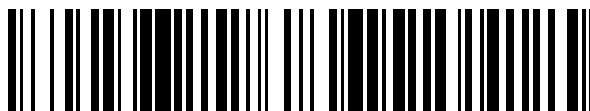


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 764 660**

51 Int. Cl.:

C07D 453/00 (2006.01)

C07D 453/02 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.12.2015** **PCT/US2015/065497**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.06.2016** **WO16100184**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2015** **E 15870786 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2019** **EP 3233087**

54 Título: **Compuestos de amida de quinuclidina sustituida geminal como agonistas de receptores alfa-7 nicotínicos de acetilcolina**

30 Prioridad:

16.12.2014 US 201462092702 P

28.05.2015 US 201562167706 P

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

04.06.2020

73 Titular/es:

AXOVANT SCIENCES GMBH (100.0%)

C/o Vischer AG, Aeschenvorstadt 4
4010 Basel, DE

72 Inventor/es:

ACHARYA, RAKSHA;
BURNETT, DUANE A.;
BURSAVICH, MATTHEW GREGORY;
COOK, ANDREW SIMON;
HARRISON, BRYCE ALDEN;
KOENIG, GERHARD y
MCRINER, ANDREW J.

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 764 660 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

Compuestos de amida de quinuclidina sustituida geminal como agonistas de receptores alfa-7 nicotínicos de acetilcolina

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La presente invención se refiere a novedosos compuestos de amida de quinuclidina sustituida geminal, y a composiciones farmacéuticas de los mismos, que son adecuados como agonistas o agonistas parciales de $\alpha 7$ -nAChR, y a métodos de preparación de estos compuestos y composiciones, y a estos compuestos y composiciones para su uso en el mantenimiento, tratamiento y/o mejora de la función cognitiva. En particular, un paciente en
10 necesidad del mismo, por ejemplo un paciente con una deficiencia cognitiva y/o un deseo de potenciar la función cognitiva, puede obtener un beneficio del mismo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

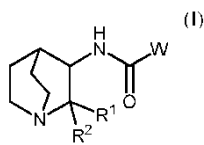
- La prevalencia de enfermedad cognitiva, por ejemplo, demencia en América el Norte, es aproximadamente 6 a 10 % de la población, representando la enfermedad de Alzheimer una porción sustancial de estos casos. Muchas formas de la enfermedad cognitiva representan un problema médico y social en constante crecimiento de nuestras
15 sociedades envejecidas en todo el mundo. Algunos creen que las principales características patológicas se pueden referir a ovillos neurofibrilares intraneuronales, formación de placas de amiloide beta y/o neurodegeneración de neuronas principalmente colinérgicas y, en etapas tardías, también serotonérgicas, noradrenérgicas, y otras neuronas, dando como resultado deficiencias de acetilcolina y otros neurotransmisores. Algunas teorías sugieren que el desarrollo gradual de una deficiencia de señalización de acetilcolina puede ser responsable de las
20 manifestaciones clínicas tempranas de la enfermedad cognitiva. Por consiguiente, algunos creen que estos compuestos que mejoran el funcionamiento colinérgico, tales como los inhibidores de la acetilcolinesterasa, pueden mejorar los déficits cognitivos en pacientes con enfermedad cognitiva. El inhibidor de la acetilcolinesterasa más ampliamente usado es el clorhidrato de donepezilo (Aricept®).

- Los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR) forman una gran familia de canales de iones que se activan por la acetilcolina mensajera que se produce en el cuerpo (Galzi y Cambioux, Neuropharmacol. 1995, 34, 563-582). Un nAChR funcional consiste en cinco subunidades que pueden ser diferentes (ciertas combinaciones de subunidades $\alpha 1$ -9 y $\beta 1$ -4, γ , δ , ϵ) o idénticas ($\alpha 7$ -9). Esto conduce a la formación de una diversidad de subtipos que se diferencian en la distribución en los músculos, el sistema nervioso y otros órganos (McGehee y Role, Annu. Rev. Physiol. 1995, 57, 521-546). La activación de nAChR conduce a la entrada de cationes en la célula y a la estimulación de células nerviosas o células musculares. La activación selectiva de subtipos individuales de nAChR restringe esta estimulación a los tipos de células que tienen un subtipo correspondiente y así es capaz de evitar efectos secundarios no deseados tales como, por ejemplo, estimulación de nAChR en los músculos. Los experimentos clínicos con nicotina y los experimentos en diversos modelos animales indican que los receptores nicotínicos centrales de acetilcolina participan en los procesos de aprendizaje y memoria (por ejemplo, Rezvani y Levin, Biol. Psychiatry 2001, 49, 258-267). Los receptores nicotínicos de acetilcolina del subtipo alfa7 (nAChR $\alpha 7$) tienen una concentración particularmente alta en regiones del cerebro que son importantes para el aprendizaje y la memoria, tales como el hipocampo y la corteza cerebral (Séguéla et al., J. Neurosci. 1993, 13, 596-604). El nAChR $\alpha 7$ tiene una permeabilidad particularmente alta para iones de calcio, modula la neurotransmisión, influye en el crecimiento de axones y, de esta forma, modula la plasticidad neuronal (Broide y Leslie, mol. Neurobiol. 1999, 20, 1-16).

