

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 688 826**

51 Int. Cl.:

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 453/02 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.06.2015 PCT/EP2015/062417**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.12.2015 WO15185649**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2015 E 15731261 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018 EP 3152201**

54 Título: **Derivados aminoéster**

30 Prioridad:

05.06.2014 EP 14171266

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

07.11.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ARMANI, ELISABETTA;
AMARI, GABRIELE;
CAPALDI, CARMELIDA;
BLACKABY, WESLEY;
LINNEY, IAN;
VAN DE PÖEL, HERVÉ;
BAKER-GLENN, CHARLES y
TRIVEDI, NAIMISHA**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 688 826 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados aminoéster

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos 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, composiciones que los contienen y estos compuestos para uso terapéutico.

10

Antecedentes de la invención

15

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

20

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

Actualmente, las opciones de terapia farmacológica para la EPOC se dividen en 2 clases generales: broncodilatadores, (agonistas del adrenoceptor β_2 , agentes antimuscarínicos y metilxantinas) y agentes antiinflamatorios (glucocorticosteroides e inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa-4 (PDE4)).

25

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

30

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 EPOC es el aumento de acetilcolina (ACh) liberado al músculo liso de las vías respiratorias por el eferente vagal posganglionar bronquial en algunas condiciones patológicas. 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.

Los antagonistas muscarínicos bloquean los efectos de ACh en los receptores muscarínicos.

35

Actualmente, existen 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 musculares lisas. 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 ciclasa 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.

40

45

Estos autorreceptores 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 tanto en la contracción del músculo liso en el tracto respiratorio como en la secreción de moco, convirtiéndolos en un objetivo principal para el alivio sintomático de la EPOC. En consecuencia, 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.

50

55

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 secundarios no deseados tales como taquicardia, boca seca, retención urinaria y estreñimiento. Mientras que la sequedad bucal es el efecto secundario 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.

60

Los fármacos antimuscarínicos anticolinérgicos inhalados aprobados para el tratamiento de la EPOC 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 EPOC, demostrado 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 EPOC, incluidos el bromuro de aclidinio y el bromuro de glicopirrolato, o se encuentran actualmente en fase III de desarrollo, incluido el umeclidinio.

65

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.

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

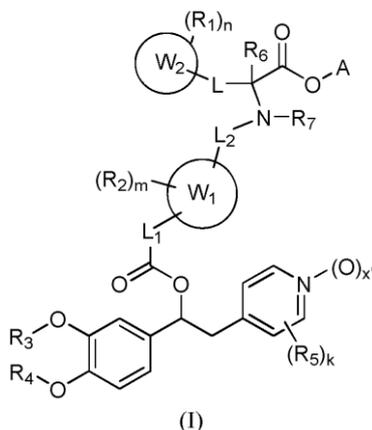
El inhibidor selectivo de PDE4, roflumilast (Daxas®) es un inhibidor de fosfodiesterasa-4 aprobado para el tratamiento de la EPOC asociada con la bronquitis crónica y un historial de exacerbaciones. Roflumilast inhibe la inflamación pulmonar y el enfisema en un modelo de EPOC de fumador en ratones. En pacientes con EPOC, 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 EPOC 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 (en aproximadamente 50 mL) y reduce la exacerbación (en aproximadamente 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 secundarios asociados al mecanismo, que incluyen cefalea, náuseas y vómitos, que a menudo limitan la dosis máxima tolerada. Este problema podría superarse mediante la administración inhalada y el diseño de compuestos con una ventana terapéutica potencialmente más ventajosa.

Como la relajación bronquial y la supresión de la respuesta inflamatoria representan un enfoque mecanicista para el tratamiento de la EPOC, la combinación del antagonismo muscarínico M3 con la inhibición selectiva de PDE4 puede conducir a una nueva clase de fármacos, que combinan propiedades broncodilatadoras y antiinflamatorias en una molécula, lo que puede abrir nuevas perspectivas en el manejo de la EPOC. Los antagonistas duales del inhibidor de PDE4/receptor de M3 son conocidos, por ejemplo, a partir del documento US 2009/203657 A1, Provins et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 1834-1839, y Provins et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 17, 3077-3080. Además, nuestras solicitudes pendientes junto con la presente No. PCT/EP2013/075526, No. PCT/EP2013/075520 y la presente invención abordan la necesidad mencionada anteriormente proporcionando los compuestos de la invención.

Sumario de la invención

La invención se refiere a compuestos que actúan tanto como inhibidores de la enzima fosfodiesterasa 4 (PDE4) como a antagonistas del receptor muscarínico M3, composiciones que los contienen y estos compuestos para uso terapéutico. En particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I),



en los que

cada R₁ es hidrógeno o se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi

(C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), hidroxilo, -SO₂NR^IR^{II}, -CN, -NR^ISO₂R^{III}, -NR^IR^{II}, -(CO)NR^IR^{II} y -NR^I(CO)R^{III}, y en los que dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxilo y -NR^IR^{II} y en los que dicho alcoxi (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos o grupos cicloalquilo (C₃-C₇) en los que,

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

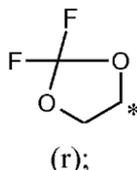
n es un número entero que varía de 1 a 3;

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

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

m es un número entero que varía de 1 a 3;

R₃ y R₄ son diferentes o iguales y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, cicloalquilcarbonilo (C₃-C₇), alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de cicloalquilo (C₃-C₇) y cicloalqueno (C₅-C₇), haloalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalqueno (C₅-C₇), alqueno (C₂-C₆) y alquino (C₂-C₆); o R₃ y R₄, 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 -OR₃ y -OR₄, en donde los asteriscos indican átomos de carbono compartidos con dicho anillo de fenilo:



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

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

x' es 0 o 1;

L₁ se selecciona de un enlace γ -(CH₂)_p- en el que p es un número entero que varía de 1 a 4;

W₁ se selecciona de un grupo arileno divalente, heteroarileno y heterocicloalqueno monocíclico saturado;

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

[X] es un enlace o un grupo arileno sustituido o no sustituido;

t es un número entero que varía de 1 a 4;

W₂ se selecciona de un grupo arilo y heteroarilo;

L es un enlace o un grupo -(CH₂)_n-;

R₆ se selecciona en el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄) y -CN, en el que dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de cicloalquilo (C₃-C₇), alcoxi (C₁-C₄) e hidroxilo, o, alternativamente, cuando R₆ es alquilo (C₁-C₄), W₂ es un anillo fenilo, uno de R₁ es un alquilo en posición orto con respecto a L, tanto R₁ como R₆ pueden estar conectados para formar con W₂ un radical de anillo condensado seleccionado de 1H-ciclopropabenceno-1,1-diilo, indano-1,1-diilo (también denominado 2,3-dihidro-1H-indeno-1,1-diilo), indano-2,2-diilo (también denominado 2,3-dihidro-1H-indeno-2,2-diilo), 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1,1-diilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2,2-diilo;

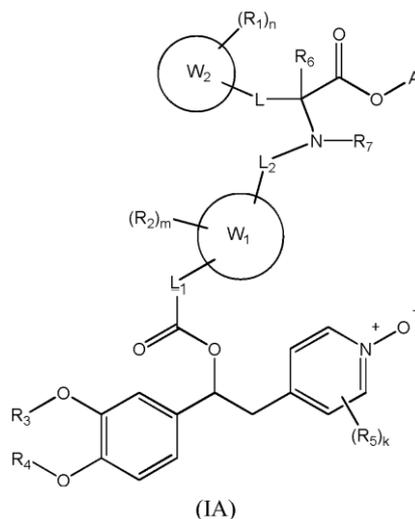
R₇ se selecciona de hidrógeno y alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hidroxilo o -NR₁₁R₁₂ y en el que R₁₁ y R₁₂ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un grupo heterocicloalquilo saturado que tiene un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

A es un grupo que contiene nitrógeno que se selecciona de:

- un grupo (a) que es -(CH₂)_s-NR₈R₉ en el que s es un número entero que varía de 1 a 4 y R₈ y R₉ son independientemente hidrógeno o alquilo (C₁-C₄); y
- un grupo (b) que se selecciona de un grupo de fórmula (i), (ii), (iii) o (iv) como se define en las reivindicaciones adjuntas; en el que dicho grupo (b) está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R₁₀ que, en cada caso, se

seleccionan independientemente de alquilo (C₁-C₄) y bencilo; derivados deuterados, y sales farmacéuticamente aceptables, o solvatos de los mismos.

5 La invención se refiere adicionalmente a compuestos de fórmula (I) en los que x' es 1 que están representados por la fórmula (IA) en la que puede estar presente una carga negativa en el átomo de oxígeno y una carga positiva correspondiente en el átomo de nitrógeno adyacente.



10 en los que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, L, L₁, W₁, L₂, W₂, A, m, n y k son como se describió anteriormente.

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

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

20 El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de compuestos de fórmula (I) en los que el compuesto original se modifica adecuadamente convirtiendo cualquiera de los grupos ácidos o básicos libres, si están presentes, en la sal de adición correspondiente con cualquier base o ácido que se considera convencionalmente como farmacéuticamente aceptable.

25 Ejemplos adecuados de dichas sales pueden por lo tanto 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.

30 Los obtenidos haciendo reaccionar el 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 metano sulfónico, ácido canforsulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico y ácido cítrico.

35 La persona experta 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.

40 Se incluyen también dentro del alcance de la presente invención polimorfos y formas cristalinas de compuestos de fórmula (I), o de sales farmacéuticamente aceptables, o solvatos de los mismos.

45 En lo sucesivo, los compuestos de fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) y (I)', enantiómeros, diastereoisómeros de los mismos, sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y polimorfos o formas cristalinas de los mismos definidos en cualquier aspecto de la invención (excepto los compuestos intermedios descritos en los procesos químicos) se denominan "compuestos de la invención".

La descripción 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.

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

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

15 En particular, los compuestos de la invención solos o combinados con otros ingredientes activos se pueden administrar 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 EPOC. En una realización, los compuestos de la invención se pueden administrar para la prevención y/o el tratamiento de EPOC.

20 En un aspecto adicional, la descripción proporciona el uso de compuestos de la invención para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de cualquier enfermedad en la que sea deseable la inhibición de la actividad PDE4 junto con el antagonismo del receptor muscarínico M3.

25 Además, la descripción proporciona un método para la prevención y/o tratamiento de cualquier enfermedad en la que sea deseable la inhibición de la actividad de PDE4 junto con el antagonismo del receptor muscarínico M3, comprendiendo dicho método administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención.

30 Un aspecto adicional de la descripción 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 presurizado de dosis medidas o un nebulizador y en particular un nebulizador de niebla suave.

35 Un aspecto adicional de la descripción 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 de dosis medidas o un nebulizador.

35 Definiciones

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

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

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

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

55 Las expresiones "haloalquilo (C₁-C_x)" se refieren a los grupos "alquilo (C₁-C_x)" definidos anteriormente en los que uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados por uno o más átomos de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes de entre sí. Los ejemplos de dichos grupos haloalquilo (C₁-C₆) 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 difluorometilo.

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

60 La expresión "cicloalquilcarbonilo (C₃-C_y)" se refiere a grupos cicloalquilCO (C₃-C_y) en los que el grupo "cicloalquilo (C₃-C_y)" tiene el significado definido anteriormente.

65 El término "alqueno (C₂-C₆)" 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 las que el número de átomos está en el intervalo de 2 a 6.

El término "cicloalqueno (C₅-C_z)", en el que z es un número entero mayor que o igual a 5, se refiere a grupos

hidrocarbonados cíclicos que contienen de 5 a z átomos de carbono en el anillo y uno o más dobles enlaces.

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

El término "arileno" se refiere a sistemas mono o bicíclicos divalentes que tienen de 6 a 10 átomos de carbono en el anillo, en los que al menos un anillo es aromático. Los ejemplos de arileno adecuados incluyen, por ejemplo, radicales fenilendiilo, naftalenodiilo, tetrahidronaftalenodiilo, indanodiilo, indenodiilo en cualquier posición adecuada, y similares.

La expresión "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 de heteroarileno adecuados incluyen, por ejemplo, radicales tiofenodiilo, furanodiilo, pirrolodiilo, pirazolodiilo, imidazolodiilo, triazolodiilo, tetrazolodiilo, isoxazolodiilo, oxazolodiilo, isotiazolodiilo, tiazolodiilo, piridindiilo en cualquier posición adecuada, y similares.

La expresión "heterocicloalquilo" se refiere a grupos cicloalquilo monocíclicos con 3 a 6 átomos en el anillo, en los que al menos un átomo de carbono del anillo está reemplazado por un heteroátomo (por ejemplo, N,NH, S u O). Ejemplos no limitantes de heterocicloalquilo están representados por: pirrolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azetidino.

La expresión "heterocicloalquilenos monocíclicos saturados" se refiere a grupos cicloalquilo monocíclicos saturados divalentes con 3 a 6 átomos en el anillo en los que al menos un átomo de carbono del anillo está reemplazado por un heteroátomo (por ejemplo, N,NH, S u O). Los ejemplos no limitantes de "heterocicloalquilenos monocíclicos saturados" están representados por: radicales pirrolidindiilo, tiazolidindiilo, imidazolidindiilo, oxazolidindiilo, piperazindiilo, piperidindiilo, morfolinodiilo, tiomorfolinodiilo, azetidindiilo 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).

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

Ejemplos de sistemas bicíclicos arilo o heteroarilo adecuados con más de 6 átomos en el anillo incluyen radicales naftalenilo, bifenilenilo, tetrahidronaftalenilo, purinilo, pteridinilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzodioxepinilo, benzooxazinilo y similares.

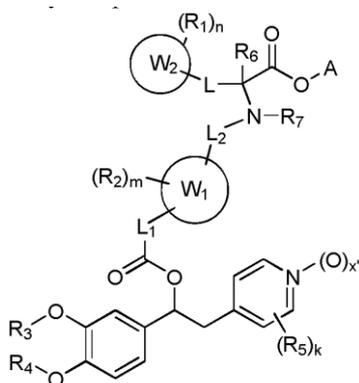
La expresión "sistema de anillo heterocíclico" se refiere a sistemas de anillos mono, bi o tricíclicos opcionalmente sustituidos que pueden ser saturados, parcialmente insaturados o insaturados, tales como heterocicloalquilo o heteroarilo que tienen de 5 a 11 átomos en el anillo en los que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo (por ejemplo, N, S u O). Los ejemplos de "sistema de anillo heterocíclico" están representados por: radical pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, quinuclidinilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo o deshidroxiescopina, todos opcionalmente sustituidos por oxígeno, alquilo (C₁-C_x) o bencilo en un átomo de nitrógeno.

Como se usa en la presente descripción, una unidad estructural oxo está representada por (O) como una alternativa a la otra representación común, por ejemplo, (=O). De este modo, en términos de fórmula general, el grupo carbonilo se representa aquí preferiblemente como -C(O)-, como una alternativa a las otras representaciones comunes tales como -CO-, -(CO)- o -C(=O)-. En general, el grupo entre corchetes es un grupo lateral, no incluido en la cadena, y se utilizan corchetes, cuando se consideran útiles, para ayudar a la desambiguación de fórmulas químicas lineales; p. ej., el grupo sulfonilo -SO₂- podría representarse también como -S(O)₂- para desambiguación con respecto al grupo sulfínico -S(O)O-

Descripción detallada de la invención

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

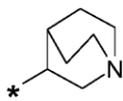
La presente invención se refiere a derivados de fórmula general (I), derivados deuterados y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.



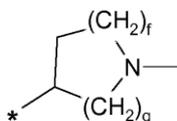
(I)

en los que $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, L_1, W_1, L_2, W_2, L, A, n, m, k$ y x' son como se definió anteriormente.

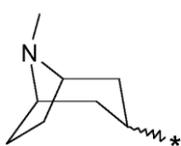
- 5 Los compuestos preferidos de fórmula (I) son aquellos en los que el "sistema de anillo heterocíclico saturado" A está representado por un grupo de fórmula (i), (ii), (iii) o (iv):



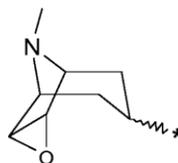
(i)



(ii)



(iii)



(iv)

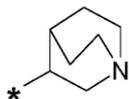
10

en el que

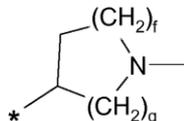
- 15 $f = 1, 2$ o 3 ;
 $g = 1, 2$ o 3 .

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

- 20 Más preferiblemente, A está representado por un grupo de fórmula (i) o (ii):



(i)

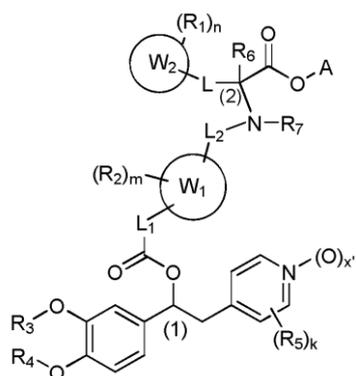


(ii)

25

en el que f es 1, g es 2 y el asterisco (*) representa el punto de unión al átomo de oxígeno de fórmula (I).

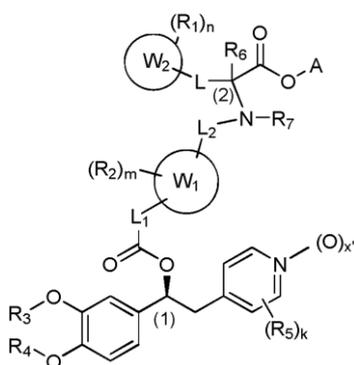
Será evidente para los expertos en la técnica que los compuestos de fórmula general (I) contienen al menos un centro estereogénico, representado por el átomo de carbono (1), y por lo tanto existen como estereoisómeros ópticos.



(I)

5 Será evidente para la persona experta que los compuestos de acuerdo con la invención pueden tener dos centros estereogénicos (por ejemplo, en los átomos de carbono (1) y (2)), por lo que pueden existir 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 en los que la configuración absoluta del carbono (1) es la que se muestra a continuación:

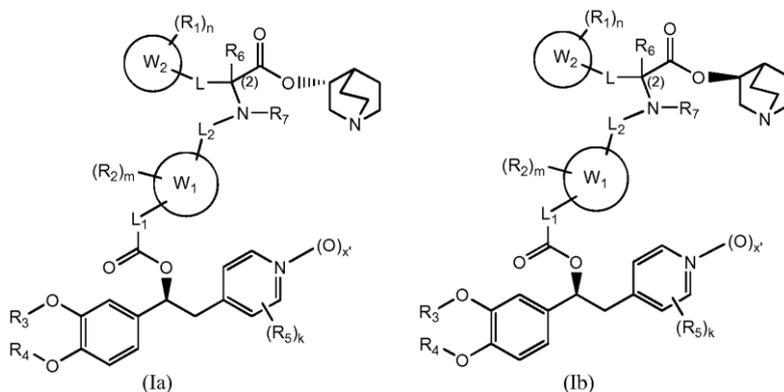


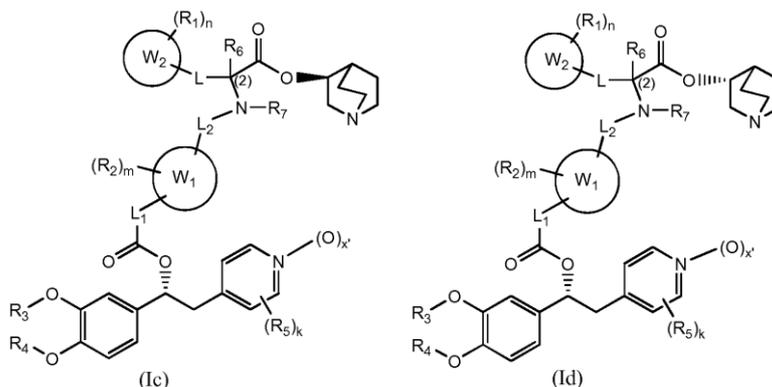
(I)'

15 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.

