 h y se concentró hasta sequedad. El material crudo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel, eluyendo con 0-100% de diclorometano/10% de metanol en diclorometano, para proporcionar el compuesto del título (1,26 g, 53%) como un aceite espeso de color naranja.
- 10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.44-7.29 (m, 6 H), 7.16 (dd, $J = 2.1, 2.1$ Hz, 1 H), 7.11 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 6.97 (dd, $J = 2.4, 8.2$ Hz, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 4.86 (s, 1 H), 1.92 (bs, 2 H). LCMS (Método 2): $[\text{MH}^+] = 238$ a 3.65 min.

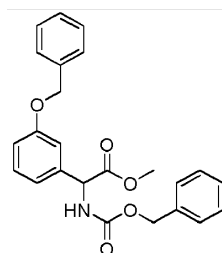
Paso 2: Preparación de 2-amino-2-(3-(benzyloxi)fenil)acetato de metilo



A una solución agitada de 2-amino-2-(3-(benzyloxi) fenil) acetonitrilo (1,22 g, 5,3 mmol) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente se añadió HCl 2 N en éter (10 ml, 20 mmol). La mezcla resultante se calentó Bbajo reflujo durante 18 h y se concentró hasta sequedad. El material crudo se recogió en acetato de etilo (200 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml). Las capas se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó in vacuo. El residuo se cargó en un cartucho SCX eluyendo con diclorometano/metanol seguido de amoniaco 7N en metanol para proporcionar el compuesto del título (1,0 g, 70%) en forma de un aceite naranja espeso.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.44-7.20 (m, 6 H), 7.01 (dd, J = 2.0, 2.0 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.89 (dd, J = 1.9, 8.2 Hz, 1 H), 5.03 (s, 2 H), 4.57 (s, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 2.17 (s, 2 H). LCMS (Método 2): [MH⁺] = 272 a 3.53 min.

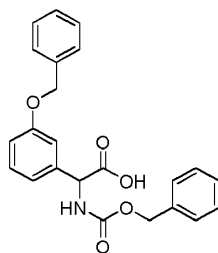
Paso 3: Preparación de 2-(benzilocarbonilamino)-2-(3-benziloxifenil)acetato de metilo



A una solución de 2-amino-2-(3-(benzyloxi)fenil)acetato de metilo (1,09 g, 4 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano y agua (1: 1, 90 ml) a 0 °C se añadió cloroformiato de benzilo. (0,57 ml, 4 mmol) e hidróxido de sodio acuoso (4 N, 1 ml, 4 mmol) simultáneamente. La mezcla se agitó a 0 °C durante una hora. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se eliminó in vacuo y se añadieron acetato de etilo (100 ml) y agua (30 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se reextrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se eliminó in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel, eluyendo con 0-40% de acetato de etilo en iso-hexano para proporcionar el compuesto del título (900 mg, 56 %) como un aceite marrón.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.47-7.20 (m, 11 H), 7.04-6.90 (m, 3 H), 5.88 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 5.35 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 5.13 (d, J = 12.9 Hz, 1 H), 5.06 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 5.02 (s, 2 H), 3.68 (s, 3 H). LCMS (Método 2): [MH⁺] = 406 a 3.67 min.

Paso 4: Preparación de ácido 2-(((benzyloxi)carbonil)amino)-2-(3-(benzyloxi)fenil)acético

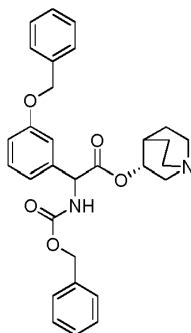


Una solución de 2-(benzilocarbonilamino)-2-(3-benziloxifenil) acetato de metilo (640 mg, 1.75 mmol) e hidróxido de litio acuoso (1 N, 3.50 ml, 3.50 mmol) en metanol (5 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla se concentró in vacuo y el residuo se diluyó con diclorometano (30 ml) y se acidificó a pH 0,5 con HCl 2N. La fase acuosa se reextrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas

se secaron sobre una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó in vacuo para dar el compuesto del título como un aceite marrón claro (460 mg, 67%). Esto fue utilizado en el próximo paso sin purificación adicional.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.37-7.24 (m, 9 H), 7.21-7.12 (m, 2 H), 7.01-6.90 (m, 2 H), 6.86 (dd, J = 1.6, 8.2 Hz, 1 H), 5.91 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 5.32 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 5.18 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 5.01-4.87 (m, 4 H). LCMS (Método 2): [MH⁺] = 391 a 2.4 min.

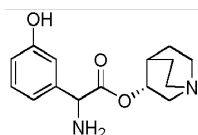
Paso 5: Preparación de [(3*R*)-quinuclidin-3-il] 2-(benciloxycarbonilamino)-2-(3-benciloxifenil)acetato



Una solución de ácido 2-(((benciloxi) carbonil) amino)-2-(3-(benciloxi)fenil)acético (2.1 g, 5.3 mmol), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (1.20 g, 5.83 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (787 mg, 5.83 mmol) y (R)-quinuclidin-3-ol (1.70 g, 13.5 mmol) en tetrahidrofurano seco (27 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Luego se añadió (R)-quinuclidin-3-ol (1.70 g, 13.5 mmol) a la mezcla y se agitó durante 4 días. La suspensión blanca se filtró entonces a través de una almohadilla de Celite®, se enjuagó con acetato de etilo (100 ml) y el disolvente se eliminó in vacuo. El residuo se sometió a partición entre acetato de etilo (100 ml) y carbonato de sodio saturado (50 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se eliminó in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel, eluyendo con solución de 0-40% de acetato de etilo/amoniaco metanólico al 10% en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (1.5 g, 56%) como un aceite espeso transparente.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.43-7.27 (m, 11H), 7.02-6.90 (m, 3 H), 5.83 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 5.34 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 5.12-5.02 (m, 4 H), 4.84-4.77 (m, 1 H), 3.19^{o†} (dd, J = 9.8, 12.8 Hz, 1 H), 3.08^{o†} (dd, J = 8.8, 15.5 Hz, 1 H), 2.77-2.67 (m, 4 H), 2.56-2.51^{o†} (m, 1 H), 2.34^{o†} (d, J = 15.2 Hz, 1 H), 2.04-1.99^{o†} (m, 1 H), 1.83-1.78^{o†} (m, 1 H), 1.71-1.57 (m, 2 H), 1.50-1.43 (m, 1 H), 1.35-1.23^{o†} (m, 1 H), 1.18-1.10^{o†} (m, 1 H), † y * se refieren a diferentes isómeros (asignados arbitrariamente). LCMS (Método 1): [MH⁺] = 501 a 2.93 min.

Paso 6: Preparación de [(3*R*)-quinuclidin-3-il] 2-amino-2-(3-hidroxifenil)acetato (Intermedio 128)

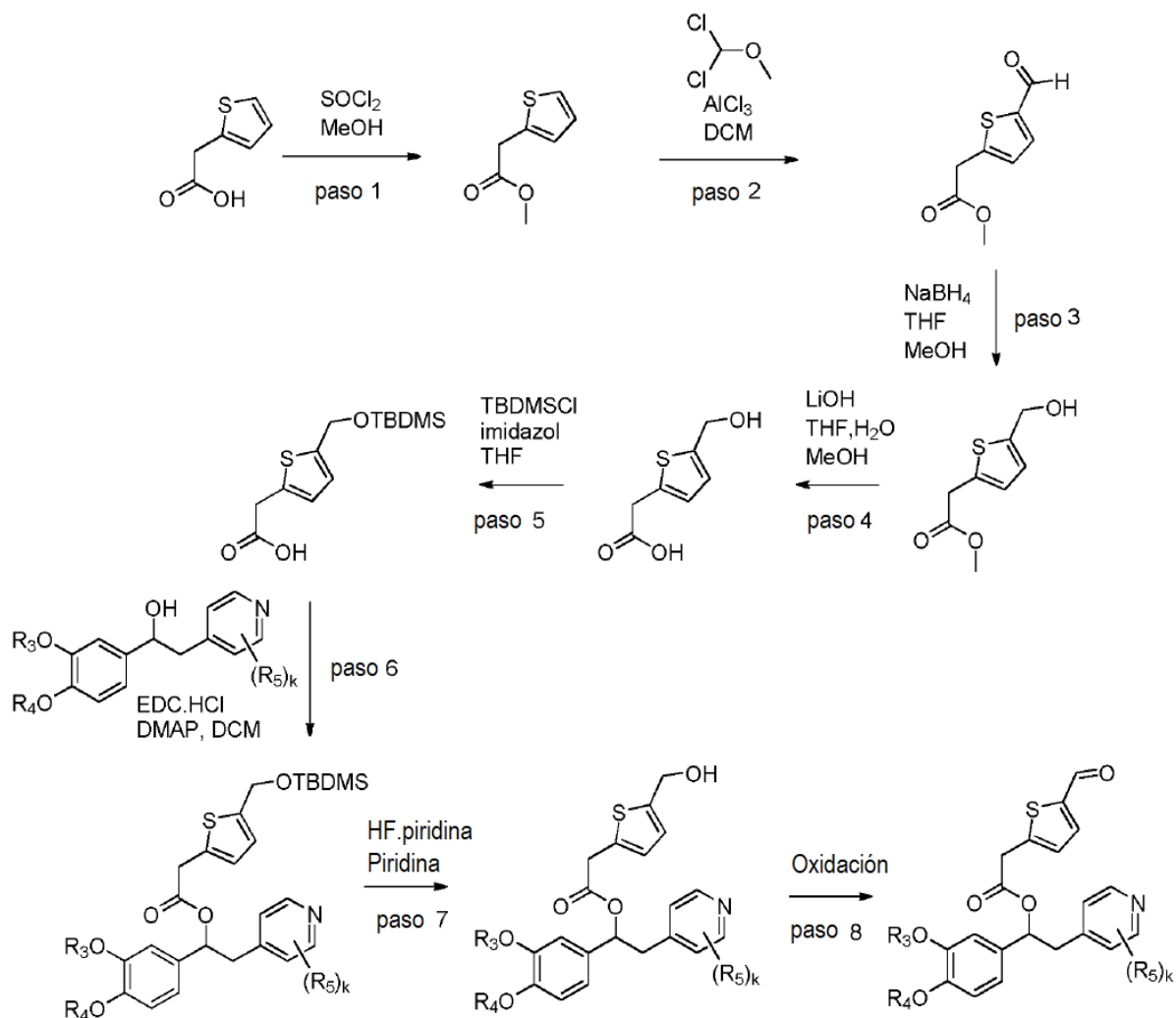


A una solución de [(3*R*)-quinuclidin-3-il] 2-(benciloxycarbonilamino)-2-(3-benciloxifenil)acetato (1.5 g, 3.0 mmol) en acetato de etilo (30 ml) se añadieron formiato de amonio (945 mg, 15 mmol) y 10% de Pd/C (400 mg). La mezcla se calentó hasta 60 °C durante 16 h. Se añadieron formiato de amonio adicional (400 mg, 6.3 mmol) y 10% de Pd/C (200 mg) y la suspensión espesa negra se agitó a 60°C durante 4 h. Después de enfriar la suspensión espesa a temperatura ambiente y filtrar a través de una almohadilla de Celite®, los sólidos se lavaron con acetato de etilo/etanol (1: 1, 250 ml). El disolvente se eliminó in vacuo para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (800 mg, 97%) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

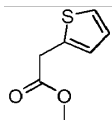
LCMS (Método 2): [MH⁺] = 277 a 1.92 min.

Intermedio 129

[(1*S*)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]2-(5-formil-2-tienil)acetato (I-129)



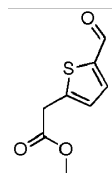
Paso 1: Preparación de 2-(2-tienil)acetato de metilo



- 5 A una solución de ácido 2-tiéfenoacético (1,50 g, 10,6 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió cloruro de tionilo (3,80 ml, 53 mmol) gota a gota a 0 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo para dar el compuesto del título como un aceite de color marrón oscuro (1,65 g, rendimiento cuantitativo) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.22 (dd, $J = 1.6, 5.1$ Hz, 1 H), 6.98-6.93 (m, 2 H), 3.85 (s, 2 H), 3.73 (s, 3 H).

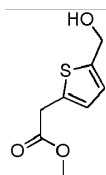
- 10 Paso 2: Preparación de 2-(5-formil-2-tienil)acetato de metilo



A una suspensión de tricloruro de aluminio (853 mg, 6,4 mmol) en diclorometano (4 ml) a -10°C se añadió una solución de 2-(2-tienil)acetato de metilo (500 mg, 3,2 mmol) en diclorometano (3 ml). La solución resultante se agitó a -10°C durante 10 minutos. Luego se añadió gota a gota una solución de dicloro(metoxi) metano (434 µl, 4,8 mmol) en diclorometano (3 ml) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 1 h. La solución resultante se vertió en un matraz que contenía agua (20 ml), hielo triturado y HCl concentrado (1 ml) y se agitó vigorosamente durante 30 minutos. La solución se lavó con diclorometano (3 x 20 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado (30 ml) seguido de salmuera (30 ml). Las fases se separaron sobre una frita hidrófoba y se concentraron in vacuo para dar el compuesto del título como un aceite rojo (533 mg, 91%) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 LCMS (Método 1): [MH⁺] = 185 a 3.15 min

Paso 3: Preparación de 2-[5-(hidroximetil)-2-tienil]acetato de metilo



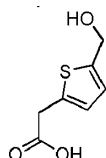
15 A una solución de 2-(5-formil-2-tienil)acetato de metilo (3,88 g, 21,1 mmol) en metanol (4 ml) y tetrahidrofurano (16 ml) se añadió borohidruro de sodio (399 mg, 10,5 mmol) a -10°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h. Se añadió borohidruro de sodio (399 mg, 10,5 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a 0°C durante 2 h. Se añadió ácido acético (1,2 ml) y la solución de reacción se concentró in vacuo. El residuo se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel, eluyendo con 0-30% de acetato de etilo en iso-hexano para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (1,1 g, 28%).

20

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6.86 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 6.80 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 4.78 (s, 2 H), 3.81 (s, 2 H), 3.73 (s, 3 H), protón OH no visible.

Paso 4: Preparación de ácido 2-[5-(hidroximetil)-2-tienil]acético

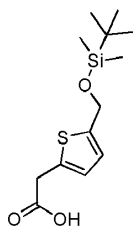
25



30 A una solución de 2-[5-(hidroximetil)-2-tienil] acetato de metilo en tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (10 ml) se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido de litio (11,83 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se acidificó a pH 1 con solución acuosa 2 N de HCl. La solución se concentró in vacuo y el residuo se sometió a partición entre acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido naranja (1,02 g, rendimiento cuantitativo) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LCMS (Método 1): [MH⁻] = 171 a 2.30 min

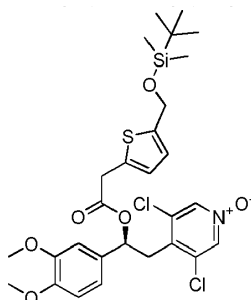
35 Paso 5: Preparación de ácido 2-[5-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oximetil]-2-tienil]acético



A una solución de ácido 2-[5-(hidroximetil)-2-tienil] acético (500 mg, 2,91 mmol) e imidazol (415 mg, 6,11 mmol) se añadió cloruro de tert-butildimetilsililo (916 mg, 6,11 mmol) en porciones durante 20 minutos. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora, luego se añadió tetrahidrofurano (10 ml) y la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo. Se añadió una solución de carbonato de potasio (500 mg, 3,62 mmol) en agua (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con salmuera (2 x 30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel, eluyendo con 0-50% de acetato de etilo en iso-hexano para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (200 mg, 24%) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

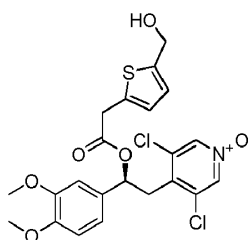
LCMS (Método 2): [MH⁻] = 285 a 2.90 min.

Paso 6: Preparación de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]2-[5-[[tert-butil(dimetil)silil]oximetil]-2-tienil]acetato



A una solución de ácido 2-[5-[[tert-butil(dimetil)silil]oximetil]-2-tienil]acético (995 mg, 3,48 mmol) en diclorometano (40 ml) se añadió 1-óxido de (S)-3,5-dicloro-4-(2-(3,4-dimetoxifenil)-2-hidroxietil)piridina (1,43 g, 4,17 mmol), seguido de 4-(dimetilamino)-piridina (212 mg, 1,74 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1,33 g, 6,96 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La solución de reacción se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 30 ml), la fase orgánica se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se concentró in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel, eluyendo con 0-100% de acetato de etilo en iso-hexano para dar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (980 mg, 46%). LCMS (Método 2): [MH⁺] = 612 a 4,08 minutos.

Paso 7: Preparación de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 2-[5-(hidroximetil)-2-tienil]acetato

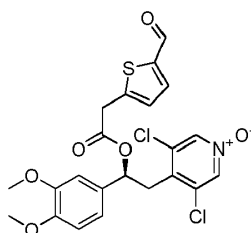


A una solución de 2-[5-[[tert-butil (dimetil) silil] oximetil]-2-tienil] acetato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil) etil] (400 mg, 0,65 mmol) en piridina (5 ml) se añadió HF.piridina (0,88 ml) gota a gota. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución de reacción se enfrió hasta 0°C y se detuvo con bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron in vacuo.

para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (270 mg, 84%) que se usó en el próximo paso sin purificación adicional.

LCMS (Método 2): [MH⁺] = 498 a 3.07 min.

Paso 8: Preparación de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]2-(5-formil-2-tienil)acetato (Intermedio 129)

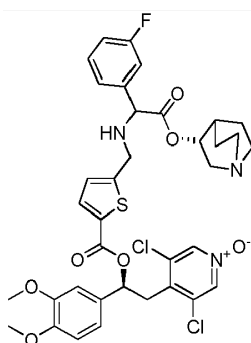


A una solución de 2-[5-(hidroximetil)-2-tienil] acetato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] (100 mg, 0,20 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (102 mg, 0,24 mmol) a -78°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se lavó con Na₂S₂O₃ acuoso saturado (5 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 ml). La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se concentró in vacuo para dar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (100 mg, rendimiento cuantitativo) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LCMS (Método 2): [MH⁺] = 496 a 2.69 min.

Ejemplo 37

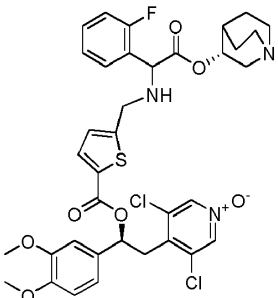
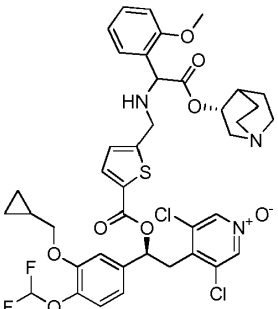
[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-(3-fluorofenil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil] amino] metil] tiofen-2-carboxilato (E37)

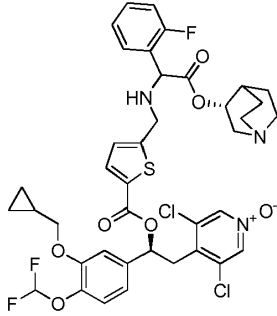
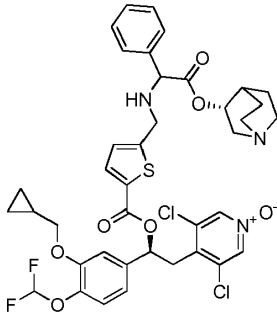


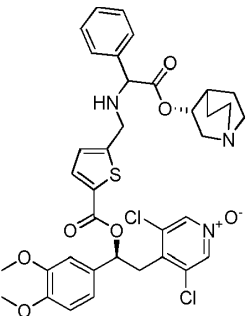
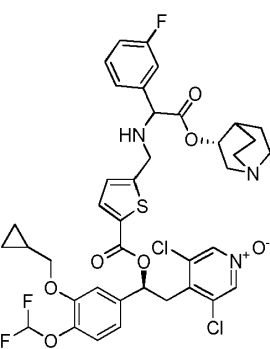
Se añadió una suspensión de sal de clorhidrato de bis (R)-quinuclidin-3-il-2-amino-2-(3-fluorofenil) acetato (0,176 g, 0,500 mmol) en EtOAc (5 ml) con Et₃N (0,150 ml, 1,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El precipitado obtenido se filtró, se lavó con EtOAc (~5 ml) y el disolvente se eliminó in vacuo. Este residuo se disolvió en CH₃CN (5 ml) y a se añadió la solución [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-formiltiofeno-2-carboxilato (0,220 g, 0,456 mmol) seguido de ácido acético (0,026 ml, 0,456 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió NaBH(OAc)₃ (0,265 g, 1,25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h adicionales. El exceso de disolvente se eliminó in vacuo y el residuo se sometió a partición entre EtOAc (30 ml) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (2 x 15 ml), se separó y se filtró a través de un cartucho separador de fases y el disolvente se eliminó in vacuo. La purificación mediante HPLC preparativa dio el compuesto del título (mezcla 1:1 de diastereoisómeros) como un sólido pálido amarillo (200 mg, 59%).

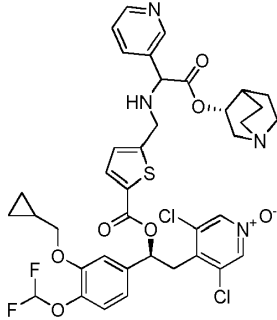
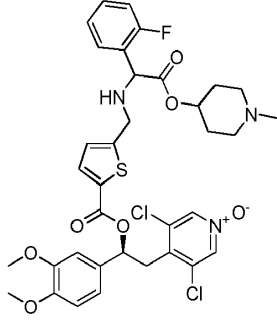
¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.56⁺ (s, 2 H), 8.55⁺ (s, 2 H), 7.69 (dd, J = 3.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.44-7.39 (m, 1 H), 7.33-7.26 (m, 2 H), 7.18-7.15 (m, 1 H), 7.02- 6.98 (m, 4 H), 6.14 (dd, J = 9.7, 4.4 Hz, 1 H), 4.71-4.69 (m, 1 H), 4.50 (d, J = 9.28 Hz, 1 H), 3.89-3.88 (m, 2 H), 3.78-3.69 (m, 7 H), 3.61-3.56 (m, 1 H), 3.29-3.28 (m, 1 H), 3.10-3.03⁺ (m, 1 H), 3.03-2.94⁺ (m, 1 H), 2.65-2.56 (m, 3 H), 2.50- 2.45 (m, 1 H), 2.17 (d, J = 14.68 Hz, 1 H), 1.88-1.85⁺ (m, 1 H), 1.76-1.72⁺ (m, 1 H), 1.61- 1.42 (m, 3 H), 1.40-1.10 (m, 1 H). † y * se refieren a diferentes isómeros (asignados arbitrariamente). LCMS (Método 2): [MH⁺] = 744 a 3.77 min.

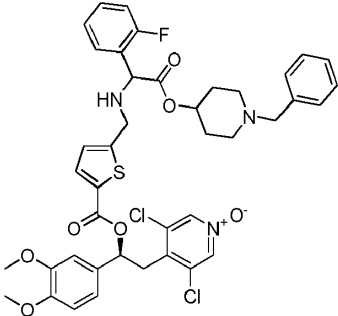
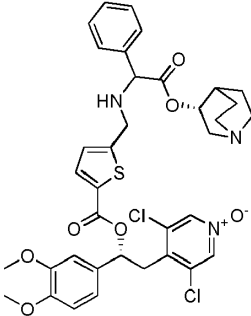
Los siguientes compuestos se sintetizan mediante un método similar a la mezcla 1:1 de diastereómeros:

Estructura	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
 <p>[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-(2-fluorofenil)-2-oxo-2-quinuclidin-3-iloxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 38	Intermedio 3 e Intermedio 57	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.14 (s, 2 H), 7.64 (dd, J = 3.8, 1.5 Hz, 1 H), 7.42-7.35 (m, 1 H), 7.35-7.29 (m, 1 H), 7.21-7.13 (m, 1 H), 7.13-7.05 (m, 1 H), 7.02-6.96 (m, 2 H), 6.92-6.88 (m, 1 H), 6.85 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.22 (dd, J = 9.7, 4.5 Hz, 1 H), 4.90-4.79 (m, 1 H), 4.76 (d, J = 4.2 Hz, 1 H), 3.97 (s, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.88 (d, J = 1.3 Hz, 3 H), 3.70-3.62 (m, 1 H), 3.35-3.28 (m, 1 H), 3.24-3.09 (m, 1 H), 2.80-2.62 (m, 5 H), 2.54-2.34 (m, 1 H), 2.01-1.85 (m, 1 H), 1.57-1.43 (m, 2 H), 1.36-1.13 (m, 2 H). LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 744 a 3.86 min.
 <p>Formiato de sal de [(1S)-1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)etil] 5-[[[1-(2-metoxifenil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 39	Intermedio 8 e Intermedio 58	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.56 (s, 2 H), 8.19 (s, 1 H), 7.70 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.37-7.16 (m, 4 H), 7.08-6.93 (m, 4 H), 7.07 (t, J = 74.8 Hz, 1 H), 6.14 (dd, J = 9.4, 4.4 Hz, 1 H), 4.74-4.68 (m, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 3.95-3.89 (m, 4 H), 3.73 (s, 3 H), 3.56 (dd, J = 14.7, 9.7 Hz, 1 H), 3.36-2.91 (m, 3 H), 2.70-2.31 (m, 5 H), 1.78-1.08 (m, 5 H), 0.56-0.55 (m, 2 H), 0.35-0.34 (m, 2 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 832 a 2.78 min.

Estructura	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
 <p>Formiato de sal de [(1S)-1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)etil] 5-[[[1-(2-fluorofenil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 40	Intermedio 8 e Intermedio 57	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.55 (s, 2 H), 8.23 (s, 1 H), 7.70 (dd, J = 3.8, 1.9 Hz, 1 H), 7.56-7.50 (m, 1 H), 7.42-7.34 (m, 1 H), 7.27-7.16 (m, 4 H), 7.07 (t, J = 74.6 Hz, 1 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.14 (dd, J = 9.5, 4.4 Hz, 1 H), 4.77-4.65 (m, 2 H), 3.96-3.90 (m, 4 H), 3.56 (dd, J = 14.6, 9.3 Hz, 1 H), 3.36-3.27 (m, 1 H), 3.11-3.00 (m, 2 H), 2.70-2.13 (m, 5 H), 1.89-1.07 (m, 5 H), 0.59-0.53 (m, 2 H), 0.37-0.32 (m, 2 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 820 a 3.08 min.
 <p>Formiato de sal de [(1S)-1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)etil] 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 41	Intermedio 8 e Intermedio 54	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.56 (s, 2 H), 8.23 (s, 1 H), 7.71 (dd, J = 3.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.45-7.29 (m, 5 H), 7.24-7.17 (m, 2 H), 7.07 (t, J = 75.2 Hz, 1 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.14 (dd, J = 9.5, 4.3 Hz, 1 H), 4.74-4.65 (m, 1 H), 4.43 (s, 1 H), 3.92 (d, J = 7.0 Hz, 2 H), 3.91-3.85 (m, 2 H), 3.57 (dd, J = 14.9, 9.2 Hz, 1 H), 3.34-3.28 (m, 1 H), 3.11-2.95 (m, 2 H), 2.69-2.13 (m, 5 H), 1.90-1.07 (m, 5 H), 0.60-0.53 (m, 2 H), 0.38-0.32 (m, 2 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 802 a 3.01 min.