- El documento de patente WO 2003/055878 describe una variedad de agonistas de nAChR alfa7 que se dice que son útiles para mejorar la cognición. El documento de patente WO 2003/055878 sugiere que ciertos agonistas de los nAChR alfa7 son útiles para mejorar la percepción, concentración, aprendizaje o memoria, especialmente después de deterioros cognitivos como los que ocurren, por ejemplo, en situaciones/enfermedades/síndromes tales como deterioro cognitivo leve, deterioros del aprendizaje y de la memoria asociados a la edad, pérdida de memoria asociada a la edad, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia y ciertos otros trastornos cognitivos. Mazurov et al. desarrollaron una serie de quinuclidinas 2-(arilmetil)-3-sustituidas como agonistas de receptores nicotínicos de acetilcolina $\alpha 7$ (nAChR) neuronales basados en un supuesto modelo de farmacóforo. Marrero et al. midieron los efectos de un novedoso agonista selectivo de nAChR alfa7 (5-metil-N-[2-(piridin-3-ilmetil)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]tiofeno-2-carboxamida) sobre la masa corporal, glucosa y el metabolismo de los lípidos, y procitocinas inflamatorias. El documento de patente EP 0 327 335 B1 se refiere a mejorar la memoria de animales vivos con ciertos arilamidoazabicycloalcanos. También se contempla el tratamiento de deficiencias y trastornos de la memoria usando ciertos arilamidoazabicycloalcanos. El documento de patente WO 2004/039366 A1 proporciona un uso o método de tratamiento de glaucoma, retinopatía diabética o degeneración macular senil por la administración de agonistas de nAChR alfa7 a un mamífero en necesidad de los mismos.

BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

Un aspecto de la invención proporciona un compuesto de amida de quinuclidina sustituida geminal representado por la fórmula (I):

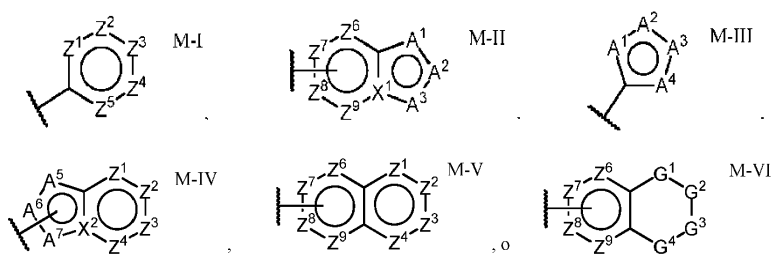


en donde:

el resto C(R¹)(R²) forma un carbociclo (de 3-4 miembros), en donde R¹ y R² tomados conjuntamente representan un di-radical alquilo C₂-C₃; en donde el di-radical alquilo C₂-C₃ se puede sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: -D, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, CH₃, CH₂CH₃, =O, -OR³, o -OCF₃;

R³ representa independientemente -H; un radical alquilo C₁-C₄ ramificado o sin ramificar; radical cicloalquilo C₃-C₄; en donde el radical alquilo C₁-C₄ y el radical cicloalquilo C₃-C₄ se pueden sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: -D, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, =O, -OH, -O-alquilo C₁-C₄ o -OCF₃; y

W representa un resto representado por el sistema de anillos M-I, M-II, M-III, M-IV, M-V o M-VI:



en donde:

Z¹, Z², Z³, Z⁴ y Z⁵

representan independientemente N o CR⁴; con la condición de que no más de dos de Z¹, Z², Z³, Z⁴ y Z⁵ sean N;

R⁴

representa independientemente -H; -D; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -NO₂; -OR⁵; -N(R⁵)(R⁶); -SO₂(CH₂)_mR⁵; -(CO)(CH₂)_mR⁵; -(CO)N(R⁵)(R⁶); -OCF₃; un radical alquilo C₁-C₆; un radical haloalquilo C₁-C₆; un radical cicloalquilo C₃-C₆; un radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros); un radical arilo; o un radical heteroarilo; o cuando miembros adyacentes de Z¹, Z², Z³, Z⁴ y Z⁵ son (CR⁴)(CR⁴), (CR⁴)(CR⁴) puede formar un ciclo tal que los adyacentes sustituyentes R⁴ tomados conjuntamente representen un di-radical de heteroalquilo (de 3-6 miembros) con al menos un átomo del anillo del di-radical de heteroalquilo (de 3-6 miembros) seleccionado del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, con la condición de que cuando el al menos un átomo del anillo sea nitrógeno, el nitrógeno se sustituye con -H, un radical alquilo C₁-C₄ ramificado o sin ramificar, un radical cicloalquilo C₃-C₄, -(CO)-alquilo C₁-C₄ ramificado o sin ramificar, o -(SO₂)-alquilo C₁-C₄ ramificado o sin ramificar, en donde el radical alquilo C₁-C₄ y el radical cicloalquilo C₃-C₄ se pueden sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: -D, halógeno, =O, -OH, -O-alquilo C₁-C₄ o -OCF₃, y con la condición adicional de que cuando el al menos un átomo del anillo sea azufre, el azufre se pueda sustituir con 0 o 2 =O; en donde el radical alquilo C₁-C₆, el radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros), el radical arilo, el radical heteroarilo, y la porción de alquilo del di-radical de heteroalquilo (de 3-6 miembros), se pueden sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: -D, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -OR⁵, -(CH₂)_mOR⁵, -N(R⁵)(R⁶), -(CH₂)_mN(R⁵)(R⁶), -SO₂(CH₂)_mR⁵, -(CO)(CH₂)_mR⁵, -(CO)N(R⁵)(R⁶), -OCF₃, un radical alquilo C₁-C₆ ramificado o sin ramificar, un radical cicloalquilo C₃-C₆, un radical hidroxialquilo C₁-C₆, o un radical haloalquilo C₁-C₆;

R⁵ y R⁶

representan independientemente -H; un radical alquilo C₁-C₆ ramificado o sin ramificar; un radical cicloalquilo C₃-C₆; o el resto N(R⁵)(R⁶) forma un ciclo, en donde R⁵ y R⁶ tomados conjuntamente representan un di-radical alquilo C₂-C₆ o un di-radical de heteroalquilo (de 3-6 miembros);