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

20 En una realización, cuando A es un grupo de fórmula (i) como se definió previamente, los compuestos de fórmula (I), en los que (2) es un centro asimétrico, pueden existir al menos como cuatro parejas de diastereoisómeros (Ia), (Ib), (Ic) y (Id) que se mencionan a continuación, que están comprendidos dentro del alcance de la presente invención.



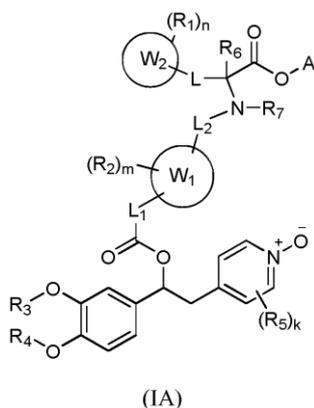


5 Será evidente para la persona experta que los compuestos de fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id) también se pueden obtener como diastereoisómeros individuales en los que la configuración en el centro estereogénico en el átomo de carbono (2) se define como (R) o (S).

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

15 Debe entenderse que todos los grupos o formas de realización 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)' haciendo los cambios necesarios.

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



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

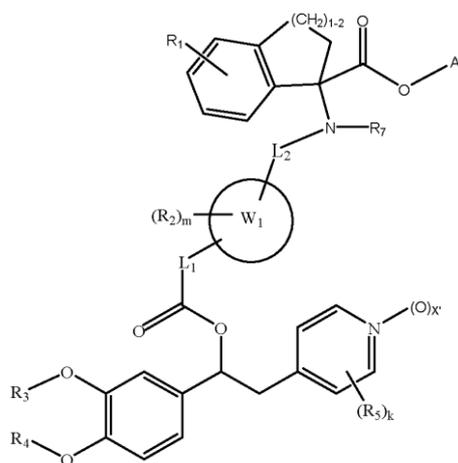
25 En una realización preferida, k es 2 y R_5 son átomos de halógeno. En una realización preferida adicional, tales R_5 son dos átomos de cloro en las posiciones 3 y 5 del anillo de piridina.

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

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

Un compuesto preferido de fórmula (I) es aquel en el que W_2 es un anillo de fenilo, L es un enlace, y uno de R_1 , en posición orto con respecto a L , y R_6 pueden estar conectados para formar un radical de anillo, de acuerdo con la fórmula general (IB)

35

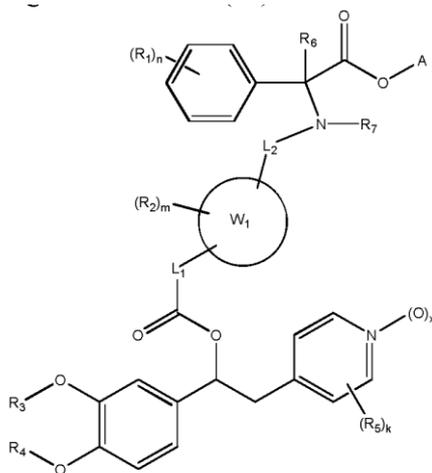


(IB)

en el que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_7 , A , L_1 , W_1 , L_2 , m , k y x' son como se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula (I); derivados deuterados y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

Otro compuesto preferido de fórmula (I) es aquel en donde W_2 es un anillo de fenilo y L es un enlace de acuerdo con la fórmula general (IC):

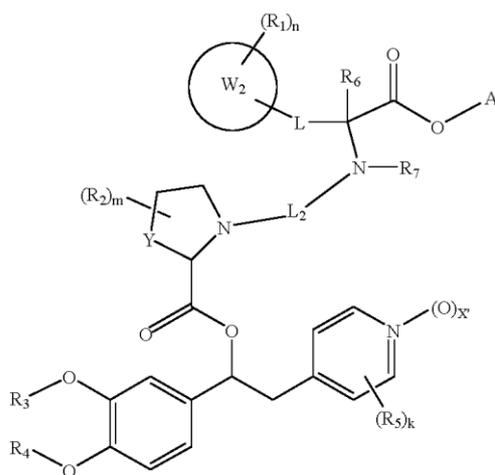


(IC)

en el que R_6 se selecciona de metilo, etilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, metoximetilo, trifluorometilo y difluorometilo y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_7 , A , L_1 , W_1 , L_2 , m , n , k y x' son como se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula (I); y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

Otro compuesto preferido de fórmula (I) es aquel en el que L_1 es un enlace, W_1 se selecciona de un grupo heterocicloalquileo monocíclico saturado divalente, representado por la fórmula general (ID),



(ID)

y en el que

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

10 [X] es un enlace o un grupo arileno sustituido o no sustituido seleccionado de fenilen-1,4-, -1,3- y -1,2-diilo;
t es un número entero que varía de 1 a 4;

y en el que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, A, W₂, m, n, k y x' son como se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula (I), y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

- Sal formiato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-metil-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi]]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- 20 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]4-[[[1-metil-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]benzoato
- [(3R)-quinuclidin-3-il]1-[[4-[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etoxi]carbonilfenil]metilamino]indano-1-carboxilato
- 25 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonildan-1-il]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-metil-2-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- 30 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-fenil-1-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-propil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-metil-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-metil-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- 35 Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]4-[[[1-metil-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]benzoato
- Diastereoisómero individual de [(3R)-quinuclidin-3-il]1-[[4-[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etoxi]carbonilfenil]metilamino]indano-1-carboxilato
- Diastereoisómero individual de [(3R)-quinuclidin-3-il]1-[[4-[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etoxi]carbonilfenil]metilamino]indano-1-carboxilato
- 40 Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonildan-1-il]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonildan-1-il]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-metil-2-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- 45 Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-metil-2-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato

[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-metil-2-((3R)-1-oxidoquinuclidin-1-io-3-il)oxi-2-oxo-1-fenil-etil] amino] metil] tiofen-2-carboxilato
 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(2-dimetilaminoetiloxicarbonil)indan-1-il]amino] metil]tiofen-2-carboxilato
 5 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-((1-metil-4-piperidil)oxicarbonil)indan-1-il] amino] metil]tiofen-2-carboxilato
 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(hidroximetilo)-2-((1-metil-4-piperidil)oxi)-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(hidroximetilo)-2-oxo-1-fenil-2-((3R)-quinuclidin-3-il)oxi-etil]-metilamino]metil]tiofen-2-carboxilato
 10 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(hidroximetilo)-2-oxo-1-fenil-2-((3R)-quinuclidin-3-il)oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(metoximetil)-2-oxo-1-fenil-2-((3R)-quinuclidin-3-il)oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
 15 Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(2-dimetil aminoetiloxicarbonil)indan-1-il]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
 Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(2-dimetilamino etiloxicarbonil)indan-1-il]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
 Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-((1-metil-4-piperidil) oxicarbonil)indan-1-il]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
 20 Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-((1-metil-4-piperidil) oxicarbonil)indan-1-il]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
 Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-((1-metil-4-piperidil) oxicarbonil)indan-1-il]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
 Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-fenil-1-((3R)-quinuclidin-3-il)oxicarbonilpropil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
 25 Diastereoisómero de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-fenil-1-((3R)-quinuclidin-3-il)oxicarbonilpropil]amino]metil]tiofen-2- carboxilato
 Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido- piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(hidroximetil)-2-((1-metil-4-piperidil)oxi)-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
 Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(hidroximetil)-2-((1-metil-4)-piperidil)oxi)-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
 30 [(1-metil-4)-piperidil]oxi)-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
 Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(hidroximetil)-2-oxo-1-fenil-2-((3R)-quinuclidin-3-il) oxi -etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
 Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenilo)etil]5-[[[1-(hidroxi metil)-2-oxo-1-fenil-2-((3R)-quinuclidin-3-il)oxi-etil]amino]metil] tiofen-2-carboxilato
 35 Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(hidroximetilo)-2-oxo-1-fenil-2-((3R)-quinuclidin-3-il)oxi-etil]-metil-amino]metil]tiofen-2-carboxilato,
 Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(hidroximetil)-2-oxo-1-fenil-2-((3R)-quinuclidin-3-il)oxi-etil]-metil-amino]metil]tiofen-2-carboxilato,
 40 Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(metoximetil)-2-oxo-1-fenil-2-((3R)-quinuclidin-3-il)oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
 y una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La expresión "diastereoisómero único" se informó cerca del nombre químico de cada compuesto de fórmula (I) aislado como diastereoisómero único cuya configuración absoluta en el átomo de carbono estereogénico (2) al que se une R₆ no se determinó.

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

Los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener de acuerdo con la ruta general de síntesis del Esquema A y el Esquema B que se indica a continuación o siguiendo procedimientos ligeramente modificados que la persona experta puede aplicar fácilmente.

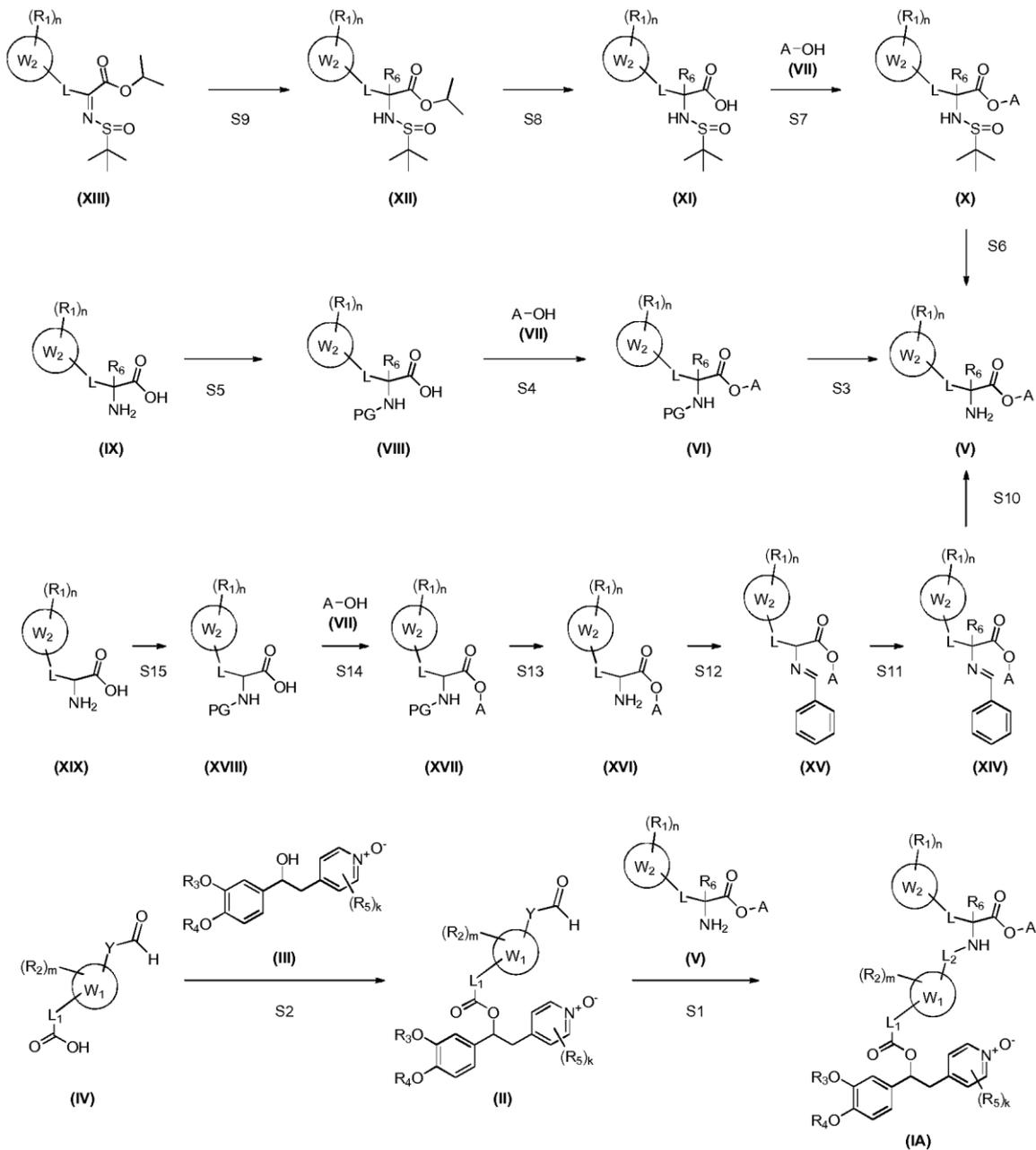
En los siguientes Esquema A y Esquema B solo se describen compuestos de fórmula (I) en los que x' es 1, correspondiente a los compuestos de fórmula (IA), a partir de los N-óxidos de piridina (III) descritos en la solicitud internacional en tramite junto con la presente solicitud No. PCT/EP2013/075520. Cualquier compuesto correspondiente de fórmula (I) en el que x' es 0 puede obtenerse de manera similar a partir de las piridinas no oxidadas, análogos de los compuestos (V) descritos en la solicitud internacional en tramite junto con la presente solicitud No. PCT/EP2013/075520.

Los procesos de preparación descritos a continuación e informados en el siguiente Esquema A no deben considerarse como limitativos del alcance de los métodos de síntesis disponibles para la preparación de los compuestos de la invención.

En los siguientes Esquema A y Esquema B, para los compuestos de fórmula (IA) y para los compuestos de fórmula (II) hasta (XXI), a menos que se indique lo contrario, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, L₁, W₁, L₂, W₂, L, A, n, m, k y x' son como se definió anteriormente, PG es un grupo protector y Y es un grupo seleccionado de un enlace, -CH₂-, [1]-(CO)-[X]-(CH₂)_t-

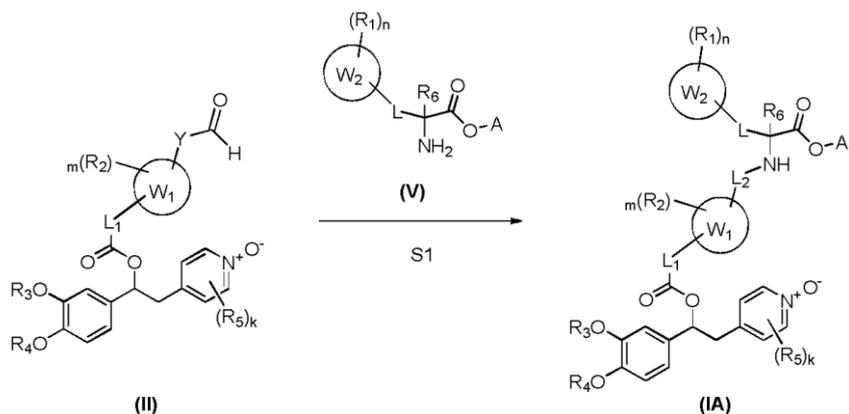
[2], y [1]-(SO₂)-[X]-(CH₂)_t-[2], en los que [1] y [2] representan, respectivamente, el punto de unión del grupo Y al anillo W₁ y a un grupo formilo, y en el que [X] es un enlace o un grupo arileno sustituido o no sustituido y t' es 0 o un número entero que varía de 1 a 3.

5 Esquema A



Los compuestos de fórmula (IA) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 1/ (S1) a continuación por reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (V) como se indica a continuación.

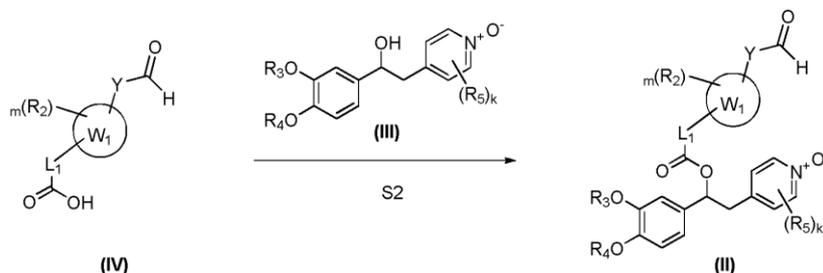
Esquema 1 (S1)



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

10 Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 2/ (S2) a continuación por reacción de un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (III) como se indica a continuación.

Esquema 2 (S2)

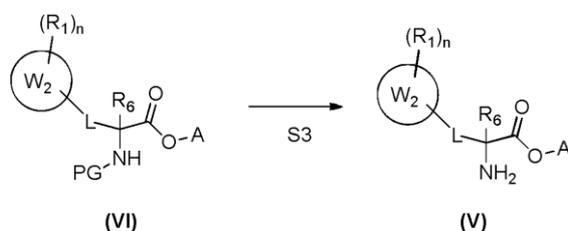


15 Las condiciones de reacción típicas comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (III) en un disolvente adecuado, tal como DCM, en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, tal como EDC/DMAP o HATU, a una temperatura apropiada, tal como la temperatura de la habitación (o ambiente).

20 Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar como se describe en la solicitud internacional en trámite junto con la presente No. PCT/EP2013/075520.

Los compuestos de fórmula (V) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 3/ (S3) a continuación por desprotección de un compuesto de fórmula (VI).

25 Esquema 3 (S3)

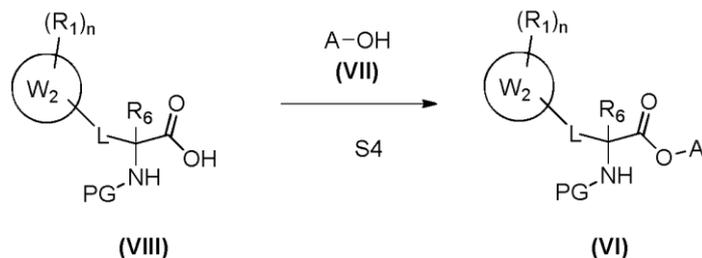


30 Las condiciones de reacción típicas comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI) con una fuente de hidrógeno, tal como formiato de amonio o hidrógeno gaseoso sobre un catalizador adecuado, tal como Pd/C al 10%, en un disolvente adecuado, tal como EtOAc, a una temperatura apropiada, tal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

35 Los compuestos de fórmula (V) también se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VI) en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano, en presencia de un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico, a una temperatura apropiada, tal como la temperatura de la habitación (o ambiente).

Los compuestos de fórmula (VI) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 4/ (S4) a continuación por reacción de un compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula (VII) como se indica a continuación.

Esquema 4 (S4)



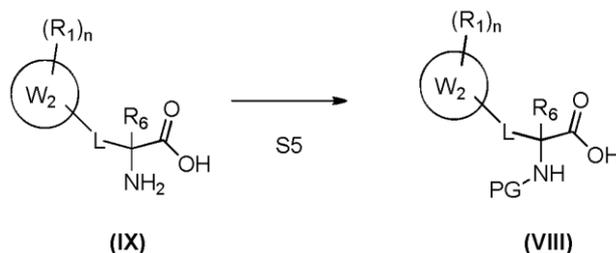
5

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

10

Los compuestos de fórmula (VIII) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 5/ (S5) a continuación por reacción de un compuesto de fórmula (IX) como se indica a continuación.