Estructura	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
 <p>[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinucridin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 42	Intermedio 3 e Intermedio 54	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.56 (s, 2 H), 7.69- 7.68 (d, J = 3.8, 1 H), 7.45-7.28 (m, 5 H), 7.04-6.94 (m, 4 H), 6.14 (dd, J = 9.7, 4.3 Hz, 1 H), 4.73-4.65 (m, 1 H), 4.43 (d, J = 9.3, Hz, 1 H), 3.92-3.82 (m, 2 H), 3.80-3.74 (m, 6 H), 3.66-3.54 (m, 2 H), 3.28-3.26 (m, 1 H), 3.10-3.03 [†] (m, 1 H), 3.02-2.95 [†] (m, 1 H), 2.63-2.50 (m, 3 H), 2.46-2.29 (m, 1 H), 2.16 (m, 1 H), 1.89-1.84 [†] (m, 1 H), 1.75-1.71 [†] (m, 1 H), 1.61-1.38 (m, 3 H), 1.24-1.18 (m, 1 H). † y * se refieren a diferentes isómeros (asignados arbitrariamente). LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 726 a 3.72 min.
 <p>Sal de [(1S)-1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil] 5-[[[1-(3-fluorofenil)-2-oxo-2-[(3R)-quinucridin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato trifluoroacetato</p>	Ejemplo 43	Intermedio 8 e Intermedio 56	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 9.48 (d, J = 35.2 Hz, 1 H), 8.57* (s, 2 H), 8.56† (s, 2 H), 7.73 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.50-7.42 (m, 1 H), 7.38-7.28 (m, 2 H), 7.25-7.17 (m, 3 H), 7.10-7.02 (m, 2 H), 7.07 (t, J = 75.0 Hz, 1 H), 6.15 (dd, J = 9.6, 4.3 Hz, 1 H), 5.09-5.02 (m, 1 H), 4.70-4.62 (m, 1 H), 4.04-3.88 (m, 5 H), 3.74-2.90 (m, 7 H), 2.28-1.15 (m, 6 H), 0.60-0.55 (m, 2 H), 0.38-0.32 (m, 2 H). * y † se refieren a diferentes isómeros. LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 820 a 3.86 min.

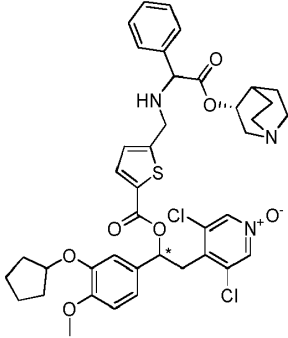
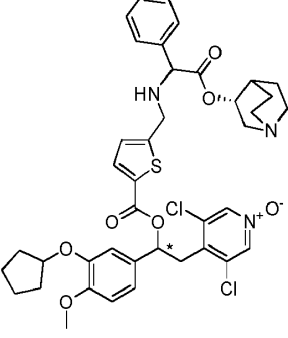
Estructura	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
 <p>[(1S)-1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil]5-[[[2-oxo-1-(3-pyridil)-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 44	Intermedio 8 e Intermedio 59	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 9.86-9.32 (m, 1 H), 8.76-8.49 (m, 2 H), 8.56 (s, 2 H), 8.02-7.95 (m, 1 H), 7.77-7.71 (m, 1 H), 7.59-7.50 (m, 1 H), 7.27-7.03 (m, 4 H), 7.07 (t, J = 74.4 Hz, 1 H), 6.19-6.12 (m, 1 H), 5.11-4.74 (m, 2 H), 4.35-2.81 (m, 12 H), 2.29-1.51 (m, 5 H), 1.26-1.16 (m, 1 H), 0.60-0.54 (m, 2 H), 0.38-0.32 (m, 2 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 803 a 2.78 min.
 <p>[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-(2-fluorofenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-2-oxoetil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 45	Intermedio 3 e Intermedio 60	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.14 (s, 2 H), 7.64 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 7.39-7.26 (m, 2 H), 7.18-7.07 (m, 2 H), 7.01-6.96 (m, 2 H), 6.90-6.81 (m, 2 H), 6.22 (dd, J = 9.7, 4.5 Hz, 1 H), 4.86 (br s, 1 H), 4.72 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 3.96 (s, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.66 (dd, J = 14.0, 9.9 Hz, 1 H), 3.31 (dd, J = 14.0, 4.2 Hz, 1 H), 2.49-2.41 (m, 1 H), 2.29-2.20 (m, 6 H), 1.90-1.80 (m, 1 H), 1.80-1.65 (m, 2 H), 1.60-1.45 (m, 1 H). NH no visible LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 732 a 3.71 min

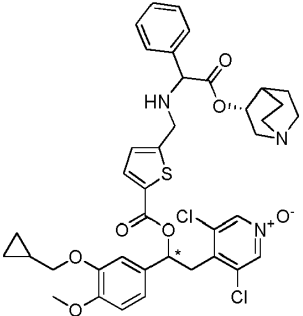
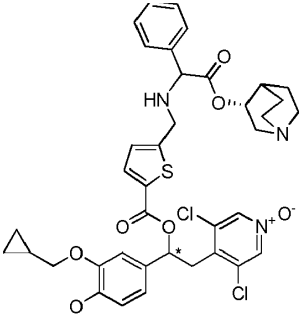
Estructura	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
 <p>[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-[(1-bencil-4-piperidil)oxi]-1-(2-fluorofenil)-2-oxo-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 46	Intermedio 3 e Intermedio 61	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.15-8.12 (m, 2 H), 7.64 (d, J = 3.78 Hz, 1 H), 7.35 -7.20 (m, 7 H), 7.18-7.08 (m, 2 H), 7.01-6.83 (m, 4 H), 6.22 (dd, J = 9.69,4.51 Hz, 1 H), 4.86 (s, 1 H), 4.71 (d, J = 3.29 Hz, 1 H), 3.96 (s, 2 H), 3.92-3.86 (m, 7 H), 3.64 (d, J = 11.61 Hz, 1 H), 3.41 (s, 2 H), 3.32 (d, J = 4.54 Hz, 1 H), 2.52 (s, 1 H), 2.23-2.15 (m, 3 H), 1.86-1.5 (m, 4 H), LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 808 a 4.39 min
 <p>[(1R)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 70	Intermedio 69 e Intermedio 111	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ CN): δ 8.19 (s, 2 H), 7.70 (dd, J = 1.3, 3.8 Hz, 1 H), 7.46-7.33 (m, 5 H), 7.08-7.01 (m, 2 H), 6.98-6.93 (m, 2 H), 6.18 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.79-4.72 (m, 1 H), 4.45 (s, 1 H), 4.02-3.91 (m, 2 H), 3.85-3.80 (m, 6 H), 3.67 (ddd, J = 1.8,9.9, 14.4 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.4, 14.3 Hz, 1 H), 3.17-3.02 (m, 1 H), 2.99-2.83 (m, 1 H), 2.74-2.24 (m, 5 H), 1.82-1.76 (m, 1 H), 1.71-1.16 (m, 4 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 726 a 2.57 min.

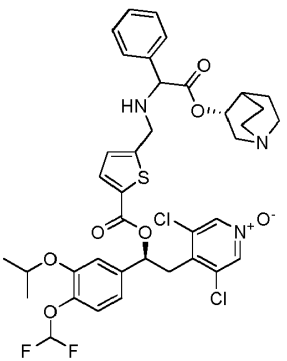
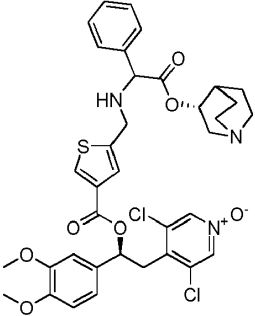
Los siguientes compuestos se sintetizaron como una mezcla de diastereoisómeros siguiendo el mismo procedimiento que el descrito para el Ejemplo 37, sustituyendo triacetoxiborohidruro de sodio por cianoborohidruro de sodio y substituyó el acetonitrilo por etanol.

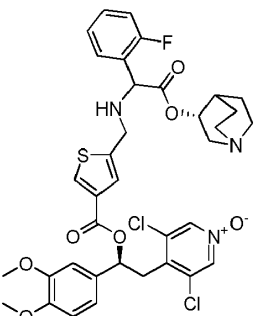
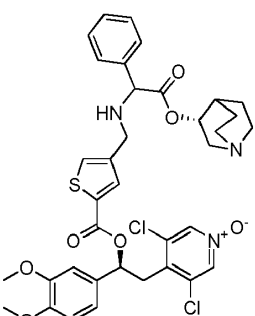
5

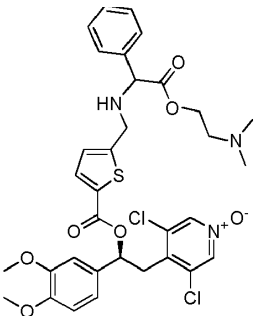
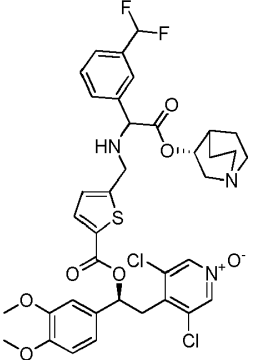
Estructura	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos

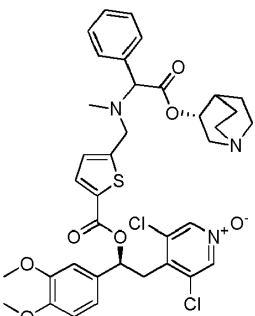
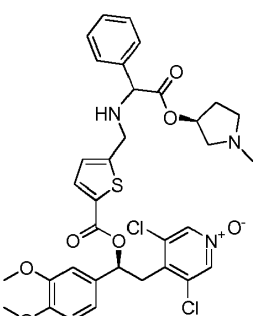
Estructura	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
 <p>Mezcla epimérica 1 de dihidrocloruro de [1-[3-(ciclopentoxi)-4-metoxifenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil] 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 71	Intermedio 70 e Intermedio 111	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ CN): δ 8.19 (s, 2 H), 7.71-7.69 (m, 1 H), 7.44-7.36 (m, 5 H), 7.00 (d, J = 6.1 Hz, 2 H), 6.98-6.91 (m, 2 H), 6.14 (dd, J = 4.8, 9.1 Hz, 1 H), 4.84-4.72 (m, 2 H), 4.46 (s, 1 H), 3.97-3.93 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.64 (dd, J = 9.2, 14.0 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.7, 14.0 Hz, 1 H), 3.16-3.01 (m, 1 H), 2.92-2.92 (m, 1 H), 2.73-2.38 (m, 5 H), 1.99-1.92 (m, 5 H), 1.79-1.47 (m, 6 H), 1.44-1.16 (m, 2 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 780 a 2.85 min.
 <p>Mezcla epimérica 2 de dihidrocloruro de [1-[3-(ciclopentoxi)-4-metoxifenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil] 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 72	Intermedio 71 e Intermedio 111	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ CN): δ 8.19 (s, 2 H), 7.70-7.68 (m, 1 H), 7.44-7.36 (m, 5 H), 7.02-6.98 (m, 2 H), 6.97-6.92 (m, 2 H), 6.15 (dd, J = 4.8, 9.3 Hz, 1 H), 4.84-4.73 (m, 2 H), 4.46 (s, 1 H), 3.98-3.93 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.64 (dd, J = 9.3, 14.1 Hz, 1 H), 3.34 (ddd, J = 1.5, 4.8, 14.1 Hz, 1 H), 3.17-3.01 (m, 1 H), 2.93-2.89 (m, 1 H), 2.73-2.38 (m, 5 H), 2.00-1.55 (m, 10 H), 1.55-1.27 (m, 2 H), 1.26-1.14 (m, 1 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 780 a 2.85 min.

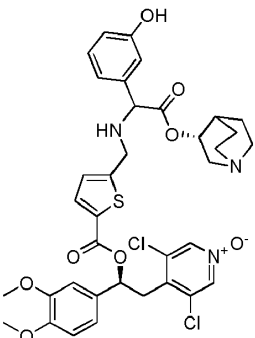
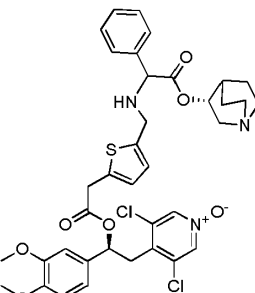
Estructura	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
 <p>Mezcla epimérica 1 de [1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-metoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)etil] 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 73	Intermedio 72 e Intermedio 111	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ CN): δ 8.07 (s, 2 H), 7.58 (dd, J = 1.0, 3.8 Hz, 1 H), 7.33-7.25 (m, 5 H), 6.95-6.88 (m, 2 H), 6.86-6.82 (m, 2 H), 6.04 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.69-4.62 (m, 1 H), 4.35 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 3.86-3.82 (m, 2 H), 3.76-3.67 (m, 5 H), 3.58-3.50 (m, 1 H), 3.21 (dd, J = 3.7, 14.0 Hz, 1 H), 3.07-2.90 (m, 1 H), 2.80 (s, 1 H), 2.63-2.37 (m, 5 H), 1.74-1.66 (m, 1 H), 1.59-1.06 (m, 5 H), 0.53-0.47 (m, 2 H), 0.25-0.19 (m, 2 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 766 a 2.77 min.
 <p>Mezcla epimérica 2 de [1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-metoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)etil] 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 74	Intermedio 73 e Intermedio 111	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ CN): δ 8.08 (d, J = 2.3 Hz, 2 H), 7.58 (dd, J = 1.8, 3.8 Hz, 1 H), 7.33-7.25 (m, 5 H), 6.94-6.89 (m, 2 H), 6.86-6.83 (m, 2 H), 6.04 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.69-4.63 (m, 1 H), 4.35 (s, 1 H), 3.87-3.81 (m, 2 H), 3.74-3.70 (m, 5 H), 3.55 (dd, J = 9.7, 14.0 Hz, 1 H), 3.24-3.17 (m, 1 H), 3.06-2.91 (m, 1 H), 2.81-2.75 (m, 1 H), 2.63-2.36 (m, 5 H), 1.72-1.66 (m, 1 H), 1.58-1.07 (m, 5 H), 0.53-0.47 (m, 2 H), 0.25-0.20 (m, 2 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 766 a 2.78 min.

Estructura	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
 <p>Formiato de sal de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-[4-(difluorometoxi)-3-isopropoxi-fenil]etil] 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 75	Intermedio 9 e Intermedio 111	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.57 (s, 2 H), 8.18 (s, 1 H), 7.71 (dd, J = 3.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.42-7.29 (m, 4 H), 7.27-7.15 (m, 2 H), 7.06-7.00 (m, 2 H), 7.04 (t, J = 74.3 Hz, 1 H), 6.13 (dd, J = 9.3, 4.5 Hz, 1 H), 4.76-4.62 (m, 2 H), 4.43 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 3.98-3.73 (m, 2 H), 3.60-3.50 (m, 1 H), 3.45-3.30 (m, 1 H), 3.16-3.00 (m, 1 H), 2.70-2.55 (m, 4 H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.25-2.17 (m, 1 H), 1.95-1.85 [†] (m, 1 H), 1.80-1.70 [†] (m, 1 H) 1.64-1.41 (m, 3 H), 1.30-1.20 (m, 7 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 790 a 2.93 min.
 <p>[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-3-carboxilato</p>	Ejemplo 76	Intermedio 67 e Intermedio 111	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO) : δ 8.57 (s, 2 H), 8.26 [†] (s, 1 H), 8.26 [†] (s, 1 H), 7.44-7.30 (m, 5 H), 7.26-7.23 (m, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 7.01 - 6.96 (m, 2 H), 6.12 (dd, J = 4.4, 9.5 Hz, 1 H), 4.71-4.63 (m, 1 H), 4.39 (s, 1 H), 3.89 - 3.81 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 3.58 (dd, J= 12.1, 12.1 Hz, 1 H), 3.29 (dd, J = 4.2, 14.0 Hz, 1 H), 3.07 [†] (ddd, J = 1.8, 7.6, 7.4 Hz, 1 H), 2.98 [†] (ddd, J = 3.2, 9.1, 13.5 Hz, 1 H), 2.64-2.44 (m, 4 H), 2.42-2.32 (m, 1 H), 2.15 [†] (d, J = 15.5 Hz, 1 H), 1.88-1.83 [†] (m, 1 H), 1.75-1.71 [†] (m, 1 H), 1.60-1.07 (m, 4 H), † y * se refieren a diferentes isómeros (asignados arbitrariamente). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 726 a 2.5 min.

Estructura	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
 <p>[[1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-(2-fluorofenil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-3-carboxilato</p>	Ejemplo 77	Intermedio 67 e Intermedio 57	^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.55 $^{\circ}$ † (s, 2 H), 8.55 $^{\circ}$ † (s, 2 H), 8.25 $^{\circ}$ † (s, 1 H), 8.25 $^{\circ}$ † (s, 1 H), 7.54-7.49 (m, 1 H), 7.40-7.33 (m, 1 H), 7.27-7.18 (m, 3 H), 7.03-6.95 (m, 3 H), 6.12 (dd, J = 4.3, 9.6 Hz, 1 H), 4.72-4.68 $^{\circ}$ † (m, 1 H), 4.67-4.64 $^{\circ}$ † (m, 1 H), 4.66 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 3.88 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 3.61-3.52 (m, 2 H), 3.28 (dd, J = 4.5, 14.3 Hz, 1 H), 3.07-2.94 (m, 1 H), 2.62-2.43 (m, 4 H), 2.31-2.25 $^{\circ}$ † (m, 1 H), 2.13† (d, J = 14.5 Hz, 1 H), 1.86-1.80 $^{\circ}$ † (m, 1 H), 1.74-1.68 $^{\circ}$ † (m, 1 H), 1.55-1.38 (m, 2 H), 1.27-1.09 (m, 2 H), † y * se refieren a diferentes isómeros (asignado arbitrariamente). LCMS (Método 2): [MH $^+$] = 744 a 3.52 min.
 <p>[[1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 4-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 78	Intermedio 68 e Intermedio 111	^1H RMN (400 MHz, DMSO) : δ 8.56 (s, 2 H), 7.78 (dd, J = 1.5, 2.8 Hz, 1 H), 7.71-7.67 (m, 1 H), 7.44-7.29 (m, 5 H), 7.03-6.95 (m, 3 H), 6.14 (dd, J = 4.4, 9.7 Hz, 1 H), 4.67-4.59 (m, 1 H), 4.35 (dd, J = 2.7, 7.7 Hz, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 3.65 (t, J = 5.0 Hz, 2 H), 3.59 (dd, J = 9.9, 14.1 Hz, 1 H), 3.30 (dd, J = 4.1, 14.7 Hz, 1 H), 3.26-3.17 (m, 1 H), 3.03 $^{\circ}$ † (ddd, J = 2.4, 10.0, 13.1 Hz, 1 H), 2.95 $^{\circ}$ † (ddd, J = 1.9, 8.1, 14.4 Hz, 1 H), 2.63-2.55 (m, 3 H), 2.63-2.55 $^{\circ}$ † (m, 1 H), 2.43 $^{\circ}$ † (d, J = 14.9 Hz, 1 H), 2.37-2.31 $^{\circ}$ † (m, 1 H), 2.12 $^{\circ}$ † (d, J = 14.6 Hz, 1 H), 1.86-1.81 $^{\circ}$ † (m, 1 H), 1.73-1.68 $^{\circ}$ † (m, 1 H), 1.57-1.37 (m, 2 H), 1.30-1.06 (m, 2 H), † y * se refieren a diferentes isómeros (asignados arbitrariamente). LCMS (Método 6): [MH $^+$] = 726 a 3.50 min.

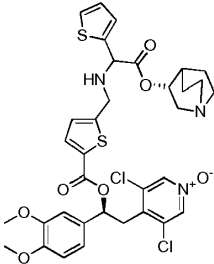
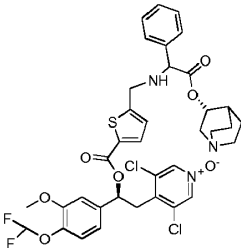
Estructura	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
 <p data-bbox="239 772 654 918">[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-oxo-1-feniletil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 79	Intermedio 3 e Intermedio 113	¹ H RMN (400 MHz, CDC13): δ 8.14 ^{† o *} (s, 2 H), 8.13 ^{† o *} (s, 2 H), 7.64 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.38-7.35 (m, 5 H), 7.00-6.96 (m, 2 H), 6.89-6.83 (m, 2 H), 6.24-6.20 (m, 1 H), 4.42 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 4.23-4.09 (m, 2 H), 3.93 (d, J = 5.4 Hz, 2 H), 3.90 ^{† o *} (s, 3 H), 3.90 ^{† o *} (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.66 (dd, J = 10.0, 13.8 Hz, 1 H), 3.31 (ddd, J = 2.7, 4.4, 13.9 Hz, 1 H), 2.18-2.15 (m, 2 H), 2.14 (s, 6 H), 1.75-1.69 (m, 2 H). † y * se refieren a diferentes isómeros (asignados arbitrariamente), NH no observado. LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 688 a 3.1 min.
 <p data-bbox="239 1400 654 1568">[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-[3-(difluorometil)fenil]-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 80	Intermedio 3 e Intermedio 118	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.56 ^{† o *} (s, 2H), 8.55 ^{† o *} (s, 2H), 7.70-7.66 (m, 2 H), 7.63-7.58 (m, 1 H), 7.55-7.49 (m, 2 H), 7.05 ^{† o *} (t, J = 55.3 Hz, 1 H), 7.04 ^{† o *} (t, J = 55.3 Hz, 1 H), 7.03-6.96 (m, 4 H), 6.14 (dd, J = 4.3, 9.6 Hz, 1 H), 4.73-4.66 (m, 1 H), 4.56-4.52 (m, 1 H), 3.94-3.84 (m, 2 H), 3.77 ^{† o *} (s, 3 H), 3.76 ^{† o *} (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 3.73-3.66 (m, 1 H), 3.58 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.33-3.29 (m, 1 H), 3.08-3.02 ^{† o *} (m, 1 H), 3.01-2.95 ^{† o *} (m, 1 H), 2.65-2.55 (m, 3 H), 2.45-2.32 (m, 1 H), 2.17-2.11 (m, 1 H), 1.88-1.83 ^{† o *} (m, 1 H), 1.76-1.70 ^{† o *} (m, 1 H), 1.57-1.37 (m, 2 H), 1.30-1.06 (m, 2 H). t y * se refieren a diferentes isómeros (asignado arbitrariamente); LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 776 a 3.75 min

Estructura	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
 <p>[[1S]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[metil-[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 81	Intermedio 3 e Intermedio 119	^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.56 (s, 2 H), 7.68 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.45-7.36 (m, 5 H), 7.04-7.03 (m, 2 H), 7.01-6.96 (m, 2 H), 6.14 (dd, J = 4.4, 9.7 Hz, 1 H), 4.83-4.76 (m, 1 H), 4.51 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 3.89-3.83 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 3.75-3.72 (m, 1 H), 3.60 (dd, J = 9.9, 14.1 Hz, 1 H), 3.32-3.27 (m, 1 H), 3.16-3.03 (m, 1 H), 2.68-2.58 (m, 4 H), 2.37-2.31 (m, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 1.92-1.84 (m, 1 H), 1.62-1.39 (m, 3 H), 1.29-1.21 (m, 1 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 740 a 2.82 min.
 <p>[[1S]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi-2-oxo-1-feniletil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 82	Intermedio 3 e Intermedio 120	^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.62 ^{°†} (s, 2 H), 8.62 ^{°†} (s, 2 H), 7.74 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.43 (d, J = 3.0 Hz, 4 H), 7.40-7.35 (m, 1 H), 7.06 (d, J = 3.3 Hz, 2 H), 7.03 (s, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.3, 9.6 Hz, 1 H), 5.14-5.08 (m, 1 H), 4.42 (dd, J = 4.3, 9.6 Hz, 1 H), 3.94 (dd, J = 6.4, 15.8 Hz, 1 H), 3.89 (dd, J = 6.3, 15.5 Hz, 1 H), 3.83 ^{°†} (s, 3 H), 3.82 ^{°†} (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.67-3.55 (m, 2 H), 3.34 (dd, J = 4.3, 14.3 Hz, 1 H), 2.68-2.55 (m, 2 H), 2.39-2.19 (m, 2 H), 2.24 ^{°†} (s, 3 H), 2.20 ^{°†} (s, 3 H), 2.19-2.08 (m, 1 H), 1.76-1.67 ^{°†} (m, 1 H), 1.53-1.45 ^{°†} (m, 1 H). † y * se refieren a diferentes isómeros (asignados arbitrariamente). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 700 a 2.54 min.

Estructura	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
 <p>[[1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-(3-hidroxifenil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 83	Intermedio 3 Intermedio 128	^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 9.50 $^{+0}$ (s, 1 H), 9.48 $^{+0}$ (s, 1 H), 8.60 (s, 2 H), 7.74 (dd, J = 2.1, 3.7 Hz, 1 H), 7.24-7.17 (m, 1 H), 7.08-7.05 (m, 2 H), 7.04-7.00 (m, 2 H), 6.89-6.84 (m, 2 H), 6.78-6.72 (m, 1 H), 6.19 (dd, J = 4.4, 9.5 Hz, 1 H), 4.79-4.71 (m, 1 H), 4.37 (dd, J = 2.9, 9.0 Hz, 1 H), 4.00-3.89 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.67-3.59 (m, 1 H), 3.55-3.45 (m, 1 H), 3.39-3.32 (m, 1 H), 3.14 (dd, J = 8.0, 14.0 Hz, 1H), 3.06 (ddd, J = 1.8, 8.2, 14.3 Hz, 1 H), 2.72-2.59 (m, 3 H), 2.54-2.46 $^{+0}$ (m, 1 H), 2.25 $^{+0}$ (d, J = 14.1 Hz, 1 H), 1.96-1.91 $^{+0}$ (m, 1H), 1.85-1.79 $^{+0}$ (m, 1 H), 1.68-1.42 (m, 3 H), 1.34-1.17 (m, 1 H), t y * se refieren a diferentes isómeros (asignado arbitrariamente). LCMS (Método 1): [MH $^{+}$] = 742 a 2.47 min.
 <p>[(3R)-quinuclidin-3-il] 2-[[5-[2-[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etoxi]-2-oxo-etil]-2-tienil]metilamino]-2-fenil-acetato</p>	Ejemplo 84	Intermedio 129 Intermedio 111	^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.53 (s, 2 H), 7.48-7.34 (m, 5 H), 6.99-6.91 (m, 3 H), 6.76 (dd, J = 3.7, 11.0 Hz, 2 H), 6.04 (dd, J = 5.4, 8.5 Hz, 1 H), 4.78-4.71 (m, 1 H), 4.45 (s, 1 H), 3.87-3.80 (m, 4 H), 3.80-3.78 (m, 3 H), 3.78-3.77 (m, 3 H), 3.49 (dd, J = 10.4, 14.8 Hz, 1 H), 3.26 (dd, J = 4.9, 14.1 Hz, 1 H), 3.16-3.09 $^{+0}$ (m, 1 H), 3.08-3.00 $^{+0}$ (m, 1 H), 2.73-2.58 (m, 4 H), 2.48-2.37 (m, 1 H), 2.22 (d, J = 16.5 Hz, 1 H), 1.95-1.91 $^{+0}$ (m, 1 H), 1.81-1.77 $^{+0}$ (m, 1 H), 1.67-1.43 (m, 2 H), 1.38-1.13 (m, 2 H), t y * se refieren a diferentes isómeros (asignados arbitrariamente). LCMS (Método 1): [MH $^{+}$] = 740 a 3.65 min.