Z⁶, Z⁷, Z⁸ y Z⁹

representan independientemente N o CR⁷; con la condición de que no más de dos de Z⁶, Z⁷, Z⁸ y Z⁹ sean N;

R⁷

representa independientemente -H; -D; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -NO₂; -OR⁸; -N(R⁸)(R⁹); -SO₂(CH₂)_mR⁸; -(CO)(CH₂)_mR⁸; -(CO)N(R⁸)(R⁹); -OCF₃; un radical alquilo C₁-C₆; un radical haloalquilo C₁-C₆; un radical cicloalquilo C₃-C₆; un radical heterocicloalquilo (de 3-6

5		miembros); un radical arilo; un radical heteroarilo; o el enlace que une directamente el resto W con el resto carbonilo; en donde el radical alquilo C ₁ -C ₆ , el radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros), el radical arilo y el radical heteroarilo se pueden sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: -D, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO ₂ , -OR ⁸ , -(CH ₂) _m OR ⁸ , -N(R ⁸)(R ⁹), -(CH ₂) _m N(R ⁸)(R ⁹), -SO ₂ (CH ₂) _m R ⁸ , -(CO)(CH ₂) _m R ⁸ , -(CO)N(R ⁸)(R ⁹), -OCF ₃ , un radical alquilo C ₁ -C ₆ ramificado o sin ramificar, un radical cicloalquilo C ₃ -C ₆ , un radical hidroxialquilo C ₁ -C ₆ , o un radical haloalquilo C ₁ -C ₆ ;
10	R ⁸ y R ⁹	representan independientemente -H; un radical alquilo C ₁ -C ₆ ramificado o sin ramificar; un radical cicloalquilo C ₃ -C ₆ ; o el resto N(R ⁸)(R ⁹) forma un ciclo, en donde R ⁸ y R ⁹ tomados conjuntamente representan un di-radical alquilo C ₂ -C ₆ o un di-radical de heteroalquilo (de 3-6 miembros);
	X ¹	representa independientemente N o C;
15	A ¹ , A ² , A ³ y A ⁴	representan independientemente N; NR ¹⁰ ; N(CH ₂) _m R ¹⁰ ; O; S; o CR ¹¹ ; con la condición de que solo uno de A ¹ , A ² , A ³ y A ⁴ sea NR ¹⁰ , O o S; con la condición adicional de que cuando X ¹ sea N, entonces A ¹ , A ² y A ³ representan independientemente N o CR ¹¹ ;
20	R ¹⁰	representa independientemente -H; -D; -SO ₂ (CH ₂) _m R ¹² ; -(CO)(CH ₂) _m R ¹² ; -(CO)N(R ¹²)(R ¹³); un radical alquilo C ₁ -C ₆ ; un radical haloalquilo C ₁ -C ₆ ; un radical cicloalquilo C ₃ -C ₆ ; un radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros); un radical arilo; o un radical heteroarilo; en donde el radical alquilo C ₁ -C ₆ , el radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros), el radical arilo y el radical heteroarilo se pueden sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: -D, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO ₂ , -OR ¹² , -(CH ₂) _m OR ¹² , -N(R ¹²)(R ¹³), -(CH ₂) _m N(R ¹²)(R ¹³), -SO ₂ (CH ₂) _m R ¹² , -(CO)(CH ₂) _m R ¹³ , -(CO)N(R ¹²)(R ¹³), -OCF ₃ , un radical alquilo C ₁ -C ₆ ramificado o sin ramificar, un radical cicloalquilo C ₃ -C ₆ , un radical hidroxialquilo C ₁ -C ₆ , o un radical haloalquilo C ₁ -C ₆ ;
25	R ¹¹	representa independientemente -H; -D; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -NO ₂ ; -OR ¹² ; -N(R ¹²)(R ¹³); -SO ₂ (CH ₂) _m R ¹² ; -(CO)(CH ₂) _m R ¹² ; -(CO)N(R ¹²)(R ¹³); -OCF ₃ ; un radical alquilo C ₁ -C ₆ ; un radical haloalquilo C ₁ -C ₆ ; un radical cicloalquilo C ₃ -C ₆ ; un radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros); un radical arilo; o un radical heteroarilo; en donde el radical alquilo C ₁ -C ₆ , el radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros), el radical arilo y el radical heteroarilo se pueden sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: -D; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -NO ₂ ; -OR ¹² ; -(CH ₂) _m OR ¹² ; -N(R ¹²)(R ¹³); -(CH ₂) _m N(R ¹²)(R ¹³); -SO ₂ (CH ₂) _m R ¹² ; -(CO)(CH ₂) _m R ¹² ; -(CO)N(R ¹²)(R ¹³); -OCF ₃ ; un radical alquilo C ₁ -C ₆ ramificado o sin ramificar, un radical cicloalquilo C ₃ -C ₆ , o un radical haloalquilo C ₁ -C ₆ ;
30		
35	R ¹² y R ¹³	representan independientemente -H; un radical alquilo C ₁ -C ₆ ramificado o sin ramificar; un radical cicloalquilo C ₃ -C ₆ ; o el resto N(R ¹²)(R ¹³) forma un ciclo, en donde R ¹² y R ¹³ tomados conjuntamente representan un di-radical alquilo C ₂ -C ₆ o un di-radical de heteroalquilo (de 3-6 miembros);
	X ²	representa independientemente N o C;
40	A ⁵ , A ⁶ y A ⁷	representan independientemente N; NR ¹⁴ ; N(CH ₂) _m R ¹⁴ ; O; S; o CR ¹⁵ ; con la condición de que solo uno de A ⁵ , A ⁶ y A ⁷ sea NR ¹⁴ , O o S; con la condición adicional de que cuando X ² sea N, entonces A ⁵ , A ⁶ y A ⁷ representan independientemente N o CR ¹⁵ ;
45	R ¹⁴	representa independientemente -H; -D; -(CH ₂) _m N(R ¹⁶)(R ¹⁷); -SO ₂ (CH ₂) _m R ¹⁶ ; -(CO)(CH ₂) _m R ¹⁶ ; -(CO)N(R ¹⁶)(R ¹⁷); un radical alquilo C ₁ -C ₆ ; un radical haloalquilo C ₁ -C ₆ ; un radical cicloalquilo C ₃ -C ₆ ; un radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros); un radical arilo; un radical heteroarilo; o el enlace que une directamente el resto W con el resto carbonilo; en donde el radical alquilo C ₁ -C ₆ , el radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros), el radical arilo y el radical heteroarilo se pueden sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: -D, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO ₂ , -OR ¹⁶ , -(CH ₂) _m OR ¹⁶ , -N(R ¹⁶)(R ¹⁷), -(CH ₂) _m N(R ¹⁶)(R ¹⁷), -SO ₂ (CH ₂) _m R ¹⁶ , -(CO)(CH ₂) _m R ¹⁶ , -(CO)N(R ¹⁶)(R ¹⁷), -OCF ₃ , un radical alquilo C ₁ -C ₆ ramificado o sin ramificar, un radical cicloalquilo C ₃ -C ₆ , o un haloalquilo C ₁ -C ₆ ;
50		
55	R ¹⁵	representa independientemente -H; -D; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -NO ₂ ; -OR ¹⁶ ; -N(R ¹⁶)(R ¹⁷); -SO ₂ (CH ₂) _m R ¹⁶ ; -(CO)(CH ₂) _m R ¹⁶ ; -(CO)N(R ¹⁶)(R ¹⁷); -OCF ₃ ; un radical alquilo C ₁ -C ₆ ; un radical haloalquilo C ₁ -C ₆ ; un radical cicloalquilo C ₃ -C ₆ ; un radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros); un radical arilo; un radical heteroarilo; o el enlace que une directamente el resto W con el resto carbonilo; en donde el radical alquilo C ₁ -C ₆ , el radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros), el radical arilo y el radical heteroarilo se pueden sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: -D; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -

NO_2 ; $-\text{OR}^{16}$; $-(\text{CH}_2)_m\text{OR}^{16}$; $-\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$; $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$; $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_m\text{R}^{16}$; $-(\text{CO})(\text{CH}_2)_m\text{R}^{16}$; $-(\text{CO})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$; $-\text{OCF}_3$; un radical alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ramificado o sin ramificar, un radical cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, o un radical haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R^{16} y R^{17}

representan independientemente $-\text{H}$; un radical alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ramificado o sin ramificar; un radical cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$; o el resto $\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ forma un ciclo, en donde R^{16} y R^{17} tomados conjuntamente representan un di-radical alquilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ o un di-radical de heteroalquilo (de 3-6 miembros);

G^1 , G^2 , G^3 y G^4

representan independientemente $\text{C}(\text{R}^{18})(\text{R}^{18})$; $\text{N}(\text{R}^{19})$; $-\text{N}(\text{CH}_2)_m\text{R}^{18}$; O ; S ; SO_2 ; o $(\text{C}=\text{O})$; con la condición de que no más de dos de G^1 , G^2 , G^3 y G^4 representen $\text{N}(\text{R}^{19})$; $-\text{N}(\text{CH}_2)_m\text{R}^{18}$; O ; S ; SO_2 ; o $(\text{C}=\text{O})$;

R^{18}

representa independientemente $-\text{H}$; $-\text{D}$; $-\text{F}$; $-\text{Cl}$; $-\text{Br}$; $-\text{I}$; $-\text{CN}$; $-\text{NO}_2$; $-\text{OR}^{19}$; $-\text{N}(\text{R}^{19})(\text{R}^{20})$; $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_m\text{R}^{19}$; $-(\text{CO})(\text{CH}_2)_m\text{R}^{19}$; $-(\text{CO})\text{N}(\text{R}^{19})(\text{R}^{20})$; $-\text{OCF}_3$; un radical alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; un radical haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; un radical cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$; un radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros); un radical arilo; o un radical heteroarilo; en donde el radical alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, el radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros), el radical arilo y el radical heteroarilo se pueden sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: $-\text{D}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{19}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{OR}^{19}$, $-\text{N}(\text{R}^{19})(\text{R}^{20})$, $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^{19})(\text{R}^{20})$, $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_m\text{R}^{19}$, $-(\text{CO})(\text{CH}_2)_m\text{R}^{19}$, $-(\text{CO})\text{N}(\text{R}^{19})(\text{R}^{20})$, $-\text{OCF}_3$, un radical alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ramificado o sin ramificar, un radical cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, o un radical haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; y

R^{19} y R^{20}

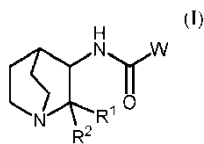
representan independientemente $-\text{H}$; un radical alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ramificado o sin ramificar; un radical cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$; o el resto $\text{N}(\text{R}^{19})(\text{R}^{20})$ forma un ciclo, en donde R^{19} y R^{20} tomados conjuntamente representan un di-radical alquilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ o un di-radical de heteroalquilo (de 3-6 miembros); o el resto $\text{C}(\text{R}^{19})(\text{R}^{20})$ forma un ciclo, en donde R^{19} y R^{20} tomados conjuntamente representan un di-radical alquilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ o un di-radical de heteroalquilo (de 3-6 miembros);

M

representa independientemente un número entero desde 1 hasta 6;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un aspecto de la invención proporciona un compuesto de amida de quinuclidina sustituida geminal representado por la fórmula (I):