15 Esquema 5 (S5)



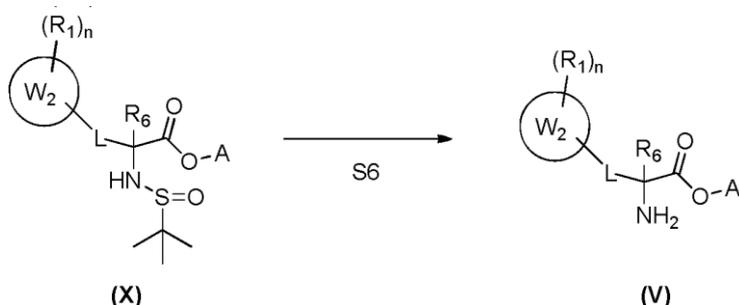
20

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

Los compuestos de fórmula (V) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 6/ (S6) a continuación por reacción de un compuesto de fórmula (X) como se indica a continuación.

25

Esquema 6 (S6)



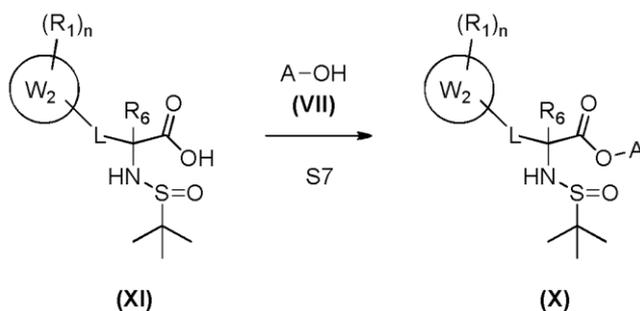
30

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

Los compuestos de fórmula (X) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 7/ (S7) a continuación por reacción de un compuesto de fórmula (XI) con un compuesto de fórmula (VII) como se indica a continuación.

35

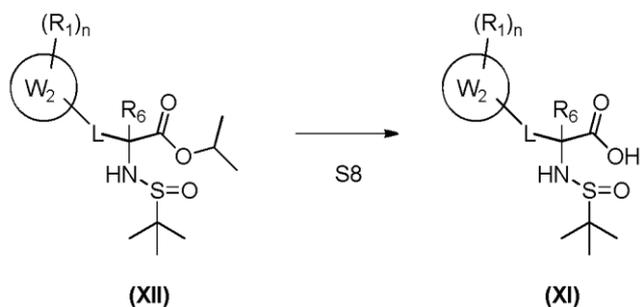
Esquema 7 (S7)



5 Las condiciones de reacción típicas comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XI) con un compuesto de fórmula (VII) en un disolvente adecuado, tal como THF en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, tal como DCC/HOBt o EDC/DMAP o HATU, a una temperatura adecuada, tal como la temperatura de la habitación (o ambiente) o 40°C.

10 Los compuestos de fórmula (XI) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 8/ (S8) a continuación por reacción de un compuesto de fórmula (XII) como se indica a continuación.

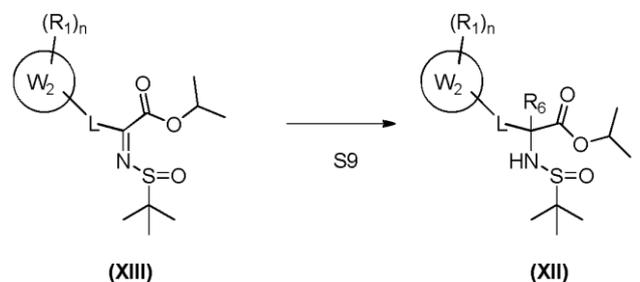
Esquema 8 (S8)



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

20 Los compuestos de fórmula (XII) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 9/ (S9) a continuación por reacción de un compuesto de fórmula (XIII) como se indica a continuación.

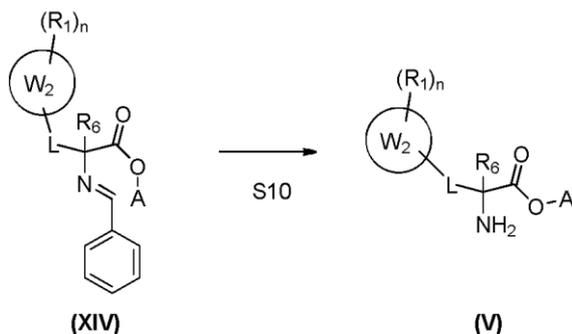
Esquema 9 (S9)



25 Las condiciones de reacción típicas comprenden hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIII) con un reactivo de Grignard adecuado, tal como bromuro de metilmagnesio o bromuro de etilmagnesio, en un disolvente adecuado, tal como THF o éter dietílico a una temperatura adecuada tal como a -78°C, 0°C o la temperatura de la habitación (o ambiente).

30 Los compuestos de fórmula (V) también pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 10/ (S10) a continuación por reacción de un compuesto de fórmula (XIV) como se indica a continuación.

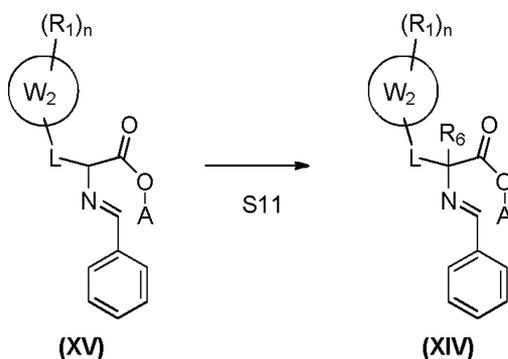
Esquema 10 (S10)



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

10 Los compuestos de fórmula (XIV) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 11/ (S11) a continuación por reacción de un compuesto de fórmula (XV) como se indica a continuación.

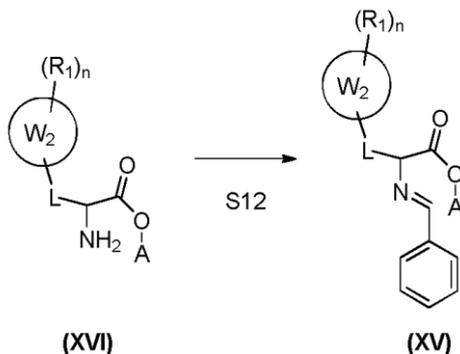
Esquema 11 (S11)



15 Las condiciones de reacción típicas comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XV) con un agente alquilante, tal como para-formaldehído o yodometano, en un disolvente adecuado, tal como THF o 1,4-dioxano, en presencia de una base adecuada tal como como DBU o hidruro de sodio, a una temperatura apropiada, tal como 0°C o la temperatura de la habitación (o ambiente).

20 Los compuestos de fórmula (XV) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 12/ (S12) a continuación por reacción de un compuesto de fórmula (XVI) como se indica a continuación.

Esquema 12 (S12)

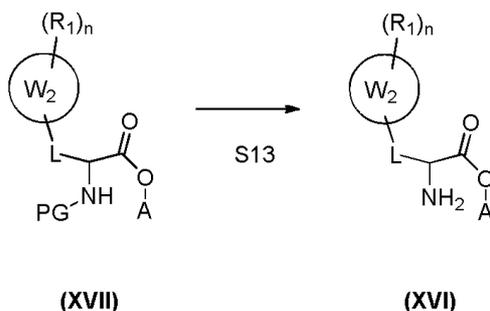


25 Las condiciones de reacción típicas comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XVI) con un arilcarboxaldehído, tal como benzaldehído o 4-metoxibenzaldehído, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, DCM o etanol en presencia de una base opcional, tal como trietilamina, a una temperatura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

30

Los compuestos de fórmula (XVI) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 13/ (S13) a continuación por reacción de un compuesto de fórmula (XVII) como se indica a continuación.

Esquema 13 (S13)



5

10

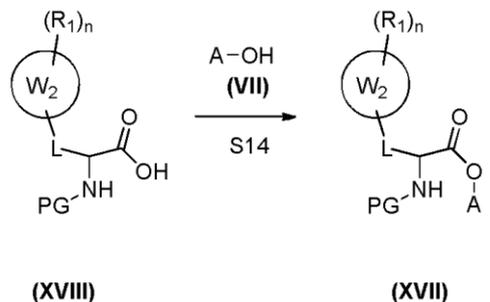
Las condiciones de reacción típicas comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XVII) con una fuente de hidrógeno, tal como formiato de amonio o hidrógeno gaseoso sobre un catalizador adecuado, tal como Pd/C al 10%, en un disolvente adecuado, tal como EtOAc, a una temperatura apropiada, tal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

15

Los compuestos de fórmula (XVI) también se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XVII) en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano, en presencia de un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico, a una temperatura apropiada, tal como la temperatura de la habitación (o ambiente).

Los compuestos de fórmula (XVII) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 14/ (S14) a continuación por reacción de un compuesto de fórmula (XVIII) con un compuesto de fórmula (VII) como se indica a continuación.

Esquema 14 (S14)



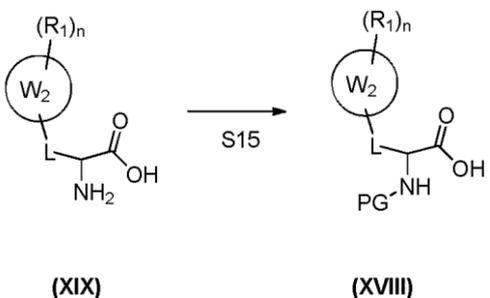
20

25

Las condiciones de reacción típicas comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XVIII) con un compuesto de fórmula (VII) en un disolvente adecuado, tal como THF en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, tal como DCC/HOBt o EDC/DMAP o HATU, a una temperatura adecuada, tal como la temperatura de la habitación (o ambiente) o 40°C.

Los compuestos de fórmula (XVIII) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 15/ (S15) a continuación por reacción de un compuesto de fórmula (XIX) como se indica a continuación.

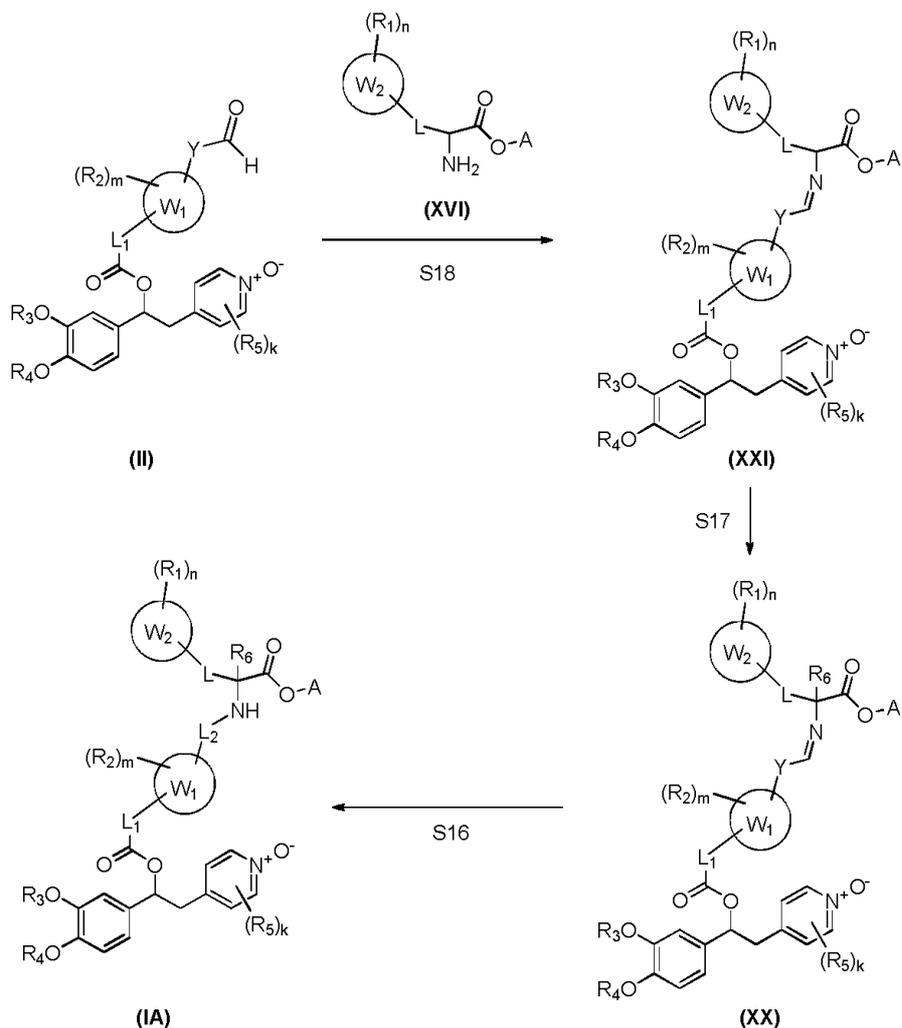
Esquema 15 (S15)



35

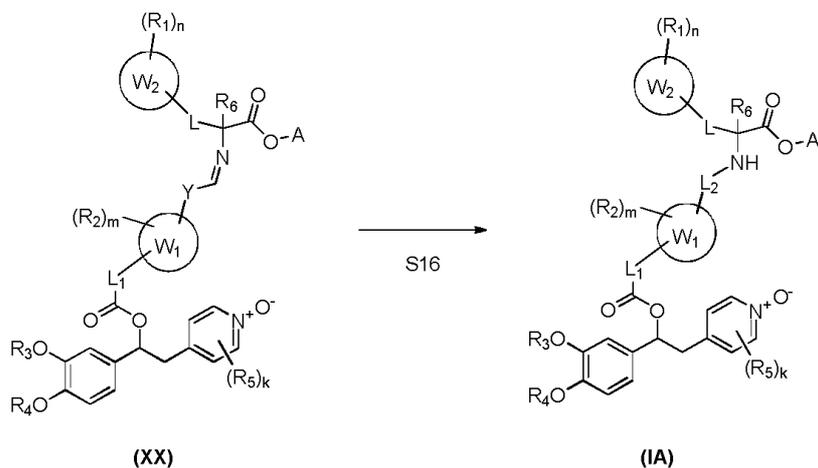
Las condiciones de reacción típicas comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIX) con clorocarbonato de bencilo o dicarbonato de di-terc-butilo, en un disolvente adecuado, como THF/agua o 1,4-dioxano/agua, en presencia de un base adecuada tal como hidróxido de sodio, a una temperatura apropiada,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

Esquema B



5 Los compuestos de fórmula (IA) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 16/ (S16) a continuación por reacción de un compuesto de fórmula (XX) como se indica a continuación.

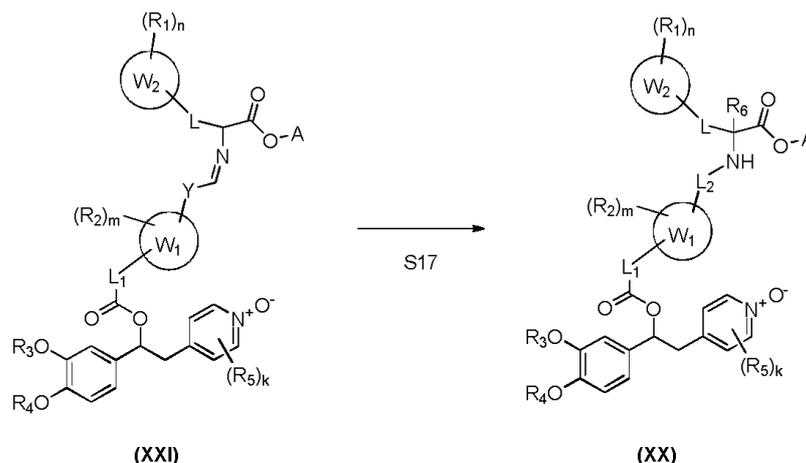
Esquema 16 (S16)



10 Las condiciones de reacción típicas comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XX) en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, DCM o etanol en presencia de un ácido opcional, tal como ácido acético, y un agente reductor, tal como NaB(OAc)₃H o NaBH₃CN, a una temperatura apropiada, tal como la temperatura de la habitación (o ambiente) o 0°C o 40°C.

Los compuestos de fórmula (XX) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 17/ (S17) a continuación por reacción de un compuesto de fórmula (XXI) como se indica a continuación.

Esquema 17 (S17)



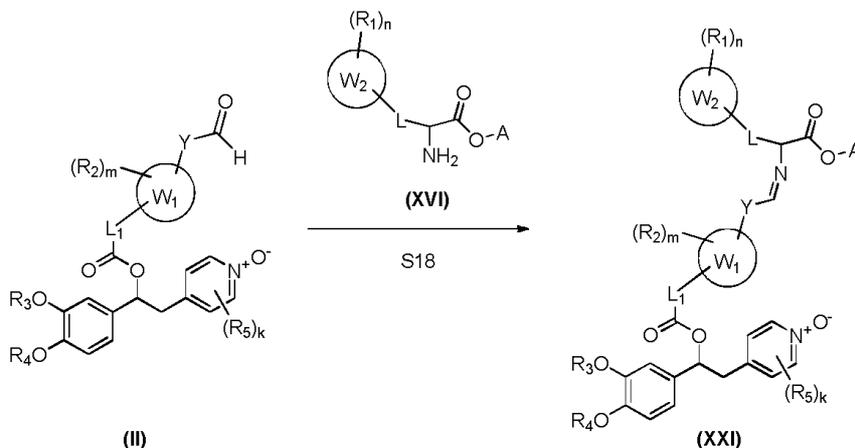
5

Las condiciones de reacción típicas comprenden hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXI) con un agente alquilante, tal como para-formaldehído, en un disolvente adecuado, tal como THF o 1,4-dioxano, en presencia de una base adecuada tal como DBU o hidruro de sodio, a una temperatura apropiada, tal como 0°C o la temperatura de la habitación (o ambiente).

10

Los compuestos de fórmula (XXI) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 18/ (S18) a continuación por reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (XVI) como se indica a continuación.

15 Esquema 18 (S18)



20

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

25

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.

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 adecuadamente protegida.

30

En particular, los grupos funcionales presentes en los compuestos de fórmula II a XIII 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 venir a continuación una vez completadas dichas reacciones.

5 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 unido. Típicamente, los grupos protectores se usan para conservar las funciones amino, hidroxilo o carboxilo. Los grupos protectores apropiados pueden incluir, 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. Green; Protective Groups in Organic Synthesis (Wiley, N.Y. 1999)].

10 De manera similar, la protección selectiva y la desprotección de cualquiera de dichos grupos, por ejemplo que incluyen grupos carbonilo, hidroxilo o amino, se pueden lograr de acuerdo con métodos muy bien conocidos empleados comúnmente en química de síntesis orgánica.

15 La salificación opcional de los compuestos de fórmula (I) 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 ordinario de la persona experta.

20 De todo lo anterior, debería ser claro para el experto en la materia que el proceso anterior, que comprende cualquier variante del mismo para la preparación de compuestos adecuados de la invención, puede modificarse convenientemente de 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.

25 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., EE.UU.

30 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, en forma 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 comprimidos, cápsulas de gelatina, cápsulas, pastillas para chupar, 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, saborizantes, lubricantes y similares. Las cápsulas, comprimidos y geles de liberación prolongada también son ventajosos en la administración de los compuestos de la presente invención.

40 Varias formas de dosificación líquidas orales también se pueden usar para administrar compuestos de la invención, que incluyen soluciones acuosas y no acuosas, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires. Dichas 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.

45 Los supositorios para 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.

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

55 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 la administración a la piel, ojos, oídos o la 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.

60 Las preparaciones inhalables incluyen polvos inhalables, aerosoles dosificados que contienen propelente 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.

65 Para la administración como un polvo seco, se pueden utilizar inhaladores de dosis únicas o múltiples conocidas de la técnica anterior. En ese caso, el polvo puede rellenarse en gelatina, plástico u otras cápsulas, cartuchos o ampollas o en un recipiente.