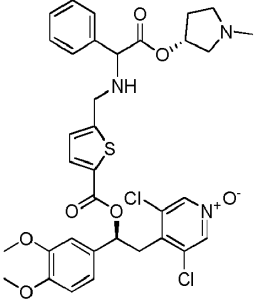
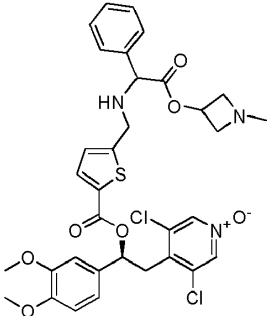
Los siguientes compuestos se sintetizaron como una mezcla de diastereoisómeros disolviendo o suspendiendo el aldehído adecuado y el éster de glicina adecuado en EtOH, seguido de la adición de cianoborohidruro de sodio, luego siguiendo el mismo procedimiento como el descrito para el Ejemplo 37

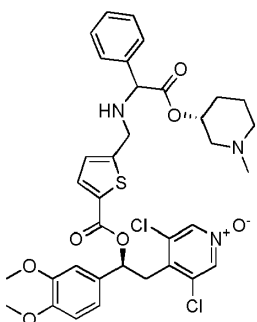
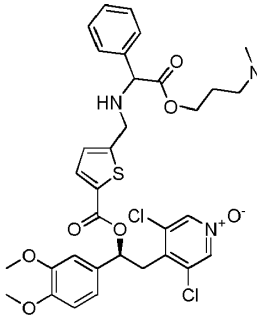
Estructura	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos

Estructura	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
 <p>[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-(tiofen-2-il)--2-oxo-2-(R)-quinuclidin-3-iloxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 85	Intermedio 3 e Intermedio 121	¹ H RMN (400 MHz, acetona) d ppm 8.33 (s, 2 H), 7.61 - 7.77 (m, 1 H), 7.34 - 7.47 (m, 1 H), 6.88-7.18 (m, 6 H), 6.09 - 6.40 (m, 1 H), 4.68 - 4.90 (m, 2 H), 3.93 - 4.14 (m, 2 H), 3.79 (m, 7 H), 3.25 - 3.46 (m, 1 H), 2.98 - 3.22(m,2H),2.45-2.76 (m, 4 H), 1.45-1.77 (m, 5 H). LCMS (Método 3): [MH ⁺] = 732 a 1.51 min LCMS (Método 4): [MH ⁺] = 732 a 3.08 y 3.12 min
 <p>[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-[4-(difluorometoxi)-3-metoxifenil]etil] 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 86	Intermedio 6 e Intermedio 54	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 8.55 (s, 2 H), 7.65 - 7.78 (m, 1 H), 7.28 - 7.51 (m, 6 H), 7.16 - 7.25 (m, 2 H), 6.98 - 7.09 (m, 3 H), 6.08 - 6.24 (m, 1 H), 4.64 - 4.79 (m, 1 H), 4.35 - 4.51 (m, 1 H), 3.85 (m, 5 H), 3.51 - 3.69 (m, 2 H), 2.95 - 3.15 (m, 2 H), 2.58 - 2.78 (m, 4 H), 1.36 (m, 5H). LCMS (Método 4): [MH ⁺] = 761.9 a 3.84 y 3.88 min

Los siguientes compuestos se sintetizaron como una mezcla de diastereoisómeros siguiendo el mismo procedimiento que el descrito para el Ejemplo 37 que sustituye el acetonitrilo con diclorometano.

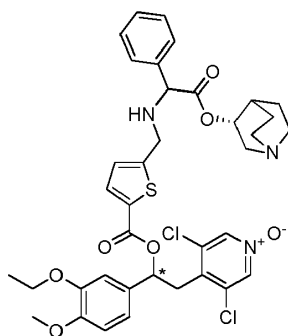
Estructura	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos

Estructura	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
 <p>[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi-2-oxo-1-feniletil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 87	Intermedio 3 e Intermedio 112	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.14 $^{* \dagger}$ (s, 2 H), 8.13 $^{* \dagger}$ (s, 2 H), 7.63 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 7.38-7.33 (m, 5 H), 7.01-6.96 (m, 2 H), 6.89-6.83 (m, 2 H), 6.25-6.19 (m, 1 H), 5.26-5.17 (m, 1 H), 4.43 (s, 1 H), 3.95-3.91 (m, 2 H), 3.91 $^{* \dagger}$ (s, 3 H), 3.90 $^{* \dagger}$ (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H) 3.66 (dd, J = 9.9, 13.9 Hz, 1 H), 3.35-3.27 (m, 1 H), 2.73-2.58 (m, 3 H), 2.50-2.43 (m, 1 H), 2.29-2.19 (m, 5 H), 1.88-1.79 (m, 1 H). * y \dagger se refieren a diferentes isómeros. NH no visible. LCMS (Método 1): [MH $^+$] = 700 a 2.57 min.
 <p>[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-(1-metilazetidín-3-il)oxi-2-oxo-1-feniletil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 88	Intermedio 3 e Intermedio 114	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.14 $^{* \dagger}$ (s, 2 H), 8.14 $^{* \dagger}$ (s, 2 H), 7.64 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.38-7.35 (m, 5 H), 7.01-6.96 (m, 2 H), 6.89-6.84 (m, 2 H), 6.25-6.21 (m, 1 H), 5.06-5.01 (m, 1 H), 4.44 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 3.95-3.91 (s, 2H), 3.90 $^{* \dagger}$ (s, 3H), 3.90 $^{* \dagger}$ (s, 3H), 3.88 $^{* \dagger}$ (s, 3H), 3.87 $^{* \dagger}$ (s, 3H) 3.71-3.57 (m, 3 H), 3.31 (ddd, J = 2.5, 4.5, 13.9 Hz, 1 H), 3.04-2.99 (m, 1 H), 2.90 (tt, J = 4.0, 4.0 Hz, 1 H), 2.31 $^{* \dagger}$ (s, 3 H), 2.30 $^{* \dagger}$ (s, 3 H). \dagger y * se refieren a diferentes isómeros (asignados arbitrariamente). NH no visible.

Estructura	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
 <p>Formiato de sal de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]-5-[[[2-[(3R)-1-metil-3-piperidil]oxil]-2-oxo-1-feniletil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 89	Intermedio 3 e Intermedio 115	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃ δ 8.20 (s, 2 H), 8.16 [†] (s, 2 H), 8.14 [†] (s, 2 H), 7.65-7.63 (m, 1 H), 7.42-7.32 (m, 5 H), 7.01-6.97 (m, 2 H), 6.91-6.84 (m, 2 H), 6.22 (dd, J = 4.5, 9.9 Hz, 1 H), 5.08-5.03 (m, 1 H), 4.49 [†] (s, 1 H), 4.45 [†] (s, 1 H), 3.95-3.91 (m, 2 H), 3.91 [†] (s, 3 H), 3.90 [†] (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.9, 14.1 Hz, 1 H), 3.35-3.28 (m, 1 H), 2.88-2.56 (m, 4 H), 2.51 [†] (s, 3 H), 2.45 [†] (s, 3 H), 1.90-1.54 (m, 4 H). † y * se refieren a diferentes isómeros (asignados arbitrariamente). NH no visible. LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 714 a 3.22 min.
 <p>[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]-5-[[[2-[(3R)-1-metil-3-piperidil]oxil]-2-oxo-1-feniletil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 90	Intermedio 3 e Intermedio 116	¹ H RMN (400 MHz, CDC13): δ 8.14 [†] (s, 2 H), 8.13 [†] (s, 2 H), 7.64 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.38-7.35 (m, 5 H), 7.00-6.96 (m, 2 H), 6.89-6.83 (m, 2 H), 6.24-6.20 (m, 1 H), 4.42 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 4.23-4.09 (m, 2 H), 3.93 (d, J = 5.4 Hz, 2 H), 3.90 [†] (s, 3 H), 3.90 [†] (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.66 (dd, J = 10.0, 13.8 Hz, 1 H), 3.31 (ddd, J = 2.7, 4.4, 13.9 Hz, 1 H), 2.18-2.15 (m, 2 H), 2.14 (s, 6 H), 1.75-1.69 (m, 2 H), † y * se refieren a diferentes isómeros (asignados arbitrariamente), NH no observado. LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 702 a 2.53 min.

Ejemplo 91

Mezcla epimérica 2 de [2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)etil] 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato



A una solución de sal bis clorhidrato de [(3R)-quinucridin-3-il] 2-amino-2-fenilacetato (273 mg, 0,82 mmol) en etanol (10 ml) se añadió el enantiómero 2 individual de [2-(3, 5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)etil] 5-formiltiofeno-2-carboxilato (Intermedio 75, 135 mg, 0,27 mmol) y ácido acético (40 µl, 0,68 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió cianoborohidruro de sodio (45 mg, 0,68 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h adicionales. El disolvente se eliminó por evaporación bajo presión reducida y el residuo se sometió a partición entre ácido clorhídrico acuoso 1 M (3 ml) y acetato de etilo (3 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 3 ml). La fase acuosa se basificó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 3 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se extrajeron con ácido clorhídrico acuoso 1 M (2 ml). Se añadió salmuera (2 ml) y la capa acuosa se extrajo con cloroformo (5 ml y 2 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 ml), se pasaron a través de una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó por evaporación bajo presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título como un sólido blanquecino (50 mg, 25%).

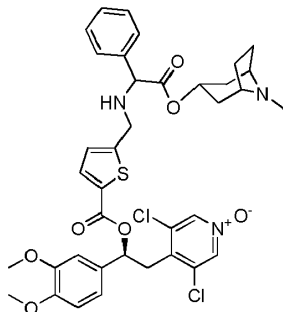
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.13 (s, 2 H), 7.64 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.38-6.96 (m, 5 H), 7.00-6.96 (m, 2 H), 6.89-6.83 (m, 2 H), 6.21 (dd, J = 4.4, 9.7 Hz, 1 H), 4.84-4.79 (m, 1 H), 4.44 (s, 1 H), 4.16-4.07 (m, 2 H), 3.96 (s, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.66 (dd, J = 9.9, 13.9 Hz, 1H), 3.34-3.27 (m, 1 H), 3.17-3.10 (m, 1 H), 2.80-2.69 (m, 3 H), 2.51-2.49 (m, 1 H), 2.40-2.35 (m, 1 H), 2.08-2.00 (m, 1 H), 1.69-1.64 (m, 3 H), 1.48-1.46 (m, 3 H), 1.28-1.26 (m, 2 H). LCMS (Método 1): [MH⁺] = 740 a 2.66 min.

Los siguientes compuestos se sintetizan mediante un método similar a la mezcla de diastereómeros:

Estructura	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
<p>Mezcla epimérica 1 de [2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)etil] 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinucridin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 92	Intermedio 74 e Intermedio 111	<p>¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.13 (s, 2 H), 7.64 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.37-7.30 (m, 5 H), 7.00-6.96 (m, 2 H), 6.88-6.83 (m, 2 H), 6.21 (dd, J = 4.4, 9.7 Hz, 1 H), 4.86-4.78 (m, 1 H), 4.44 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 4.15-4.08 (m, 2 H), 3.94 (s, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.65 (dd, J = 9.9, 13.1 Hz, 1 H), 3.32-3.30 (m, 1 H), 3.23-3.08 (m, 1 H), 2.75-2.65 (m, 4 H), 2.56-2.47 (m, 1 H), 2.33-2.32 (m, 1 H), 2.01-1.98 (m, 1 H), 1.88-1.56 (m, 2 H), 1.51-1.49 (m, 3 H), 1.36-1.15 (m, 2 H).</p> <p>LCMS (Método 1): [MH⁺] = 740 a 2.66 min.</p>

Ejemplo 93

[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-[(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)oxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato



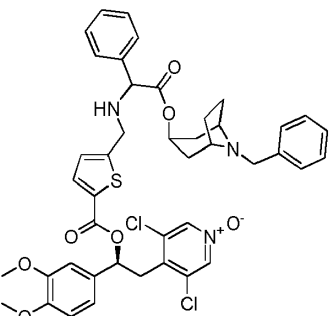
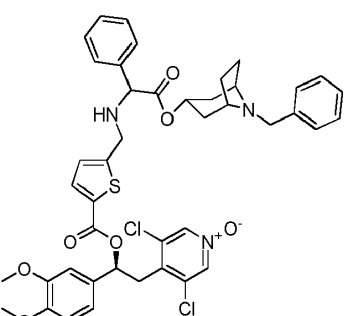
- 5 Una mezcla de 5-formiltiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] (0,17 g, 0,35 mmol), 2-amino-2-fenil-acetato de (8-metil-8-azabicyclo[3.2.1] octan-3-il) (0,14 g, 0,53 mmol) y ácido acético (40 μ l, 0,71 mmol) en diclorometano (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h adicionales. La mezcla se diluyó con diclorometano (10 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 10 ml) y una solución saturada de cloruro de sodio (10 ml). La capa orgánica se separó y se filtró a través de un separador de fases y el disolvente se eliminó por evaporación bajo presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título (mezcla de diastereoisómeros) como un sólido amarillo pálido (72 mg, 28%).

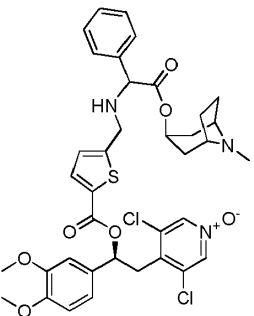
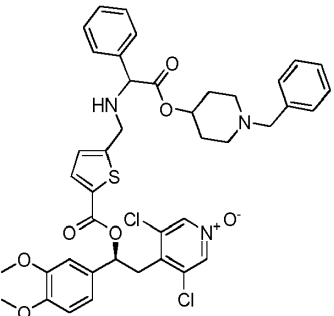
- 15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.14 $^{+}$ (s, 2 H), 8.15 $^{+}$ (s, 2 H), 7.64 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 3.3 Hz, 5 H), 7.02-6.96 (m, 2 H), 6.88-6.84 (m, 2 H), 6.22 (dd, J = 9.6, 4.4 Hz, 1 H), 5.03-4.99 (m, 1 H), 4.37 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 3.97-3.91 (m, 2H), 3.90 $^{+}$ (s, 3 H), 3.90 $^{+}$ (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.67 (dd, J = 13.9, 9.7 Hz, 1 H), 3.31 (d, J = 14.0 Hz, 1 H), 3.16 (d, J = 22.9 Hz, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.01 (s, 2 H), 1.85-1.54 (m, 6 H). NH no visible.

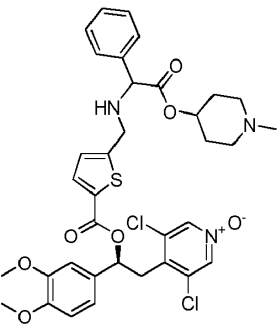
LCMS (Método 1): $[\text{MH}^+] = 740$ a 2.62 min.

Los siguientes compuestos se sintetizan a través de un método similar a la mezcla de diastereómeros:

Estructura	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
<p>[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-(2-fluorofenil)-2-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi-2-oxoetil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 94	Intermedio 3 e Intermedio 117	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.14 (s, 2 H), 7.64 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.35-7.26 (m, 2 H), 7.17-7.07 (m, 2 H), 7.00-6.97 (m, 2 H), 6.90-6.84 (m, 2 H), 6.22 (dd, J = 9.7, 4.5 Hz, 1 H), 5.26-5.18 (m, 1 H), 4.72 (s, 1 H), 3.95 (s, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 3.88 $^{+}$ (s, 3 H), 3.87 $^{+}$ (s, 3H), 3.69-3.63 (m, 1 H), 3.35-3.27 (m, 1 H), 2.80-2.60 (m, 3 H), 2.45-2.10 (m, 2 H), 2.32 $^{+}$ (s, 3 H), 2.27 $^{+}$ (s, 3 H) 1.86-1.60 (m, 2 H). LCMS (Método 1): $[\text{MH}^+] = 718$ a 2.65 min.

Estructura	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
 <p>[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-[(8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)oxi]-2-oxo-1-feniletíl] amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 95	Intermedio 3 e Intermedio 122	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.13 (s, 2 H), 7.64 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.40-7.26 (m, 10 H), 7.02-6.96 (m, 2 H), 6.90-6.84 (m, 2 H), 6.24-6.19 (m, 1 H), 5.04 (s, 1 H), 4.37 (s, 1 H), 3.94-3.84 (m, 8 H), 3.70-3.62 (m, 1 H), 3.42 (s, 2 H), 3.35-3.27 (m, 1 H), 3.06 (s, 1 H), 2.93 (s, 1 H), 2.65-2.50 (m, 1 H), 2.15-2.04 (m, 1 H), 2.05-1.95 (m, 1 H), 1.90-1.80 (m, 1 H), 1.72-1.60 (m, 3 H), 1.40 (d, J = 15.0 Hz, 1 H), 1.12-1.05 (m, 1 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 816 a 2.77 min.
 <p>[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-[[[(1R,5R)-8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)oxi]-2-oxo-1-feniletíl] amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 96	Intermedio 3 e Intermedio 123	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.14 ^{o†} (s, 2 H), 8.13 ^{o†} (s, 2 H), 7.64 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.39-7.22 (m, 10 H), 7.02-6.96 (m, 2 H), 6.89-6.82 (m, 2 H), 6.25-6.19 (m, 1 H), 5.12-5.04 (m, 1 H), 4.38 (s, 1 H), 3.97-3.91 (m, 2 H), 3.90 ^{o†} (s, 3 H), 3.90 ^{o†} (s, 3 H), 3.88 ^{o†} (s, 3 H), 3.88 ^{o†} (s, 3 H), 3.66 (dd, J = 13.9, 9.8 Hz, 1 H), 3.55 (s, 2 H), 3.37-3.18 (m, 3 H), 2.52 (s, 1 H), 2.01 (s, 2 H), 1.88-1.53 (m, 6 H). * y † se refieren a diferentes isómeros. LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 816 a 2.77 min.

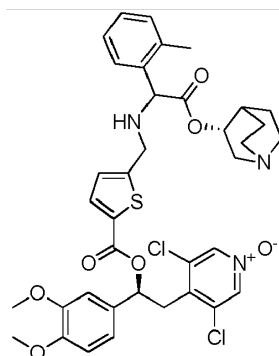
Estructura	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
 <p>[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-[[[(1R,5R)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]oxi]-2-oxo-1-feniletil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 97	Intermedio 3 e Intermedio 124	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.13 (s, 2 H), 7.64 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.37-7.32 (m, 5 H), 7.01-6.96 (m, 2 H), 6.88-6.83 (m, 2 H), 6.26-6.20 (m, 1 H), 5.01 (s, 1 H), 4.37 (s, 1 H), 3.95-3.85 (m, 8 H), 3.70-3.63 (m, 1 H), 3.34-3.28 (m, 1 H), 3.01 (s, 1 H), 2.88 (s, 1 H), 2.70 (s, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 2.10 (d, J = 15.7 Hz, 1 H), 2.01 (s, 1 H), 1.90- 1.80 (m, 1 H), 1.70- 1.57 (m, 3 H), 1.41 (d, J = 15.2 Hz, 1 H), 1.04 (d, J = 9.7 Hz, 1 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 740 a 2.57 min.
 <p>[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-[(1-bencil-4-piperidil)oxi]-2-oxo-1-feniletil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 98	Intermedio 3 e Intermedio 126	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.14 ^{o†} (s, 2 H), 8.13 ^{o†} (s, 2 H), 7.64 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.41-7.22 (m, 10 H), 7.02-6.96 (m, 2 H), 6.89-6.83 (m, 2 H), 6.24-6.19 (m, 1 H), 4.88-4.79 (m, 1 H), 4.44-4.38 (m, 1 H), 3.94-3.85 (m, 8 H), 3.66 (dd, J = 13.9,9.8 Hz, 1 H), 3.42 (s, 2 H), 3.34-3.28 (m, 1 H), 2.63-2.51 (m, 2 H), 2.40-2.35 (m, 1 H), 2.30-2.20 (m, 1 H), 2.19-2.12 (m, 1 H), 1.90 -1.80 (m, 1 H), 1.79-1.60 (m, 2 H), 1.62-1.44 (m, 1 H),* y † se refieren a diferentes isómeros. LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 790 a 2.76 min.

Estructura	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
 <p>[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-2-oxo-1-feniletil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 99	Intermedio 3 e Intermedio 127	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.14 [†] (s, 2 H), 8.13 [†] (s, 2 H), 7.64 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.37-7.30 (m, 5 H), 7.02-6.96 (m, 2 H), 6.91-6.83 (m, 2 H), 6.25-6.19 (m, 1 H), 4.88-4.77 (m, 1 H), 4.42 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 3.97-3.85 (m, 8 H), 3.67 (dd, J = 14.1, 9.7 Hz, 1 H), 3.34-3.27 (m, 1 H), 2.60-2.40 (m, 2 H), 2.30-2.15 (m, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 1.92-1.80 (m, 2 H), 1.75-1.45 (m, 3H), * y † se refieren a diferentes isómeros. LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 714 a 3.3 min.

Ejemplo 100

[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(o-tolil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato

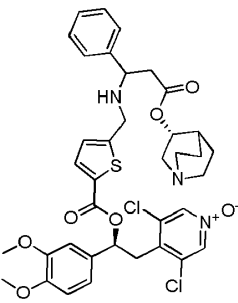
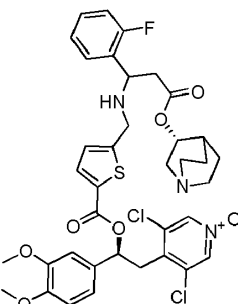
5

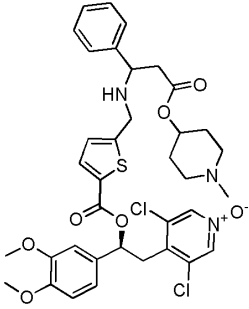
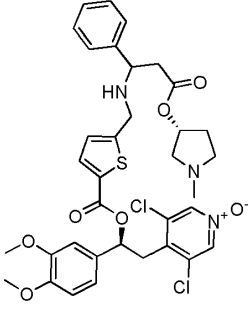


- A una solución de 2-(tert-butoxicarbonilamino)-2-(o-toluil) acetato de [(2R)-quinuclidin-2-il] (240 mg, 0,64 mmol) en acetato de etilo (6 ml) se añadió HCl 4N/dioxano (6 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se eliminó in vacuo. El material crudo (220 mg, 0,63 mmol) se disolvió en etanol (20 ml) y 5-formiltiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] (305 mg, 0,63 mmol) seguido de ácido acético (74 µl, 1,26 mmol) y trietilamina (351 µl, 2,52 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, luego se añadió cianoborohidruro de sodio (79 mg, 1,26 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 h adicionales. El disolvente se eliminó in vacuo y el residuo se recogió en agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se extrajeron con ácido clorhídrico acuoso 0,2 N (40 ml) y agua (40 ml) Los extractos acuosos se combinaron y se añadió cloruro de sodio (6 g). La mezcla se extrajo con cloroformo (3 x 30 ml) y los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó in vacuo. La purificación del material crudo por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título (28 mg, 6% en dos etapas) como un sólido blanquecino.
- ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.60[†] (s, 2 H), 8.59[†] (s, 2H), 7.73 (dd, J = 1.0, 3.8 Hz, 1 H), 7.47-7.41 (m, 1 H), 7.28-7.23 (m, 3 H), 7.07-7.04 (m, 2 H), 7.03 (s, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.3, 9.9 Hz, 1 H), 4.81-4.73 (m, 1 H), 4.69 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 4.00-3.85 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.80[†] (s, 3 H), 3.79[†] (s, 3 H), 3.66-3.60 (m, 2 H), 3.20-3.12[†] (m, 1 H), 3.11-3.03[†] (m, 1 H), 2.74-2.60 (m, 4 H), 2.36-2.34 (m, 3 H), 2.26-2.19 (m, 1 H), 1.96-1.92[†] (m, 1 H), 1.80-

1.76^{† o *} (m, 1 H), 1.66-1.45 (m, 3 H), 1.35-1.15 (m, 2 H). † y * se refieren a diferentes isómeros (asignados arbitrariamente). LCMS (Método 1): [MH⁺] = 740 a 2.64 min.

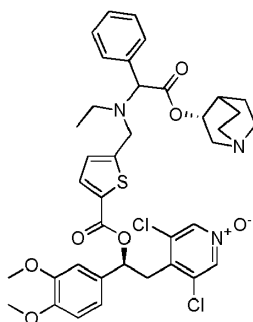
Los siguientes compuestos se sintetizan mediante un método similar a la mezcla de diastereómeros:

Estructura	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
 <p>[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[3-oxo-1-fenil-3-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-propil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 101	Intermedio 3 e Intermedio 106	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.61 ^{† o *} (s, 2 H), 8.60 ^{† o *} (s, 2 H), 7.71 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 7.41-7.38 (m, 4 H), 7.34-7.28 (m, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 7.03 (s, 2 H), 6.98 (d, J = 4.1 Hz, 1 H), 6.19 (dd, J = 4.3, 9.5 Hz, 1 H), 4.67-4.61 (m, 1 H), 4.07-4.01 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.75 (s, 1 H), 3.68-3.59 (m, 2 H), 3.50-3.47 (m, 1 H), 3.39-3.32 (m, 1 H), 3.12-3.00 (m, 1 H), 2.84-2.75 (m, 1 H), 2.73-2.60 (m, 5 H), 2.48-2.37 ^{† o *} (m, 1 H), 2.32-2.26 ^{† o *} (m, 1 H), 1.92-1.88 ^{† o *} (m, 1 H), 1.75-1.71 ^{† o *} (m, 1 H), 1.68-1.40 (m, 3 H), 1.34-1.16 (m, 1 H), † y * se refieren a diferentes isómeros (asignados arbitrariamente). LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 740 a 3.67 min.
 <p>[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-(2-fluorofenil)-3-oxo-3-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-propil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 102	Intermedio 3 e Intermedio 109	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.61 ^{† o *} (s, 2 H), 8.60 ^{† o *} (s, 2 H), 7.71 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 7.61 (tt, J = 1.9, 7.8 Hz, 1 H), 7.40-7.33 (m, 1 H), 7.30-7.25 (m, 1 H), 7.24-7.17 (m, 1 H), 7.08-6.98 (m, 4 H), 6.19 (dd, J = 4.4, 9.5 Hz, 1 H), 4.68-4.62 (m, 1 H), 4.44-4.3 (m, 1 H), 3.83 ^{† o *} (s, 3 H), 3.83 ^{† o *} (s, 3 H), 3.87-3.81 (m, 1 H), 3.80 ^{† o *} (s, 3 H), 3.80 ^{† o *} (s, 3 H), 3.69-3.59 (m, 2 H), 3.47-3.44 (m, 1 H), 3.39-3.32 (m, 1 H), 3.11-3.02 (m, 1 H), 2.82-2.59 (m, 6 H), 2.45-2.38 ^{† o *} (m, 1 H), 2.37-2.30 ^{† o *} (m, 1 H), 1.92-1.88 ^{† o *} (m, 1 H), 1.74-1.70 ^{† o *} (m, 1 H), 1.67-1.38 (m, 3 H), 1.33-1.16 (m, 1 H), † y * se refieren a diferentes isómeros (asignados arbitrariamente). LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 758 a 3.68 min.

Estructura	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
 <p>[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[3-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-3-oxo-1-fenilpropil]amino]metil] tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 103	Intermedio 3 e Intermedio 107	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ CN): δ 8.20 (s, 2 H), 7.68 (d, J = 4.1 Hz, 1 H), 7.39-7.35 (m, 4 H), 7.33-7.28 (m, 1 H), 7.07-7.02 (m, 2 H), 6.97-6.94 (m, 1 H), 6.89 (d, J = 4.1 Hz, 1 H), 6.19 (dd, J = 5.0, 9.3 Hz, 1 H), 4.70-4.62 (m, 1 H), 4.09 (dd, J = 6.1, 8.0 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.81-3.64 (m, 3 H), 3.35 (dd, J = 5.8, 14.3 Hz, 1 H), 2.73 ^{*†} (dd, J = 2.7, 7.6 Hz, 1 H), 2.69 (dd, J = 2.6, 8.1 Hz, 1 H), 2.61 (dd, J = 1.6, 6.5 Hz, 1 H), 2.58 ^{*†} (dd, J = 1.7, 6.4 Hz, 1 H), 2.54-2.41 (m, 3 H), 1.84-1.76 (m, 2 H), 1.75-1.67 (m, 2 H), 1.63-1.45 (m, 3 H), 1.37-1.28 ^{*†} (m, 1 H), 1.23-1.06 ^{*†} (m, 1 H), * y † se refieren a diferentes isómeros (asignado arbitrariamente). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 728 a 2.35 min.
 <p>[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[3-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi]-3-oxo-1-fenilpropil]amino]metil] tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 104	Intermedio 3 e Intermedio 108	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ CN): δ 8.17 (s, 2 H), 7.65 (d, J = 3.9 Hz, 1 H), 7.36-7.25 (m, 5 H), 7.05-6.85 (m, 4 H), 6.18-6.14 (m, 1 H), 5.06-4.99 (m, 1 H), 4.07-4.02 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 3.77-3.61 (m, 3 H), 3.31 (dd, J = 5.3, 14.1 Hz, 1 H), 2.71-2.47 (m, 6 H), 2.22 (s, 3 H), 2.12-2.04 (m, 2 H), 1.71-1.63 [†] (m, 1 H), 1.61-1.52 [†] (m, 1 H), * y † se refieren a diferentes diastereómeros asignados arbitrariamente). LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 714 a 2.93 min.