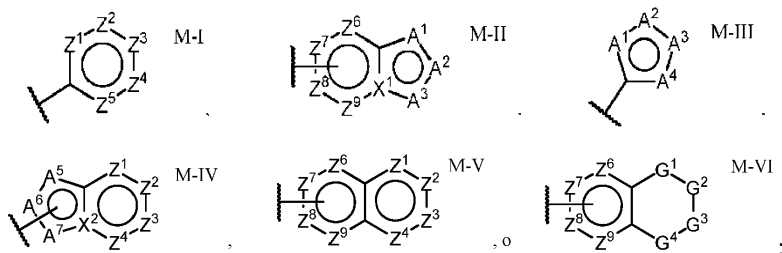


en donde:

el resto $\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)$ forma un carbociclo (de 3-4 miembros), en donde R^1 y R^2 tomados conjuntamente representan un di-radical alquilo $\text{C}_2\text{-C}_3$; en donde el di-radical alquilo $\text{C}_2\text{-C}_3$ se puede sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: $-\text{D}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{CN}$, CH_3 , CH_2CH_3 , $=\text{O}$, $-\text{OR}^3$ o $-\text{OCF}_3$;

R^3 representa independientemente $-\text{H}$; un radical alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ ramificado o sin ramificar; radical cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_4$; en donde el radical alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ y el radical cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_4$ se pueden sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: $-\text{D}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{CN}$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{O}$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o $-\text{OCF}_3$;

W representa un resto representado por el sistema de anillos M-I, M-II, M-III, M-IV, M-V o M-VI:



Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 y Z^5

representan independientemente N o CR^4 ; con la condición de que no más de dos de Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 y Z^5 sean N ;

5	R ⁴	representa independientemente -H; -D; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -NO ₂ ; -OR ⁵ ; -N(R ⁵)(R ⁶); -SO ₂ (CH ₂) _m R ⁵ ; -(CO)(CH ₂) _m R ⁵ ; -(CO)N(R ⁵)(R ⁶); -OCF ₃ ; un radical alquilo C ₁ -C ₆ ; un radical haloalquilo C ₁ -C ₆ ; un radical cicloalquilo C ₃ -C ₆ ; un radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros); un radical arilo; o un radical heteroarilo; en donde el radical alquilo C ₁ -C ₆ , el radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros), el radical arilo y el radical heteroarilo se pueden sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: -D, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO ₂ , -OR ⁵ , -(CH ₂) _m OR ⁵ , -N(R ⁵)(R ⁶), -(CH ₂) _m N(R ⁵)(R ⁶), -SO ₂ (CH ₂) _m R ⁵ , -(CO)(CH ₂) _m R ⁵ , -(CO)N(R ⁵)(R ⁶), -OCF ₃ , un radical alquilo C ₁ -C ₆ ramificado o sin ramificar, un radical cicloalquilo C ₃ -C ₆ , un radical hidroxialquilo C ₁ -C ₆ , o un radical haloalquilo C ₁ -C ₆ ;
10	R ⁵ y R ⁶	representan independientemente -H; un radical alquilo C ₁ -C ₆ ramificado o sin ramificar; un radical cicloalquilo C ₃ -C ₆ ; o el resto N(R ⁵)(R ⁶) forma un ciclo, en donde R ⁵ y R ⁶ tomados conjuntamente representan un di-radical alquilo C ₂ -C ₆ o un di-radical de heteroalquilo (de 3-6 miembros);
15	Z ⁶ , Z ⁷ , Z ⁸ y Z ⁹	representan independientemente N o CR ⁷ ; con la condición de que no más de dos de Z ⁶ , Z ⁷ , Z ⁸ y Z ⁹ sean N;
20	R ⁷	representa independientemente -H; -D; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -NO ₂ ; -OR ⁸ ; -N(R ⁸)(R ⁹); -SO ₂ (CH ₂) _m R ⁸ ; -(CO)(CH ₂) _m R ⁸ ; -(CO)N(R ⁸)(R ⁹); -OCF ₃ ; un radical alquilo C ₁ -C ₆ ; un radical haloalquilo C ₁ -C ₆ ; un radical cicloalquilo C ₃ -C ₆ ; un radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros); un radical arilo; un radical heteroarilo; o el enlace que une directamente el resto W con el resto carbonilo; en donde el radical alquilo C ₁ -C ₆ , el radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros), el radical arilo y el radical heteroarilo se pueden sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: -D, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO ₂ , -OR ⁸ , -(CH ₂) _m OR ⁸ , -N(R ⁸)(R ⁹), -(CH ₂) _m N(R ⁸)(R ⁹), -SO ₂ (CH ₂) _m R ⁸ , -(CO)(CH ₂) _m R ⁸ , -(CO)N(R ⁸)(R ⁹), -OCF ₃ , un radical alquilo C ₁ -C ₆ ramificado o sin ramificar, un radical cicloalquilo C ₃ -C ₆ , un radical hidroxialquilo C ₁ -C ₆ , o un radical haloalquilo C ₁ -C ₆ ;
25	R ⁸ y R ⁹	representan independientemente -H; un radical alquilo C ₁ -C ₆ ramificado o sin ramificar; un radical cicloalquilo C ₃ -C ₆ ; o el resto N(R ⁸)(R ⁹) forma un ciclo, en donde R ⁸ y R ⁹ tomados conjuntamente representan un di-radical alquilo C ₂ -C ₆ o un di-radical de heteroalquilo (de 3-6 miembros);
30	X ¹	representa independientemente N o C;
35	A ¹ , A ² , A ³ y A ⁴	representan independientemente N; NR ¹⁰ ; N(CH ₂) _m R ¹⁰ ; O; S; o CR ¹¹ ; con la condición de que solo uno de A ¹ , A ² , A ³ y A ⁴ sea NR ¹⁰ , O o S; con la condición adicional de que cuando X ¹ sea N, entonces A ¹ , A ² y A ³ representen independientemente N o CR ¹¹ ;
40	R ¹⁰	representa independientemente -H; -D; -SO ₂ (CH ₂) _m R ¹² ; -(CO)(CH ₂) _m R ¹² ; -(CO)N(R ¹²)(R ¹³); un radical alquilo C ₁ -C ₆ ; un radical haloalquilo C ₁ -C ₆ ; un radical cicloalquilo C ₃ -C ₆ ; un radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros); un radical arilo; o un radical heteroarilo; en donde el radical alquilo C ₁ -C ₆ , el radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros), el radical arilo y el radical heteroarilo se pueden sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: -D, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO ₂ , -OR ¹² , -(CH ₂) _m OR ¹² , -N(R ¹²)(R ¹³), -(CH ₂) _m N(R ¹²)(R ¹³), -SO ₂ (CH ₂) _m R ¹² , -(CO)(CH ₂) _m R ¹² , -(CO)N(R ¹²)(R ¹³), -OCF ₃ , un radical alquilo C ₁ -C ₆ ramificado o sin ramificar, un radical cicloalquilo C ₃ -C ₆ , un radical hidroxialquilo C ₁ -C ₆ , o un radical haloalquilo C ₁ -C ₆ ;
45	R ¹¹	representa independientemente -H; -D; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -NO ₂ ; -OR ¹² ; -N(R ¹²)(R ¹³); -SO ₂ (CH ₂) _m R ¹² ; -(CO)(CH ₂) _m R ¹² ; -(CO)N(R ¹²)(R ¹³); -OCF ₃ ; un radical alquilo C ₁ -C ₆ ; un radical haloalquilo C ₁ -C ₆ ; un radical cicloalquilo C ₃ -C ₆ ; un radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros); un radical arilo; o un radical heteroarilo; en donde el radical alquilo C ₁ -C ₆ , el radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros), el radical arilo y el radical heteroarilo se pueden sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: -D; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -NO ₂ ; -OR ¹² ; -(CH ₂) _m OR ¹² ; -N(R ¹²)(R ¹³); -(CH ₂) _m N(R ¹²)(R ¹³); -SO ₂ (CH ₂) _m R ¹² ; -(CO)(CH ₂) _m R ¹² ; -(CO)N(R ¹²)(R ¹³); -OCF ₃ ; un radical alquilo C ₁ -C ₆ ramificado o sin ramificar, un radical cicloalquilo C ₃ -C ₆ , o un radical haloalquilo C ₁ -C ₆ ;
50	R ¹² y R ¹³	representan independientemente -H; un radical alquilo C ₁ -C ₆ ramificado o sin ramificar; un radical cicloalquilo C ₃ -C ₆ ; o el resto N(R ¹²)(R ¹³) forma un ciclo, en donde R ¹² y R ¹³ tomados conjuntamente representan un di-radical alquilo C ₂ -C ₆ o un di-radical de heteroalquilo (de 3-6 miembros);
55	X ²	representa independientemente N o C;