- Un diluyente o vehículo, generalmente no tóxico y químicamente inerte para los compuestos de la invención, por ejemplo, lactosa o cualquier otro aditivo adecuado para mejorar la fracción respirable, se puede añadir a los compuestos en polvo de la invención.
- 5 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, estabilizantes y opcionalmente otros excipientes.
- 10 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 mediante nebulizadores a chorro o ultrasónicos conocidos a partir de la técnica anterior o por nebulizadores de niebla suave como RespiMat®.
- 15 Los compuestos de la invención se pueden administrar como el único agente activo o en combinación con otros ingredientes activos farmacéuticos que incluyen los que se usan actualmente en el tratamiento de trastornos respiratorios, por ejemplo, agonistas beta2, agentes antimuscarínicos, corticosteroides, inhibidores de la proteína quinasa activadas por mitógeno (MAP quinasa P38), inhibidores de la subunidad beta del factor nuclear de la quinasa kappa-B (IKK2), inhibidores de la elastasa neutrofílica humana (HNE), inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), moduladores de leucotrieno, agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y reguladores del moco.
- 20 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.
- 25 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.
- 30 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.
- 35 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.
- 40 La presente invención también proporciona combinaciones de un compuesto de la invención, con un inhibidor de MAP quinasa P38 seleccionado del grupo que consiste en semapimod, talmapimod, pirfenidona, PH-797804, GSK-725, minocin y losmapimod y sales de los mismos.
- 45 En una realización preferida, la presente invención proporciona combinaciones de un compuesto de la invención con un inhibidor de IKK2.
- 50 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, prolastina C y prolastina inhalada.
- 55 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.
- 60 La invención también proporciona combinaciones de un compuesto de la invención con un AINE seleccionado del grupo que consiste en ibuprofeno y ketoprofeno.
- 65 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, perfil de toxicología y perfil farmacocinético del compuesto.
- De forma ventajosa, los compuestos de la invención se pueden administrar, por ejemplo, a una dosificación comprendida entre 0,001 y 1.000 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.

5 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 (EPOC).

10 Los compuestos de la invención se pueden administrar para la prevención y/o el tratamiento de cualquier enfermedad en la que se requiera la inhibición de PDE4 o el antagonismo de M3. Dicha enfermedad incluye: estados de enfermedad alérgicos tales como dermatitis atópica, urticaria, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis primaveral, granuloma eosinofílico, psoriasis, artritis inflamatoria, artritis reumatoide, choque séptico, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, lesión por reperfusión del miocardio y el cerebro, glomerulonefritis crónica, choque endotóxico, fibrosis quística, restenosis arterial, arterosclerosis, queratosis, espondilitis reumatoide, osteoartritis, piresis, diabetes mellitus, 15 neumocionosis, eccema de contacto tóxico y alérgico, eccema atópico, eczema 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.

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

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

25 Ejemplos

Abreviaturas

30 DCC = N,N'-diciohexilcarbodiimida; HOBt = hidroxibenzotriazol; HATU = hexafluorofosfato de (dimetilamino)-N,N-dimetil(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metaniminio; EDC = clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DMAP = 4-dimetilaminopiridina; DMF = dimetilformamida; DMSO = dimetilsulfóxido; EtOAc = acetato de etilo; RT = temperatura ambiente; THF = tetrahidrofurano; DCM = 35 diclorometano; MeOH = alcohol metílico; EtOH = alcohol etílico; LHMS = bis(trimetilsilil)amida de litio; m-CPBA = ácido meta-cloroperoxibenzoico; TFA = ácido trifluoroacético; LC-MS = cromatografía líquida/espectrometría de masas; RMN = resonancia magnética nuclear; HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento; MPLC = cromatografía líquida de presión media; SFC = cromatografía de fluidos supercríticos.

40 Detalles experimentales generales

Métodos analíticos

Cromatografía líquida-Espectrometría de masas

45 Método 1

Se realizó LC-MS en un equipo de HPLC Waters 2795 Alliance HT con detector de matriz de diodos Waters 2996 acoplado a un espectrómetro de masas cuadrupolo sencillo Micromass ZQ utilizando una columna Phenomenex Luna C18 (2) (5 µm, 100 x 4,6 mm más un cartucho de protección de la columna) con un gradiente lineal de 5-95% de 50 acetónitrilo/agua (con ácido fórmico al 0,1% en cada fase móvil) en 3,5 minutos y mantenido al 95% durante 2,0 minutos.

Método 2

55 Se realizó LC-MS en un equipo de HPLC Waters 2795 Alliance HT con detector de matriz de diodos Waters 2996 acoplado a un espectrómetro de masas cuadrupolo sencillo Micromass ZQ utilizando una columna Waters Xterra MS C18 (5 µm, 100 x 4,6 mm más cartucho de protección de la columna) manteniéndose inicialmente en acetónitrilo/agua al 5% (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.

60 Método 3

Se realizó una UPLC-MS en un equipo Waters Acquity I-Class con detector de matriz de diodos Waters acoplado a un 65 espectrómetro de masas de cuadrupolo sencillo Waters SQD2 utilizando una columna Waters HSS C18 (1,8 µm, 100 x 2,1 mm) manteniéndose inicialmente en acetónitrilo/agua al 5% (con ácido fórmico al 0,1% en cada fase móvil) durante

ES 2 688 826 T3

1,2 minutos, seguido de un gradiente lineal de 5-100% en 3,5 minutos y luego se mantuvo al 100% durante 1,5 minutos (F = 0,5 mL/min).

Método 4

Se realizó una UPLC-MS en un equipo Waters Acquity I-Class con detector de matriz de diodos Waters acoplado a un espectrómetro de masas de cuadrupolo sencillo Waters SQD2 utilizando una columna Waters BEH Shield RP18 (1,7 μ m, 100 x 2,1 mm) que inicialmente se mantuvo en acetonitrilo/agua al 5% (con bicarbonato de amonio 10 mM en cada fase móvil) durante 1,2 minutos, seguido de un gradiente lineal de 5-100% en 3,5 minutos y luego se mantuvo al 100% durante 1,5 minutos (F = 0,5 mL/min).

Condiciones analíticas de cromatografía de fluido supercrítico-Espectrometría de masas

Método 5

Se realizó una SFC-MS en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD utilizando una columna Chiralpak IA operando en forma isocrática con alcohol isopropílico/CO₂ al 55% (con dietilamina al 0,1%) a razón de 5 mL/min, contrapresión de 120 Bar, temperatura de la columna de 40°C.

Método 6

Se realizó una SFC-MS en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna Chiralpak IA operando en forma isocrática con metanol/CO₂ al 5% (con dietilamina al 0,1%) a razón de 5 mL/min, contrapresión de 120 Bar, temperatura de la columna de 40°C.

Método 7

Se realizó una SFC-MS en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna YMC de amilosa C operando en forma isocrática con alcohol isopropílico/CO₂ al 55% (con dietilamina al 0,1%) a razón de 5 mL/min, contrapresión de 120 Bar, temperatura de la columna de 40°C.

Método 8

Se realizó una SFC-MS en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna YMC de amilosa C operando en forma isocrática con alcohol isopropílico/CO₂ al 50% (con dietilamina al 0,1%) a razón de 5 mL/min, contrapresión de 120 Bar, temperatura de la columna de 40°C.

Método 9

Se realizó una SFC-MS en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna YMC de amilosa C operando en forma isocrática con etanol/CO₂ al 40% (con dietilamina al 0,1%) a razón de 5 mL/min, contrapresión de 120 Bar, temperatura de la columna de 40°C.

Método 10

Se realizó una SFC-MS en un sistema Waters/Thar SFC con Waters SQD usando una columna YMC de amilosa C operando en forma isocrática con alcohol isopropílico/CO₂ al 40% (con dietilamina al 0,1%) a razón de 5 mL/min, contrapresión de 120 Bar, temperatura de la columna de 40°C.

HPLC quirál: condiciones analíticas

Método 11

Se realizó una HPLC quirál en un sistema de HPLC Agilent serie 1200 usando una columna Chiralpak IA con alcohol isopropílico/heptano al 50% (con dietilamina al 0,1%) a razón de 1 mL/min.

Método 12

Se realizó una HPLC quirál en un sistema HPLC Agilent serie 1200 usando una columna YMC Celulosa C con alcohol isopropílico/heptano al 50% (con dietilamina al 0,1%) a razón de 1 mL/min.

RMN

La espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) de ¹H 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.

5 Condiciones de HPLC preparativa de fase inversa

10 La purificación por HPLC preparativa se realizó mediante HPLC de fase inversa usando un sistema de HPLC preparativa Fractionlynx de Waters (bomba 2525, detector UV/VIS 2996/2998, manipulador de líquidos 2767) o un sistema de HPLC equivalente tal como un sistema Gilson Trilution UV dirigido. El manipulador de líquidos Waters 2767 actuó tanto como automuestreador, como colector de fracciones.

15 Las columnas usadas para la purificación preparativa de los compuestos fueron una columna Waters Sunfire OBD Phenomenex Luna de fenil hexilo o Waters Xbridge de fenilo de 10 μm 19 x 150 mm o Waters CSH de fenil hexilo, 19 x 150, de 5 μm .

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

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

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

Preparación del compuesto

30 Cuando la preparación de los materiales de partida no se describe, 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 "en forma análoga" o "similar" 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.

35 La cromatografía ultrarrápida se refiere a la cromatografía en gel de sílice y se lleva a cabo usando un sistema Isolera MPLC (fabricado por Biotage); cartuchos de gel de sílice previamente empacados (suministrados por Biotage); o usando cromatografía convencional en columna de vidrio.

40 En los procedimientos que siguen, después de cada material de partida, se puede proporcionar una referencia a un número de 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.

45 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 (ee) del 95%.

50 La estereoquímica de los compuestos en los Ejemplos, cuando se indica, se ha asignado bajo la suposición de que la configuración absoluta en centros estereogénicos resueltos de materiales de partida se mantiene a lo largo de cualquier condición de reacción posterior.

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

55 Protocolo de separación quiral

60 La separación diastereomérica de los compuestos se logró mediante cromatografía de líquidos quiral de alto rendimiento (HPLC) usando un sistema de HPLC preparativa Gilson Trilution (bomba 322, 155 UV/VIS, controlador de líquidos GX281 y colector de fracciones) o mediante cromatografía de líquidos supercríticos (SFC) utilizando un sistema de SFC preparativa Waters Thar Prep 100 (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 automuestreador y colector de fracciones.

65 La columna utilizada para la purificación preparativa de los compuestos fue una Diacel Chiralpak IA/IB/IC, una columna Phenomenex Lux de celulosa-4, una YMC de amilosa C o una YMC de celulosa C de 5 μm 250 x 20-21,2 mm de diámetro interno.

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

5 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.

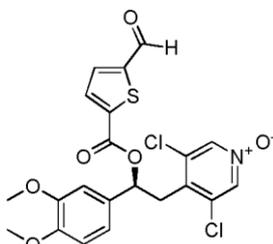
El modificador usado en condiciones básicas fue dietilamina (0,1% v/v). El modificador utilizado en condiciones ácidas fue ácido fórmico (0,1% v/v) o ácido trifluoroacético (0,1% v/v).

10 La purificación pos SFC se controló mediante el software Waters Fractionlynx a través de la monitorización a 210-400 nm y se activó a un valor de colección de umbral, típicamente 260 nm. Las fracciones recogidas se analizaron mediante SFC (sistemas SFC Waters/Thar con Waters SQD). Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron mediante centrifugación al vacío.

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

20 Compuesto intermedio 1

[(1S)-2-(3,5-Dicloro-1-oxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-formil-tiofen-2-carboxilato



25 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-oxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etanol (compuesto I-1/A descrito en la solicitud internacional en trámite junto con la presente solicitud No. PCT/EP2013/075520) (881 mg, 2,56 mmol) seguido por 4-(dimetilamino)-piridina (156 mg, 1,28 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (983 mg, 5,12 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se repartió 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 al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 0-100% de EtOAc en DCM, para proporcionar el compuesto del título (488 mg, 39%) como un aceite amarillo.

35 RMN ¹H (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).

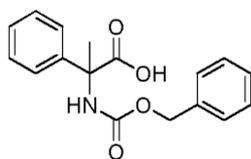
40 LCMS (Método 2): [MH⁺] = 482 a 3,38 min.

El siguiente compuesto intermedio se sintetizó a través de un método similar al compuesto intermedio 1:

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

45 Compuesto intermedio 3

Ácido 2-(benciloxicarbonilamino)-2-fenil-propanoico



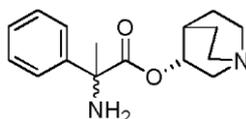
5 Se añadió una solución de ácido 2-amino-2-fenilpropanoico (1,65 g, 10 mmol) en una mezcla de THF y agua (1:1, 180 mL) a 0°C con cloroformiato de bencilo (1,42 mL, 10 mmol) y NaOH (1 N, 10 mL, 10 mmol) simultáneamente. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se eliminó al vacío y la capa acuosa se alcalinizó con hidróxido sódico acuoso al 10% hasta pH \approx 13. La fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc (2 x 50 mL). La fase acuosa se acidificó luego con HCl 6 N a pH \approx 3-2. Se añadió EtOAc (200 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc (2 x 50 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío para obtener el compuesto del título (1,34 g, 48%) en forma de un aceite transparente. Este aceite se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

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

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

Compuesto intermedio 4:

20 (R)-Quinuclidin-3-il-2-amino-2-fenil-propanoato



25 Se agitó una solución de ácido 2-(benciloxicarbonilamino)-2-fenil-propanoico (1,34 g, 4,8 mmol) y N,N'-diciclohexilcarbodiimida (1,2 g, 4,8 mmol) en THF seco (24 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadieron hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (777 mg, 5,8 mmol) y (R)-quinuclidin-3-ol (1,03 g, 8,11 mmol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (100 mL) y Na₂CO₃ acuoso saturado (2 x 50 mL). La fracción acuosa se volvió a extraer con EtOAc (2 x 50 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo sólido (844 mg) obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Este residuo se recogió en EtOAc (15 mL) y se añadieron formiato de amonio (750 mg, 11,91 mmol) y Pd/C al 10% (550 mg). La mezcla se calentó a 60°C durante 16 horas. Después de enfriar la suspensión a temperatura ambiente y filtrar a través de una almohadilla de Celite®, los sólidos se lavaron con EtOAc (150 mL).

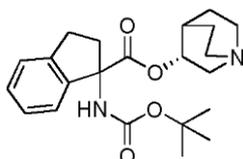
35 El disolvente se eliminó al vacío para obtener el compuesto del título como una mezcla de dos diastereoisómeros (606 mg, 46% de rendimiento en dos etapas). El sólido blanco se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

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

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

Compuesto intermedio 5:

45 [(3R)-Quinuclidin-3-il]-1-(terc-butoxicarbonilamino)indano-1-carboxilato

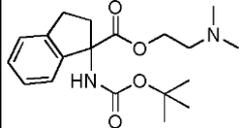
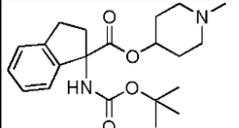
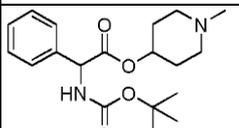
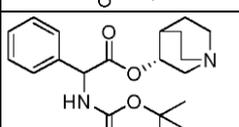


50 Una solución de ácido 1-(terc-butoxicarbonilamino)indano-1-carboxílico (1,0 g, 3,6 mmol) y N,N'-diciclohexilcarbodiimida (1,1 g, 4,3 mmol) en THF (24 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron posteriormente hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (577 mg, 4,3 mmol) y (R)-quinuclidin-3-ol (914 mg, 7,2 mmol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró a través de una

almohadilla de Celite® y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (100 mL) y Na₂CO₃ acuoso saturado (2 x 50 mL), y las fracciones acuosas resultantes se volvieron a extraer con EtOAc (2 x 50 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío para producir una espuma blanca (1,18 g, 85% de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

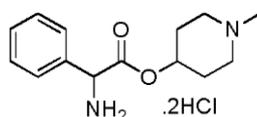
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,36-7,25 (m, 2 H), 7,25-7,18 (m, 2 H), 5,47-5,40 (m, 1 H), 4,79-4,74 (m, 1 H), 3,20-3,05 (m, 4 H), 2,81-2,63 (m, 4 H), 2,54† (d, J = 14,9 Hz, 1 H), 2,47-2,39* (m, 1 H), 2,02-1,96† (m, 1 H), 1,94-1,89* (m, 1 H), 1,75-1,72† (m, 1 H), 1,70-1,58 (m, 1 H), 1,55-1,46 (m, 2 H), 1,43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

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

Estructura	Número del compuesto intermedio	Datos analíticos
	Compuesto intermedio 12	LCMS (Method 1): [MH ⁺] = 349 a 2,51 min.
	Compuesto intermedio 13	LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 375 a 3,65 min.
	Compuesto intermedio 14	LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 349 a 3,63 min.
	Compuesto intermedio 15	LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 361 a 3,30 min.

Compuesto intermedio 16

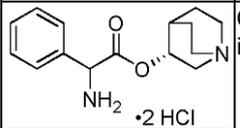
Bis clorhidrato de (1-metil-4-piperidil)-2-amino-2-fenil-acetato



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

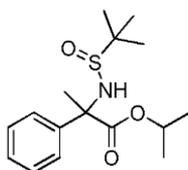
LCMS (Método 2): [MH⁺] = 249 a 1,93 min.

El siguiente compuesto intermedio se sintetizó a través de un método similar:

Estructura	Número del compuesto intermedio	Datos analíticos
	Compuesto intermedio 17	LCMS (Método 2): [MH ⁺] = 261 a 2,05 min.

Compuesto intermedio 6

2-(terc-Butilsulfinilamino)-2-fenil-propionato de isopropilo



5

Una solución de isopropil-2-terc-butilsulfinilimino-2-fenil-acetato (0,71 g, 2,40 mmol) en DCM seco (15 mL) se agitó en atmósfera de N₂ y se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota una solución 3,0 M de bromuro de metil magnesio en éter dietílico (1,2 mL, 3,60 mmol) durante un período de 10 minutos y después se agitó a -78°C durante 1 hora. La mezcla se inactivó con adición gota a gota de solución saturada de NaHCO₃ (6 mL) seguido de agua (10 mL) y se extrajo con DCM (2 x 30 mL). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera (20 mL) y se filtraron a través de un separador de fases. El disolvente se eliminó al vacío para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo móvil (0,68 g, 91%). LCMS (Método 2): [MH⁺] = 312 a 2,87 min.

10

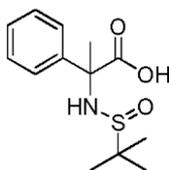
El siguiente compuesto intermedio se sintetizó a través de un método similar:

Estructura	Número del compuesto intermedio	Datos analíticos
	Compuesto intermedio 7	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,48-7,27 (m, 5 H), 5,09-5,02 (m, 1 H), 4,72 (s, 1 H), 2,55-2,30 (m, 2 H), 1,24-1,20 (m, 15 H), 0,97-0,88 (m, 3 H).