Ejemplo 105

[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[etil-[2-oxo-1-fenil-2-(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato

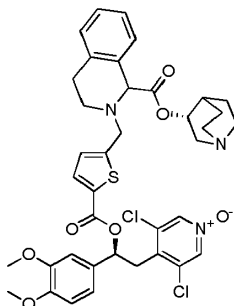


Una suspensión de 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il] oxietil] amino] metil] tiofeno-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] (Ejemplo 42, 100 mg, 0,12 mmol) en trifluoroetanol (0,5 ml) se calentó a 40 °C durante 5 min. Se añadió acetaldehído (11 µl, 0,19 mmol) seguido de ácido acético (7 µl, 0,12 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 18 h. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (52 mg, 0,25 mmol) y la mezcla se calentó a 40°C durante 2 h. El disolvente se evaporó in vacuo y el residuo se sometió a partición entre acetato de etilo (1 ml) y agua (1 ml). Se añadió HCl acuoso 0,2N para ajustar el pH = 1. La fase acuosa ácida se lavó con acetato de etilo (3 x 1 ml), se añadió cloruro de sodio (1 g) a la fase acuosa que se extrajo con cloroformo (3 x 1 ml), los extractos de cloroformo combinados se filtraron a través de un separador de fases y el disolvente se eliminó in vacuo. Los lavados de acetato de etilo combinados se extrajeron con HCl 0,2N (1 ml), agua (1 ml). Las fases acuosas se combinaron, se saturaron con cloruro de sodio sólido y se extrajeron con cloroformo (3 x 1 ml). El producto crudo de ambas extracciones se combinó y la purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título como un sólido blanquecino (23 mg, 24%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.62^{°†} (s, 2 H), 8.61^{°†} (s, 2 H), 7.70 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.51-7.36 (m, 5 H), 7.08-7.05 (m, 2 H), 7.03 (s, 2 H), 6.17 (ddd, J = 2.2, 4.4, 9.8 Hz, 1 H), 4.88 (dd, J = 3.8, 7.8 Hz, 1 H), 4.75 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.03 (dd, J = 5.2, 16.0 Hz, 1 H), 3.88 (d, J = 16.2 Hz, 1 H), 3.83^{°†} (s, 3 H), 3.83^{°†} (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.68-3.60 (m, 1 H), 3.37-3.30 (m, 1 H), 3.26-3.14 (m, 1 H), 2.75-2.58 (m, 6 H), 2.50-2.46 (m, 1 H), 2.04-1.97^{°†} (m, 1 H), 1.97-1.89^{°†} (m, 1 H), 1.71-1.54 (m, 3 H), 1.40-1.28 (m, 1 H), 1.09-1.02 (m, 3 H), † y * se refieren a diferentes isómeros (asignados arbitrariamente). LCMS (Método 1): [MH⁺] = 754 a 2.87 min.

Ejemplo 106

[(3R)-quinuclidin-3-il]2-[[5-[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etoxi]carbonil-2-tienil]metil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-1-carboxilato

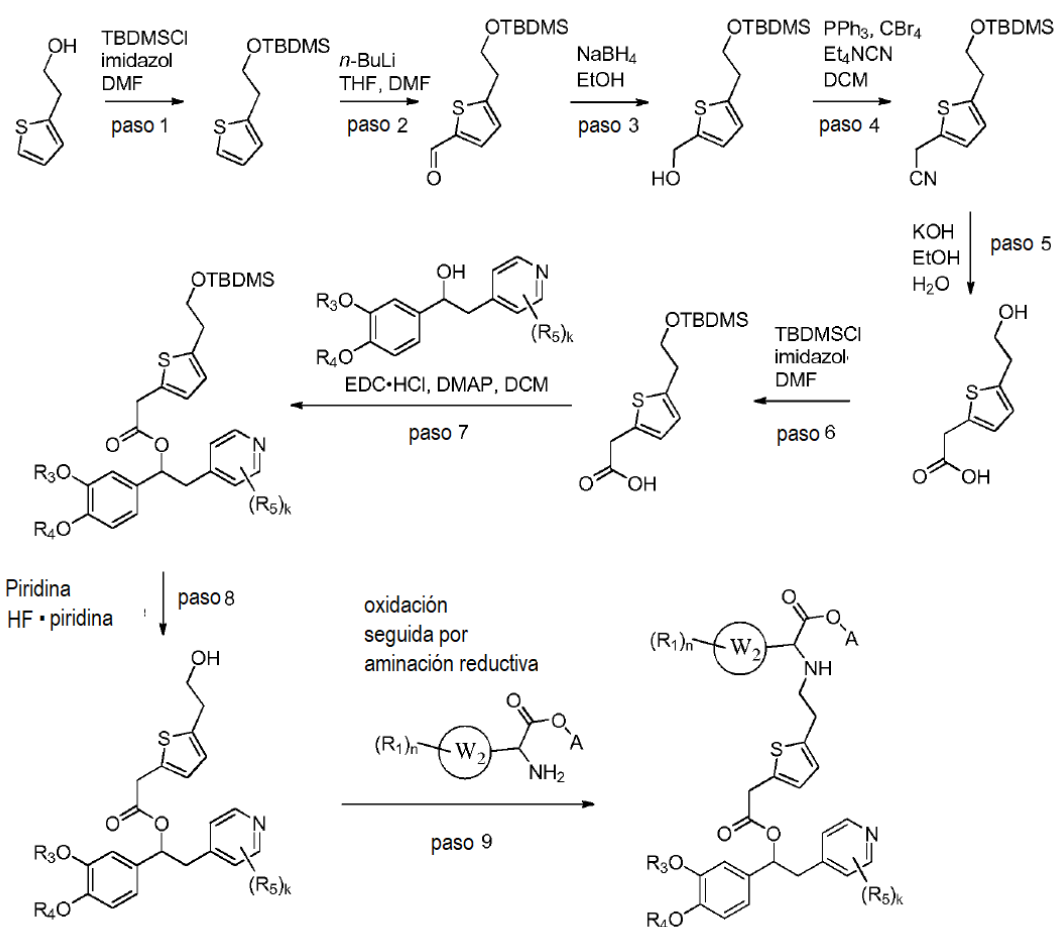


A una solución de O1-[(3R)-quinuclidin-3-il] 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-1,2-dicarboxilato de O2-tert-butilo (440 mg, 1.14 mmol) en acetato de etilo (1.42 ml) se añadió HCl 4 N/dioxano (1.42 ml, 5.70 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se eliminó in vacuo para dar un sólido blanco. El material crudo (200 mg, 0.56 mmol) se disolvió en acetonitrilo (5 ml) y [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-formiltiofeno-2-carboxilato (270 mg, 0.56 mmol) seguido de ácido acético (67 µl, 1.12 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se eliminó in vacuo y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno. El residuo se rediluyó con acetonitrilo (5 ml) y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (237 mg, 1.12 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se eliminó in vacuo y el residuo se recogió en agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se extrajeron con ácido clorhídrico acuoso 0,2 N (40 ml) y agua (40 ml). Los extractos acuosos se combinaron y se añadió cloruro de sodio (6 g). La mezcla se extrajo con cloroformo (3 x 30 ml) y los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó in vacuo. La purificación del material crudo por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título (77 mg, 18%) como un sólido amarillo pálido.

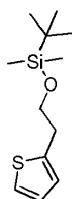
^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.59 $^{+0}$ (s, 2 H), 8.58 $^{+0}$ (s, 2 H), 7.76 (dd, J = 1.7, 3.8 Hz, 1 H), 7.32-7.22 (m, 4 H), 7.16 (t, J = 3.3 Hz, 1 H), 7.07-7.05 (m, 1 H), 7.02 (s, 2 H), 6.21-6.15 (m, 1 H), 4.82-4.75 (m, 1 H), 4.67 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 4.14 (d, J = 10.2 Hz, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.63 (dd, J = 9.5, 14.2 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 5.6, 14.5 Hz, 1 H), 3.22-3.09 (m, 1 H), 2.99-2.86 (m, 2 H), 2.84-2.64 (m, 6 H), 2.50-2.37 (m, 1 H), 1.95-1.90 (m, 1 H), 1.71-1.59 (m, 2 H), 1.56-1.48 (m, 1 H), 1.40-1.29 (m, 1 H), \dagger y * se refieren a diferentes isómeros (asignados arbitrariamente).
LCMS (Método 2): $[\text{MH}^+] = 752$ a 3.97 min.

Ejemplo 107

[(3*R*)-quinuclidin-3-il]2-[2-[5-[2-[(1*S*)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etoxi]-2-oxo-etil]-2-tienil]etilamino]-2-fenil-acetato



Paso 1: Preparación de *tert*-butil-dimetil-[2-(2-tienil)etoxi]silano



- 15 Se añadió cloruro de *tert*-butildimetilsililo (15,5 g, 103 mmol) en porciones a una solución de 2-(2-tienil) etanol (11,0 g, 85,9 mmol) e imidazol (7,0 g, 103 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (35 ml). La solución resultante se agitó a

temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se sometió a partición entre acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml) y las fases orgánicas se lavaron con agua (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílica gel, eluyendo con 1-4% de acetato de etilo en iso-hexano para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (20 g, 96 %).

5 LCMS (Método 2): [MH⁺] = 243 a 4.95 min

Paso 2: Preparación de 5-[2-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxietil]tiofen-2-carbaldehído

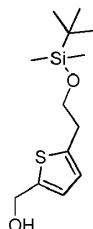


10 A una solución de *tert*-butil-dimetil-[2-(2-tienil)etoxi] (16,0 g, 66,1 mmol) en tetrahidrofurano (250 ml) se añadió gota a gota *n*-butil litio (2,5 M en hexanos, 30 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 0 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió después hasta -78°C y se añadió *N,N*-dimetilformamida durante 10 minutos. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se sometió a partición entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml) y las fases orgánicas se lavaron con agua (3 x 100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró in vacuo para dar el compuesto del

15 título como un aceite amarillo (17,8 g, rendimiento cuantitativo).

LCMS (Método 2): [MH⁺] = 271 a 4.60 min.

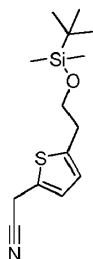
Paso 3: Preparación de [5-[2-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxietil]-2-tienil]metanol



20 A una solución de 5-[2-[*tert*-butil (dimetil)silil]oxietil]tiofeno-2-carbaldehído (17.8 g, 66.1 mmol) en etanol (180 ml) a 0 °C se añadió borohidruro de sodio (2.5 g, 66,1 mmol). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 1,5 h. La solución de reacción se concentró in vacuo y se sometió a partición entre acetato de etilo (30 ml) y salmuera (30 ml). La fase orgánica se hizo sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró in vacuo para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (17,5 g, 97%) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6.79 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 6.65 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 4.72 (d, J = 6.1 Hz, 2 H), 3.78 (t, J = 6.7 Hz, 2 H), 2.95 (t, J = 6.7 Hz, 2 H), 1.59 (t, J = 6.1 Hz, 1 H), 0.86 (s, 9 H), 0.00 (s, 6 H).

Paso 4: Preparación de 2-[5-[2-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxietil]-2-tienil] acetonitrilo

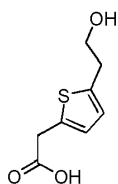


30 A una solución de [5-[2-[*tert*-butil (dimetil) silil]oxietil]-2-tienil]metanol (5,47 g, 20,1 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió trifenilfosfina (6,52 g, 24,9 mmol) y tetrabromometano (7,86 g, 23,7 mmol) en una porción a 0°C. La solución

resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió cianuro de tetraetilamonio (4,48 g, 28,7 mmol). La mezcla se diluyó con diclorometano (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla de reacción se sometió a partición entre diclorometano (30 ml) y salmuera (30 ml). La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se concentró in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel, eluyendo con 0-6% de acetato de etilo en iso-hexano para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (3,8 g, 67%).

LCMS (Método 2): [MH⁺] = 282 a 4.63 min.

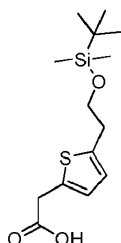
Paso 5: Preparación de ácido 2-[5-(2-hidroxietil)-2-tienil]acético



Se añadió una solución de 2-[5-[2-[*tert*-butil (dimetil) silil] oxietil]-2-tienil] acetonitrilo (3,0 g, 10,7 mmol) en etanol (30 ml) a una solución agitada de hidróxido de potasio (1,2 g, 21,4 mmol) en agua (30 ml). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y el residuo se sometió a partición entre acetato de etilo (30 ml) y salmuera (30 ml). La capa acuosa se enfrió con hielo y se acidificó con HCl concentrado hasta que se alcanzó un pH de 1. La solución acuosa se extrajo luego con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,35 g, 68%) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LCMS (Método 1): [MH⁺] = 187 a 2.49 min.

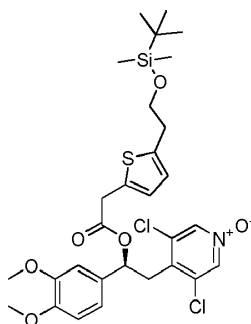
Paso 6: Preparación de ácido 2-[5-[2-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxietil]-2-tienil]acético



A una solución de ácido 2-[5-(2-hidroxietil)-2-tienil] acético (1,35 g, 7,26 mmol) e imidazol (1,04 g, 15,25) en N,N-dimetilformamida (18 ml) se añadió cloruro de *tert*-butildimetilsililo (2,29 g, 15,25 mmol) durante 20 minutos. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Luego se añadió tetrahidrofurano (18 ml) y la solución de reacción se enfrió hasta 0°C. Se añadió una solución de carbonato de potasio (1,04 g, 7,6 mmol) en agua (18 ml) y la solución se agitó durante 20 minutos. La solución de reacción se sometió a partición entre acetato de etilo y salmuera. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel, eluyendo con 0-50% de acetato de etilo en iso-hexano para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (500 mg, 23%).

LCMS (Método 2): [MH⁺] = 301 a 2.97 min.

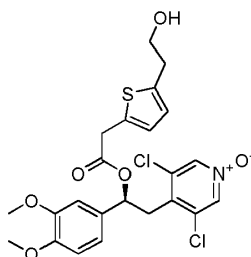
Paso 7: Preparación de [(1*S*)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 2-[5-[2-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxietil]-2-tienil]acetato



A una solución de ácido 2-[5-(2-hidroxietil)-2-tienil] acético (500 mg, 1,67 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió 4-(dimetilamino)-piridina (102 mg, 0,84 mmol), (S)-3,5-dicloro-4-(2-(3,4-dimetoxifenil)-2-hidroxietil)piridina-1-óxido (687 mg, 2,00 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropilo)-N'-etilcarbodiimida (640 mg, 3,34 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, la fase orgánica se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y se concentró in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel, eluyendo con 0-100% de acetato de etilo en iso-hexano para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (800 mg, 76%).

LCMS (Método 1): [MH⁺] = 626 a 4.70 min.

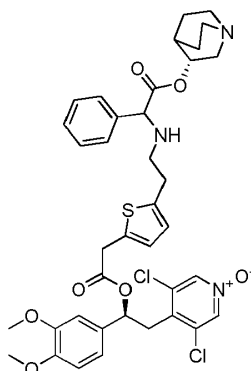
- 10 Paso 8: Preparación de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 2-[5-(2-hidroxietil)-2-tienil] acetato



A una solución de 2-[5-[2-(tert-butil (dimetil) silil) oxietil]-2-tienil] acetato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] (780 mg, 1,25 mmol) en piridina (10 ml) se añadió HF.piridina (70%) (1.7 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La solución de reacción se enfrió hasta 0°C y se detuvo mediante la adición gota a gota de bicarbonato de sodio acuoso saturado. La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron in vacuo para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (520 mg, 81%) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LCMS (Método 2): [MH⁺] = 512 a 2.59 min

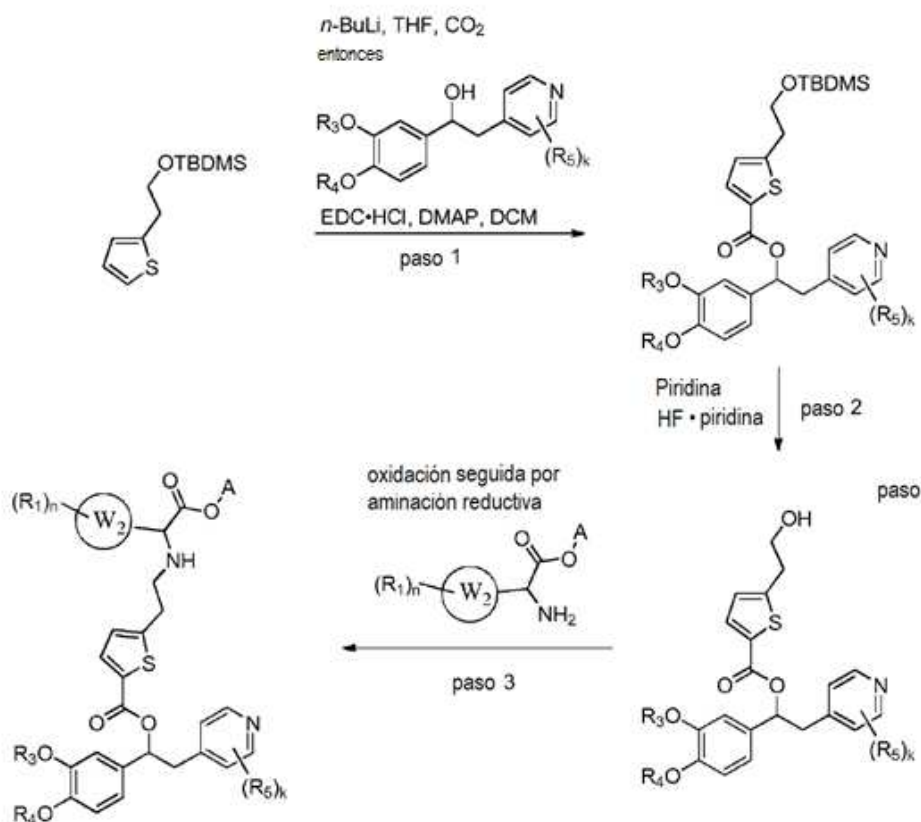
Paso 9: Preparación de [(3R)-quinuclidin-3-il]2-[2-[5-[2-[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etoxi]-2-oxo-etil]-2-tienil]etilamino]-2-fenil-acetato (Ejemplo 107)



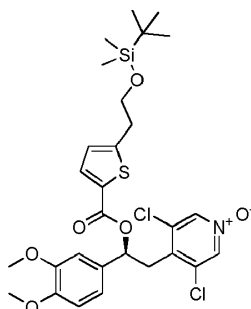
A una solución de 2-[5-(2-hidroxietil)-2-tienil] acetato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil) etil] (80 mg, 0,16 mmol) en diclorometano (2 ml) a -78°C se añadió peryodinano de Dess-Martin (81 mg, 0,19 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se lavó con tiosulfato de sodio acuoso saturado (5 ml) seguido de bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 ml). La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se concentró in vacuo para dar 2-[5-(2-oxoetil)-2-tienil] acetato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil) etil] como un sólido marrón (76 mg, 94%) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. A una solución del residuo crudo (199 mg, 0,39 mmol) en etanol (20 ml) se añadió sal de clorhidrato de [(3R)-quinuclidin-3-il] 2-amino-2-fenil-acetato (260 mg, 0,78 mmol), trietilamina (219 µl, 1,56 mmol) y ácido acético (102 µl, 0,78 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Luego se añadió borohidruro de sodio (49 mg, 0,78 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se eliminó in vacuo y el residuo se recogió en agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se extrajeron con ácido clorhídrico acuoso 0,2 N (40 ml) y agua (40 ml). Los extractos acuosos se combinaron y se añadió cloruro de sodio (6 g). La mezcla se extrajo con cloroformo (3 x 30 ml) y los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó in vacuo. La purificación del material crudo por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título (42 mg, 14%) como un sólido blanquecino.

^1H RMN (400 MHz, CD_3CN): δ 8.18 (s, 2 H), 7.43-7.31 (m, 5 H), 6.94 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 6.92 (d, $J = 1.6$ Hz, 2 H), 6.68 (s, 2 H), 6.01 (dd, $J = 4.9, 9.7$ Hz, 1 H), 4.79-4.72 (m, 1 H), 4.45 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.74 (s, 2 H), 3.53 (dd, $J = 9.7, 14.0$ Hz, 1 H), 3.23 (dd, $J = 4.7, 14.0$ Hz, 1 H), 3.17-3.10 $^{+}$ (m, 1 H), 3.09-3.02 $^{+}$ (m, 1 H), 2.97-2.91 (m, 2 H), 2.86-2.79 (m, 1 H), 2.75-2.55 (m, 6 H), 1.81-1.77 (m, 1 H), 1.70-1.46 (m, 3 H), 1.42-1.17 (m, 2 H). † y * se refieren a diferentes isómeros (asignados arbitrariamente). LCMS (Método 1): $[\text{MH}^{+}] = 754$ a 2.39 min.

Ejemplo 108 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[2-[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]etil]tiofen-2-carboxilato



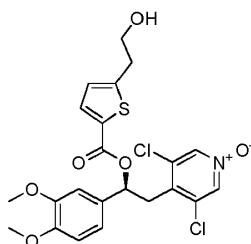
Paso 1: Preparación de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxietil]tiofen-2-carboxilato



A una solución de tert-butil-dimetil-[2-(2-tienil) etoxi] silano sintetizado como se describe en el ejemplo 107, paso 1 (485 mg, 2 mmol) en tetrahidrofurano (7,5 ml) a -78 °C se añadió n-butil litio (0,92 ml, 2,5 M en hexanos, 2,3 mmol) gota a gota. La mezcla se dejó calentar hasta 0°C y se dejó agitar a 0 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta -78°C y luego se burbujeó CO₂ gaseoso a través de la mezcla durante 30 minutos. La mezcla se detuvo mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (15 ml), y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó por evaporación bajo presión reducida. El residuo se recogió en diclorometano (4 ml) y (1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etanol. Se añadieron I-1/A (585 mg, 1,7 mmol), 4-dimetilaminopiridina (110 mg, 0,9 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (658 mg, 3,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y diclorometano (10 ml). Las capas se separaron, y la fase orgánica se hizo pasar a través de una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó por evaporación bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel, eluyendo con 0-100% de diclorometano/10% de metanol en diclorometano, para proporcionar el compuesto del título (710 mg, 68%) como un aceite marrón.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.13 (s, 2 H), 7.63 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.01-6.96 (m, 2 H), 6.86-6.81 (m, 2 H), 6.23 (dd, J = 4.5, 10.1 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.83 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.66 (dd, J = 9.7, 14.0 Hz, 1 H), 3.31 (dd, J = 5.1, 13.6 Hz, 1 H), 3.02 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 0.90 (s, 9 H), 0.03 (s, 6 H). LCMS (Método 2): [MH⁺] = 612 a 4.19 min.

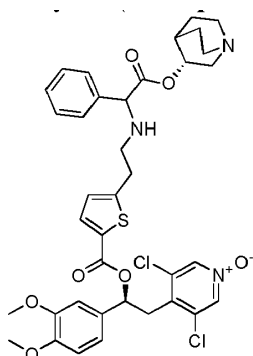
Paso 2: Preparación de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-(2-hidroxietil)tiofen-2-carboxilato



A una solución de 5-[2-[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]tiofen-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] (400 mg, 0,65 mmol) en piridina (6 ml) se añadió HF•piridina (0,88 ml) gota a gota y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se detuvo con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se hicieron pasar a través de una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó por evaporación bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel, eluyendo con 0-100% de acetato de etilo/10% de metanol en acetato de etilo, para proporcionar el compuesto del título (323 mg, rendimiento cuantitativo) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.14 (s, 2 H), 7.64 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.02-6.96 (m, 2 H), 6.87-6.84 (m, 2 H), 6.21 (dd, J = 4.7, 9.7 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.90-3.84 (m, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.9, 13.9 Hz, 1 H), 3.31 (dd, J = 4.9, 14.3 Hz, 1 H), 3.07 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 2.43 (t, J = 5.1 Hz, 1 H). LCMS (Método 1): [MH⁺] = 498 a 3.24 min.

Paso 3: Preparación de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[2-[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]etil]tiofen-2-carboxilato (Ejemplo 108)



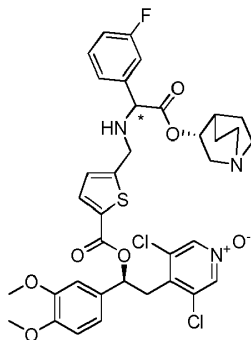
A una mezcla de 5-(2-hidroxietil)tiofeno-2-carboxilato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] (100 mg, 0,2 mmol) en diclorometano (2 ml) a -78°C se añadió peryodinano de Dess-Martin (102 mg, 0,24 mmol) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. y luego se detuvo con una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio (5 ml) y luego una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (5 ml).

La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml) y las fases orgánicas se pasaron a través de una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó por evaporación bajo presión reducida. El residuo se recogió en etanol (8 ml) y se añadió la sal clorhidrato de [(3R)-quinuclidin-3-il] 2-amino-2-fenil-acetato I-111 (154 mg, 0,44 mmol) seguido de trietilamina (0,12 ml, 0,81 mmol) y ácido acético (0,025 ml, 0,44 mmol). Se añadió cianoborohidruro de sodio (94 mg, 0,44 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 66 h. El disolvente se eliminó por evaporación bajo presión reducida y el residuo se sometió a partición entre ácido clorhídrico acuoso 1 N (3 ml) y acetato de etilo (3 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 3 ml). La fase acuosa se basificó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 3 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se extrajeron con ácido clorhídrico acuoso 1 N (2 ml). Se añadió salmuera (2 ml) y la capa acuosa se extrajo con cloroformo (5 ml y 2 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 ml), se pasaron a través de una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó por evaporación bajo presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título como un sólido blanquecino (26 mg, 18% en dos pasos).

¹H RMN (400 MHz, CD₃CN): δ 8.1 (s, 2 H), 7.67 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 7.43-7.30 (m, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.90 (m, 2 H), 6.17 (dd, J = 4.3, 9.6 Hz, 1 H), 4.78-4.71 (m, 1 H), 4.45^{o†} (s, 1 H), 4.44^{o†} (s, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.66 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.33 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 3.16-3.04 (m, 1 H), 3.02 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.93-2.85 (m, 1 H), 2.82-2.73 (m, 1 H), 2.71-2.23 (m, 5 H), 1.93-1.74 (m, 1 H), 1.68-1.25 (m, 3 H), 1.22-1.13 (m, 1 H), * y † se refieren a diferentes isómeros, NH no observado. LCMS (Método 1): [MH⁺] = 740 a 2.40 min.

Ejemplo 47 y Ejemplo 48

Diastereoisómeros individuales de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(3-fluorofenil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato (diastereoisómeros 1 y 2)



La purificación de la mezcla 1:1 de diastereoisómeros del Ejemplo 37 por SFC preparativa quiral proporcionó los diastereoisómeros individuales.

El compuesto del título (ejemplo 47, diastereoisómero individual 1) se obtuvo como un sólido blanco (50.4 mg, 13%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.52-8.48 (m, 2 H), 7.62 (d, J = 3.78 Hz, 1 H), 7.37-7.30 (m, 1 H), 7.26-7.18 (m, 2 H), 7.08 (td, J = 8.58, 2.57 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 3.00 Hz, 2 H), 6.91 (s, 2 H), 6.07 (dd, J = 9.63, 4.42 Hz, 1 H), 4.66-

4.61 (m, 1 H), 4.43 (d, J = 9.34 Hz, 1 H), 3.82 (d, J = 5.96 Hz, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 3.63 (dt, J = 9.40, 6.14 Hz, 1 H), 3.51 (dd, J = 14.20, 9.68 Hz, 1 H), 3.40-3.25 (m, 1H), 2.99 (dd, J = 14.62, 8.24 Hz, 1 H), 2.63-2.46 (m, 5 H), 1.68 (d, J = 4.12 Hz, 1 H), 1.56-1.12 (m, 4 H). LCMS (Método 1): [MH⁺] = 744 a 2.70 min.