A^5 , A^6 y A^7 representan independientemente N; NR^{14} ; $N(CH_2)_mR^{14}$; O; S; o CR^{15} ; con la condición de que solo uno de A^5 , A^6 y A^7 sea NR^{14} , O o S; con la condición adicional de que cuando X^2 sea N, entonces A^5 , A^6 y A^7 representen independientemente N o CR^{15} ;

R^{14} representa independientemente -H; -D; $-(CH_2)_mN(R^{16})(R^{17})$; $-SO_2(CH_2)_mR^{16}$; $-(CO)(CH_2)_mR^{16}$; $-(CO)N(R^{16})(R^{17})$; un radical alquilo C_1-C_6 ; un radical haloalquilo C_1-C_6 ; un radical cicloalquilo C_3-C_6 ; un radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros); un radical arilo; un radical heteroarilo; o el enlace que une directamente el resto W con el resto carbonilo; en donde el radical alquilo C_1-C_6 , el radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros), el radical arilo y el radical heteroarilo se pueden sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: -D, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -OR¹⁶, $-(CH_2)_mOR^{16}$, $-N(R^{16})(R^{17})$, $-(CH_2)_mN(R^{16})(R^{17})$, $-SO_2(CH_2)_mR^{16}$, $-(CO)(CH_2)_mR^{16}$, $-(CO)N(R^{16})(R^{17})$, -OCF₃, un radical alquilo C_1-C_6 ramificado o sin ramificar, un radical cicloalquilo C_3-C_6 , o un haloalquilo C_1-C_6 ;

R^{15} representa independientemente -H; -D; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -NO₂; -OR¹⁶; $-N(R^{16})(R^{17})$; $-SO_2(CH_2)_mR^{16}$; $-(CO)(CH_2)_mR^{16}$; $-(CO)N(R^{16})(R^{17})$; -OCF₃; un radical alquilo C_1-C_6 ; un radical haloalquilo C_1-C_6 ; un radical cicloalquilo C_3-C_6 ; un radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros); un radical arilo; un radical heteroarilo; o el enlace que une directamente el resto W con el resto carbonilo; en donde el radical alquilo C_1-C_6 , el radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros), el radical arilo y el radical heteroarilo se pueden sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: -D; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -NO₂; -OR¹⁶; $-(CH_2)_mOR^{16}$; $-N(R^{16})(R^{17})$; $-(CH_2)_mN(R^{16})(R^{17})$; $-SO_2(CH_2)_mR^{16}$; $-(CO)(CH_2)_mR^{16}$; $-(CO)N(R^{16})(R^{17})$; -OCF₃; un radical alquilo C_1-C_6 ramificado o sin ramificar, un radical cicloalquilo C_3-C_6 , o un radical haloalquilo C_1-C_6 ;