Compuesto intermedio 8

15

Ácido 2-(terc-butilsulfinilamino)-2-fenil-propanoico



20

Una solución de 2-(terc-butilsulfinilamino)-2-fenil-propanoato de isopropilo (1,06 g, 3,41 mmoles) y NaOH acuoso (2 M, 5,1 mL, 10,2 mmoles) en metanol (5 mL) se calentó a 50°C por 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (30 mL) y se extrajo con agua (2 x 20 mL). La fase acuosa se acidificó a pH 5/6 con HCl 1M y se eliminó el disolvente al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido marrón claro (0,54 g). Este se utilizó en la próxima etapa sin más purificación. LCMS (Método 2): [MH⁺] = 270 a 2,05 y 2,18 minutos.

25

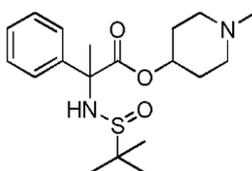
El siguiente compuesto intermedio se sintetizó a través de un método similar:

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

Compuesto intermedio 10

30

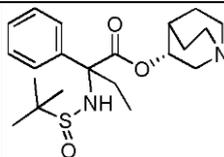
(1-Metil-4-piperidil)-2-(terc-butilsulfinilamino)-2-fenil-propionato



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

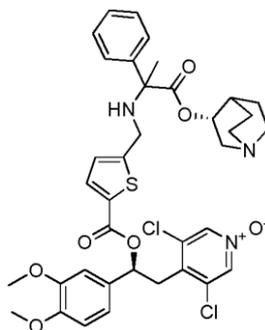
LCMS (Método 2): [MH⁺] = 367 a 2,67 min.

El siguiente compuesto intermedio se sintetizó a través de un método similar:

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

Ejemplo 1

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



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

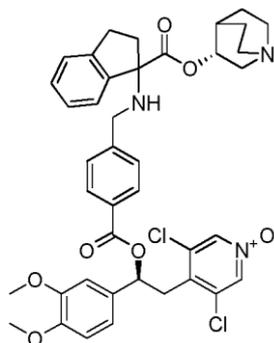
RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ 8,27 (s, 1 H), 8,19 (s, 2 H), 7,69 (dd, J = 3,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,59-7,54 (m, 2 H), 7,42 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 7,38-7,30 (m, 1 H), 7,08-7,02 (m, 2 H), 6,98-6,93 (m, 2 H), 6,18 (dd, J = 9,6, 4,5 Hz, 1 H), 4,98-4,90 (m, 1 H), 3,94-3,86 (m, 2 H), 3,84 (m, 3 H), 3,84-3,79 (m, 4 H), 3,68 (dd, J = 14,2, 9,6 Hz, 1 H), 3,35 (dd, J = 13,9, 4,8 Hz, 3 H), 2,90-2,79 (m, 3 H), 2,80-2,60 (m, 2 H), 2,09-2,00 (m, 1 H), 1,86-1,70 (m, 2 H), 1,72† (s, 3 H), 1,70* (s, 3 H), 1,82-1,48 (m, 2 H), 1,55-1,33 (m, 1 H), † y * se refiere a diferentes isómeros (asignados arbitrariamente). LCMS (Método 1): [MH⁺] = 740 a 2,67 min.

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

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

Ejemplo 3

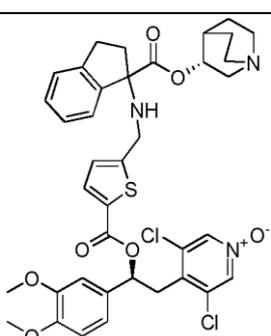
- 5 [(3R)-Quinuclidin-3-il]1-[[4-[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etoxi]carbonilfenil]metilamino]indan-1-carboxilato



- 10 Se añadió a una solución de [(3R)-quinuclidin-3-il]1-(terc-butoxicarbonilamino)indan-1-carboxilato (190 mg, 0,49 mmol) en EtOAc (5 mL) una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano, (4 N, 5 mL, 20 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo crudo se diluyó en EtOH (8 mL). Se añadieron [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]4-formilbenzoato (113 mg, 0,33 mmol), Et₃N (0,19 mL, 1,33 mmol) y ácido acético (0,03 mL, 0,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió NaBH₃CN (42 mg, 0,66 mmol) en una porción y se continuó la agitación durante 18 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se repartió entre EtOAc (20 mL) y agua (20 mL) y la fracción acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2 x 20 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con HCl 0,2 N (2 X 20 mL). Las fases acuosas combinadas se saturaron con NaCl y se extrajeron de nuevo con CHCl₃ (4 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó a continuación mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (149 mg, 61% en dos etapas).

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

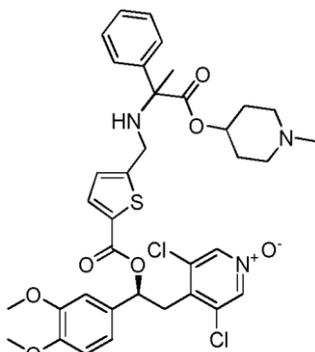
El siguiente compuesto se sintetizó como una mezcla de diastereoisómeros usando el mismo método:

Estructura	Referencia	Datos analíticos
<p>[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-[(3R)-quinuclidin-3-il] oxicarbonilindan-1-il] amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p> 	Ejemplo 4	<p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ 8,19† (s, 2 H), 8,19* (s, 2 H), 7,67† (s, 1 H), 7,66* (s, 1 H), 7,38 (dd, J = 3,4, 7,5 Hz, 1 H), 7,35-7,28 (m, 2 H), 7,27-7,22 (m, 1 H), 7,06-7,01 (m, 2 H), 6,96-6,93 (m, 2 H), 6,17 (dd, J = 4,5, 9,6 Hz, 1 H), 4,80-4,75 (m, 1 H), 3,99-3,86 (m, 2 H), 3,83† (s, 3 H), 3,83* (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 3,70-3,63 (m, 2 H), 3,34 (dd, J = 4,5, 14,1 Hz, 1 H), 3,17-3,03 (m, 3 H), 2,77-2,60 (m, 5 H), 2,55 (d, J = 15,7 Hz, 1 H), 2,44 (d, J = 14,8 Hz, 1 H), 2,00-1,91 (m, 1 H), 1,88-1,81 (m, 1 H), 1,69-1,59 (m, 1 H), 1,55-1,49 (m, 1 H), 1,37-1,27 (m, 1 H) † y * se refieren a diferentes isómeros (arbitrariamente asignados).</p> <p>LCMS (Método 1): [MH⁺] = 752 a 2,63 min.</p>

Ejemplo 5

5

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



10

Se agitó una solución de (1-metil-4-piperidil) 2-(terc-butilsulfinilamino)-2-fenil-propanoato (0,30 g, 0,84 mmol) en cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano (1,1 mL, 4,18 mmol) a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se mezcló con una solución de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-formiltiofen-2-carboxilato (0,27 g, 0,56 mmol) en DCM (20 mL). Se añadieron Et₃N (0,23 mL, 1,68 mmol) seguido de ácido acético (0,048 mL, 0,84 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió NaBH(OAc)₃ (0,70 g, 3,36 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 días más. La mezcla se diluyó con DCM (10 mL), se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (2 x 15 mL) y NaCl saturado (15 mL), se filtró a través de un separador de fases y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación mediante HPLC preparativa produjo el compuesto del título como un sólido amarillo pálido, (0,16 g, 39%).

15

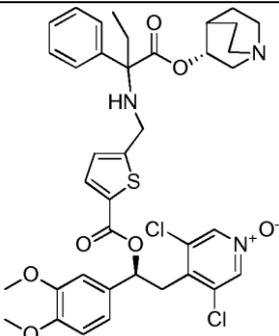
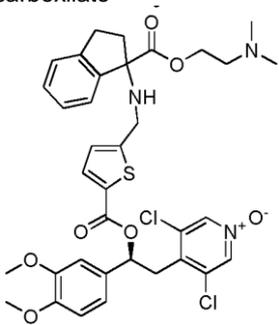
20

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

25

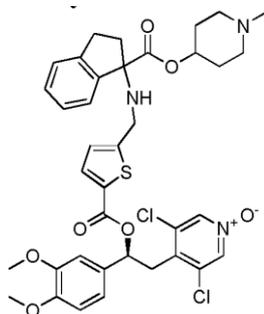
LCMS (Método 1): [MH⁺] = 728 a 2,59 min.

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

Estructura	Referencia	Datos analíticos
<p>[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-fenil-1-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-propil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p> 	Ejemplo 6	<p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ 8,19 (s, 2 H), 7,68 (dd, J = 2,0, 3,8 Hz, 1 H), 7,58-7,54 (m, 2 H), 7,44-7,38 (m, 2 H), 7,36-7,30 (m, 1 H), 7,09-7,03 (m, 2 H), 6,98-6,94 (m, 2 H), 6,21-6,16 (m, 1 H), 4,82-4,79 (m, 1 H), 3,87-3,80 (m, 6 H), 3,80-3,65 (m, 4 H), 3,35 (dd, J = 4,5, 14,1 Hz, 1 H), 3,19-3,08 (m, 1 H), 2,93-2,86 (m, 1 H), 2,72-2,61 (m, 4 H), 2,58-2,52 (m, 1 H), 2,51-2,38 (m, 1 H), 2,37-2,28 (m, 1 H), 2,14-2,08 (m, 3 H), 1,92-1,89 (m, 1 H), 1,70-1,41 (m, 5 H), 1,33-1,24 (m, 1 H), 0,90-0,82 (m, 3 H). LCMS (Método 2): [MH⁺] = 754 a 3,50 min.</p>
<p>[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-(2-dimetil aminoetil)oxicarbonil]indan-1-il]amino]metil] tiofen-2-carboxilato</p> 	Ejemplo 17	<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,13* o[†] (s, 2 H), 8,12* o[†] (s, 2 H), 7,64-7,58 (m, 1 H), 7,34-7,17 (m, 4 H), 7,00-6,94 (m, 2 H), 6,89-6,81 (m, 2 H), 6,21 (dd, J = 4,2, 9,5 Hz, 1 H), 4,25-4,23 (m, 2 H), 3,91-3,82 (m, 9 H), 3,65 (dd, J = 9,7, 13,8 Hz, 1 H), 3,30 (dd, J = 4,3, 13,9 Hz, 1 H), 3,10-3,08 (m, 2 H), 2,78-2,68 (m, 1 H), 2,57-2,47 (m, 2 H), 2,22-2,19 (m, 7 H). * y † se refieren a diferentes isómeros. LCMS (Método 2): [MH⁺] = 714 a 3,77 min.</p>

Ejemplo 18

- 5 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(1-metil-4-piperidil)oxicarbonil]indan-1-il]aminometil]tiofen-2-carboxilato

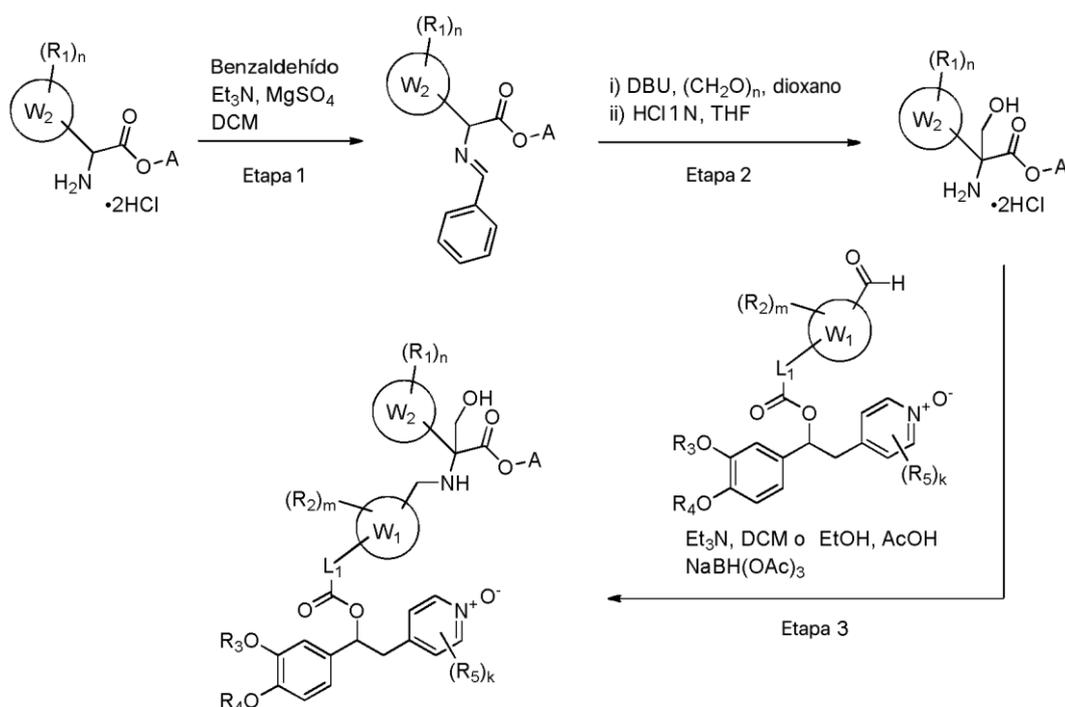


- 10 Se agitó una solución de (1-metil-4-piperidil)-1-(terc-butoxicarbonilamino)indan-1-carboxilato (0,25 g, 0,67 mmol) en HCl 4 N en dioxano (1,0 mL, 4,0 mmol) a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se eliminó al vacío para obtener un sólido blanco. El sólido obtenido previamente se disolvió en acetonitrilo (5 mL) y se añadió [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxidopiridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilo] 5-formiltiofen-2-carboxilato (322 mg, 0,67 mmol) seguido de ácido acético (90 µL, 1,34 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno. El residuo se recogió con acetonitrilo (5 mL) y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (457 mg, 2,07 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio adicional (457 mg, 2,07 mmol) y la agitación se mantuvo a

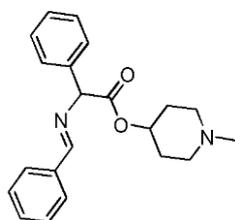
temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se recogió en agua (30 mL) y acetato de etilo (100 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación del material crudo por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título (130 mg, 26%) como un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,14* o⁺ (s, 2 H), 8,13* o⁺ (s, 2 H), 7,63 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 7,30-7,27 (m, 3 H), 7,24-7,18 (m, 1 H), 7,00-6,95 (m, 2 H), 6,88 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 6,84 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,21 (dd, J = 4,4, 9,5 Hz, 1H), 4,85-4,81 (m, 1 H), 3,91* o⁺ (s, 3 H), 3,90* o⁺ (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 3,88-3,81 (m, 2 H), 3,65 (dd, J = 10,0, 13,8 Hz, 1 H), 3,30 (dd, J = 4,5, 13,9 Hz, 1 H), 3,11 (dd, J = 7,2, 7,2 Hz, 2 H), 2,76-2,68 (m, 1 H), 2,50-2,42 (m, 1 H), 3,35-2,14 (m, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 1,92-1,85 (m, 1 H), 1,83-1,77 (m, 1 H), 1,75-1,68 (m, 1 H), 1,56-1,52 (m, 2 H). NH no visible, † y * se refieren a diferentes isómeros (asignados arbitrariamente). LCMS (Método 1): [MH⁺] = 740 a 2,59 min.
Ejemplo 19

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

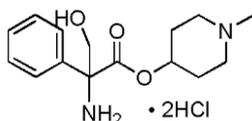


20 Etapa 1: Preparación de (1-metil-4-piperidil) 2-benciliden-amino-2-fenil-acetato



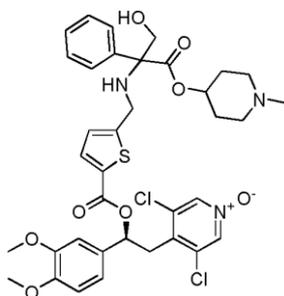
A una solución de (1-metil-4-piperidil) 2-amino-2-fenil-acetato, bis clorhidrato (650 mg, 2,02 mmol) en DCM seco (10 mL) se le añadió Et₃N (0,57 mL, 4,05 mmol) seguido de MgSO₄. Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora, se añadió benzaldehído (0,21 mL, 2,02 mmol) y la mezcla se agitó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

Etapa 2: Preparación de bis clorhidrato de (1-metil-4-piperidil) 2-amino-3-hidroxi-2-fenil-propanoato



5 A una mezcla de (1-metil-4-piperidil) 2-bencilidenamino-2-fenil-acetato (0,28 g, 0,83 mmol) y para-formaldehído (50 mg, 1,67 mmol) en dioxano seco (10 mL) se le añadió DBU (0,15 mL, 1,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se eliminó por evaporación, el residuo se disolvió en EtOAc (20 mL) y se lavó con agua (2 x 10 mL). Las fases acuosas se combinaron, se extrajeron de nuevo con EtOAc (10 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se filtraron a través de una frita separadora de fases y se evaporaron a sequedad a presión reducida para obtener una goma amarilla. La goma obtenida se trató con HCl 1 N (1 mL) en THF (1 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se eliminó al vacío, el residuo se recogió en HCl 1 N (3 mL) y se lavó con EtOAc (2 x 5 mL), las fases orgánicas combinadas se extrajeron de nuevo con HCl 1 N (3 mL). Los extractos acuosos combinados se evaporaron a sequedad a presión reducida, se evaporaron conjuntamente con CH₃CN para obtener los compuestos del título como un sólido blanquecino (155 mg, 53%). LCMS (Método 2): [MH⁺] = 279 a 1,84 min.

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



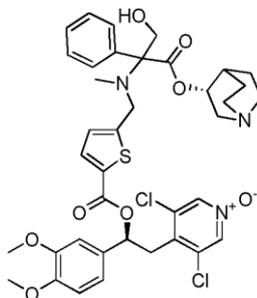
20 A una mezcla agitada de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-formiltiofen-2-carboxilato (0,21 g, 0,43 mmol) y bis clorhidrato de (1-metil-4-piperidil) 2-amino-3-hidroxi-2-fenil-propanoato (0,15 g, 0,43 mmol) en DCM (5 mL) a temperatura ambiente se le añadió Et₃N (0,12 mL, 0,85 mmol) seguido de AcOH (24 μL, 0,43 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,27 g, 1,28 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadieron triacetoxiborohidruro de sodio adicional (0,27 g, 1,28 mmol) y AcOH (24 μL, 0,43 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 mL) y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (2 x 20 mL), salmuera (10 mL), la fase orgánica se filtró a través de una frita separadora de fases y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación mediante HPLC preparativa produjo el compuesto del título como un sólido blanquecino (24,9 mg, 7,7%).

30 RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ 8,20 (s, 2H), 7,68 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,40 (dd, J = 7,3, 7,3 Hz, 2H), 7,34 (dd, J = 7,2, 7,2 Hz, 1H), 7,08-7,02 (m, 2H), 6,97-6,92 (m, 2H), 6,18 (dd, J = 4,7, 9,7 Hz, 1H), 4,91-4,87 (m, 1H), 4,17 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,95-3,94 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,80-3,72 (m, 1H), 3,68 (dd, J = 9,6, 14,1 Hz, 1H), 3,39-3,32 (m, 1H), 3,25-3,13 (m, 2H), 2,51-2,31 (m, 2H), 2,40-2,20 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,86-1,81 (m, 2H), 1,69-1,60 (m, 2H).