Análisis quiral (Método 23) a 10.82 min.

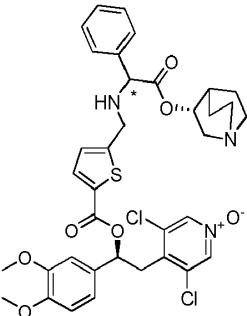
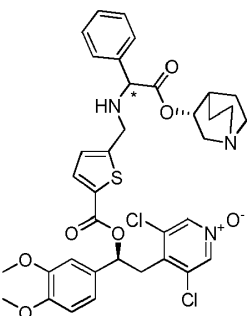
- 5 El compuesto del título (ejemplo 48, diastereoisómero individual 2) se obtuvo como un sólido blanco (58.2 mg, 16%).

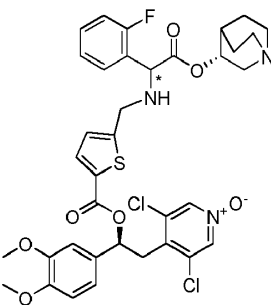
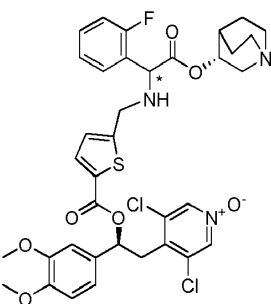
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.4 (s, 2 H), 7.61 (d, J = 3.79 Hz, 1 H), 7.39-7.32 (m, 1 H), 7.27-7.17 (m, 2 H), 7.09 (td, J = 8.59, 2.55 Hz, 1 H), 6.99-6.87 (m, 4 H), 6.07 (dd, J = 9.69, 4.30 Hz, 1 H), 4.62-4.57 (m, 1 H), 4.42 (d, J = 9.38 Hz, 1 H), 3.88-3.76 (m, 2 H), 3.72-3.59 (m, 7 H), 3.51 (dd, J = 14.20, 9.72 Hz, 1 H), 3.21 (d, J = 4.97 Hz, 1 H), 2.92 (dd, J = 14.71, 8.14 Hz, 1 H), 2.55-2.45 (m, 2 H), 2.38-2.27 (m, 1 H), 2.09 (d, J = 14.65 Hz, 1 H), 1.79 (s, 1 H), 1.54-1.42 (m, 2 H), 1.22-1.07 (m, 1 H), 0.97 (d, J = 6.10 Hz, 1 H). NH no visible.

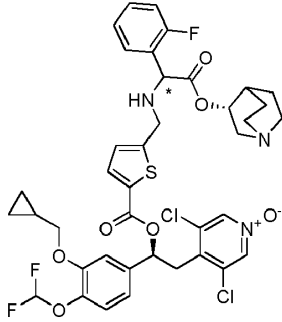
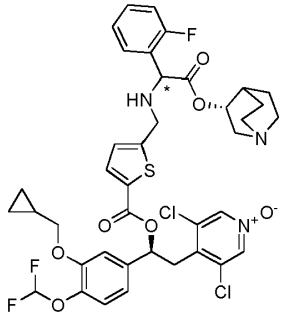
10

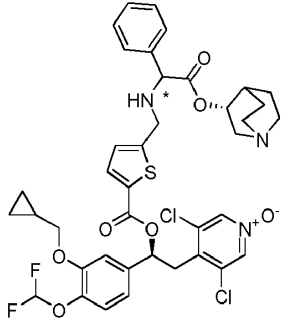
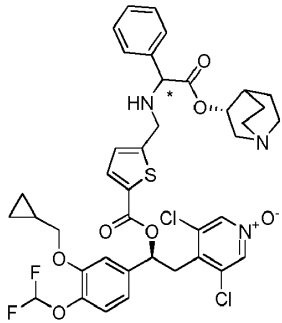
Análisis quiral (Método 23) a 12.48 min.

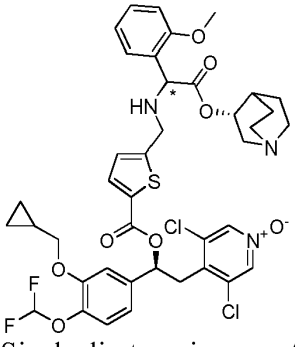
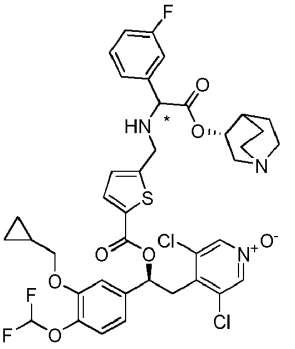
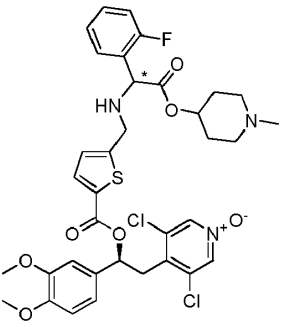
Los compuestos informados en la tabla a continuación se realizaron de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos para la preparación del Ejemplo 47 y el Ejemplo 48. La SFC preparativa quiral o la HPLC preparativa quiral proporcionaron los diastereoisómeros individuales.

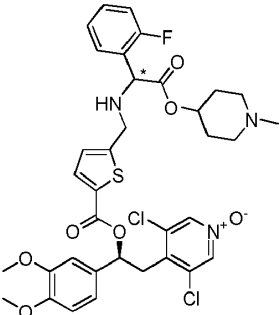
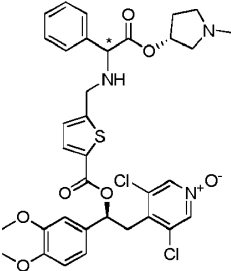
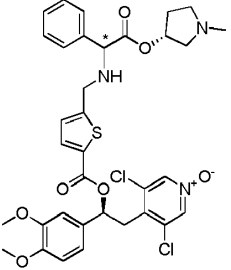
Compuesto	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
 <p>Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[(2-oxo-1-fenil-2-quinuclidin-3-iloxi-etil)amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 49	Ejemplo 42	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.56 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.78 Hz, 1 H), 7.44-7.27 (m, 5 H), 7.04-6.96 (m, 4 H), 6.14 (dd, J = 9.62, 4.40 Hz, 1 H), 4.72-4.67 (m, 1 H), 4.43 (d, J = 9.25 Hz, 1 H), 3.88 (d, J = 5.70 Hz, 2 H), 3.76 (d, J = 5.87 Hz, 6 H), 3.63-3.53 (m, 2 H), 3.06 (dd, J = 14.61, 8.26 Hz, 1 H), 2.59 (t, J = 10.90 Hz, 5 H), 2.45 (s, 1 H), 1.73 (s, 1 H), 1.61-1.13 (m, 4 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 728 a 2.63 min. Análisis quiral (Método 24) a 13.8 min.
 <p>Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[(2-oxo-1-fenil-2-quinuclidin-3-iloxi-etil)amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 50	Ejemplo 42	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.55 (s, 2 H), 7.68 (d, J = 3.78 Hz, 1 H), 7.45-7.29 (m, 5 H), 7.05-6.95 (m, 4 H), 6.14 (dd, J = 9.59, 4.29 Hz, 1 H), 4.67 (d, J = 7.13 Hz, 1 H), 4.43 (d, J = 9.21 Hz, 1 H), 3.89 (t, J = 5.31 Hz, 2 H), 3.77 (d, J = 8.16 Hz, 6 H), 3.59 (t, J = 11.05 Hz, 2 H), 3.00-2.93 (m, 1 H), 2.57 (s, 4 H), 2.36 (d, J = 20.05 Hz, 1 H), 2.15 (d, J = 14.66 Hz, 1 H), 1.86 (s, 1 H), 1.60-1.50 (m, 2 H), 1.44 (s, 1 H), 1.24 (s, 1 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 726 a 2.66 min. Análisis quiral (Método 24) a 15.81 min.

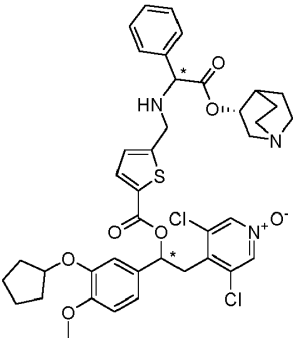
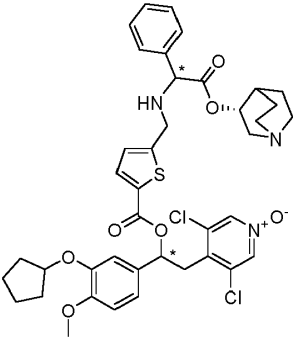
Compuesto	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
 <p>Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-(2-fluorofenil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 51	Ejemplo 38	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.55 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.56-7.50 (m, 1 H), 7.41-7.34 (m, 1 H), 7.26-7.18 (m, 2 H), 7.04-6.96 (m, 4 H), 6.14 (dd, J = 9.6, 4.4 Hz, 1 H), 4.77-4.67 (m, 2 H), 3.94 (d, J = 5.1 Hz, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 3.67-3.53 (m, 2 H), 3.30 (dd, J = 14.1, 4.4 Hz, 1 H), 3.09 (dd, J = 14.8, 8.4 Hz, 1 H), 2.70-2.44 (m, 5 H), 1.77-1.71 (m, 1 H), 1.59-1.38 (m, 2 H), 1.31-1.09 (m, 2 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 744 a 2.68 min. Análisis quiral (Método 21) a 17.65 min
 <p>Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-(2-fluorofenil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 52	Ejemplo 38	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.55 (s, 2 H), 7.68 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.57-7.51 (m, 1 H), 7.42-7.35 (m, 1 H), 7.28-7.19 (m, 2 H), 7.04-6.96 (m, 4 H), 6.14 (dd, J = 9.6, 4.3 Hz, 1 H), 4.72-4.66 (m, 2 H), 3.94 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 3.67-3.53 (m, 2 H), 3.30 (dd, J = 14.3, 4.5 Hz, 1 H), 3.01 (dd, J = 14.8, 8.1 Hz, 1 H), 2.69-2.44 (m, 3 H), 2.38-2.27 (m, 1 H), 2.20-2.12 (m, 1 H), 1.89-1.82 (m, 1 H), 1.60-1.39 (m, 3 H), 1.28-1.14 (m, 1 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 744 a 2.67 min. Análisis quiral (Método 21) a 15.61 min.

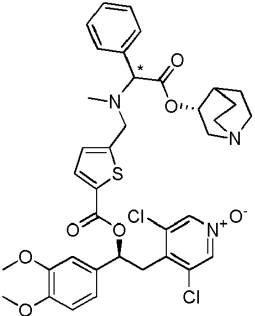
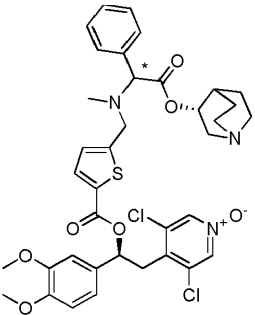
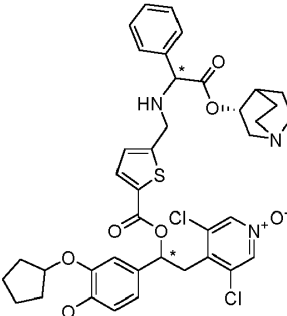
Compuesto	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
 <p>Diastereoisómero individual de [(1S)-1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil]5-[[[1-(2-fluorofenil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 53	Ejemplo 40	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.55 (s, 2 H), 7.70 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.55-7.50 (m, 1 H), 7.40-7.34 (m, 1 H), 7.28-7.16 (m, 4 H), 7.08-7.01 (m, 2 H), 7.07 (t, J = 74.7 Hz, 1 H), 6.14 (dd, J = 9.5, 4.4 Hz, 1 H), 4.75-4.67 (m, 2 H), 3.95-3.89 (m, 4H), 3.60 (dd, J = 14.1, 9.7 Hz, 1 H), 3.36 (dd, J = 14.2, 4.3 Hz, 1 H), 3.06 (ddd, J = 14.8, 8.4, 2.0 Hz, 1 H), 2.69-2.32 (m, 5 H), 1.76-1.69 (m, 1 H), 1.57-1.06 (m, 5 H), 0.59-0.53 (m, 2 H), 0.37-0.32 (m, 2 H). NH no visible. LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 820 a 3.02 min. Análisis quiral (Método 11) a 8.36 min
 <p>Diastereoisómero individual de [(1S)-1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil]5-[[[1-(2-fluorofenil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 54	Ejemplo 40	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.55 (s, 2 H), 7.70 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.53 (td, J = 7.5, 1.7 Hz, 1 H), 7.42-7.35 (m, 1 H), 7.27-7.16 (m, 4 H), 7.08-7.00 (m, 2 H), 7.07 (t, J = 74.6 Hz, 1 H), 6.14 (dd, J = 9.5, 4.3 Hz, 1 H), 4.71-4.66 (m, 2 H), 3.96-3.90 (m, 4 H), 3.65 (dd, J = 14.2, 9.7 Hz, 1 H), 3.39 (dd, J = 14.2, 4.1 Hz, 1 H), 3.00 (ddd, J = 14.8, 8.0, 2.3 Hz, 1 H), 2.69-2.26 (m, 4 H), 2.19-2.12 (m, 1 H), 1.89-1.84 (m, 1 H), 1.60-1.15 (m, 5 H), 0.59-0.53 (m, 2 H), 0.37-0.31 (m, 2 H). NH no visible. LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 820 a 3.01 min. Análisis quiral (Método 11) a 6.78 min

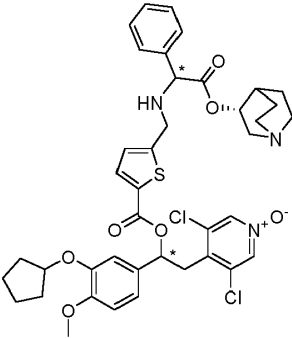
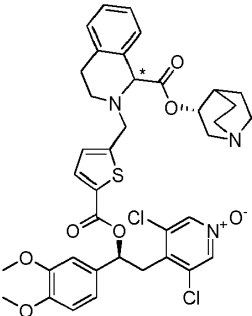
Compuesto	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
 <p>Diastereoisómero individual de [(1S)-1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil] 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 55	Ejemplo 41	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.5 (s, 2 H), 7.70 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.45-7.17 (m, 7 H), 7.08-7.01 (m, 2 H), 7.07 (t, J = 74.6 Hz, 1 H), 6.14 (dd, J = 9.5, 4.3 Hz, 1 H), 4.70-4.65 (m, 1 H), 4.44-4.41 (m, 1 H), 3.95-3.86 (m, 4 H), 3.57 (dd, J = 16.2, 9.7 Hz, 1 H), 3.31 (dd, J = 14.2, 4.2 Hz, 1 H), 3.03-2.94 (m, 1 H), 2.70-2.32 (m, 4 H), 2.19-2.13 (m, 1 H), 1.90-1.84 (m, 1 H), 1.62-1.15 (m, 5 H), 0.57-0.55 (m, 2 H), 0.36-0.34 (m, 2 H). NH no visible. LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 802 a 2.94 min. Análisis quiral (Método 25) a 6.64 min
 <p>Diastereoisómero individual de [(1S)-1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil] 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 56	Ejemplo 41	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.5 (s, 2 H), 7.71 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.44-7.16 (m, 7 H), 7.09-7.00 (m, 2 H), 7.07 (t, J = 74.6 Hz, 1 H), 6.14 (dd, J = 9.3, 4.2 Hz, 1 H), 4.74-4.65 (m, 1 H), 4.43 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 3.92 (d, J = 6.9 Hz, 2 H), 3.90-3.85 (m, 2 H), 3.57 (dd, J = 14.1, 9.7 Hz, 1 H), 3.32 (dd, J = 14.1, 4.1 Hz, 1 H), 3.09-3.02 (m, 1 H), 2.69-2.32 (m, 5 H), 1.75-1.70 (m, 1 H), 1.56-1.07 (m, 5 H), 0.59-0.53 (m, 2 H), 0.37-0.32 (m, 2 H). NH no visible. LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 802 a 2.94 min. Análisis quiral (Método 25) a 8.22 min.
	Ejemplo 57	Ejemplo 39	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.55 (s, 2 H), 8.22 (s, 1 H), 7.70 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.38-

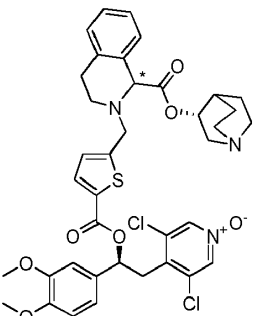
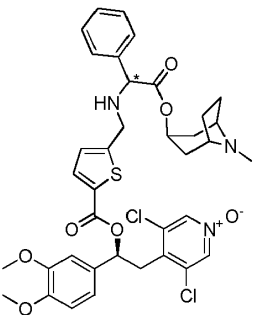
Compuesto	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
 <p>diastereoisómero individual de sal de formiato de [(1S)-1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil]5-[[[1-(2-metoxifenil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>			7.15 (m, 4 H), 7.08-6.92 (m, 4 H), 7.07 (t, J = 74.8 Hz, 1 H), 6.14 (dd, J = 9.4, 4.4 Hz, 1 H), 4.73-4.68 (m, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 3.95-3.89 (m, 4 H), 3.73 (s, 3 H), 3.56 (dd, J = 14.7, 9.7 Hz, 1 H), 3.40-2.84 (m, 3 H), 2.70-2.31 (m, 5 H), 1.78-1.00 (m, 5 H), 0.59-0.53 (m, 2 H), 0.37-0.32 (m, 2 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 832 a 2.80 min. Análisis quiral (Método 29) a 13.23 min.
 <p>Diastereoisómero individual de [(1S)-1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil]5-[[[1-(3-fluorofenil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 58	Ejemplo 43	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): 8.56 (s, 2 H), 7.70 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.45-7.37 (m, 1 H), 7.32-7.11 (m, 5 H), 7.08-7.01 (m, 2 H), 7.07 (t, J = 74.6 Hz, 1 H), 6.14(dd, J = 9.5,4.4Hz, 1 H), 4.73-4.68 (m, 1 H), 4.50 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 3.95-3.85 (m, 5 H), 3.73-2.43 (m, 7 H), 1.78-0.80 (m, 6 H), 0.59-0.53 (m, 2 H), 0.37-0.33 (m, 2 H). NH no visible. LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 820 a 3.03 min. Análisis quiral (Método 29) a 8.69 min
 <p>Diastereoisómero individual de [(1S)-1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil]5-[[[1-(3-fluorofenil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 109	Ejemplo 45	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ CN): δ 8.19 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 7.47-7.35 (m, 2 H), 7.24-7.20 (m, 1 H), 7.18-7.12 (m, 1 H), 7.07-7.00 (m, 2 H), 6.98-6.93 (m, 2 H), 6.18 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.84-4.78 (m, 1 H), 4.69 (s, 1 H), 3.99 (d, J = 4.0 Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.7, 14.3 Hz, 1 H), 2.47-2.42 (m, 2 H), 2.36-2.21 (m, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 1.88-1.83 (m, 1 H), 1.78-1.61 (m, 2 H), 1.55-1.46 (m, 1 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 732 a 2.63 min. Análisis quiral (Método 13) a 3.05 min.

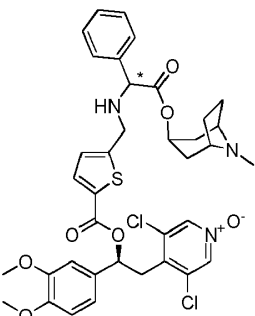
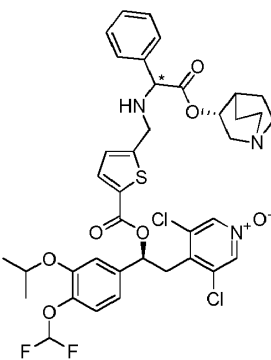
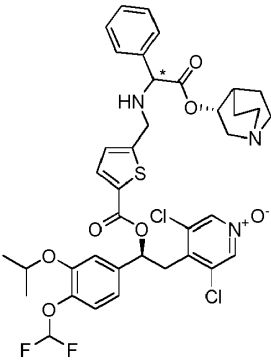
Compuesto	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
Diastereoisómeros individuales de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(2-fluorofenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-2-oxoetil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato			
	Ejemplo 110	Ejemplo 45	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ CN): δ 8.18 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.47-7.34 (m, 2 H), 7.23 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1 H), 7.16(dd,J=9.5,9.5Hz, 1 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.98-6.93 (m, 2 H), 6.17 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.85-4.78 (m, 1 H), 4.69 (s, 1 H), 3.99 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.46-2.45 (m, 1 H), 2.37-2.18 (m, 4 H), 2.16 (s, 3 H), 1.90-1.83 (m, 1 H), 1.81-1.60 (m, 2 H), 1.56-1.46 (m, 1 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 732 a 2.63 min. Análisis quiral (Método 13) a 3.99 min.
Diastereoisómeros individuales de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(2-fluorofenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-2-oxoetil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato			
	Ejemplo 111	Ejemplo 87	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.14 (s, 2 H), 7.64 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.37-7.29 (m, 5 H), 7.00-6.97 (m, 2 H), 6.87-6.84 (m, 2 H), 6.22 (dd, J = 4.4, 10.0 Hz, 1 H), 5.24-5.21 (m, 1 H), 4.43 (s, 1 H), 3.91-3.90 (m, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 3.66 (dd, J = 10.0, 14.0 Hz, 1 H), 3.31 (dd, J = 4.4, 14.0 Hz, 1 H), 2.69-2.67 (m, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.27-2.25 (m, 1 H), 2.19-2.14 (m, 1 H), 1.69-1.58 (m, 2 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 700 a 2.59 min. Análisis quiral (Método 9) a 11.66 min.
Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-[(3R)-1-metilpírrolidin-3-il]oxi-2-oxo-1-feniletil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato			
	Ejemplo 112	Ejemplo 87	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.13 (s, 2 H), 7.64 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.37-7.29 (m, 5 H), 7.01-6.96 (m, 2 H), 6.86-6.84 (m, 2 H), 6.22 (dd, J = 4.4, 9.7 Hz, 1 H), 5.23-5.17 (m, 1 H), 4.43 (s, 1 H), 3.91-3.90 (m, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.9, 13.9 Hz, 1 H), 3.31 (dd, J = 4.5, 13.9 Hz, 1 H), 2.77-2.70 (m, 1 H), 2.64-2.62 (m, 1 H), 2.48 (dd, J = 2.1, 11.0 Hz, 1 H), 2.34-2.29 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 1.86-1.80 (m, 2 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 700 a 2.56 min. Análisis quiral

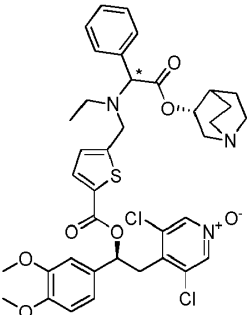
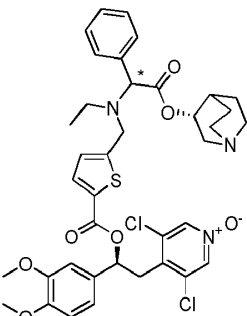
Compuesto	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi-2-oxo-1-feniletíl]amino]metil]tiofen-2-carboxilato			(Método 9) a 13.61 min.
	Ejemplo 113	Ejemplo 71	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ CN): δ 8.20 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 7.43-7.34 (m, 5 H), 7.02-6.91 (m, 4 H), 6.15 (dd, J = 4.8, 9.3 Hz, 1 H), 4.83-4.75 (m, 2 H), 4.45 (s, 1 H), 3.96-3.94 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.65 (dd, J = 9.3, 14.1 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.8, 14.1 Hz, 1 H), 3.16-3.08 (m, 1 H), 2.73-2.54 (m, 5 H), 1.98-1.84 (m, 3 H), 1.83-1.68 (m, 5 H), 1.67-1.57 (m, 3 H), 1.53-1.36 (m, 2 H), 1.30-1.18 (m, 1 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 780 a 2.83 min. Análisis quiral (Método 15) a 5.64 min.
diastereoisómero individual 1 de mezcla epimérica 1 de [1-[3-(ciclopentoxi)-4-metoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil] 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato			
	Ejemplo 114	Ejemplo 71	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ CN): δ 8.18 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.44-7.35 (m, 5 H), 7.00-6.91 (m, 4 H), 6.15 (dd, J = 4.9, 9.3 Hz, 1 H), 4.84-4.76 (m, 2 H), 4.46 (s, 1 H), 3.99-3.96 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.64 (dd, J = 9.3, 14.1 Hz, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.9, 14.0 Hz, 1 H), 3.10-3.08 (m, 1 H), 2.74-2.61 (m, 3 H), 2.55-2.46 (m, 1 H), 2.37-2.34 (m, 1 H), 1.99-1.81 (m, 4 H), 1.80-1.60 (m, 9 H), 1.42-1.29 (m, 1 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 780 a 2.84 min. Análisis quiral (Método 15) a 6.83min.
diastereoisómero individual 2 de mezcla epimérica 1 de [1-[3-(ciclopentoxi)-4-metoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil] 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato			

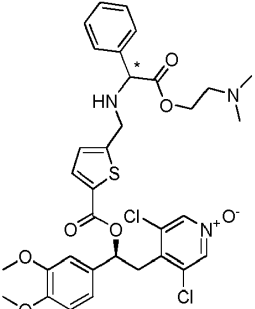
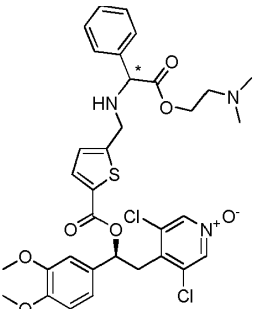
Compuesto	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
	Ejemplo 115	Ejemplo 81	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ CN): δ 8.19 (s, 2 H), 7.68 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 7.46-7.37 (m, 3 H), 7.08-7.02 (m, 2 H), 6.97-6.94 (m, 2 H), 6.18 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.88-4.83 (m, 1 H), 4.46 (s, 1 H), 3.91 (d, J = 15.2 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.84-3.78 (m, 4 H), 3.68 (dd, J = 9.7, 14.0 Hz, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 3.19 (dd, J = 8.3, 14.7 Hz, 1 H), 2.79-2.64 (m, 4 H), 2.64-2.55 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 1.94-1.88 (m, 1 H), 1.70-1.50 (m, 3 H), 1.37-1.29 (m, 1 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 740 a 2.79 min. Análisis quiral (Método 15) a 3.08 min.
Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[metil-[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato			
	Ejemplo 116	Ejemplo 81	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ CN): δ 8.19 (s, 2 H), 7.67 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 7.46-7.38 (m, 3 H), 7.08-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H), 6.18 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.86-4.81 (m, 1 H), 4.44 (s, 1 H), 3.90-3.85 (m, 4 H), 3.83-3.77 (m, 4 H), 3.68 (dd, J = 9.9, 14.1 Hz, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.5, 13.9 Hz, 1 H), 3.12 (ddd, J = 2.1, 8.2, 14.5 Hz, 1 H), 2.75-2.60 (m, 4 H), 2.46 (d, J = 14.4 Hz, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 1.94-1.88 (m, 1 H), 1.76-1.50 (m, 3 H), 1.41-1.29 (m, 1 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 740 a 2.8 min. Análisis quiral (Método 15) a 2.27 min.
Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[metil-[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato			
	Ejemplo 117	Ejemplo 72	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ CN): δ 8.18 (s, 2 H), 7.69 (dd, J = 4.3, 4.3 Hz, 1 H), 7.44-7.34 (m, 5 H), 7.00-6.91 (m, 4 H), 6.15 (dd, J = 4.9, 9.2 Hz, 1 H), 4.85-4.76 (m, 2 H), 4.46 (s, 1 H), 3.99-3.95 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.68-3.59 (m, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.8, 14.1 Hz, 1 H), 3.17-3.09 (m, 1 H), 2.73-2.55 (m, 5 H), 1.98-1.94 (m, 3 H), 1.81-1.70 (m, 5 H), 1.67-1.57 (m, 3 H), 1.51-1.45 (m, 2 H), 1.26-1.16 (m, 1 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 780 a 2.84 min. Análisis quiral (Método 15) a 2.57 min.