R^{16} y R^{17} representan independientemente -H; un radical alquilo C_1-C_6 ramificado o sin ramificar; un radical cicloalquilo C_3-C_6 ; o el resto $N(R^{16})(R^{17})$ forma un ciclo, en donde R^{16} y R^{17} tomados conjuntamente representan un di-radical alquilo C_2-C_6 o un di-radical de heteroalquilo (de 3-6 miembros);

G^1 , G^2 , G^3 y G^4 representan independientemente $C(R^{18})(R^{18})$; $N(R^{19})$; $-N(CH_2)_mR^{18}$; O; S; SO₂; o (C=O); con la condición de que no más de dos de G^1 , G^2 , G^3 y G^4 representen $N(R^{19})$; $-N(CH_2)_mR^{18}$; O; S; SO₂; o (C=O);

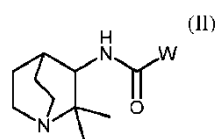
R^{18} representa independientemente -H; -D; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -NO₂; -OR¹⁹; $-N(R^{19})(R^{20})$; $-SO_2(CH_2)_mR^{19}$; $-(CO)(CH_2)_mR^{19}$; $-(CO)N(R^{19})(R^{20})$; -OCF₃; un radical alquilo C_1-C_6 ; un radical haloalquilo C_1-C_6 ; un radical cicloalquilo C_3-C_6 ; un radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros); un radical arilo; o un radical heteroarilo; en donde el radical alquilo C_1-C_6 , el radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros), el radical arilo y el radical heteroarilo se pueden sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: -D, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -OR¹⁹, $-(CH_2)_mOR^{19}$, $-N(R^{19})(R^{20})$, $-(CH_2)_mN(R^{19})(R^{20})$, $-SO_2(CH_2)_mR^{19}$, $-(CO)(CH_2)_mR^{19}$, $-(CO)N(R^{19})(R^{20})$, -OCF₃, un radical alquilo C_1-C_6 ramificado o sin ramificar, un radical cicloalquilo C_3-C_6 , o un radical haloalquilo C_1-C_6 ; y

R^{19} y R^{20} representan independientemente -H; un radical alquilo C_1-C_6 ramificado o sin ramificar; un radical cicloalquilo C_3-C_6 ; o el resto $N(R^{19})(R^{20})$ forma un ciclo, en donde R^{19} y R^{20} tomados conjuntamente representan un di-radical alquilo C_2-C_6 o un di-radical de heteroalquilo (de 3-6 miembros); o el resto $C(R^{19})(R^{20})$ forma un ciclo, en donde R^{19} y R^{20} tomados conjuntamente representan un di-radical alquilo C_2-C_6 o un di-radical de heteroalquilo (de 3-6 miembros);

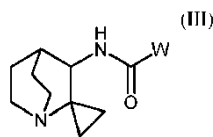
M representa independientemente un número entero desde 1 hasta 6;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se desvela un compuesto de amida representado por la fórmula (I), en donde R^1 y R^2 representan independientemente un radical alquilo C_1 sin ramificar y dicho compuesto se representa por la fórmula (II):



Un aspecto de la invención se refiere a un compuesto de amida representado por la fórmula (I), en donde R^1 y R^2 tomados conjuntamente representan un di-radical de alquilo C_2 y dicho compuesto se representa por la fórmula (III):



Se desvela un estereoisómero individual del compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Se desvela un enantiómero individual o un diaestereómero individual del compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Un aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto de amida representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, excipiente o diluyente. Se desvela una composición farmacéutica que comprende el compuesto de amida representado por la fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y al menos un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

15 Se desvela un método que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una dosis eficaz de un compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende una dosis eficaz del compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

20 Se desvela un método de tratamiento de un paciente en necesidad del mismo, que comprende: administrar al paciente una dosis eficaz de un compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende una dosis eficaz del compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

25 Se desvela un método de mantenimiento, tratamiento, curación y/o mejora de al menos una función cognitiva en un paciente en necesidad del mismo, que comprende: administrar al paciente una dosis eficaz de un compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende una dosis eficaz del compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

30 Se desvela un método de mantenimiento, tratamiento, curación y/o mejora de al menos una función cognitiva en un paciente en necesidad del mismo, que comprende: administrar al paciente una dosis eficaz de un compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende una dosis eficaz del compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

35 Se desvela un método de tratamiento de un paciente diagnosticado con un deterioro cognitivo, que comprende: administrar una dosis eficaz de un compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o administrar al paciente una dosis eficaz de una composición farmacéutica que comprende el compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

40 Se desvela un método de tratamiento de un paciente en necesidad del mismo, que comprende: administrar al paciente, por ejemplo, un paciente diagnosticado con un deterioro cognitivo, deterioro cognitivo limitado, deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer y/o esquizofrenia, un compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende una dosis eficaz del compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable; de forma que el paciente pueda obtener un beneficio del mismo.

50 Se desvela un método de tratamiento de uno o más síntomas asociados a un deterioro cognitivo, que comprende administrar a un paciente una dosis eficaz de un compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende una dosis eficaz del compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable; en donde el paciente padece, o ha sido diagnosticado con un deterioro cognitivo.