35 LCMS (Método 1): [MH⁺] = 744 a 2,7 min.

Ejemplo 20

40 [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(hidroximetilo)-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]-metil-amino]metil]tiofen-2-carboxilato

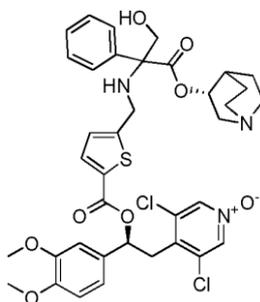


A una mezcla agitada de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-formiltiofen-2-carboxilato (480 mg, 1,0 mmol) y [(3R)-quinuclidin-3-il] 2-amino-2-fenil-acetato, bis clorhidrato (480 mg, 1,4 mmol) en trifluoroetanol (10 mL) a temperatura ambiente se le añadió Et₃N (0,4 mL, 2,9 mmol) seguido de AcOH (115 µL, 2,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 x 10 mL) para obtener una goma amarilla. Esta se suspendió en dioxano (10 mL) y se añadió para-formaldehído (300 mg, 10,0 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente y se añadió DBU (0,18 mL, 1,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo obtenido se suspendió en MeCN seco (20 mL) y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,05 g, 5,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (35 mL) y HCl 1 N (30 mL). La fase acuosa se lavó de nuevo con EtOAc (35 mL) luego se basificó con NaHCO₃ sólido y se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de una frita separadora de fases y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación por HPLC preparativa produjo el compuesto del título como un sólido blanquecino (73 mg, 9,5%).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ 8,21*^{o†} (s, 2 H), 8,21*^{o†} (s, 2 H), 7,69*^{o†} (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,68*^{o†} (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,63-7,58 (m, 2 H), 7,45-7,39 (m, 2 H), 7,37-7,33 (m, 1 H), 7,10-7,04 (m, 2 H), 6,99-6,95 (m, 2 H), 6,19 (ddd, J = 1,8, 4,4, 9,7 Hz, 1 H), 4,98-4,91 (m, 1 H), 4,29-4,16 (m, 2 H), 4,08-3,93 (m, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,70 (dd, J = 9,7, 14,0 Hz, 1 H), 3,40-3,33 (m, 1 H), 3,24-3,16 (m, 1 H), 3,10-2,89 (m, 1 H), 2,78-2,60 (m, 5 H), 2,38*^{o†} (s, 3 H), 2,37*^{o†} (s, 3 H), 2,14-2,11 (m, 1 H), 1,85-1,53 (m, 3 H), 1,42-1,29 (m, 1 H). † y * se refiere a diferentes isómeros (asignados arbitrariamente). LCMS (Método 4): [MH⁺] = 770 a 3,4 min.

Ejemplo 21

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

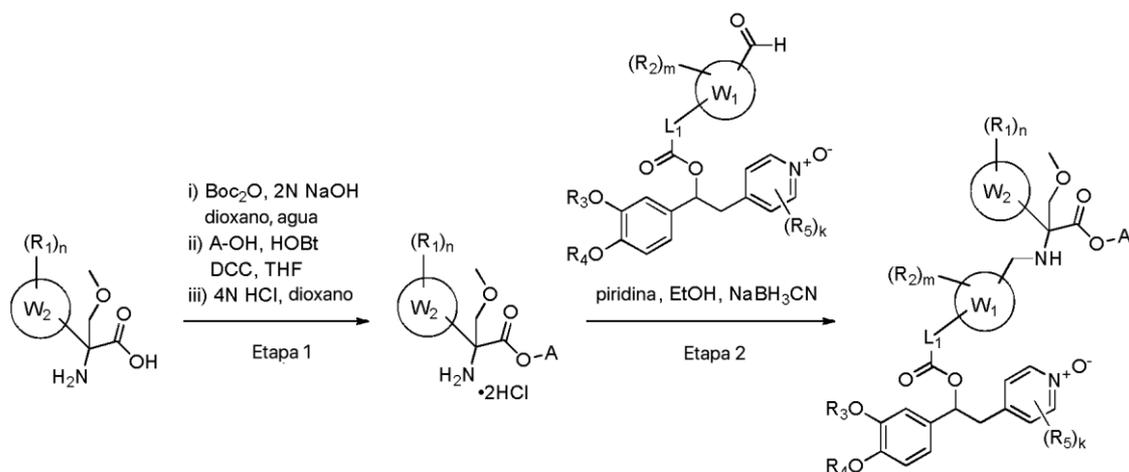


A una mezcla agitada de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-formiltiofen-2-carboxilato (480 mg, 1,0 mmol) y [(3R)-quinuclidin-3-il] 2-amino-2-fenil-acetato, bis clorhidrato (480 mg, 1,4 mmol) en trifluoroetanol (10 mL) a temperatura ambiente se le añadió Et₃N (0,4 mL, 2,9 mmol) seguido de AcOH (115 µL, 2,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 x 10 mL) para obtener una goma amarilla. Esta se suspendió en dioxano (10 mL) y se añadió para-formaldehído (300 mg, 10,0 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente y se añadió DBU (0,18 mL, 1,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (25 mL) y agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3 x 20 mL) y CHCl₃ (2 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de una frita separadora de fases y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en CH₃CN seco (10 mL), se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,63 g, 3,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío, el residuo se repartió entre EtOAc (40 mL) y HCl 1N (35 mL). La fase acuosa se lavó adicionalmente con EtOAc (35 mL) luego se basificó con NaHCO₃ sólido y se extrajo con EtOAc (20 mL) y CHCl₃ (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de una frita separadora de fases y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación por HPLC preparativa produjo el compuesto del título como un sólido marrón claro (150 mg, 20%).

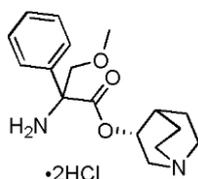
RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ 8,20*^{o†} (s, 2H), 8,20*^{o†} (s, 2 H), 7,68*^{o†} (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,67*^{o†} (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,55-7,50 (m, 2 H), 7,44-7,34 (m, 3 H), 7,09-7,02 (m, 2 H), 6,98-6,92 (m, 2 H), 6,18 (dd, J = 4,5, 9,9 Hz, 1 H), 4,88-4,83 (m, 1 H), 4,27-4,21 (m, 1 H), 3,99-3,90 (m, 2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

Ejemplo 22

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



Etapa 1: Preparación de bis clorhidrato de [(3R)-quinuclidin-3-il] 2-amino-3-metoxi-2-fenil-propanoato



5

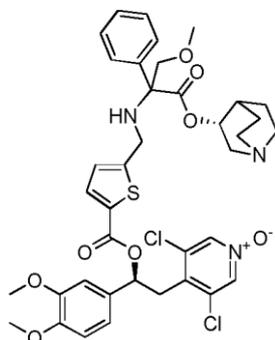
10

15

20

Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1,12 g, 5,12 mmol) a una solución de ácido 2-amino-3-metoxi-2-fenil-propanoico (0,50 g, 2,56 mmol) e hidróxido de sodio 2 N (3,85 mL, 7,70 mmol) en proporción 2:1 de dioxano:agua (10 mL). La mezcla se agitó durante 18 horas y luego los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se enfrió en un baño de hielo/agua y luego se añadió KHSO_4 1 M cuidadosamente hasta pH 2. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y luego se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en THF (15 mL) y se añadieron 3-(R)-quinuclidinol (0,36 g, 2,81 mmol), hidroxibenzotriazol (0,38 g, 2,81 mmol) y dicitohexilcarbodiimida (0,58 g, 2,81 mmol). La mezcla se agitó durante 8 días y luego se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró a presión reducida y después se repartió entre acetato de etilo (20 mL) y NaHCO_3 acuoso saturado (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y luego se concentraron a presión reducida para obtener una espuma blancuzca que se suspendió en HCl 4 N en dioxano (10 mL). La mezcla se agitó durante 20 horas y luego se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo como un sólido blancuzco (0,56 g) con un rendimiento del 58%.
 LCMS (Método 3): $[\text{MH}^+] = 304$ a 1,02 min.

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



25

30

Se añadió [(1S)-2-(3,5-Dicloro-1-oxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-formiltíofen-2-carboxilato (282 mg, 0,59 mmol), y piridina (0,066 mL, 0,82 mmol) a una solución de bis clorhidrato de [(3R)-quinuclidin-3-il]2-amino-3-metoxi-2-fenil-propanoato (0,31 g, 0,82 mmol) en etanol (10 mL) a temperatura ambiente. La suspensión se calentó a 60°C y luego la solución resultante se agitó durante 10 minutos. Se añadió cianoborohidruro sódico (0,052 g, 0,82 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 horas y luego se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo (5 mL) y ácido clorhídrico 2 N (5 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 mL) y luego los extractos orgánicos combinados se lavaron con ácido clorhídrico 2 N (5 mL). Las capas acuosas combinadas se basificaron con NaHCO_3 acuoso saturado y luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se

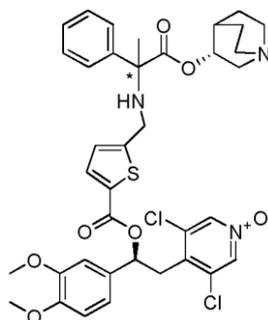
secaron sobre MgSO₄, se filtraron y luego se concentraron a presión reducida para obtener el producto crudo que se purificó por HPLC preparativa. Esto produjo dos fracciones de pureza diferente que contenía ácido fórmico. Ambas fracciones se basificaron individualmente con NaHCO₃ acuoso saturado y luego se extrajeron con acetato de etilo (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con ácido clorhídrico 2 N (5 mL). Las capas acuosas combinadas se basificaron con NaHCO₃ acuoso saturado y luego se extrajeron con acetato de etilo (3 x 10 mL). Se determinó que ambas fracciones contenían solo el producto deseado, por lo que se combinaron. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y luego se concentraron a presión reducida para obtener el producto deseado en forma de un sólido blanco (28 mg, 4%).

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

Ejemplo 7 y Ejemplo 8

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

(Ejemplo 7, diastereoisómero 1 y Ejemplo 8, diastereoisómero 2)



La purificación de la mezcla 1:1 de diastereoisómeros del Ejemplo 1 por SFC preparativa quiral proporcionó los diastereoisómeros individuales. Las configuraciones absolutas de estos no fueron determinadas.

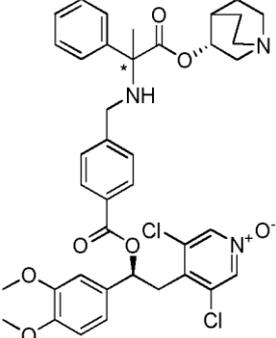
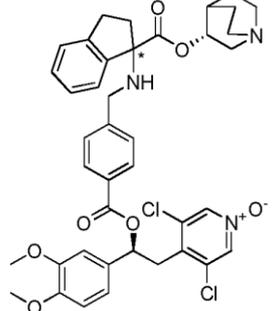
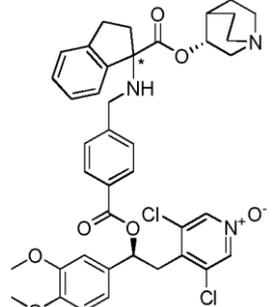
Se obtuvo el compuesto del título (Ejemplo 7, diastereoisómero individual 1) como un sólido blanco (15 mg, 31%).

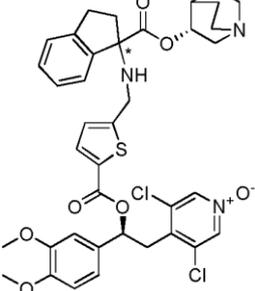
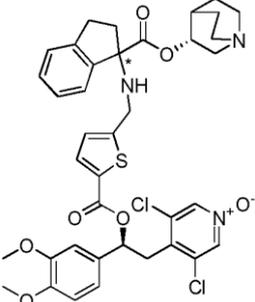
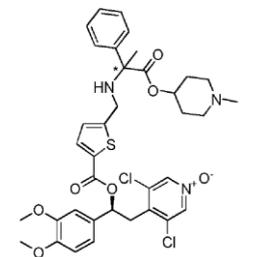
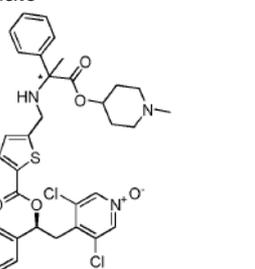
RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ 8,20 (s, 2 H), 7,68 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 7,59-7,52 (m, 2 H), 7,41 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,33 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,07 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,04 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1 H), 6,97-6,92 (m, 2 H), 6,18 (dd, J = 9,6, 4,5 Hz, 1 H), 4,87-4,82 (m, 1 H), 3,88 (s, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 3,68 (dd, J = 14,1, 9,7 Hz, 1 H), 3,35 (dd, J = 14,1, 4,6 Hz, 1 H), 3,24-3,13 (m, 1 H), 3,05-2,85 (m, 1 H), 2,82-2,64 (m, 4 H), 2,60 (d, J = 13,7 Hz, 1 H), 1,93-1,89 (m, 1 H), 1,71 (s, 3 H), 1,69-1,62 (m, 1 H), 1,70-1,44 (m, 2 H), 1,38-1,27 (m, 1 H). LCMS (Método 1): [MH⁺] = 740 a 2,63 min.

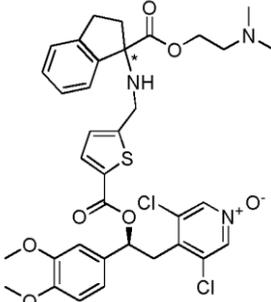
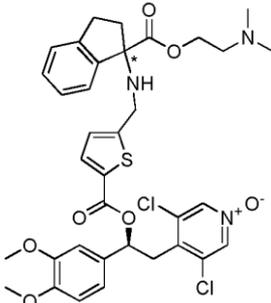
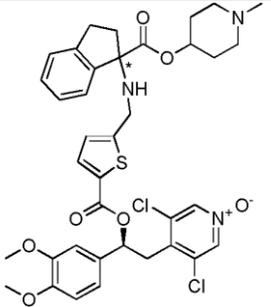
Se obtuvo el compuesto del título (Ejemplo 8, diastereoisómero individual 2) como un sólido blanco (14 mg, 30%).

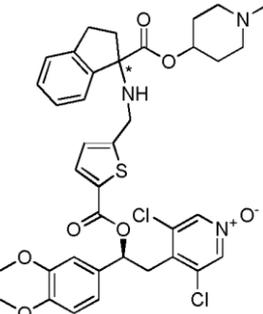
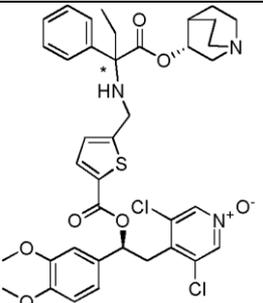
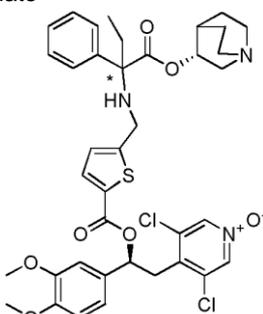
RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ 8,20 (s, 2 H), 7,69 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 7,59-7,54 (m, 2 H), 7,44-7,39 (m, 2 H), 7,37-7,30 (m, 1 H), 7,08-7,02 (m, 2 H), 7,00-6,94 (m, 2 H), 6,18 (dd, J = 9,7, 4,5 Hz, 1 H), 5,00-4,94 (m, 1 H), 3,91 (dd, J = 20,8, 15,3 Hz, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 3,73-3,63 (m, 1 H), 3,34 (dd, J = 13,8, 4,0 Hz, 1 H), 3,38-3,27 (m, 1 H), 3,05-2,80 (m, 4 H), 2,80-2,67 (m, 2 H), 2,12-2,07 (m, 1 H), 1,86-1,74 (m, 1 H), 1,84-1,55 (m, 2 H), 1,69 (s, 3 H), 1,53-1,42 (m, 1 H). LCMS (Método 2): [MH⁺] = 740 a 3,94 min.

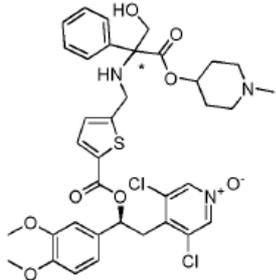
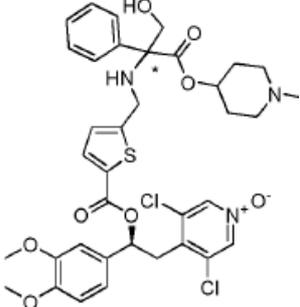
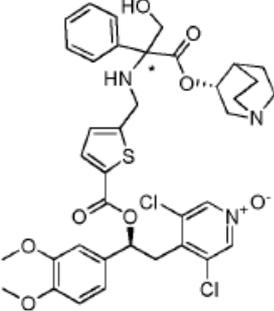
Los compuestos informados en la tabla a continuación se obtuvieron como diastereoisómeros individuales de acuerdo con el procedimiento descrito en los Ejemplos 7 y 8 mediante SFC preparativa quiral o HPLC preparativa quiral.

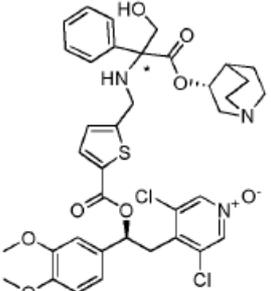
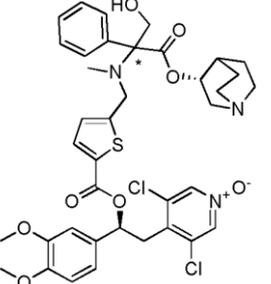
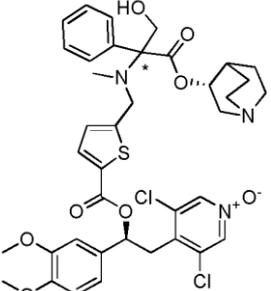
Estructura	Referencia	Datos analíticos
<p>[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 4-[[[1-metil-2-oxo-1-fenil- 2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil] amino]metil]benzoato</p>	<p>Ejemplo 9 (Diastereoisómero 1)</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ 8,15 (s, 2 H), 7,99 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,53 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 2 H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,39-7,34 (m, 2 H), 7,29 (tt, J = 7,3, 1,5 Hz, 1 H), 7,07 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,03 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1 H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,23 (dd, J = 9,6, 4,6 Hz, 1 H), 4,81-4,74 (m, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 3,71 (d, J = 5,0 Hz, 2 H), 3,71-3,65 (m, 1 H), 3,35 (dd, J = 14,1, 4,6 Hz, 1 H), 3,12 (ddd, J = 14,6, 8,2, 2,3 Hz, 1 H), 2,71-2,57 (m, 4 H), 2,50 (dt, J = 14,7, 2,6 Hz, 1 H), 1,86 (dd, J = 6,7, 3,7 Hz, 1 H), 1,68 (s, 3 H), 1,65-1,57 (m, 1 H), 1,54-1,45 (m, 2 H), 1,30-1,21 (m, 3 H). LCMS (Método 1): [MH⁺] = 734 a 2,50 min.</p>
		
<p>[(3R)-quinuclidin-3-il]1-[[4-[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etoxi] carbonilfenil] metilamino]indan-1- carboxilato</p>	<p>Ejemplo 10 (Diastereoisómero 1)</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO) : δ 8,56 (s, 2 H), 7,91 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,45 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,30-7,20 (m, 3 H), 7,06-6,99 (m, 2 H), 6,97 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,21 (dd, J = 4,3, 9,6 Hz, 1 H), 4,67-4,64 (m, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,75 (s, 3 H), 3,71 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,62 (dd, J = 9,7, 14,0 Hz, 1 H), 3,36-3,30 (m, 1 H), 3,29-3,22 (m, 1 H), 3,06 - 2,92 (m, 3 H), 2,68-2,53 (m, 4 H), 2,53-2,42 (m, 1 H), 2,30 (d, J = 14,9 Hz, 1 H), 2,15 (td, J = 8,1, 13,1 Hz, 1 H), 1,87-1,82 (m, 1 H), 1,60-1,50 (m, 2 H), 1,47-1,40 (m, 1 H), 1,30-1,21 (m, 1 H). LCMS (Método 2): [MH⁺] = 746 a 3,28 min.</p>
		