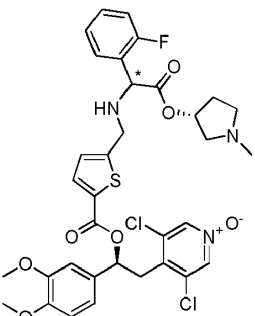
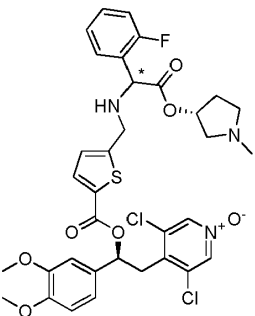
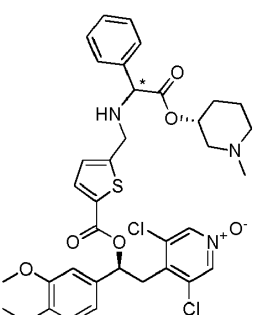
Compuesto	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
diastereoisómero individual 1 de mezcla epimérica 2 de [1-[3-(ciclopentoxi)-4-metoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil] 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato			
 <p>diastereoisómero individual 2 de mezcla epimérica 2 de [1-[3-(ciclopentoxi)-4-metoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil] 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 118	Ejemplo 72	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ CN): δ 8.18 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.44-7.41 (m, 5 H), 7.02-6.92 (m, 4 H), 6.16 (dd, J = 4.8, 9.3 Hz, 1 H), 4.90-4.79 (m, 2 H), 4.48 (s, 1 H), 4.04-3.93 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.64 (dd, J = 9.3, 14.1 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.8, 14.1 Hz, 1 H), 3.24-3.16 (m, 1 H), 2.86-2.76 (m, 3 H), 2.74-2.47 (m, 2 H), 1.98-1.94 (m, 3 H), 1.80-1.70 (m, 5 H), 1.65-1.58 (m, 4 H), 1.51-1.41 (m, 1 H), 1.29-1.16 (m, 1 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 780 a 2.85 min. Análisis quiral (Método 15) a 3.49 min.
 <p>Diastereoisómero individual de [(3R)-quinuclidin-3-il] 2-[[[5-[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etoxi]carbonil-2-tienil]metil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-1-carboxilato</p>	Ejemplo 119	Ejemplo 106	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.13 (s, 2 H), 7.66 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 7.22-7.14 (m, 4 H), 7.00-6.93 (m, 3 H), 6.84 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.22 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.87-4.82 (m, 1 H), 4.62 (s, 1 H), 4.14-4.02 (m, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 3.65 (dd, J = 9.9, 13.9 Hz, 1 H), 3.53-3.45 (m, 1 H), 3.33-3.22 (m, 2 H), 3.01-2.74 (m, 7 H), 2.73-2.65 (m, 1 H), 2.00-1.99 (m, 1 H), 1.78-1.64 (m, 1 H), 1.59-1.50 (m, 1 H), 1.44-1.35 (m, 1 H), 1.27-1.24 (m, 1 H). LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 752 a 3.39 min. Análisis quiral (Método 20) a 8.25 min.

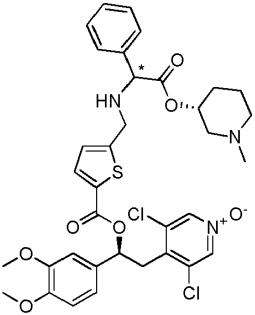
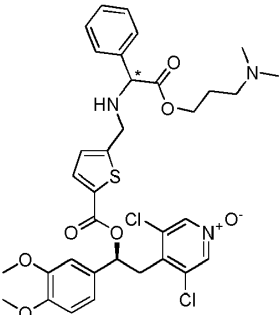
Compuesto	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
 <p>Diastereoisómero individual de [(3R)-quinuclidin-3-il]2-[[5-[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etoxi]carbonil-2-tienil]metil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-1-carboxilato</p>	Ejemplo 120	Ejemplo 106	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.11 (s, 2 H), 7.65 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.24-7.16 (m, 4 H), 7.00-6.92 (m, 3 H), 6.85 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.22 (dd, J = 4.5, 9.9 Hz, 1 H), 4.88-4.83 (m, 1 H), 4.63 (s, 1 H), 4.13-4.00 (m, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 3.65 (dd, J = 9.6, 13.9 Hz, 1 H), 3.55-3.47 (m, 1 H), 3.33-3.18 (m, 2 H), 3.00-2.74 (m, 7 H), 2.63 (d, J = 14.9 Hz, 1 H), 2.05-1.99 (m, 1 H), 1.75-1.67 (m, 1 H), 1.57-1.55 (m, 1 H), 1.42-1.38 (m, 1 H), 1.29-1.26 (m, 1 H). LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 752 a 3.35 min. Análisis quiral (Método 20) a 10.70 min.
 <p>Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-[[[(1R,5R)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]oxi]-2-oxo-1-feniletil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 121	Ejemplo 97	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.13 (s, 2 H), 7.64 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.38-7.36 (m, 5 H), 7.02-6.96 (m, 2 H), 6.88-6.84 (m, 2 H), 6.22 (dd, J = 4.3, 9.9 Hz, 1 H), 5.00 (dd, J = 5.4, 5.4 Hz, 1 H), 4.36 (s, 1 H), 3.93-3.87 (m, 8 H), 3.67 (dd, J = 10.0, 14.0 Hz, 1 H), 3.31 (dd, J = 4.5, 13.9 Hz, 1 H), 3.03-3.00 (m, 1 H), 2.90-2.88 (m, 1 H), 2.62 (d, J = 70.9 Hz, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 2.14-1.98 (m, 2 H), 1.86-1.81 (m, 1 H), 1.60-1.70 (m, 3 H), 1.42 (d, J = 15.2 Hz, 1 H), 1.1-1.0 (m, 1 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 740 a 2.57 min. Análisis quiral (Método 10) a 9.50 min.

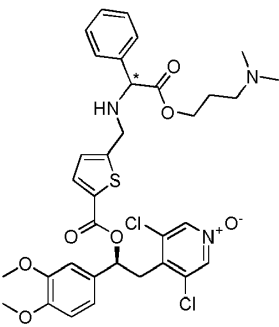
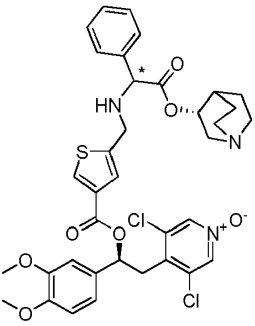
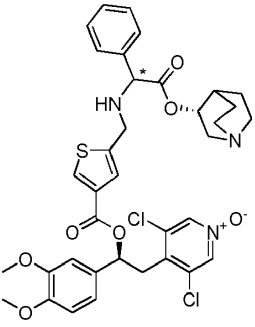
Compuesto	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
 <p>Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-[(1R,5R)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]oxi]-2-oxo-1-feniletil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 122	Ejemplo 97	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.14 (s, 2 H), 7.65 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.39-7.35 (m, 5 H), 6.99 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 6.88-6.83 (m, 2 H), 6.23 (dd, J = 4.7, 9.7 Hz, 1 H), 5.01 (dd, J = 5.2, 5.2 Hz, 1 H), 4.38 (s, 1 H), 3.93-3.88 (m, 8 H), 3.67 (dd, J = 9.9, 13.9 Hz, 1 H), 3.31 (dd, J = 4.7, 14.0 Hz, 1 H), 3.07-3.05 (m, 1 H), 2.92 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 2.20-2.00 (m, 2 H), 1.86-1.70 (m, 4 H), 1.44 (d, J = 14.9 Hz, 1 H), 1.06-1.04 (m, 1 H), NH no visible. LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 740 a 2.55 min. Análisis quiral (Método 10) a 11.81 min.
 <p>Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-[4-(difluorometoxi)-3-isopropoxi-fenil]etil] 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 123	Ejemplo 75	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.57 (s, 2 H), 7.71 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.45-7.30 (m, 5 H), 7.23-7.19 (m, 2 H), 7.06-7.01 (m, 2 H), 7.04 (t, J = 74.3 Hz, 1 H), 6.13 (dd, J = 4.5, 9.3 Hz, 1 H), 4.70-4.62 (m, 2 H), 4.42 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 3.89 (dd, J = 5.3, 5.3 Hz, 2 H), 3.64-3.52 (m, 2 H), 3.35-3.25 (m, 1 H), 3.03-2.94 (m, 1 H), 2.60-2.53 (m, 4 H), 2.39-2.33 (m, 1 H), 2.14 (d, J = 14.7 Hz, 1 H), 1.87 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 1.60-1.39 (m, 3 H), 1.26 (dd, J = 6.1, 20.7 Hz, 6 H). LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 790 a 3.63 min. Análisis quiral (Método 11) a 5.44 min.
 <p>Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-[4-(difluorometoxi)-3-isopropoxi-fenil]etil] 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 124	Ejemplo 75	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.57 (s, 2 H), 7.71 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.44-7.31 (m, 5 H), 7.23-7.19 (m, 2 H), 7.06-7.02 (m, 2 H), 7.03 (t, J = 73.8 Hz, 1 H), 6.13 (dd, J = 4.5, 9.3 Hz, 1 H), 4.73-4.62 (m, 2 H), 4.43 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.89 (s, 2 H), 3.60-3.52 (m, 2 H), 3.36-3.25 (m, 1 H), 3.10-3.04 (m, 1 H), 2.68-2.53 (m, 5 H), 2.45 (s, 1 H), 1.76-1.72 (m, 1 H), 1.56-1.38 (m, 2 H), 1.26 (dd, J = 6.1, 22.0 Hz, 6 H), 1.15-1.09 (m, 1 H). LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 790 a 3.68 min. Análisis quiral (Método 11) a 6.77 min

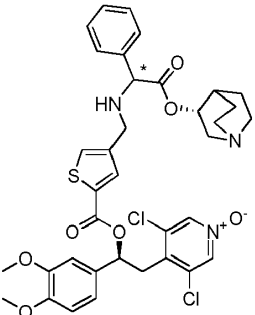
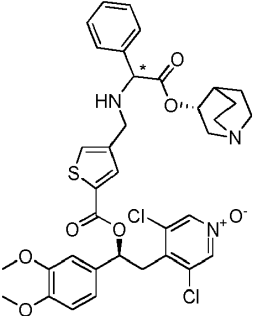
Compuesto	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-[4-(difluorometoxi)-3-isopropoxi-fenil]etil] 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato			
	Ejemplo 125	Ejemplo 105	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ CN): δ 8.20 (s, 1 H), 8.16 (s, 2 H), 7.63 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 7.42-7.33 (m, 3 H), 7.06-7.00 (m, 2 H), 6.96-6.91 (m, 2 H), 6.16 (dd, J = 4.4, 9.7 Hz, 1 H), 4.96-4.93 (m, 1 H), 4.72 (s, 1 H), 4.05-3.85 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.70-3.63 (m, 1 H), 3.36-3.21 (m, 2 H), 2.95-2.89 (m, 2 H), 2.79-2.59 (m, 5 H), 2.13-2.05 (m, 1 H), 1.79-1.71 (m, 2 H), 1.67-1.62 (m, 1 H), 1.48-1.43 (m, 1 H), 1.05 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 754 a 2.88 min. Análisis quiral (Método 19) a 8.01 min
Diastereoisómero individual de ácido [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[etil-[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato; fórmico			
	Ejemplo 126	Ejemplo 105	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ CN): δ 8.19 (s, 2 H), 7.65 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.48 (d, J = 7.1 Hz, 2 H), 7.44-7.35 (m, 3 H), 7.08-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H), 6.17 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.92-4.88 (m, 1 H), 4.74 (s, 1 H), 4.09-3.88 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.68 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 3.23 (dd, J = 8.2, 14.5 Hz, 1 H), 2.81-2.61 (m, 8 H), 1.72-1.52 (m, 3 H), 1.39-1.29 (m, 1 H), 1.08 (dd, J = 7.1, 7.1 Hz, 3 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 754 a 2.87 min. Análisis quiral (Método 19) a 12.12 min
Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[etil-[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato			

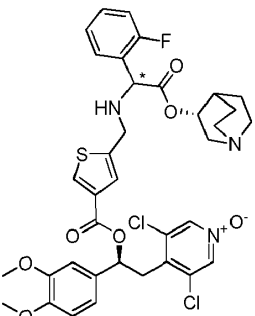
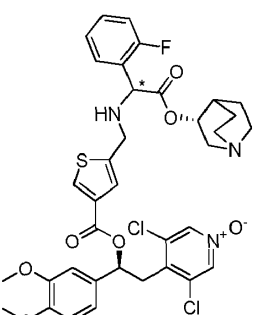
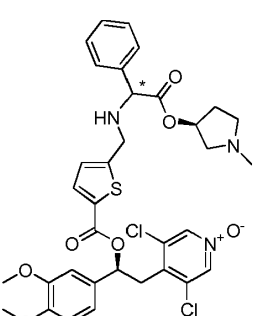
Compuesto	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
 <p>Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-(dimetilamino)etoxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 127	Ejemplo 79	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ CN): δ 8.19 (s, 2 H), 7.70 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 7.42-7.36 (m, 5 H), 7.08-7.01 (m, 2 H), 6.98-6.93 (m, 2 H), 6.18 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.44 (s, 1H), 4.23-4.14 (m, 2 H), 4.01-3.90 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.7, 14.0 Hz, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.47 (t, J = 5.7 Hz, 2 H), 2.15 (s, 6 H), NH no visible. LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 688 a 2.55 min. Análisis quiral (Método 19) a 10.27 min
 <p>Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-(dimetilamino)etoxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 128	Ejemplo 79	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ CN): δ 8.18 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 7.42-7.39 (m, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H), 6.21-6.15 (m, 1 H), 4.43 (s, 1 H), 4.23-4.14 (m, 2 H), 3.96 (dd, J = 15.2, 29.6 Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.72-3.63 (m, 1 H), 3.34 (d, J = 26.1 Hz, 1 H), 2.47 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 2.15 (s, 6 H), NH no observado. LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 688 a 2.56 min. Análisis quiral (Método 19) a 12.21 min

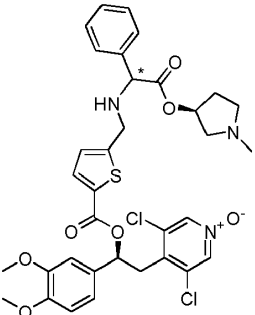
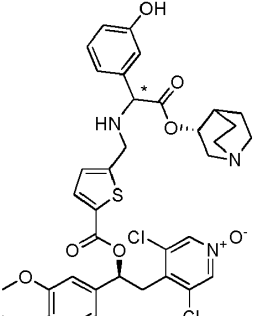
Compuesto	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
 <p>Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-(2-fluorofenil)-2-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi-2-oxo-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 129	Ejemplo 94	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.14 (s, 2 H), 7.64 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.37-7.27 (m, 2 H), 7.17-7.12 (m, 1H), 7.10-7.04 (m, 1 H), 7.01-6.96 (m, 2 H), 6.90-6.83 (m, 2 H), 6.22 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 5.26-5.20 (m, 1 H), 4.72 (s, 1 H), 3.94 (d, J = 2.8 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.66 (dd, J = 9.6, 13.9 Hz, 1 H), 3.31 (dd, J = 4.5, 13.9 Hz, 1 H), 2.77-2.61 (m, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 2.31-2.27 (m, 1 H), 2.22-2.13 (m, 1 H), 1.70-1.61 (m, 2 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 718 a 2.64 min. Análisis quiral (Método 12) a 6.75 min.
 <p>Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-(2-fluorofenil)-2-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi-2-oxo-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 130	Ejemplo 94	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.14 (s, 2 H), 7.63 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.38-7.28 (m, 2 H), 7.17-7.06 (m, 2 H), 7.01-6.97 (m, 2 H), 6.90-6.83 (m, 2 H), 6.22 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 5.24-5.18 (m, 1 H), 4.71 (s, 1 H), 3.95 (d, J = 4.0 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 3.66 (dd, J = 9.9, 13.9 Hz, 1 H), 3.31 (dd, J = 4.5, 13.9 Hz, 1 H), 2.71-2.63 (m, 2 H), 2.27-2.26 (m, 6 H), 1.87-1.79 (m, 1 H), NH no visible. LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 718 a 2.68 min. Análisis quiral (Método 12) a 8.59 min.
 <p>Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-(2-fluorofenil)-2-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi-2-oxo-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 131	Ejemplo 89	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ CN): δ 8.19 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.41-7.36 (m, 5 H), 7.07-7.02 (m, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H), 6.18 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.87-4.80 (m, 1 H), 4.41 (s, 1 H), 3.97-3.90 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.65 (dd, J = 1.8, 10.9 Hz, 1 H), 2.45-2.25 (m, 3 H), 2.00 (s, 3H), 1.70-1.59 (m, 2 H), 1.52-1.44 (m, 1 H), 1.32-1.25 (m, 2 H). LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 714 a 3.26 min. Análisis quiral (Método 19) a 8.14 min.

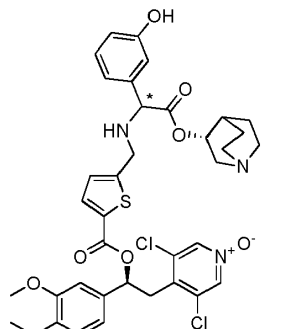
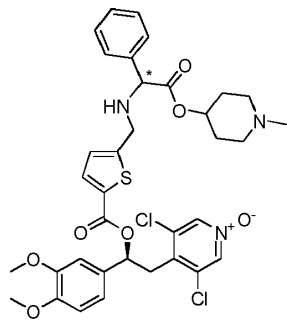
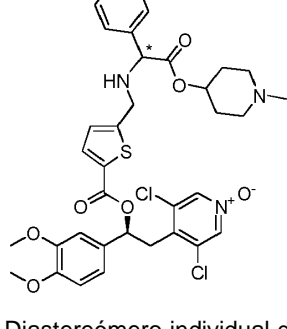
Compuesto	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-[(3R)-1-metil-3-piperidil]oxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato			
	Ejemplo 132	Ejemplo 89	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ CN): δ 8.18 (s, 2 H), 7.70 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.39 (m, 4 H), 7.39-7.35 (m, 1 H), 7.07-7.02 (m, 2 H), 6.98-6.93 (m, 2 H), 6.18 (dd, J = 4.4, 9.7 Hz, 1 H), 4.84-4.77 (m, 1 H), 4.41 (s, 1 H), 3.96 (q, J = 15.2 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.68 (dd, J = 9.7, 14.3 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.59-2.54 (m, 1 H), 2.47-2.41 (m, 1 H), 2.25-2.10 (m, 4H), 1.80 (dd, J = 2.4, 4.9 Hz, 2 H), 1.78-1.69 (m, 2 H), 1.59-1.48 (m, 1 H), 1.43-1.33 (m, 1 H). LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 714 a 3.23 min. Análisis quiral (Método 19) a 10.12 min.
Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-[(3R)-1-metil-3-piperidil]oxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato			
	Ejemplo 133	Ejemplo 90	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ CN): δ 8.19 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.40 (d, J = 4.3 Hz, 4 H), 7.39-7.34 (m, 1 H), 7.07-7.02 (m, 2 H), 6.97-6.93 (m, 2 H), 6.18 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.43 (s, 1 H), 4.13 (q, J = 6.1 Hz, 2 H), 3.96-3.89 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.7, 14.0 Hz, 1 H), 2.70 (br s, 1 H) 2.13 (d, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.08 (s, 6 H), 1.72-1.64 (m, 2 H). LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 702 a 2.72 min. Análisis quiral (Método 14) a 2.45 min.
Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-[3-(dimetilamino)propoxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato			

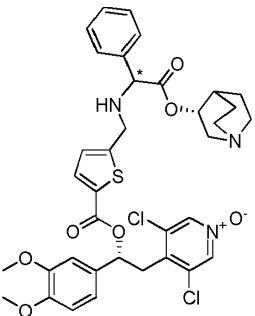
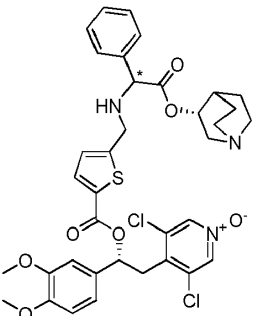
Compuesto	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
	Ejemplo 134	Ejemplo 90	^1H RMN (400 MHz, CD_3CN): δ 8.18 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.40 (d, J = 4.3 Hz, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.96-6.93 (m, 2 H), 6.18 (dd, J = 4.4, 9.7 Hz, 1 H), 4.43 (s, 1H), 4.15-4.08 (m, 2 H), 4.00-3.87 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.93-2.92 (m, 1 H), 2.14 (dd, J = 7.1, 7.1 Hz, 2 H), 2.08 (s, 6 H), 1.72-1.64 (m, 2 H). LCMS (Método 1): $[\text{MH}^+] = 702$ a 2.52 min. Análisis quiral (Método 14) a 3.21 min.
Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-3-(dimetilamino)propoxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato			
	Ejemplo 135	Ejemplo 76	^1H RMN (400 MHz, CD_3CN): δ 8.19(s, 2 H), 8.14(d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.42-7.35 (m, 5 H), 7.30 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.08-7.02 (m, 2 H), 6.95 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.17 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.78-4.74 (m, 1 H), 4.44 (s, 1 H), 3.94 (d, J = 14.7 Hz, 1 H), 3.90 (d, J = 14.7 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 3.16-3.08 (m, 1 H), 2.71-2.60 (m, 4 H), 2.55 (td, J = 2.6, 15.0 Hz, 1 H), 1.81-1.76 (m, 1 H), 1.64-1.55 (m, 1 H), 1.53-1.35 (m, 2 H), 1.25-1.15 (m, 1 H), NH no visible. LCMS (Método 1): $[\text{MH}^+] = 726$ a 2.54 min. Análisis quiral (Método 8) a 4.92 min.
Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-3-carboxilato			
	Ejemplo 136	Ejemplo 76	^1H RMN (400 MHz, CD_3CN): δ 8.19 (s, 2 H), 8.15 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.43-7.40 (m, 5 H), 7.29 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.07 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.03 (dd, J = 2.0, 8.2 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.17 (dd, J = 4.7, 9.5 Hz, 1 H), 4.75-4.71 (m, 1 H), 4.44 (s, 1 H), 3.95 (d, J = 14.5 Hz, 1 H), 3.91 (d, J = 14.7 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.7, 14.0 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 3.09-3.01 (m, 1 H), 2.69-2.60 (m, 3 H), 2.53-2.45 (m, 1 H), 2.28 (d, J = 14.3 Hz, 1 H), 1.92-1.89 (m, 1 H), 1.68-1.58 (m, 2 H), 1.53-1.44 (m, 1 H), 1.35-1.27 (m, 1 H), NH no visible. LCMS (Método 1): $[\text{MH}^+] = 726$ a 2.5

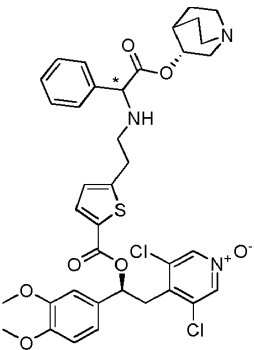
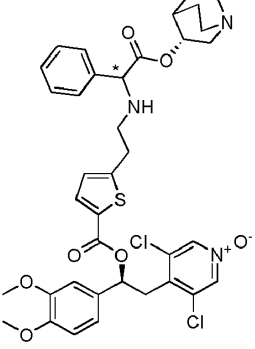
Compuesto	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-3-carboxilato			min. Análisis quiral (Método 8) a 10.49 min.
	Ejemplo 137	Ejemplo 78	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ CN): δ 8.19(s, 2 H), 7.77 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.44-7.32 (m, 5 H), 7.07 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.04 (dd, J = 1.9, 8.4 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.18 (dd, J = 4.4, 9.7 Hz, 1 H), 4.74-4.70 (m, 1 H), 4.38 (s, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.73 (s, 2 H), 3.68 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 3.14-3.06 (m, 1 H), 2.71-2.57 (m, 4 H), 2.56-2.49 (m, 1 H), 1.79-1.74 (m, 1 H), 1.61-1.53 (m, 1 H), 1.51-1.35 (m, 2 H), 1.24-1.15 (m, 1 H), NH no visible. LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 726 a 2.37 min. Análisis quiral (Método 15) a 3.18 min.
Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]4-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato			
	Ejemplo 138	Ejemplo 78	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ CN): δ 8.19(s, 2 H), 7.77 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.45-7.34 (m, 5 H), 7.06 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.03 (dd, J = 2.3, 8.3 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.18 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.76-4.72 (m, 1 H), 4.40 (s, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.74 (s, 2 H), 3.68 (dd, J = 9.7, 14.0 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 3.07 (ddd, J = 2.7, 9.8, 12.9 Hz, 1 H), 2.75-2.57 (m, 3 H), 2.55-2.45 (m, 1 H), 2.31 (d, J = 14.7 Hz, 1 H), 1.95-1.90 (m, 1 H), 1.69-1.60 (m, 2 H), 1.55-1.46 (m, 1 H), 1.38-1.28 (m, 1 H), NH no visible. LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 726 a 2.39 min. Análisis quiral (Método 15) a 4.07 min.

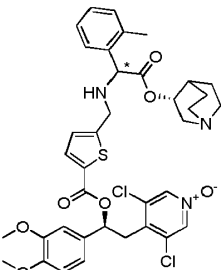
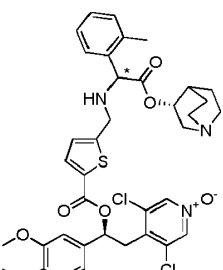
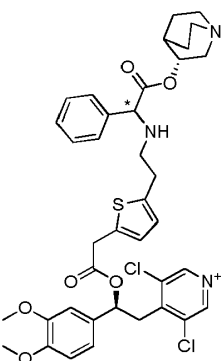
Compuesto	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
 <p>Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-(2-fluorofenil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-3-carboxilato</p>	Ejemplo 139	Ejemplo 77	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ CN): δ 8.15 (s, 2 H), 8.11 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.42 (dt, J = 1.8, 7.6 Hz, 1 H), 7.38-7.30 (m, 1 H), 7.28 (d, J = 0.6 Hz, 1 H), 7.19 (dt, J = 1.2, 7.6 Hz, 1 H), 7.14-7.08 (m, 1 H), 7.04 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 2.1, 8.3 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.14 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.79-4.73 (m, 1 H), 4.69 (s, 1 H), 3.93 (s, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.64 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.30 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 3.10 (ddd, J = 1.8, 8.3, 14.7 Hz, 1 H), 2.72-2.58 (m, 4 H), 2.54 (d, J = 15.3 Hz, 1 H), 2.59-2.31 (m, 1 H), 1.78-1.74 (m, 1 H), 1.61-1.53 (m, 1 H), 1.51-1.40 (m, 1 H), 1.35-1.27 (m, 1 H), 1.22-1.12 (m, 1 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 744 a 2.64 min. Análisis quiral (Método 8) a 3.89 min.
 <p>Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-(2-fluorofenil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi etil]amino]metil]tiofen-3-carboxilato</p>	Ejemplo 140	Ejemplo 77	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ CN): δ 8.18 (s, 2 H), 8.13 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.45 (dt, J = 1.7, 7.5 Hz, 1 H), 7.41-7.34 (m, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.23 (dt, J = 1.1, 7.6 Hz, 1 H), 7.19-7.12 (m, 1H), 7.06 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.03 (dd, J = 1.9, 8.3 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.17 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.79-4.73 (m, 1 H), 4.72 (s, 1 H), 4.01-3.91 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.66 (dd, J = 9.7, 14.0 Hz, 1 H), 3.33 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 3.12-3.03 (m, 1 H), 2.74-2.59 (m, 3 H), 2.49-2.38 (m, 1 H), 2.31 (d, J = 14.7 Hz, 1 H), 1.93-1.88 (m, 1 H), 1.68-1.45 (m, 3 H), 1.35-1.23 (m, 1 H), NH no visible. LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 744 a 2.63 min. Análisis quiral (Método 8) a 7.91 min.
	Ejemplo 141	Ejemplo 82	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.62 (s, 2 H), 7.74 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.44-7.41 (m, 5 H), 7.08-7.05 (m, 2 H), 7.04-7.02 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.3, 9.6 Hz, 1 H), 5.13 (dd, J = 6.7, 6.7 Hz, 1 H), 4.43 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 3.97-3.85 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.67-3.56 (m, 2 H), 3.35 (dd, J = 4.2, 14.1 Hz, 1 H), 2.74-2.68 (m, 2 H), 2.43-2.37 (m, 2 H), 2.28-2.18 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 1.78-1.73 (m, 1 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 700 a 2.56 min. Análisis quiral (Método 15) a 1.49 min.

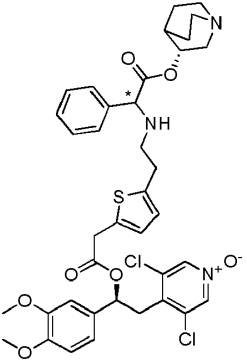
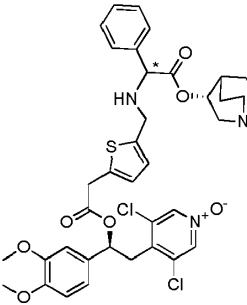
Compuesto	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato			
	Ejemplo 142	Ejemplo 82	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.62 (s, 2 H), 7.74 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.45-7.42 (m, 4 H), 7.42-7.36 (m, 1 H), 7.08-7.06 (m, 2 H), 7.04-7.00 (m, 2 H), 6.19 (dd, J = 4.3, 9.9 Hz, 1 H), 5.17-5.10 (m, 1 H), 4.42 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 3.97-3.85 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.67-3.56 (m, 2 H), 3.34 (dd, J = 4.3, 14.1 Hz, 1 H), 2.75-2.60 (m, 3 H), 2.36-2.23 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.21-2.10 (m, 1 H), 1.56-1.47 (m, 1 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 700 a 2.59 min. Análisis quiral (Método 15) a 1.90 min.
Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato			
	Ejemplo 143	Ejemplo 83	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 9.52 (s, 1 H), 8.62 (s, 2 H), 7.74 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.21 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1 H), 7.07 (d, J = 3.8 Hz, 2 H), 7.03 (s, 2 H), 6.89-6.86 (m, 2 H), 6.76 (dd, J = 1.5, 8.1 Hz, 1 H), 6.19 (dd, J = 4.4, 9.7 Hz, 1 H), 4.74-4.72 (m, 1 H), 4.36 (d, J = 9.4 Hz, 1 H), 3.92 (s, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.64 (dd, J = 9.7, 14.1 Hz, 1 H), 3.58-3.51 (m, 1 H), 3.35 (dd, J = 4.7, 14.3 Hz, 1 H), 3.10-3.03 (m, 1 H), 2.69-2.59 (m, 3 H), 2.56-2.43 (m, 1 H), 2.26 (d, J = 14.4 Hz, 1 H), 1.97-1.93 (m, 1 H), 1.69-1.58 (m, 2 H), 1.53-1.48 (m, 1 H), 1.34-1.28 (m, 1 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 742 a 2.77 min. Análisis quiral (Método 7) a 6.37 min.
Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-(3-hidroxifenil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato			

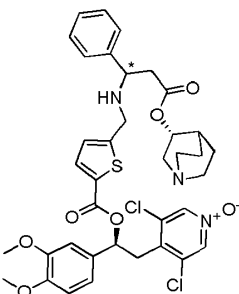
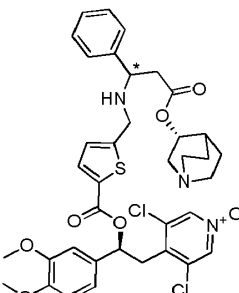
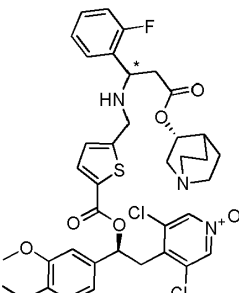
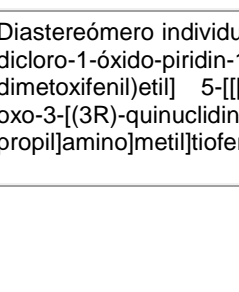
Compuesto	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
 <p>Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-(3-hidroxifenil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 144	Ejemplo 83	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 9.51 (s, 1 H), 8.62 (s, 2 H), 7.74 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 1 H), 7.07 (d, J = 3.5 Hz, 2 H), 7.03 (s, 2 H), 6.86 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 6.75 (dd, J = 1.4, 8.0 Hz, 1 H), 6.19 (dd, J = 4.4, 9.7 Hz, 1 H), 4.77-4.72 (m, 1 H), 4.41 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 4.36 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 3.91-3.89 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.63 (dd, J = 9.7, 14.0 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.2, 14.1 Hz, 1 H), 3.13 (dd, J = 8.2, 14.3 Hz, 1 H), 2.71-2.49 (m, 5 H), 1.83-1.79 (m, 1 H), 1.62-1.54 (m, 1 H), 1.52-1.38 (m, 2 H), 1.26-1.19 (m, 1 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 742 a 2.75 min. Análisis quiral (Método 7) a 7.55 min.
 <p>Diastereómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 145	Ejemplo 99	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ CN): δ 8.19 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.43-7.32 (m, 5 H), 7.08-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.92 (m, 2 H), 6.18 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.81-4.73 (m, 1 H), 4.42 (s, 1 H), 3.95 (dd, J = 15.0, 22.4 Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.53-2.08 (m, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 1.90-1.81 (m, 1 H), 1.77-1.59 (m, 2 H), 1.55-1.44 (m, 1 H), NH no observado. LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 714 a 3.34 min. Análisis quiral (Método 15) a 1.68 min.
 <p>Diastereómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 146	Ejemplo 99	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ CN): δ 8.18 (s, 2 H), 7.69 (d, J = 4.3 Hz, 1 H), 7.44-7.32 (m, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.91 (m, 2 H), 6.18 (dd, J = 4.4, 9.7 Hz, 1 H), 4.81-4.73 (m, 1 H), 4.41 (s, 1 H), 3.95 (dd, J = 14.9, 25.1 Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.33 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.56-2.11 (m, 4 H), 2.16 (s, 3 H), 1.89-1.81 (m, 1 H), 1.77-1.59 (m, 2 H), 1.55-1.45 (m, 1 H), NH no observado. LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 714 a 3.61 min. Análisis quiral (Método 15) a 2.50 min.

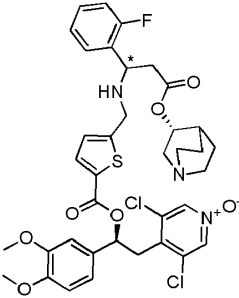
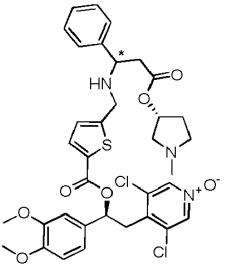
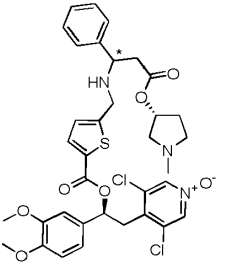
Compuesto	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
 <p>Diastereómero individual de [(1R)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 147	Ejemplo 70	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.63 (s, 2 H), 7.75 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.51-7.36 (m, 5 H), 7.09-7.02 (m, 4 H), 6.20 (dd, J = 4.2, 9.7 Hz, 1 H), 4.75-4.71 (m, 1 H), 4.50 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 3.97-3.92 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.69 (dd, J = 10.1, 14.1 Hz, 1 H), 3.40 (dd, J = 4.2, 14.3 Hz, 1 H), 3.08-3.00 (m, 1 H), 2.72-2.38 (m, 4 H), 2.20 (d, J = 14.4 Hz, 1 H), 1.95-1.91 (m, 1 H), 1.68-1.55 (m, 2 H), 1.55-1.44 (m, 1 H), 1.35-1.24 (m, 1 H), NH no observado. LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 726 a 3.07 min. Análisis quiral (Método 18) a 3.72 min.
 <p>Diastereómero individual de [(1R)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 148	Ejemplo 70	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.62 (s, 2 H), 7.74 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.51-7.33 (m, 5 H), 7.10-7.02 (m, 4 H), 6.19 (dd, J = 4.3, 9.6 Hz, 1 H), 4.77-4.71 (m, 1 H), 4.47 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 3.93 (dd, J = 4.9, 4.9 Hz, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.69 (dd, J = 9.9, 14.4 Hz, 1 H), 3.40 (dd, J = 4.2, 14.3 Hz, 1 H), 3.14-3.06 (m, 1 H), 2.70-2.47 (m, 5 H), 1.80-1.75 (m, 1 H), 1.61-1.42 (m, 2 H), 1.41-1.28 (m, 1 H), 1.22-1.11 (m, 1 H), NH no observado. LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 726 a 3.11 min. Análisis quiral (Método 18) a 4.28 min.

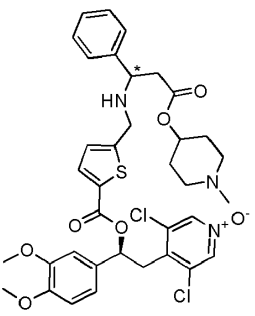
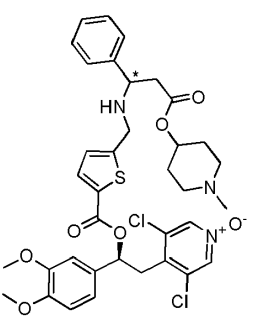
Compuesto	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
 <p>Diastereómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[2-[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]etil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 149	Ejemplo 108	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ CN): δ 8.21 (s, 2 H), 7.68 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 7.43-7.31 (m, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.91 (m, 2 H), 6.17 (dd, J = 4.4, 8.8 Hz, 1 H), 4.77-4.72 (m, 1 H), 4.45 (s, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.3, 14.6 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.4, 14.6 Hz, 1 H), 3.08-2.56 (m, 8 H), 2.51-2.41 (m, 1 H), 2.30 (td, J = 2.3, 14.6 Hz, 1 H), 1.94-1.89 (m, 1 H), 1.68-1.23 (m, 4 H), NH no observado. LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 740 a 2.41 min. Análisis quiral (Método 6) a 10.52 min.
 <p>Diastereómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[2-[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]etil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 150	Ejemplo 108	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ CN): δ 8.18 (s, 2 H), 7.68 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.43-7.31 (m, 5 H), 7.07-7.01 (m, 2 H), 6.97-6.91 (m, 2 H), 6.17 (dd, J = 4.7, 9.5 Hz, 1 H), 4.78-4.73 (m, 1 H), 4.44 (s, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.67 (dd, J = 9.6, 14.1 Hz, 1 H), 3.34 (dd, J = 4.4, 14.2 Hz, 1 H), 3.15-3.09 (m, 1 H), 3.02 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 2.93-2.59 (m, 6 H), 2.54 (td, J = 3.1, 15.2 Hz, 1 H), 1.82-1.74 (m, 1 H), 1.63-1.11 (m, 4 H), NH no observado. LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 740 a 2.41 min. Análisis quiral (Método 6) a 11.25 min.

Compuesto	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
 <p>Diastereómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-(o-tolil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 151	Ejemplo 100	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.58 (s, 2 H), 7.73 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.45-7.41 (m, 1 H), 7.26-7.23 (m, 3 H), 7.07-7.02 (m, 4 H), 6.19 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.79-4.73 (m, 1 H), 4.69 (s, 1 H), 3.93 (s, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.62 (dd, J = 10.1, 14.4 Hz, 2 H), 3.35 (dd, J = 4.5, 14.0 Hz, 2 H), 3.17-3.09 (m, 1 H), 2.70-2.60 (m, 4 H), 2.34 (s, 3 H), 1.78-1.74 (m, 1 H), 1.61-1.52 (m, 1 H), 1.51-1.43 (m, 1 H), 1.25-1.13 (m, 2 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 740 a 2.63 min. Análisis quiral (Método 19) a 13.59 min.
 <p>Diastereómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-(o-tolil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 152	Ejemplo 100	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.60 (s, 2 H), 7.73 (d, J = 3.9 Hz, 1 H), 7.46-7.42 (m, 1 H), 7.28-7.25 (m, 3 H), 7.08-7.02 (m, 4 H), 6.19 (dd, J = 4.4, 9.6 Hz, 1 H), 4.77-4.72 (m, 1 H), 4.67 (s, 1 H), 3.94 (s, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.63 (dd, J = 10.3, 14.0 Hz, 2 H), 3.36-3.32 (m, 2 H), 3.09-3.01 (m, 1 H), 2.70-2.60 (m, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 2.20 (d, J = 16.5 Hz, 1 H), 1.94-1.91 (m, 1 H), 1.64-1.55 (m, 1 H), 1.54-1.44 (m, 1 H), 1.33-1.26 (m, 2 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 740 a 2.64 min. Análisis quiral (Método 19) a 19.32 min.
 <p>Diastereómero individual de [(3R)-quinuclidin-3-il] 2-[2-[5-[2-[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etoxi]-2-oxo-etil]-2-tienil]etilamino]-2-fenil-acetato</p>	Ejemplo 153	Ejemplo 107	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.55 (s, 2 H), 7.46-7.31 (m, 5 H), 6.99-6.90 (m, 3 H), 6.71 (dd, J = 3.5, 6.8 Hz, 2 H), 6.02 (dd, J = 4.9, 8.7 Hz, 1 H), 4.77-4.72 (m, 1 H), 4.50 (s, 1 H), 3.83 (d, J = 10.1 Hz, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 3.49 (dd, J = 9.3, 13.6 Hz, 1 H), 3.43-3.41 (m, 2 H), 3.26 (dd, J = 4.6, 14.4 Hz, 1 H), 3.16-3.08 (m, 1 H), 2.93 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.80-2.53 (m, 6 H), 1.79-1.75 (m, 1 H), 1.62-1.43 (m, 2 H), 1.39-1.28 (m, 1 H), 1.22-1.14 (m, 1 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 754 a 2.41 min. Análisis quiral (Método 19) a 16.18 min.

Compuesto	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
 <p>Diastereómero individual de [(3R)-quinuclidin-3-il] 2-[2-[5-[2-[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etoxi]-2-oxo-etil]-2-tienil]etilamino]-2-fenil-acetato</p>	Ejemplo 154	Ejemplo 107	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.56 (s, 2 H), 7.49-7.34 (m, 5 H), 7.00-6.92 (m, 3 H), 6.74-6.71 (m, 2 H), 6.03 (dd, J = 5.7, 9.4 Hz, 1 H), 4.81-4.76 (m, 1 H), 4.53 (s, 1 H), 3.84 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 3.49 (dd, J = 10.2, 14.1 Hz, 1 H), 3.27 (dd, J = 5.6, 13.9 Hz, 1 H), 3.19-3.10 (m, 1 H), 2.94 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.82-2.64 (m, 7 H), 2.35-2.28 (m, 1 H), 2.01-1.97 (m, 1 H), 1.72-1.51 (m, 3 H), 1.42-1.33 (m, 1 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 754 a 2.4 min. Análisis quiral (Método 19) a 13.10 min.
 <p>Diastereómero individual de [(3R)-quinuclidin-3-il] 2-[[5-[2-[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etoxi]-2-oxo-etil]-2-tienil]metilamino]-2-fenil-acetato</p>	Ejemplo 155	Ejemplo 84	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ CN): δ 8.13 (s, 2 H), 7.47-7.33 (m, 5 H), 6.97-6.90 (m, 3 H), 6.75-6.69 (m, 2 H), 6.04 (dd, J = 3.6, 10.0 Hz, 1 H), 4.81-4.76 (m, 1 H), 4.47 (s, 1 H), 3.85 (s, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.75 (s, 2 H), 3.53 (dd, J = 9.9, 13.7 Hz, 1 H), 3.24 (dd, J = 5.1, 13.4 Hz, 1 H), 3.19-3.11 (m, 1 H), 2.75-2.57 (m, 6 H), 1.84-1.79 (m, 1 H), 1.66-1.57 (m, 1 H), 1.55-1.48 (m, 1 H), 1.47-1.39 (m, 1 H), 1.28-1.17 (m, 1 H). LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 740 a 3.06 min. Análisis quiral (Método 21) a 10.69 min.

Compuesto	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
 <p>Diastereómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[3-oxo-1-fenil-3-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-propil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 156	Ejemplo 101	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.62 (s, 2 H), 7.72 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.42-7.39 (m, 4 H), 7.35-7.29 (m, 1 H), 7.08-6.98 (m, 4 H), 6.20 (dd, J = 4.0, 10.1 Hz, 1 H), 4.85-4.81 (m, 1 H), 4.05 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.79-3.73 (m, 2 H), 3.68-3.60 (m, 2 H), 3.35 (dd, J = 4.5, 14.4 Hz, 2 H), 3.08-2.90 (m, 4 H), 2.87-2.79 (m, 2 H), 2.67 (dd, J = 7.2, 14.9 Hz, 1 H), 1.96-1.90 (m, 1 H), 1.76-1.60 (m, 3 H), 1.49-1.41 (m, 1 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 740 a 2.41 min. Análisis quiral (Método 17) a 4.26 min.
 <p>Diastereómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[3-oxo-1-fenil-3-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-propil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 157	Ejemplo 101	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.60 (s, 2 H), 7.71 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 7.41-7.3 (m, 4 H), 7.34-7.29 (m, 1 H), 7.07-6.97 (m, 4 H), 6.19 (dd, J = 4.1, 9.8 Hz, 1 H), 4.66-4.61 (m, 1 H), 4.05 (t, J = 7.1 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.82-3.73 (m, 2 H), 3.68-3.59 (m, 2 H), 3.36 (dd, J = 4.3, 13.8 Hz, 2 H), 3.07-3.00 (m, 1 H), 2.79 (dd, J = 7.9, 14.3 Hz, 1 H), 2.64 (dd, J = 7.0, 14.0 Hz, 4 H), 2.32-2.25 (m, 1 H), 1.92-1.87 (m, 1 H), 1.70-1.56 (m, 2 H), 1.53-1.44 (m, 1 H), 1.34-1.25 (m, 1 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 740 a 2.38 min. Análisis quiral (Método 17) 5.28 min.
 <p>Diastereómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[3-oxo-1-fenil-3-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-propil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	Ejemplo 158	Ejemplo 102	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.61 (s, 2 H), 7.71 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 7.64-7.59 (m, 1 H), 7.40-7.34 (m, 1 H), 7.30-7.26 (m, 1 H), 7.24-7.18 (m, 1 H), 7.08-6.98 (m, 4 H), 6.19 (dd, J = 4.0, 9.7 Hz, 1 H), 4.67-4.62 (m, 1 H), 4.41 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 3.84 (d, J = 15.5 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.68-3.59 (m, 2 H), 3.33 (d, J = 4.3 Hz, 1 H), 3.10 (dd, J = 7.4, 15.5 Hz, 2 H), 2.79 (dd, J = 8.5, 14.8 Hz, 1 H), 2.74-2.64 (m, 4 H), 2.46-2.40 (m, 1 H), 1.75-1.71 (m, 1 H), 1.61-1.40 (m, 3 H), 1.26-1.18 (m, 1 H), NH no visible. LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 758 a 2.5 min. Análisis quiral (Método 20) a 3.90 min.
 <p>Diastereómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[3-oxo-1-fenil-3-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-propil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>			

Compuesto	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
	Ejemplo 159	Ejemplo 102	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8.60 (s, 2 H), 7.71 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.64-7.58 (m, 1 H), 7.40-7.33 (m, 1 H), 7.29-7.18 (m, 2 H), 7.07 (s, 1 H), 7.03 (s, 2 H), 6.99 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 6.19 (dd, J = 4.4, 9.7 Hz, 1 H), 4.68-4.63 (m, 1 H), 4.42 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 3.84 (d, J = 14.8 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.70-3.58 (m, 2 H), 3.35-3.33 (m, 1 H), 3.09-3.02 (m, 1 H), 2.82-2.58 (m, 6 H), 2.37-2.30 (m, 1 H), 1.93-1.87 (m, 1 H), 1.69-1.55 (m, 2 H), 1.54-1.45 (m, 1 H), 1.34-1.24 (m, 1 H), NH no visible. LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 758 a 3.17 min. Análisis quiral (Método 20) a 7.20 min.
Diastereómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-(2-fluorofenil)-3-oxo-3-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-propil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato			
	Ejemplo 160	Ejemplo 104	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ CN): δ 8.01 (s, 2 H), 7.47 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.19-7.16 (m, 4 H), 7.13-7.08 (m, 1 H), 6.87-6.81 (m, 2 H), 6.75 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.69 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 5.98 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 4.88-4.82 (m, 1 H), 3.87 (dd, J = 6.3, 8.1 Hz, 1 H), 3.64 (s, 3 H), 3.62 (s, 3 H), 3.59-3.45 (m, 3 H), 3.15 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.53-2.31 (m, 6 H), 2.04 (s, 3 H), 1.93-1.89 (m, 2 H), 1.44-1.35 (m, 1 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 714 a 2.53 min. Análisis quiral (Método 18) a 4.84 min.
Diastereómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[3-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi-3-oxo-1-fenil-propil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato			
	Ejemplo 161	Ejemplo 104	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ CN): δ 8.22 (s, 2 H), 7.68 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.39-7.36 (m, 4 H), 7.33-7.28 (m, 1 H), 7.07-7.02 (m, 2 H), 6.95 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 6.18 (dd, J = 4.5, 9.6 Hz, 1 H), 5.09-5.03 (m, 1 H), 4.08 (dd, J = 6.3, 8.1 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.78-3.65 (m, 3 H), 3.35 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.74-2.50 (m, 5 H), 2.41 (dd, J = 3.2, 10.5 Hz, 1 H), 2.28-2.22 (m, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 2.20-2.12 (m, 1 H), 1.74-1.65 (m, 1 H). LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 714 a 3.3 min. Análisis quiral (Método 18) a 5.74 min.
Diastereómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[3-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi-3-oxo-1-fenil-propil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato			

Compuesto	Número de Ejemplo	Precursor	Datos analíticos
	Ejemplo 162	Ejemplo 103	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ CN): δ 8.20 (s, 2 H), 7.68 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.39-7.37 (m, 4 H), 7.34-7.28 (m, 1 H), 7.07-7.02 (m, 2 H), 6.95 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 6.19 (dd, J = 4.7, 9.5 Hz, 1 H), 4.70-4.62 (m, 1 H), 4.09 (dd, J = 6.4, 8.0 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.79-3.64 (m, 4 H), 3.35 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.71 (dd, J = 8.1, 14.7 Hz, 1 H), 2.60 (dd, J = 6.1, 14.7 Hz, 1 H), 2.56-2.49 (m, 1 H), 2.49-2.41 (m, 1 H), 2.16 (s, 3 H), 2.14-2.06 (m, 2 H), 1.84-1.69 (m, 2 H), 1.63-1.44 (m, 2 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 728 a 2.52 min. Análisis quiral (Método 13) a 3.24 min.
Diastereómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[3-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-3-oxo-1-fenil-propil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato			
	Ejemplo 163	Ejemplo 103	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ CN): δ 8.17 (s, 2 H), 7.65 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.37-7.32 (m, 4 H), 7.30-7.24 (m, 1 H), 7.05-6.98 (m, 2 H), 6.92 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 6.15 (dd, J = 4.4, 9.5 Hz, 1 H), 4.68-4.59 (m, 1 H), 4.06 (dd, J = 6.6, 7.8 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.78-3.60 (m, 4 H), 3.31 (dd, J = 4.5, 14.1 Hz, 1 H), 2.68 (dd, J = 8.0, 14.8 Hz, 1 H), 2.57 (dd, J = 6.4, 14.8 Hz, 1 H), 2.50-2.46 (m, 1 H), 2.41-2.40 (m, 1 H), 2.12 (s, 3 H), 2.09-2.04 (m, 2 H), 1.80-1.66 (m, 2 H), 1.61-1.41 (m, 2 H). LCMS (Método 1): [MH ⁺] = 728 a 2.48 min. Análisis quiral (Método 13) a 3.90 min
Diastereómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[3-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-3-oxo-1-fenil-propil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato			

Actividad farmacológica de los compuestos de la invención

Determinación in vitro de la actividad inhibidora de PDE4

- 5 La determinación in vitro de la actividad inhibidora de PDE4 para los compuestos de la invención se puede determinar de acuerdo con uno de los protocolos que se mencionan a continuación:

Ensayo PDE4B2 HTRF:

- 10 La actividad de PDE4B2 se detecta utilizando el ensayo de transferencia de energía por resonancia en fluorescencia (TR-FRET) resuelta en el tiempo homogénea LANCE Ultra cAMP de Perkin Elmer. El ensayo se basa en la competencia entre el trazador de cAMP marcado con quelato de europio (Eu) y el cAMP de muestra para sitios de enlazamiento en anticuerpos monoclonales (mAb) específicos de cAMP marcados con el colorante ULIGHT™. El ensayo se lleva a cabo en placas de bajo volumen de 384 pozos en un volumen de 10 µl. Se incuban PDE4B2 humana recombinante (80 pM) durante 2 h con cAMP 3 nM en regulador que contiene 1 × HBSS, HEPES 5 mM, MgCl₂ 3 mM, BSA al 0,1%, pH 7,4 con o sin compuestos de prueba. Las reacciones enzimáticas se detienen eficientemente mediante la adición de IBMX 500 µM presente en el regulador de Detención/Detección combinado
- 15 que contiene trazador cAMP marcado con quelato de europio (Eu) y anticuerpos monoclonales (mAb) específicos de

cAMP marcados con el colorante ULight™. Las muestras se incuban después durante 1 hora antes de leer las placas a ex 340 nm y em a 665 nm y 615 nm en un lector EnVision. Los valores IC₅₀ se determinan a partir de las curvas de competencia utilizando un programa de ajuste de curva no lineal.

Protocolo de ensayo libre de células PDE4

- 5 La actividad de PDE4 se determina en el lisado de células sobrenadantes monocíticas humanas U937. Las células se cultivan, se recogen y la fracción sobrenadante se prepara esencialmente como se describe en Torphy TJ et al J. Pharmacol. Exp. Ther. 1992; 263: 1195-1205.

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

- 10 Las células se recogen y lavan dos veces mediante centrifugación (150 x g, 8 min) en PBS frío. Las células lavadas se resuspenden en regulador Krebs-Ringer-Henseleit frío a una concentración final de 20x10⁶ células/ml y se someten a sonicación. Después de la centrifugación a 15000 x g durante 20 min, los sobrenadantes se agrupan, se dividen en alícuotas y se almacenan a -80 °C.

- 15 La actividad de PDE4 se determina en sobrenadantes de células analizando la desaparición de cAMP de las mezclas de incubación.

La concentración de los compuestos de prueba oscila entre 10⁻¹² M y 10⁻⁶ M. Las reacciones se detienen mediante la inactivación del calor enzimático (2,5 minutos a 100 °C) y el contenido residual de cAMP se determina utilizando el "Ensayo Lance cAMP" de PerkinElmer siguiendo las instrucciones del proveedor.

- 20 Los resultados, expresados como media ± desviación estándar de la concentración molar del compuesto de prueba que produce un 50% de inhibición de la desaparición de cAMP (IC₅₀).

Se calcula el porcentaje de inhibición de la actividad PDE4, suponiendo desaparición de cAMP en ausencia de inhibidores como 100% y desaparición de cAMP en muestras inactivadas por calor como 0%.

Los compuestos representativos de la invención, cuando se probaron en uno de los protocolos informados anteriormente, mostraron una IC₅₀ inferior a 100 nM.

- 25 Determinación in vitro del antagonismo de M3

La determinación in vitro del antagonismo de M3 para los compuestos de la invención se puede determinar de acuerdo con uno de los protocolos que se mencionan a continuación:

Ensayo de enlazamiento del radioligando del receptor M3:

- 30 Se incuban membranas de receptor M3 humano (15 µg/pozo) de Perkin Elmer con cloruro de metilo de escopolamina 0,52 nM, [N-metil-3H] con o sin compuestos de prueba, o una concentración de saturación de atropina (5 µM) para la determinación de enlazamiento no específico. El ensayo se lleva a cabo en placas de polipropileno de 96 pozos en un volumen de 250 µl. El regulador de ensayo usado es Tris-HCl 50 mM, NaCl 154 mM (pH 7,4). La concentración de ensayo final de DMSO es 0,5% (v/v). Las placas se sellan y se incuban durante 2 h a temperatura ambiente en un agitador orbital (velocidad lenta). Las membranas se recolectan sobre placas filtrantes unifilter GF/C de 96 pozos pretratadas con polietilenimina al 0,5% (v/v), utilizando un colector de filtro, lavadas cuatro veces con 200 µl de regulador de ensayo. Las placas se secan antes de la adición de 50 µl de microscint-0, se sellan y luego se leen en un contador de centelleo Trilux Microbeta. Los valores IC₅₀ se determinan a partir de las curvas de competencia utilizando un programa de ajuste de curva no lineal. Los valores de K_i se calculan a partir de los valores de IC₅₀ mediante la ecuación de Cheng y Prusoff.