<p>[(3R)-quinuclidin-3-il]1-[[4-[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-ilo-4-il)- 1-(3,4-dimetoxifenil)etoxi]carbonilfenil] metilamino]indan-1-carboxilato</p>	<p>Ejemplo 11 (Diastereoisómero 2)</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO) : δ 8,56 (s, 2 H), 7,91 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,44 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,31-7,20 (m, 3 H), 7,06 - 7,00 (m, 2 H), 6,97 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,21 (dd, J = 4,2, 9,7 Hz, 1 H), 4,71 - 4,65 (m, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,75 (s, 3 H), 3,73-3,68 (m, 2 H), 3,62 (dd, J = 9,8, 14,0 Hz, 1 H), 3,37-3,28 (m, 1 H), 3,28-3,20 (m, 1 H), 3,08-2,97 (m, 3 H), 2,69-2,54 (m, 5 H), 2,40 (d, J = 14,1 Hz, 1 H), 2,15 (td, J = 8,2, 13,1 Hz, 1 H), 1,81-1,77 (m, 1 H), 1,58 - 1,49 (m, 1 H), 1,47-1,37 (m, 2 H), 1,25-1,15 (m, 1 H). LCMS (Método 2): [MH⁺] = 746 a 3,27 min.</p>
		

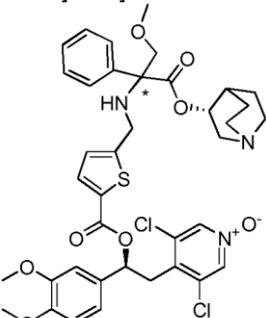
<p>[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-[(3R)-quinuclidin-3-il] oxicarbonilindan-1-il]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p> 	<p>Ejemplo 12 (Diastereoisómero 1)</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 8,61 (s, 2 H), 7,71 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,37-7,26 (m, 3 H), 7,07-7,02 (m, 4 H), 6,18 (dd, J = 4,3, 9,6 Hz, 1 H), 4,77-4,72 (m, 1 H), 3,96-3,86 (m, 2 H), 3,81 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 3,75 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 2 H), 3,68-3,57 (m, 1 H), 3,38-3,30 (m, 1 H), 3,15-2,99 (m, 3 H), 2,74-2,59 (m, 4 H), 2,48-2,35 (m, 1 H), 2,22-2,13 (m, 1 H), 1,92 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 1,67-1,47 (m, 3 H), 1,39-1,27 (m, 1 H). LCMS (Método 1): [MH⁺] = 752 a 2,61 min.</p>
<p>[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-[(3R)-quinuclidin-3-il] oxicarbonilindan-1-il]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	<p>Ejemplo 13 (Diastereoisómero 2)</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 8,55 (s, 2 H), 7,65 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 7,40 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,30-7,18 (m, 3 H), 7,01-6,95 (m, 4 H), 6,12 (dd, J = 4,3, 9,6 Hz, 1 H), 4,70-4,66 (m, 1 H), 3,84 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 3,66 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1 H), 3,60-3,51 (m, 1 H), 3,31-3,21 (m, 1 H), 3,07-2,96 (m, 3 H), 2,67-2,56 (m, 4 H), 2,41 (d, J = 14,4 Hz, 1 H), 2,15-2,06 (m, 1 H), 1,80-1,78 (m, 1 H), 1,56-1,41 (m, 3 H), 1,26-1,15 (m, 1 H). LCMS (Método 1): [MH⁺] = 752 a 2,60 min.</p>
		
<p>[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-metil-2-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p> 	<p>Ejemplo 14 (Diastereoisómero 1)</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 8,15 (2H, s), 7,64 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,52-7,48 (2H, m), 7,36 (2H, dd, J = 7,7, 7,7 Hz), 7,32-7,28 (1H, m), 7,02-6,98 (2H, m), 6,91-6,84 (2H, m), 6,23 (1H, dd, J = 4,4, 9,5 Hz), 4,90-4,89 (1H, m), 3,92 (3H, s), 3,89 (3H, s), 3,86 (2H, s), 3,68 (1H, dd, J = 10,0, 13,8 Hz), 3,33 (1H, dd, J = 4,5, 13,9 Hz), 2,66-2,32 (3H, m), 2,23 (5H, s), 1,89-1,86 (2H, m), 1,75-1,70 (5H, m); LCMS (Método 1): [MH⁺] = 728 a 2,59 min.</p>
<p>[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-metil-2-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino] metil]tiofen-2-carboxilato</p> 	<p>Ejemplo 15 (Diastereoisómero 2)</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 8,14 (2H, s), 7,64 (1H, d, J = 3,8 Hz), 7,52-7,48 (2H, m), 7,36 (2H, dd, J = 7,5, 7,5 Hz), 7,31-7,27 (1H, m), 6,99 (2H, d, J = 24,2 Hz), 6,90-6,84 (2H, m), 6,23 (1H, dd, J = 4,4, 9,7 Hz), 4,89 (1H, dd, J = 3,4, 7,2 Hz), 3,91 (3H, s), 3,88 (3H, s), 3,85 (2H, s), 3,67 (1H, dd, J = 9,9, 13,9 Hz), 3,32 (1H, dd, J = 4,7, 14,0 Hz), 2,62-2,60 (1H, m), 2,45-2,45 (2H, m), 2,23 (5H, s), 1,94-1,86 (2H, m), 1,72 (5H, s); LCMS (Método 1): [MH⁺] = 728 a 2,61 min.</p>

<p>[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-(2-dimetilaminoetiloxycarbonil)indan-1-il]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p> 	<p>Ejemplo 23 (Diastereoisómero 1)</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,12 (s, 2 H), 7,62 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,30-7,24 (m, 4 H), 7,01-6,94 (m, 2 H), 6,88-6,86 (m, 2 H), 6,25-6,18 (m, 1 H), 4,28-4,22 (m, 2 H), 3,89-6,31 (m, 9 H), 3,68-3,60 (m, 1 H), 3,33-3,31 (m, 1 H), 3,11-3,09 (m, 2 H), 2,75-2,71 (m, 1 H), 2,57-2,55 (m, 2 H), 2,26-2,21 (m, 7 H). LCMS (Método 2): [MH⁺] = 714 a 3,32 min.</p>
<p>[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-(2-dimetilaminoetiloxycarbonil)indan-1-il]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p> 	<p>Ejemplo 24 (Diastereoisómero 2)</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,13 (s, 2 H), 7,61-7,60 (m, 1 H), 7,36-7,31 (m, 4 H), 6,98-6,93 (m, 2 H), 6,90-6,83 (m, 2 H), 6,21-6,20 (m, 1 H), 4,27-4,24 (m, 2 H), 3,89-3,81 (m, 9 H), 3,68-3,62 (m, 1 H), 3,32-3,29 (m, 1 H), 3,11-3,09 (m, 2 H), 2,75-2,71 (m, 1 H), 2,59-2,56 (m, 2 H), 2,24-2,20 (m, 7 H). LCMS (Método 2): [MH⁺] = 714 a 3,32 min.</p>
<p>[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-(1-metil-4-piperidil)oxycarbonil]indan-1-il]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	<p>Ejemplo 25 (Diastereoisómero 1)</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,12 (s, 2 H), 7,62 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 7,29-7,26 (m, 3 H), 7,23-7,20 (m, 1 H), 7,00-6,95 (m, 2 H), 6,88 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,22 (dd, J = 4,7, 9,5 Hz, 1 H), 4,86-4,81 (m, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,88-3,85 (m, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,65 (dd, J = 9,7, 14,0 Hz, 1 H), 3,31 (dd, J = 4,8, 13,9 Hz, 1 H), 3,10 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,72 (dt, J = 6,1, 10,0 Hz, 1 H), 2,50-2,45 (m, 1 H), 2,35-2,28 (m, 1 H), 2,27-2,18 (m, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 1,92-1,87 (m, 1 H), 1,83-1,62 (m, 4 H), NH no visible. LCMS (Método 1): [MH⁺] = 740 a 2,55 min.</p>
		

<p>[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-[(1-metil-4-piperidil) oxicarbonil]indan-1-il]amino]metil] tiofen-2-carboxilato</p> 	<p>Ejemplo 26 (Diastereoisómero 2)</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,12 (s, 2 H), 7,62 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 7,29-7,26 (m, 3 H), 7,23-7,20 (m, 1 H), 7,00-6,95 (m, 2 H), 6,88 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,22 (dd, J = 4,7, 9,5 Hz, 1 H), 4,86-4,81 (m, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,88-3,85 (m, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,65 (dd, J = 9,7, 14,0 Hz, 1 H), 3,31 (dd, J = 4,8, 13,9 Hz, 1 H), 3,10 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,72 (dt, J = 6,1, 10,0 Hz, 1 H), 2,50-2,45 (m, 1 H), 2,35-2,28 (m, 1 H), 2,27-2,18 (m, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 1,92-1,87 (m, 1 H), 1,83-1,62 (m, 4 H), NH no visible. LCMS (Método 1): [MH⁺] = 740 a 2,55 min.</p>
<p>[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-fenil-1-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-propil]amino]metil] tiofen-2-carboxilato</p>	<p>Ejemplo 27 (Diastereoisómero 1)</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ 8,20 (s, 2 H), 7,68 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 7,57-7,54 (m, 2 H), 7,40 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 2 H), 7,34-7,30 (m, 1 H), 7,08-7,02 (m, 2 H), 6,97-6,94 (m, 2 H), 6,18 (dd, J = 4,5, 9,6 Hz, 1 H), 4,82-4,78 (m, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 3,77-3,65 (m, 3 H), 3,35 (dd, J = 4,5, 14,1 Hz, 1 H), 3,14 (ddd, J = 2,1, 8,2, 14,7 Hz, 1 H), 2,88 (s, 1 H), 2,74-2,51 (m, 5 H), 2,38-2,28 (m, 1 H), 2,16-2,05 (m, 1 H), 1,87-1,83 (m, 1 H), 1,67-1,43 (m, 3 H), 1,31-1,23 (m, 1 H), 0,87 (t, J = 7,4 Hz, 3 H). LCMS (Método 1): [MH⁺] = 754 a 2,85 min.</p>
		
<p>[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-fenil-1-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-propil]amino]metil] tiofen-2-carboxilato</p> 	<p>Ejemplo 28 (Diastereoisómero 2)</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ 8,19 (s, 2 H), 7,69 (d, J = 4,6 Hz, 1 H), 7,59-7,53 (m, 2 H), 7,44-7,38 (m, 2 H), 7,36-7,29 (m, 1 H), 7,09-7,02 (m, 2 H), 6,99-6,92 (m, 2 H), 6,19 (dd, J = 4,5, 9,8 Hz, 1 H), 4,82-4,77 (m, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 3,77 (t, J = 8,2 Hz, 2 H), 3,73-3,63 (m, 1 H), 3,35 (dd, J = 4,7, 14,1 Hz, 1 H), 3,14-3,06 (m, 1 H), 2,90 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 2,66 (dt, J = 12,0, 20,7 Hz, 3 H), 2,59-2,47 (m, 1 H), 2,47-2,39 (m, 1 H), 2,35-2,24 (m, 1 H), 1,91-1,87 (m, 1 H), 1,70-1,46 (m, 3 H), 1,33-1,22 (m, 2 H), 0,85 (t, J = 7,3 Hz, 3 H). LCMS (Método 2): [MH⁺] = 754 a 3,55 min.</p>

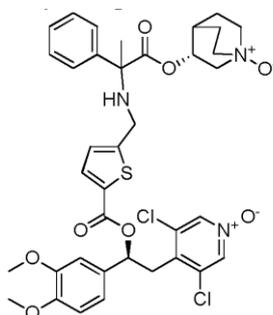
<p>[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-(hidroximetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-2-oxo-1-feniletil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p> 	<p>Ejemplo 29 (Diastereoisómero 1)</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ 8,20 (s, 2 H), 7,67 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 7,52-7,48 (m, 2 H), 7,43-7,37 (m, 2 H), 7,36-7,32 (m, 1 H), 7,08-7,02 (m, 2 H), 6,97-6,91 (m, 2 H), 6,18 (dd, J = 4,5, 9,6 Hz, 1 H), 4,92-4,85 (m, 1 H), 4,17 (d, J = 10,9 Hz, 1 H), 4,00-3,90 (m, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,79-3,64 (m, 2 H), 3,35 (dd, J = 4,5, 14,1 Hz, 1 H), 3,11-3,11 (m, 2 H), 2,51-2,44 (m, 1 H), 2,32 (s, 1 H), 2,23 (d, J = 10,9 Hz, 2 H), 2,14 (s, 3 H), 1,90-1,79 (m, 2 H), 1,72-1,58 (m, 2 H). LCMS (Método 2): [MH⁺] = 744 a 3,13 min.</p>
<p>[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-(hidroximetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-2-oxo-1-feniletil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p> 	<p>Ejemplo 30 (Diastereoisómero 2)</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ 8,20 (s, 2 H), 7,68 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 7,52-7,48 (m, 2 H), 7,43-7,38 (m, 2 H), 7,37-7,33 (m, 1 H), 7,08-7,02 (m, 2 H), 6,97-6,93 (m, 2 H), 6,19 (dd, J = 5,7, 9,3 Hz, 1 H), 4,92-4,85 (m, 1 H), 4,21-4,14 (m, 1 H), 3,97-3,93 (m, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,80-3,73 (m, 1 H), 3,72-3,65 (m, 1 H), 3,36 (dd, J = 5,2, 14,5 Hz, 1 H), 3,24-3,03 (m, 2 H), 2,73 (d, J = 145,3 Hz, 1 H), 2,51-2,40 (m, 1 H), 2,35 (d, J = 42,4 Hz, 1 H), 2,18-2,05 (m, 4 H), 1,90-1,79 (m, 2 H), 1,70-1,58 (m, 2 H). LCMS (Método 2): [MH⁺] = 744 a 3,12 min.</p>
<p>[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-(hidroximetil)-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p> 	<p>Ejemplo 31 (Diastereoisómero 1)</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ 8,21 (s, 2 H), 7,68 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 7,55-7,51 (m, 2 H), 7,45-7,40 (m, 2 H), 7,39-7,33 (m, 1 H), 7,09-7,03 (m, 2 H), 6,98-6,94 (m, 2 H), 6,18 (dd, J = 4,4, 9,7 Hz, 1 H), 4,86-4,82 (m, 1 H), 4,23 (d, J = 10,9 Hz, 1 H), 3,99-3,77 (m, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,69 (dd, J = 9,6, 14,1 Hz, 1 H), 3,36 (dd, J = 4,5, 14,1 Hz, 1 H), 3,19-3,08 (m, 2 H), 2,75-2,44 (m, 5 H), 2,01-1,89 (m, 1 H), 1,70-1,62 (m, 2 H), 1,58-1,49 (m, 1 H), 1,37-1,27 (m, 1 H), NH no observado. LCMS (Método 3): [MH⁺] = 756 a 2,74 min.</p>

<p>[[1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-(hidroximetil)-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil] amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p> 	<p>Ejemplo 32 (Diastereoisómero 2)</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ 8,20 (s, 2 H), 7,68 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 7,54-7,51 (m, 2 H), 7,43-7,39 (m, 2 H), 7,37-7,32 (m, 1 H), 7,08-7,03 (m, 2 H), 6,98-6,92 (m, 2 H), 6,18 (dd, J = 4,5, 9,9 Hz, 1 H), 4,88-4,83 (m, 1 H), 4,25 (d, J = 10,9 Hz, 1 H), 3,99-3,91 (m, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,79-3,73 (m, 1 H), 3,69 (dd, J = 9,7, 13,9 Hz, 1 H), 3,35 (dd, J = 4,5, 14,1 Hz, 1 H), 3,20-3,12 (m, 2 H), 2,75-2,61 (m, 5 H), 1,93-1,85 (m, 1 H), 1,68-1,45 (m, 3 H), 1,31-1,23 (m, 1 H), NH no observado. LCMS (Método 3): [MH⁺] = 756 a 2,74 min.</p>
<p>[[1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-(hidroximetil)-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]-metil-amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p>	<p>Ejemplo 33 (Diastereoisómero 1)</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ 8,21 (s, 2 H), 7,68 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 7,62-7,58 (m, 2 H), 7,44-7,39 (m, 2 H), 7,37-7,33 (m, 1 H), 7,10-7,04 (m, 2 H), 6,98-6,95 (m, 2 H), 6,19 (dd, J = 4,4, 9,7 Hz, 1 H), 4,96-4,92 (m, 1 H), 4,27-4,17 (m, 2 H), 4,07-3,93 (m, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,70 (dd, J = 9,9, 14,1 Hz, 1 H), 3,36 (dd, J = 4,5, 14,1 Hz, 1 H), 3,22 (dd, J = 8,2, 14,8 Hz, 1 H), 2,99 (br s, 1 H), 2,77-2,60 (m, 5 H), 2,37 (s, 3 H), 2,03-1,99 (m, 1 H), 1,81-1,53 (m, 3 H), 1,42-1,33 (m, 1 H). LCMS (Método 3): [MH⁺] = 770 a 2,81 min.</p>
		
<p>[[1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-ilo-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-(hidroximetil)-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]-metil-amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p> 	<p>Ejemplo 34 (Diastereoisómero 2)</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ 8,21 (s, 2 H), 7,69 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 7,63-7,59 (m, 2 H), 7,44-7,40 (m, 2 H), 7,37-7,33 (m, 1 H), 7,10-7,04 (m, 2 H), 6,99-6,95 (m, 2 H), 6,19 (dd, J = 4,5, 9,6 Hz, 1 H), 4,98-4,93 (m, 1 H), 4,26 (d, J = 12,2 Hz, 1 H), 4,18 (d, J = 11,6 Hz, 1 H), 4,08-3,97 (m, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,70 (dd, J = 9,9, 14,1 Hz, 1 H), 3,37 (dd, J = 4,5, 14,1 Hz, 1 H), 3,24-3,16 (m, 1 H), 3,05 (br s, 1 H), 2,79-2,61 (m, 5 H), 1,99-1,91 (m, 1 H), 2,38 (s, 3 H), 1,75-1,53 (m, 3 H), 1,40-1,30 (m, 1 H). LCMS (Método 3): [MH⁺] = 770 a 2,81 min.</p>

<p>[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-(metoximetil)-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato</p> 	<p>Ejemplo 35 (Diastereoisómero 2)</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 8,57 (s, 2 H), 7,66 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 7,53-7,49 (m, 2 H), 7,43-7,37 (m, 2 H), 7,33 (dd, J = 7,1,7,1 Hz, 1 H), 7,04 (s, 1H), 7,01 (s, 2 H), 6,97 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 6,16 (dd, J = 4,3, 9,6 Hz, 1 H), 4,84-4,80 (m, 1 H), 4,01-3,84 (m, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 3,76-3,57 (m, 3 H), 3,35-3,33 (m, 4 H), 3,20-3,13 (m, 1 H), 2,76-2,63 (m, 4 H), 1,94-1,86 (m, 1 H), 1,65-1,57 (m, 1 H), 1,53-1,48 (m, 2 H), 1,31-1,23 (m, 2 H). LCMS [(Método 72)]: [MH⁺] = 770 a 3,52 min.</p>
---	--	---

Ejemplo 16

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



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

15 RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ 8,20 (s, 2 H), 7,68 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 7,58-7,53 (m, 2 H), 7,44-7,39 (m, 2 H), 7,37-7,30 (m, 1 H), 7,07 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,03 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1 H), 6,97-6,92 (m, 2 H), 6,18 (dd, J = 9,6, 4,5 Hz, 1 H), 5,15-5,09 (m, 1 H), 3,88 (d, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 3,67 (dd, J = 14,3, 10 Hz, 1 H), 3,69-3,61 (m, 1 H), 3,34 (dd, J = 14,1, 4,6 Hz, 1 H), 3,26-2,92 (m, 6 H), 2,14-2,09 (m, 1 H), 2,04-1,98 (m, 1 H), 1,89-1,84 (m, 1 H), 1,83-1,80 (m, 1 H), 1,80-1,75 (m, 1 H), 1,73 (s, 3 H). LCMS (Método 2): [MH⁺] = 756 a 2,80 min.

Actividad farmacológica de los compuestos de la invención

20 Determinación in vitro de la actividad inhibidora de PDE4

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:

25 Ensayo por HTRF de PDE4B2:

30 La actividad de PDE4B2 se detecta utilizando el ensayo de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo homogénea LANCE Ultra cAMP (TR-FRET) de Perkin Elmer. El ensayo se basa en la competencia entre el trazador cAMP marcado con quelato de europio (Eu) y el cAMP de muestra para sitios de unión en anticuerpos monoclonales (mAb) específicos de cAMP marcados con el colorante Ulight^{MR}. El ensayo se lleva a cabo en placas de bajo volumen de 384 pozos en un volumen de 10 µL. Se incubó PDE4B2 humana recombinante (80 pM) durante 2 h con cAMP 3 nM en regulador que contiene 1 x 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 eficazmente mediante la adición de IBMX 500 µM presente en el regulador de detención/detección combinado que contiene trazador cAMP marcado con quelato de europio (Eu) y anticuerpos monoclonales (mAb) específicos de cAMP marcados con el colorante Ulight^{MR}. Las muestras se incuban después durante 1 hora antes de leer las placas a 340 nm de excitación y a 665 nm de emisión y 615 nm en un lector EnVision. Los valores CI₅₀ se determinan a partir de las curvas de competición utilizando un programa de ajuste de curvas no lineales.

Protocolo de ensayo libre de células PDE4

- 5 La actividad de PDE4 se determina en 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 y col. 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^{MR}-I suplementado con 10% de suero bovino fetal y 100 µg/mL de Pen-strep (Gibco).
- 10 Las células se recogen y se lavan dos veces mediante centrifugación (150 x g, 8 min) en PBS frío. Las células lavadas se vuelven a suspender en regulador Krebs-Ringer-Henseleit frío a una concentración final de 20 x 10⁶ células/mL y se someten a sonicación. Después de la centrifugación a 15.000 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 varía entre 10⁻¹² M y 10⁻⁶ M. Las reacciones se detienen mediante la inactivación con calor de la enzima (2,5 minutos a 100°C) y el contenido residual de cAMP se determina usando el "ensayo de cAMP de LANCE " de PerkinElmer siguiendo las instrucciones del proveedor.
- 20 Los resultados, expresados como la media ± desviación estándar de la concentración molar del compuesto de prueba que produce un 50% de inhibición de la desaparición de cAMP (CI₅₀).
- 25 Se calcula el porcentaje de inhibición de la actividad PDE4, asumiendo la desaparición de cAMP en ausencia de inhibidores como 100% y la desaparición de cAMP en muestras inactivadas por calor como 0%.
- Los compuestos representativos de la invención, cuando se probaron en uno de los protocolos reportados anteriormente, mostraron una CI₅₀ inferior a 100 nM.
- 30 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:
- 35 Ensayo de unión del radioligando del receptor de M3:
- Las membranas del receptor de M3 humano (15 µg/pozo) de Perkin Elmer se incuban 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 unión no específica. 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 en placas filtrantes Unifilter GF/C de 96 pozos pretratadas con polietiliminina 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 de CI₅₀ se determinan a partir de las curvas de competencia utilizando un programa de ajuste de curvas no lineales. Los valores de K_i se calculan a partir de los valores CI₅₀ mediante la ecuación de Cheng y Prusoff.
- 40 45
- 50 Ensayo de unión de M3:
- Las células clon CHO-K1 que expresan el receptor de M3 humano (Swissprot P20309) se recogieron en solución salina regulada con fosfato libre de Ca⁺⁺/Mg⁺⁺ y se recogieron por centrifugación a 1.500 rpm durante 3 minutos. Los sedimentos 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 polítrén PBI (ajuste 5 durante 15 s). La fracción de membrana cruda se recogió mediante dos etapas de centrifugación consecutivas a 40.000 g durante 20 min a 4°C, separadas por una etapa de lavado en regulador A. Los sedimentos obtenidos 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.
- 55
- 60 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 unión de M3. Los experimentos de unión se realizaron por duplicado (curvas de concentraciones de diez puntos) en placas de 96 pozos a una concentración de radioligando de 0,1-0,3 nM. La unión no específica se determinó en presencia de N-metil escopolamina fría 10 µM. 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
- 65

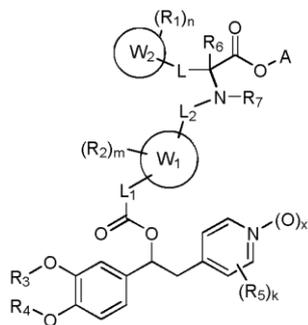
placas Unifilter GF/B y dos lavados (0,75 mL) con regulador C frío usando un Packard Filtermate Harvester. La radiactividad en los filtros se midió mediante un contador de centelleo de microplacas TriCarb 2500 (PerkinElmer).

5 Los compuestos representativos de la invención, cuando se ensayaron en uno de los protocolos reportados anteriormente, mostraron una CI_{50} inferior a 100 nM.

Los compuestos representativos de la invención mostraron una CI_{50} inferior a 100 nM tanto en ensayos de unión a M3 como libres de células PDE4.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I)



(I)

en el que

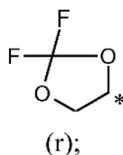
10 cada R_1 es hidrógeno o se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), hidroxilo, -SO₂NR^I, -CN, -NR^ISO₂R^{III}, -NR^I, -(CO)NR^IR^{II} y -NR^I(CO)R^{III}, y en los que dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre cicloalquilo (C₃-C₇), hidroxilo y -NR^{II} y en los que dicho alcoxi (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos o grupos cicloalquilo (C₃-C₇) en los que,

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

20 n es un número entero que varía de 1 a 3;
cada R_2 es hidrógeno o se selecciona independientemente en el grupo que consiste en: halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), hidroxilo, -SO₂NR^I, -CN, -NR^ISO₂R^{III}, -NR^I, -(CO)NR^IR^{II} y -NR^I(CO)R^{III} y en el que dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre cicloalquilo (C₃-C₇) o, hidroxilo y -NR^{II} y en los que dicho alcoxi (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos o grupos cicloalquilo (C₃-C₇) en los que,

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

30 m es un número entero que varía de 1 a 3;
R₃ y R₄ son diferentes o iguales y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, cicloalquilcarbonilo (C₃-C₇), alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de cicloalquilo (C₃-C₇) y cicloalqueno (C₅-C₇), haloalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalqueno (C₅-C₇), alqueno (C₂-C₆) y alquino (C₂-C₆); o R₃ y R₄, 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 -OR₃ y -OR₄, en donde los asteriscos indican átomos de carbono compartidos con dicho anillo de fenilo:



40 cada R_5 se selecciona del grupo que consiste en: CN, NO₂, CF₃ y átomos de halógeno;
k es 0 o un número entero que varía de 1 a 3;
x' es 0 o 1;

45 L₁ se selecciona de un enlace γ -(CH₂)_p- en el que p es un número entero que varía de 1 a 4;
W₁ se selecciona de un grupo arileno divalente, heteroarileno y heterocicloalqueno monocíclico saturado;
L₂ es un grupo seleccionado de: un enlace, -(CH₂)_q- en el que q es 1 o 2, [1]-(CO)-[X]-(CH₂)_t-[2], y [1]-(SO₂)-[X]-(CH₂)_t-[2], en el que [1] y [2] representan, respectivamente, el punto de unión del grupo L₂ al anillo W₁ y al átomo de nitrógeno de la cadena, y en el que

[X] es un enlace o un grupo arileno sustituido o no sustituido;
t es un número entero que varía de 1 a 4;

W_2 se selecciona de un grupo arilo y heteroarilo;

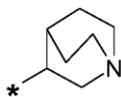
L es un enlace o un grupo $-(CH_2)-$;

R_6 se selecciona en el grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4) y $-CN$, en el que dicho alquilo (C_1-C_4) está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de cicloalquilo (C_3-C_7), alcoxi (C_1-C_4) e hidroxilo, o, alternativamente, cuando R_6 es alquilo (C_1-C_4), W_2 es un anillo fenilo, uno de R_1 es un alquilo en posición orto con respecto a L, tanto R_1 como R_6 pueden estar conectados para formar con W_2 un radical de anillo condensado seleccionado de 1H-ciclopropabenceno-1,1-diilo, indan-1,1-diilo (también denominado 2,3-dihidro-1H-inden-1,1-diilo), indano-2,2-diilo (también denominado 2,3-dihidro-1H-indeno-2,2-diilo), 1,2,3,4-tetrahidronafteno-1,1-diilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2,2-diilo;

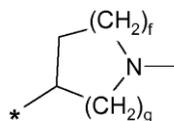
R_7 se selecciona de hidrógeno y alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con hidroxilo o $-NR_{11}R_{12}$ y en el que R_{11} y R_{12} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un grupo heterocicloalquilo saturado que tiene un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S y NH;

A es un grupo que contiene nitrógeno que se selecciona de:

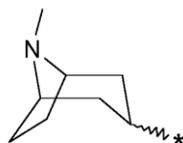
- un grupo (a) que es $-(CH_2)_s-NR_8R_9$ en el que s es un número entero que varía de 1 a 4 y R_8 y R_9 son independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_4); y
- un grupo (b) que se selecciona de un grupo de fórmula (i), (ii), (iii) o (iv):



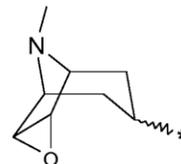
(i)



(ii)



(iii)



(iv)

en el que:

f = 1, 2 o 3;

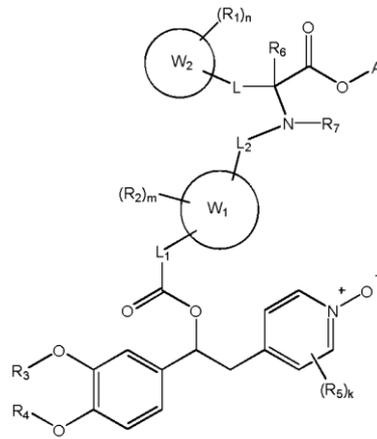
g = 1, 2 o 3;

el asterisco (*) representa el punto de unión al átomo de oxígeno de fórmula (I);

en el que dicho grupo (b) está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R_{10} que, en cada caso, se seleccionan independientemente de alquilo (C_1-C_4) y bencilo; derivado deuterado, y sales farmacéuticamente aceptables, o solvatos del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A está representado por un grupo de fórmula (i), (ii), (iii) o (iv) como se define en la reivindicación 1.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que x' es 1, representado por la fórmula (IA)

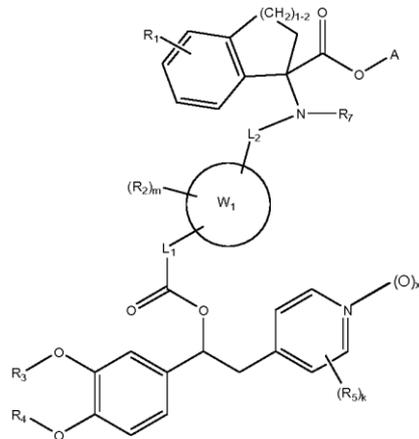


(IA)

en el que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , L , L_1 , W_1 , L_2 , W_2 , A , m , n y k son como se definen en las reivindicaciones 1 o 2, derivados deuterados y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

5

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que W_2 es un anillo de fenilo, L es un enlace, y uno de R_1 , en posición orto con respecto a L , y R_6 se puede conectar para formar un radical de anillo, representado por la fórmula general (IB)



(IB)

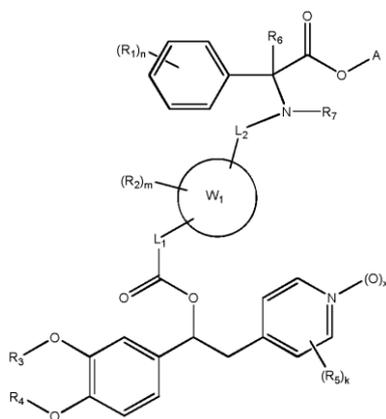
en el que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_7 , A , L_1 , W_1 , L_2 , m , k y x' son como se definen en la reivindicación 1 para compuestos de fórmula (I), derivado deuterado y sal y solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que L_1 es un enlace, W_1 es un grupo divalente seleccionado entre tiofen-2,5-diilo, tiofen-2,4-diilo, fenilen-1,4-diilo, fenilen-1,3-diilo y fenilen-1,2-diilo, L_2 es $-(CH_2)-$, R_7 es H y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , A , m y k son como se definen en la reivindicación 1 para los compuestos de fórmula (I), derivado deuterado y sal y solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

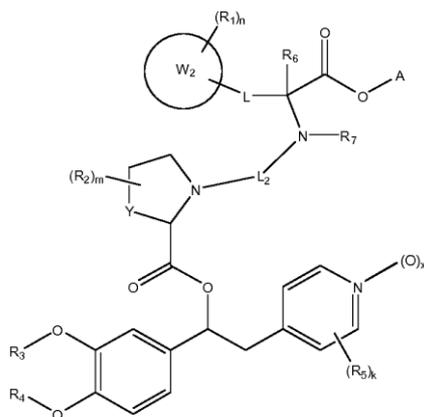
20

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que W_2 es un anillo de fenilo y L es un enlace representado por la fórmula general (IC):



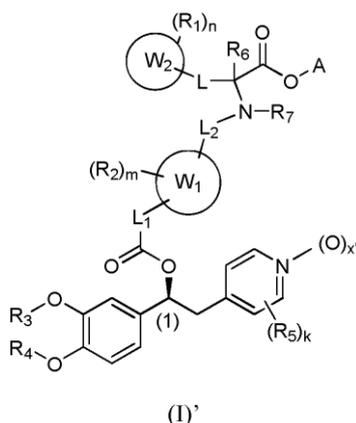
(IC)

- 5 en el que R_6 se selecciona de metilo, etilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, metoximetilo, trifluorometilo y difluorometilo y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_7 , A , L_1 , W_1 , L_2 , m , n , k y x' son como se definen en la reivindicación 1 para los compuestos de fórmula (I), sal y solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 10 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que L_1 es un enlace, W_1 es un grupo divalente seleccionado entre tiofen-2,5-diilo, tiofen-2,4-diilo, fenilen-1,4-diilo, fenilen-1,3-diilo y fenilen-1,2-diilo, L_2 es $-(CH_2)-$, R_7 es H o metilo, R_6 se selecciona de metilo, etilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, metoximetilo, trifluorometilo y difluorometilo y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , A , m , n , k y x' son como se definen en la reivindicación 1 para compuestos de fórmula (I), sal y solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 15 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que L_1 es un enlace, W_1 se selecciona de un grupo heterocicloalquileno monocíclico saturado divalente, representado por la fórmula general (ID)



(ID)

- 20 y en el que
- Y es S o CH_2 ;
- 25 L_2 es un grupo seleccionado de $-(CH_2)_q-$ en el que q es 1 o 2, $[1]-(CO)-[X]-(CH_2)_t-[2]$ y $[1]-(SO_2)-[X]-(CH_2)_t-[2]$, en el que [1] y [2] representan, respectivamente, el punto de unión del grupo L_2 al anillo de heterocicloalquileno monocíclico saturado (W_1) y al átomo de nitrógeno de la cadena, y en el que
- 30 [X] es un enlace o un grupo arileno sustituido o no sustituido seleccionado de fenilen-1,4-, -1,3- y -1,2-diilo; t es un número entero que varía de 1 a 4;
- y en el que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , A , W_2 , m , n , k y x' son como se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula (I), y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 35 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, representado por la fórmula (I)' en el que la configuración absoluta de carbono (1) es la que se muestra a continuación



en el que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , L_1 , W_1 , L_2 , W_2 , L , A , n , m , k y x' son como se definen en la reivindicación 1 para los compuestos de fórmula (I), y la sal y solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5

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

- Sal formiato de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-metil-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]4-[[[1-metil-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]benzoato
- [(3R)-quinuclidin-3-il]1-[[4-[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etoxi]carbonilfenil]metilamino]indano-1-carboxilato
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonildan-1-il]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-metil-2-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-fenil-1-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonil-propil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-metil-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-metil-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]4-[[[1-metil-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]benzoato
- Diastereoisómero individual de [(3R)-quinuclidin-3-il]1-[[4-[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etoxi]carbonilfenil]metilamino]indano-1-carboxilato
- Diastereoisómero individual de [(3R)-quinuclidin-3-il]1-[[4-[(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etoxi]carbonilfenil]metilamino]indano-1-carboxilato
- Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonildan-1-il]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonildan-1-il]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-metil-2-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-metil-2-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-metil-2-[(3R)-1-oxidoquinuclidin-1-il-3-il]oxi-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(2-dimetilaminoetiloxicarbonil)indan-1-il]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-[(1-metil-4-piperidil)oxicarbonil]indan-1-il]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(hidroximetilo)-2-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(hidroximetilo)-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]-metilamino]metil]tiofen-2-carboxilato
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(hidroximetilo)-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-il-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(metoximetil)-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxietil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato

- Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(2-dimetil aminoetiloxicarbonil)indan-1-il]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(2-dimetilamino etiloxicarbonil)indan-1-il]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- 5 Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-[(1-metil-4-piperidil) oxicarbonil]indan-1-il]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-[(1-metil-4-piperidil) oxicarbonil]indan-1-il]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- 10 Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil] 5-[[[1-fenil-1-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonilpropil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- Diastereoisómero de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-fenil-1-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxicarbonilpropil]amino]metil]tiofen-2- carboxilato
- Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido- piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(hidroximetil)-2-[(1-metil-4-piperidil)oxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- 15 Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(hidroximetil)-2-[(1-metil-4)-piperidil)oxi]-2-oxo-1-fenil-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(hidroximetil)-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi -etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- 20 Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenilo))etil]5-[[[1-(hidroxi metil)-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil] tiofen-2-carboxilato
- Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(hidroximetilo)-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]-metil-amino]metil]tiofen-2-carboxilato,
- Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(hidroximetil)-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]-metil-amino]metil]tiofen-2-carboxilato,
- 25 Diastereoisómero individual de [(1S)-2-(3,5-dicloro-1-oxido-piridin-1-io-4-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)etil]5-[[[1-(metoximetil)-2-oxo-1-fenil-2-[(3R)-quinuclidin-3-il]oxi-etil]amino]metil]tiofen-2-carboxilato
- y una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 30 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
12. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 que comprende adicionalmente otro ingrediente activo.
- 35 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso como un medicamento.
14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad del tracto respiratorio caracterizada por la obstrucción de las vías aéreas.
- 40 15. Un compuesto para uso como se define en la reivindicación 14, en el que la enfermedad del tracto respiratorio se selecciona de asma y EPOC.