- 40 Ensayo de enlazamiento a M3:

Las células clon CHO-K1 que expresan el receptor M3 humano (Swissprot P20309) se recolectan en solución salina regulada con fosfato libre de Ca⁺⁺/Mg⁺⁺ y se recolectaron por centrifugación a 1500 rpm durante 3 min. Las pellas se resuspendieron en regulador A enfriado con hielo (Tris-HCl 15 mM pH 7,4, MgCl₂ 2 mM, EDTA 0,3 mM, EGTA 1 mM) y se homogeneizaron mediante un politren PBI (ajuste 5 durante 15 s). La fracción de membrana cruda se recolectó mediante dos etapas de centrifugación consecutivas a 40000 g durante 20 min a 4 °C, separadas por una etapa de lavado en regulador A. Las pellas obtenidas se resuspendieron finalmente en regulador B (Tris HCl 75 mM, pH 7,4, 12,5 mM). MgCl₂, EDTA 0,3 mM, EGTA 1 mM, sacarosa 250 mM) y se almacenaron alícuotas a -80 °C.

- 50 El día del experimento, las membranas congeladas se resuspendieron en regulador C (Tris-HCl 50 mM pH 7,4, MgCl₂ 2,5 mM, EDTA 1 mM). El radioligando muscarínico no selectivo [³H]-N-metil escopolamina (Mol. Pharmacol., 45: 899-907) se usó para marcar los sitios de enlazamiento a M3. Los experimentos de enlazamiento se realizaron por duplicado (curvas de concentraciones de diez puntos) en placas de 96 pozos a una concentración de

5 radioligando de 0,1-0,3 nM. El enlazamiento no específico se determinó en presencia de N-metil escopolamina fría 10 μ M. Las muestras (volumen final 0,75 ml) se incubaron a temperatura ambiente durante 90 minutos. La reacción se terminó mediante filtración rápida a través de placas Unifilter GF/B y dos lavados (0,75 ml) con regulador C frío usando un Packard Filtermate Harvester. La radiactividad en los filtros se midió mediante un contador de centelleo de microplacas TriCarb 2500 (PerkinElmer).

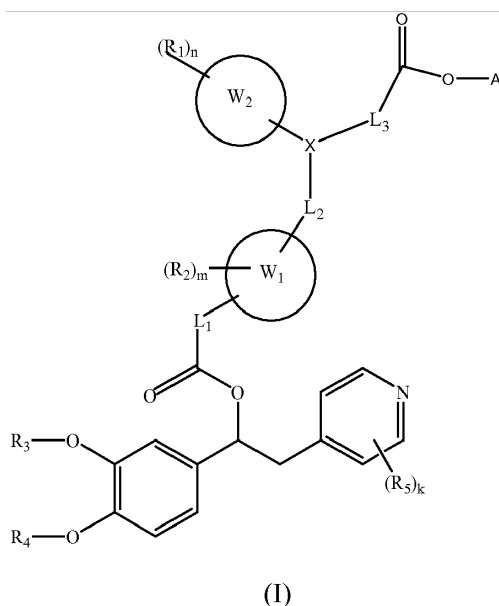
Los compuestos representativos de la invención, cuando se probaron en uno de los protocolos informados anteriormente, mostraron una IC_{50} inferior a 100 nM.

Los compuestos representativos de la invención muestran un IC_{50} inferior a 100 nM tanto en ensayos libres de células PDE4 como en ensayos de enlazamiento a M3.

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I)

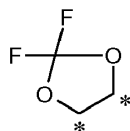


en donde

- 5 cada R_1 es hidrógeno o se selecciona independientemente en el grupo que consiste en: halógeno, (C₁-C₄) alquilo, (C₁-C₄) alcoxi, (C₁-C₄) haloalquilo, hidroxilo, -SO₂NR₆R₇, -CN, -NR₈SO₂R₉, -NR₆R₇, -CONR₆R₇ y -NR₈COR₉ y en donde dicho (C₁-C₄) alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de (C₃-C₇) cicloalquilo, hidroxilo y -NR₆R₇ y en donde dicho (C₁-C₄) alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos o grupos (C₃-C₇) cicloalquilo en donde,
- 10 R_6 es hidrógeno o (C₁-C₆) alquilo;
 R_7 es hidrógeno o (C₁-C₆) alquilo;
 R_8 es hidrógeno o (C₁-C₆) alquilo;
 R_9 es hidrógeno o (C₁-C₆) alquilo;
 n es un entero que varía de 1 a 3;
- 15 cada R_2 es hidrógeno o se selecciona en el grupo que consiste en: halógeno, (C₁-C₄) alquilo, (C₁-C₄) alcoxi, (C₁-C₄) haloalquilo, hidroxilo, -SO₂NR₁₀R₁₁, -CN y -NR₁₂SO₂R₁₃ y en donde dicho (C₁-C₄) alquilo y dicho (C₁-C₄) alcoxi están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos (C₃-C₇) cicloalquilo en donde
 R_{10} es hidrógeno o (C₁-C₆) alquilo;
 R_{11} es hidrógeno o (C₁-C₆) alquilo;
- 20 R_{12} es hidrógeno o (C₁-C₆) alquilo;
 R_{13} es hidrógeno o (C₁-C₆) alquilo;
 m es un entero que varía de 1 a 3;
- R_3 y R_4 son diferentes o iguales y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:
- 25 - H;
 - (C₃-C₇) cicloalquilcarbonilo;
 - (C₁-C₆) alquilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de (C₃-C₇) cicloalquilo o (C₅-C₇) cicloalqueno;
 - (C₁-C₆) haloalquilo;
 - (C₃-C₇) cicloalquilo;

- (C₅-C₇) cicloalqueno;
- (C₂-C₆) alqueno; y
- (C₂-C₆) alquino;

5 o R₃ y R₄, junto con los átomos interconectados, forman un anillo de 2,2-difluoro-1,3-dioxolano de fórmula (r) fusionado a la unidad estructural fenilo que porta grupos -OR₃ y -OR₄, en donde los asteriscos indican átomos de carbono compartidos con dicho anillo de fenilo



(r);

cada R₅, siempre que esté presente, se selecciona independientemente del grupo que consiste en: CN, NO₂, CF₃ y átomos de halógeno;

10 k es 0 o un entero que varía de 1 a 3;

L₁ se selecciona de la lista que consiste en:

- un enlace,
- -(CH₂)_p-,
- [3]-(CH₂)_p-O-[4]

15 - [3]-(CH₂)_p-NR₁₀-(CH₂)_t-[4]

- [3]-(CH₂)_p-OC(O)-[4]

- [3]-(CH₂)_p-NR₁₀C(O)-[4]

- [3]-(CH₂)_p-NR₁₀S(O₂)-[4] y

- [3]-(CH₂)_p-S(O₂)-N(R₁₀)-[4]

20 en donde [3] y [4] representar, respectivamente, el punto de unión del grupo L₁ al grupo carbonilo y al anillo W₁ y en donde

R₁₀ es como se describe más arriba,

p es un entero que varía de 1 a 4 y

t es un entero que varía de 1 a 4

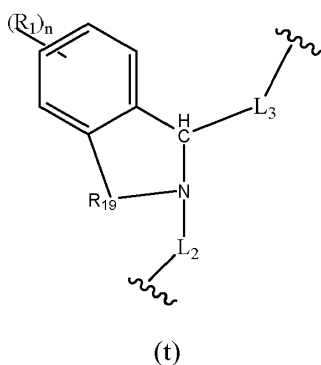
25 W₁ se selecciona de un grupo (C₅-C₆) heteroarileno divalente;

W₂ se selecciona de un arilo y un heteroarilo;

L₂ es un grupo seleccionado de -(CH₂)_q- en donde q es 1 o 2

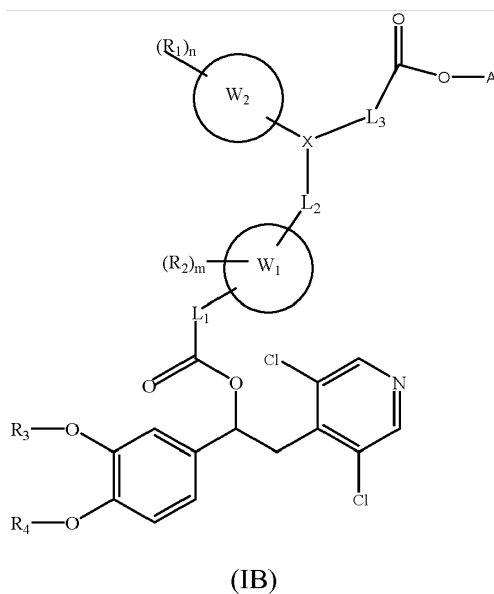
L₃ es un enlace o un grupo seleccionado de -(CH₂)_s- en donde s es 1 o 2

30 X se selecciona de N y [1]-N(R₁₉)-CH<[2] en donde [1] representa el punto de unión del grupo X a L₂ y [2] representa el punto de unión del grupo X al grupo W₂ y al grupo L₃-C(O)OA y en donde R₁₉ se selecciona de hidrógeno, (C₁-C₆) alquilo y bencilo o, cuando W₂ es un anillo de fenilo, R₁₉ es opcionalmente un (C₁-C₆) alqueno conectado a W₂ en posición orto con respecto a X, para formar con W₂ y junto con los átomos interconectados un anillo condensado según la fórmula (t) en donde " " indica un punto de unión al resto de la molécula:



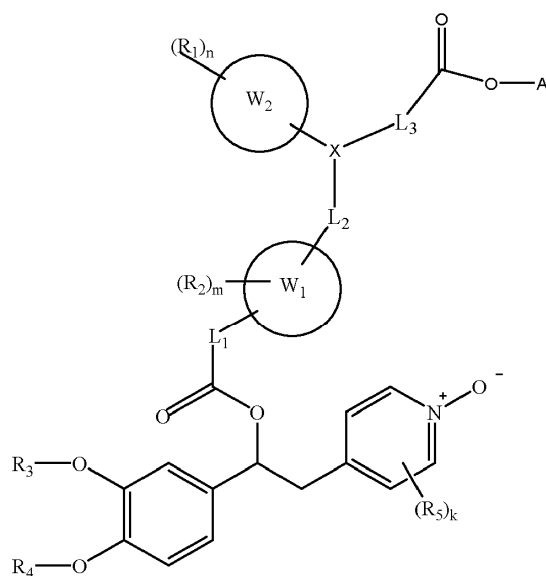
A se selecciona de:

- un grupo $-(CH_2)_s-NR_{16}R_{17}$ en donde s es un entero que varía de 1 a 4 y R_{16} y R_{17} se seleccionan independientemente de hidrógeno o (C_1-C_4) alquilo; y
 - 5 - un sistema de anillo heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado que contiene un heteroátomo N o grupo NR_{18} en donde R_{18} se selecciona de (C_1-C_4) alquilo y bencilo;
- sus N-óxidos en el anillo de piridina; derivados deuterados;
- y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la fórmula (IB)



- 10 en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , A, L_1 , W_1 , L_2 , W_2 , X, L_3 , m y n son como se define más arriba; N-óxido en el anillo de piridina; derivado deuterado y sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 representado por la fórmula (IA)



(IA)

en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , L_1 , W_1 , L_2 , W_2 , X , L_3 , A , m , n , y k son como se describen más arriba; derivado deuterado; sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

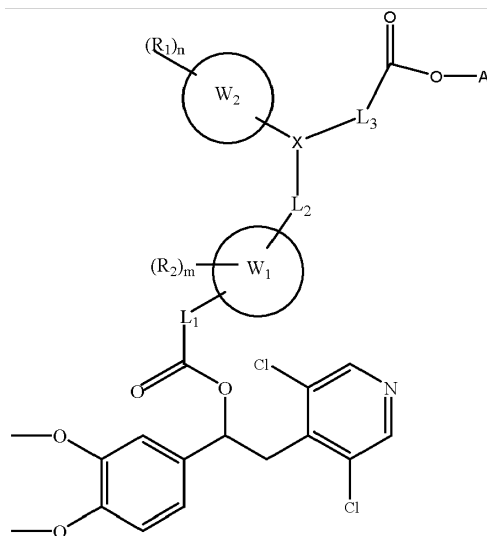
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde

5 R_4 se selecciona de (C_1-C_6) haloalquilo y (C_1-C_6) alquilo,

R_3 se selecciona de (C_3-C_7) cicloalquilo y (C_1-C_6) alquilo que está opcionalmente sustituido por (C_3-C_7) cicloalquilo y

R_1 , R_2 , R_5 , L_1 , W_1 , L_2 , W_2 , A , X , L_3 , m , n , y k son como se define más arriba; N-óxido en el anillo de piridina; derivado deuterado y sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

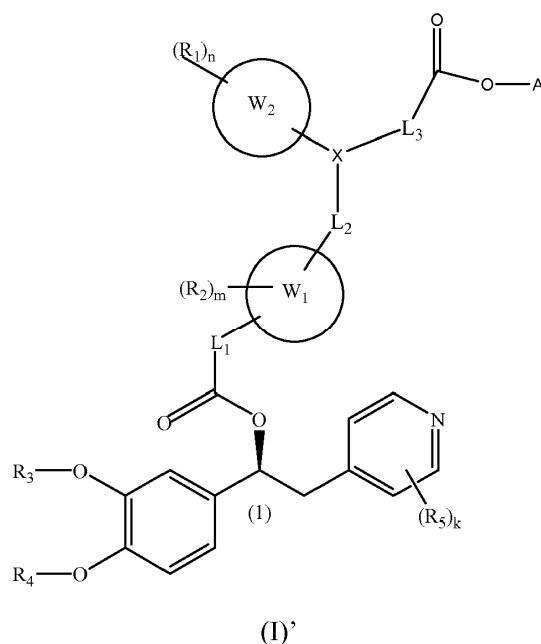
10 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 representado por la fórmula (ID):



(ID)

en donde R_1 , R_2 , A , L_1 , W_1 , L_2 , W_2 , X , L_3 , m y n son como se define más arriba; N-óxido en el anillo de piridina; derivado deuterado y sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, representado por la fórmula (I)' en donde la configuración absoluta de carbono (1) es la que se muestra a continuación



en donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, L₁, W₁, L₂, W₂, X, L₃, A, m, n, y k son como se define más arriba; N-óxido en el anillo de piridina; derivado deuterado y sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona en la lista que consiste en:

- 5 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[(2-fluoro-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato;
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[(2-fluoro-N-[(3S)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato;
- 10 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[(2-fluoro-N-[(1R,5S)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]oxicarbonil]anilino]metil]tiofen-2-carboxilato;
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[(2-fluoro-N-[(1-metil-4-piperidil]oxicarbonil]anilino)metil]tiofen-2-carboxilato;
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[(2-hidroxi-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato;
- 15 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-[4-(difluorometoxi)-3-(trideuteriometoxi)fenil]etil]5-[(2-fluoro-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato;
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-[4-(difluorometoxi)-3-etoxi-fenil]etil]5-[(2-fluoro-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato;
- 20 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-[4-(difluorometoxi)-3-metoxi-fenil]etil]5-[(2-fluoro-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato;
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[(3-piridil-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-amino)metil]tiofen-2-carboxilato;
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[2-piridil-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-amino]metil]tiofen-2-carboxilato;
- 25 [1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-metoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil] 5-[(2-fluoro-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato;
- [(1S)-1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil]5-[[2-piridil-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-amino]metil]tiofen-2-carboxilato;
- 30 [(1S)-1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil]5-[[3-piridil-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-amino]metil]tiofen-2-carboxilato;

- [(1S)-1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil]5-[(2-fluoro-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato;
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[(2-metoxi-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato;
- 5 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-tiazol-2-il-amino]metil]tiofen-2-carboxilato;
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-[4-(difluorometoxi)-3-isopropoxi-fenil]etil]5-[(2-fluoro-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato;
- 10 [(1S)-1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil]5-[[[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-tiazol-2-il-amino]metil]tiofen-2-carboxilato;
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[(2-metoxi-3-pyridil)-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-amino]metil]tiofen-2-carboxilato;
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[(3-cyano-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato;
- 15 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[(3-fluoro-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato;
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[(N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato;
- 20 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[3-(difluorometil)-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-anilino]metil]tiofen-2-carboxilato;
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[(3-hidroxi-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato;
- [(1S)-1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil]5-[(3-hidroxi-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato;
- 25 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[(2-fluoro-N-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxycarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato;
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 4-[(2-fluoro-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato;
- 30 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-[4-(difluorometoxi)-3-metoxi-fenil]etil] 5-[[2-piridil-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-amino]metil]tiofen-2-carboxilato;
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-[4-(difluorometoxi)-3-isopropoxi-fenil]etil] 5-[[2-piridil-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-amino]metil]tiofen-2-carboxilato;
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-[4-(difluorometoxi)-3-isopropoxi-fenil]etil]5-[(2-fluoro-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-anilino)metil]-tiofen-3-carboxilato;
- 35 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-[4-(difluorometoxi)-3-isopropoxi-fenil]etil]4-[(2-fluoro-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato;
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[(2-fluoro-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-anilino)metil]tiofen-3-carboxilato;
- 40 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 6-[(N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-anilino)metil]piridin-3-carboxilato;
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[(N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-anilino)metil]-furan-2-carboxilato;
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 6-[(N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-anilino)metil]piridin-2-carboxilato;
- 45 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 2-[(N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-anilino)metil]oxazol-4-carboxilato;
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(3-fluorofenil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato;

- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-(2-fluorofenil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato;
- [(1S)-1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil] 5-[[[1-(2-metoxifenil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato;
- 5 [(1S)-1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil]5-[[[1-(2-fluorofenil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato;
- [(1S)-1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil]5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato;
- 10 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato;
- [(1S)-1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil]5-[[[1-(3-fluorofenil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato;
- [(1S)-1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil]5-[[[2-oxo-1-(3-pyridil)-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato;
- 15 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-(2-fluorofenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-2-oxo-etil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato;
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[2-[(1-bencil-4-piperidil)oxi]-1-(2-fluorofenil)-2-oxo-etil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato;
- 20 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(3-fluorofenil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 1;
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(3-fluorofenil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 2;
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 1;
- 25 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 2;
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(2-fluorofenil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 1;
- 30 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(2-fluorofenil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 2;
- [(1S)-1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil]5-[[[1-(2-fluorofenil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 1;
- [(1S)-1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil]5-[[[1-(2-fluorofenil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 2;
- 35 [(1S)-1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil]5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 1;
- [(1S)-1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil]5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 2;
- 40 [(1S)-1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil]5-[[[1-(2-metoxifenil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 1;
- [(1S)-1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil]5-[[[1-(3-fluorofenil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 1
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[(2-fluoro-3-hidroxi-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato
- 45 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[(3-fluoro-5-hidroxi-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[(3-hidroxi-2-metil-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato

- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[2-(hidroximetil)-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-anilino]metil]tiofen-2-carboxilato
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]2-[4-[(2-fluoro-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-anilino)metil]pirazol-1-il]acetato
- 5 diastereisómero 1 de [1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-metoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil]5-[(2-fluoro-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato
- diastereisómero 2 de [1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-metoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil]5-[(2-fluoro-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato
- 10 sal de formiato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[(2,6-dihidroxifenil)-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[(2-hidroxi-5-metoxifenil)-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-anilino) metil]tiofen-2-carboxilato
- Sal de formiato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[(2-hidroxi-5-(trifluorometoxi)fenil)-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato
- 15 Sal de formiato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[(2,3-dihidroxifenil)-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-anilino)metil]tiofen-2-carboxilato
- [(1R)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- 20 Mezcla epimérica 1 de dihidrocloruro de [1-[3-(ciclopentoxi)-4-metoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil]5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- Mezcla epimérica 2 de dihidrocloruro de [1-[3-(ciclopentoxi)-4-metoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil]5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- Mezcla epimérica 1 de [1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-metoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil] 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- 25 Mezcla epimérica 2 de [1-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-metoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil]5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-[4-(difluorometoxi)-3-isopropoxifenil]etil]5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato; sal de formiato
- 30 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-3-carboxilato
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(2-fluorofenil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-3-carboxilato
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]4-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- 35 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[2-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-[3-(difluorometil)fenil]-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- 40 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[metil-[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[2-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(3-hidroxifenil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- 45 [(3R)-quinuclidin-3-il] 2-[[5-[2-[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etoxi]-2-oxo-etil]-2-tienil]metilamino]-2-fenil-acetato
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(tiofen-2-il)--2-oxo-2-(R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato

- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-[4-(difluorometoxi)-3-metoxifenil]etil]5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[2-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- 5 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[2-(1-metilazetidín-3-il)oxi-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[2-[[[(3R)-1-metil-3-piperidil]oxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato; sal de formiato
- 10 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[2-[3-(dimetilamino)propoxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- Mezcla epimérica 2 de [2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)etil] 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- Mezcla epimérica 1 de [2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)etil] 5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- 15 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[2-[(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)oxi]-2-oxo-1-feniletíl] amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(2-fluorofenil)-2-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi-2-oxoetil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- 20 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[2-[(8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)oxi]-2-oxo-1-feniletíl] amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[2-[[[(1R,5R)-8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]oxi]-2-oxo-1-feniletíl] amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[2-[[[(1R,5R)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]oxi]-2-oxo-1-feniletíl] amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- 25 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[2-[(1-bencil-4-piperidil)oxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- 30 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(o-tolil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[3-oxo-1-fenil-3-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-propil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(2-fluorofenil)-3-oxo-3-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-propil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- 35 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[3-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-3-oxo-1-fenil-propil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[3-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi-3-oxo-1-fenilpropil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- 40 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[etil-2-oxo-1-fenil-2-(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- [(3R)-quinuclidin-3-il]2-[[5-[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etoxi]carbonil-2-tienil]metil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-1-carboxilato
- [(3R)-quinuclidin-3-il]2-[2-[5-[2-[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etoxi]-2-oxo-etil]-2-tienil]etilamino]-2-fenil-acetato
- 45 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[2-[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]etil]tiofen-2-carboxilato
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(2-fluorofenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-2-oxo-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 1

- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(2-fluorofenil)-2-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-2-oxo-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 2
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[2-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 1
- 5 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[2-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 2
- diastereoisómero individual 1 de mezcla epimérica 1 de [1-[3-(ciclopentoxi)-4-metoxifenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil]5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- 10 diastereoisómero individual 2 de mezcla epimérica 1 de [1-[3-(ciclopentoxi)-4-metoxifenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil]5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[metil-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 1
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[metil-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 2
- 15 diastereoisómero individual 1 de mezcla epimérica 2 de [1-[3-(ciclopentoxi)-4-metoxifenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil]5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- diastereoisómero individual 2 de mezcla epimérica 2 de [1-[3-(ciclopentoxi)-4-metoxifenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil]5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- 20 [(3R)-quinuclidin-3-il] 2-[[5-[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etoxi]carbonil-2-tienil]metil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-1-carboxilato diastereoisómero individual 1
- [(3R)-quinuclidin-3-il]2-[[5-[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etoxi]carbonil-2-tienil]metil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-1-carboxilato diastereoisómero individual 2
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[2-[[[1R,5R]-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]oxi]-2-oxo-1-feniletal]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 1
- 25 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[2-[[[1R,5R]-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]oxi]-2-oxo-1-feniletal]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 2
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-[4-(difluorometoxi)-3-isopropoxifenil]etil]5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 1
- 30 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-[4-(difluorometoxi)-3-isopropoxifenil]etil]5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 2
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[etil-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-ol]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato; ácido fórmico diastereoisómero individual 1
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[etil-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-ol]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 2
- 35 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[2-2-(dimetilamino)etoxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 1
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[2-2-(dimetilamino)etoxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 2
- 40 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(2-fluorofenil)-2-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi-2-oxoetil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 1
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(2-fluorofenil)-2-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi-2-oxoetil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 2
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[2-[[[3R)-1-metil-3-piperidil]oxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 1
- 45 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[2-[[[3R)-1-metil-3-piperidil]oxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 2
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[2-3-(dimetilamino)propoxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 1

- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[2-[3-(dimetilamino)propoxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 2
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-3-carboxilato diastereoisómero individual 1
- 5 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-3-carboxilato diastereoisómero individual 2
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]4-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 1
- 10 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]4-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 2
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(2-fluorofenil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-3-carboxilato diastereoisómero individual 1
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(2-fluorofenil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-3-carboxilato diastereoisómero individual 2
- 15 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[2-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 1
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[2-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 2
- 20 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(3-hidroxifenil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 1
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(3-hidroxifenil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereoisómero individual 2
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereómero individual 1
- 25 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[2-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereómero individual 2
- [(1R)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereómero individual 1
- 30 [(1R)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereómero individual 2
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[2-[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]etil]tiofen-2-carboxilato diastereómero individual 1
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[2-[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]etil]tiofen-2-carboxilato diastereómero individual 2
- 35 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(o-tolil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereómero individual 1
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(o-tolil)-2-oxo-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereómero individual 2
- 40 [(3R)-quinuclidin-3-il]2-[2-[5-[2-[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etoxi]-2-oxo-etil]-2-tienil]etilamino]-2-fenil-acetato diastereómero individual 1
- [(3R)-quinuclidin-3-il]2-[2-[5-[2-[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etoxi]-2-oxo-etil]-2-tienil]etilamino]-2-fenil-acetato diastereómero individual 2
- [(3R)-quinuclidin-3-il]2-[5-[2-[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etoxi]-2-oxo-etil]-2-tienil]metilamino]-2-fenil-acetato diastereómero individual 1
- 45 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[3-oxo-1-fenil-3-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-propil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereómero individual 1
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[3-oxo-1-fenil-3-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-propil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereómero individual 2

- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(2-fluorofenil)-3-oxo-3-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-propil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereómero individual 1
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(2-fluorofenil)-3-oxo-3-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-propil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereómero individual 2
- 5 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[3-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi-3-oxo-1-fenil-propil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereómero individual 1
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[3-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi-3-oxo-1-fenil-propil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereómero individual 2
- 10 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[3-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-3-oxo-1-fenil-propil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereómero individual 1
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[3-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-3-oxo-1-fenil-propil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato diastereómero individual 2
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[(2,6-dihidroxifenil)-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-anilino]metil]tiofen-2-carboxilato;
- 15 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[(2-hidroxi-5-(trifluorometoxi)fenil)-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-anilino]metil]tiofen-2-carboxilato;
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[(2,3-dihidroxifenil)-N-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxycarbonil-anilino]metil]tiofen-2-carboxilato;
- 20 Mezcla epimérica 1 de [1-[3-(ciclopentoxi)-4-metoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil]5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato;
- Mezcla epimérica 2 de [1-[3-(ciclopentoxi)-4-metoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)etil]5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato;
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-[4-(difluorometoxi)-3-isopropoxifenil]etil]5-[[[2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato;
- 25 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-óxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[2-[[[3R)-1-metil-3-piperidil]oxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato;
- y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
- 30 9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 que comprende adicionalmente otro ingrediente activo,
10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para uso como un medicamento.
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad del tracto respiratorio caracterizada por obstrucción de la vía aérea.
- 35 12. Un compuesto para uso como se define en la reivindicación 11 en el que la enfermedad del tracto respiratorio se selecciona de asma y COPD.
13. Un dispositivo de inhalación que comprende una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 8 o 9.
- 40 14. Un kit que comprende una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 8 o 9 y un dispositivo que puede ser un inhalador de polvo seco de dosis individual o múltiple, un inhalador o un nebulizador de dosis medida.