Se desvela un método de mejora de la cognición de un paciente en necesidad del mismo, que comprende: administrar al paciente un compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende una dosis eficaz del compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Se desvela un método de mejora de la cognición en un paciente que padece un deterioro cognitivo, tal como un deterioro cognitivo asociados a o esquizofrenia o enfermedad de Alzheimer, por ejemplo enfermedad de Alzheimer leve, enfermedad de Alzheimer moderada, enfermedad de Alzheimer grave, o enfermedad de Alzheimer de leve a moderada, que comprende administrar una dosis eficaz de un compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende una dosis eficaz del compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Se desvela un método de tratamiento de un paciente que padece, diagnosticado con, o que padece uno o más síntomas asociados a, un deterioro cognitivo, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, demencia de un tipo de Alzheimer, MCI, LCI, o esquizofrenia, que comprende: administrar al paciente una dosis eficaz de un compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende una dosis eficaz del compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, el método de tratamiento de un paciente que padece, diagnosticado con, o que padece uno o más síntomas asociados a, un deterioro cognitivo, puede proporcionar a dicho paciente al menos uno de los siguientes: (i) trata, minimiza la progresión de, previene el deterioro de, o reduce la tasa de deterioro de, uno o más síntomas asociados al deterioro cognitivo; (ii) trata el deterioro cognitivo; (iii) mejora la cognición en dicho paciente con deterioro cognitivo; (iv) mejora uno o más síntomas del comportamiento asociados al deterioro cognitivo; (v) proporciona un efecto pro-cognitivo; (vi) proporciona un efecto pro-cognitivo en al menos uno de los siguientes: motora visual, aprendizaje, memoria demorada, o función ejecutiva, o (vii) proporciona un efecto positivo sobre la función clínica en dicho paciente con deterioro cognitivo.

Se desvela un método de tratamiento de un paciente previamente tratado, o que actualmente está tratándose, con un AChEI, que está padeciendo, o ha sido diagnosticado con, un deterioro cognitivo, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, demencia de un tipo de Alzheimer, MCI, LCI, o esquizofrenia, que comprende: administrar al paciente una dosis eficaz de un compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende una dosis eficaz del compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables; en donde el método mejora uno o más síntomas asociados al deterioro cognitivo en el paciente previamente, o actualmente, tratado con AChEI.

Se desvela un método de tratamiento de un paciente que padece, o diagnosticado con un deterioro cognitivo, que comprende: administrar al paciente una dosis eficaz de un compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende una dosis eficaz del compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable; en donde el método proporciona un efecto positivo sobre la cognición o un efecto positivo sobre la función clínica en dicho paciente con deterioro cognitivo, y en donde dicho paciente ha sido previamente tratado o está actualmente siendo tratado con un AChEI.

Se desvela un método de mejora de la cognición en un paciente diagnosticado con una probable enfermedad cognitiva, que comprende: administrar al paciente una dosis eficaz de un compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o administrar al paciente una dosis eficaz de una composición farmacéutica que comprende el compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Se desvela un método de mejora o mejora sustancial del uno o más síntomas en un paciente con enfermedad cognitiva, que comprende: administrar al paciente una dosis eficaz de un compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o administrar al paciente una dosis eficaz de una composición farmacéutica que comprende la dosis eficaz del compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Se desvela un método de ralentización de la tasa de deterioro de al menos un síntoma en un paciente con enfermedad cognitiva, que comprende: administrar al paciente una dosis eficaz de un compuesto de amida

representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o administrar al paciente la composición farmacéutica que comprende el compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 Se desvela un método de tratamiento de uno o más síntomas asociados a una enfermedad cognitiva en un paciente que padece la misma, que comprende: administrar al paciente una dosis eficaz de un compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o administrar al paciente una dosis eficaz de una composición farmacéutica que comprende el compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable

10 Se desvela un método de minimización o parada sustancial de la tasa de progresión de una o más enfermedades cognitivas en un paciente que padece una enfermedad cognitiva, que comprende: administrar al paciente una dosis eficaz de un compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o administrar al paciente una dosis eficaz de una composición farmacéutica que comprende el compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

15 Se desvela un método de parada sustancial o reversión de la progresión de una o más enfermedades cognitivas, en un paciente que padece, que comprende: administrar al paciente una dosis eficaz de un compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o administrar al paciente una dosis eficaz de una composición farmacéutica que comprende el compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

20 Se desvela un método de tratamiento de demencia, que comprende: administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o administrar al paciente una dosis eficaz de una composición farmacéutica que comprende la cantidad eficaz del compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable; en donde dicha cantidad eficaz se administra en una dosis eficaz.

25 Se desvela un método de tratamiento de demencia, que comprende: administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o administrar al paciente una dosis eficaz de una composición farmacéutica que comprende el compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

30 Se desvela un método de tratamiento de demencia, que comprende: administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en forma de una composición farmacéutica que comprende al menos un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

35 Se desvela un método de tratamiento de demencia, que comprende: administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o administrar al paciente una dosis eficaz de una composición farmacéutica que comprende el compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable; en donde la composición farmacéutica está en forma de un comprimido.

40 Se desvela un método de tratamiento de un paciente que tiene una enfermedad cognitiva y que se administra un inhibidor de la acetilcolinesterasa, que comprende: administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o administrar al paciente una dosis eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable; en donde el tratamiento comprende detener la administración del inhibidor de la acetilcolinesterasa antes de tratar con el compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

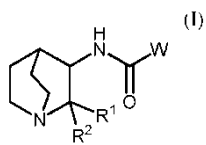
BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Figura 1: Ilustra una representación 3D del cristal formado de fumarato de (*R*)-2,2-dimetil-N-((*R*)-1-feniletil)quinuclidin-3-amina.

Figura 2: Ilustra una representación 3D del cristal formado de bis(4-metilbencenosulfonato) de (*R*)-N-((*R*)-1-feniletil)-1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-amina.

5 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Una realización de la presente invención proporciona un compuesto de amida de quinuclidina sustituida geminal representado por la fórmula (I):

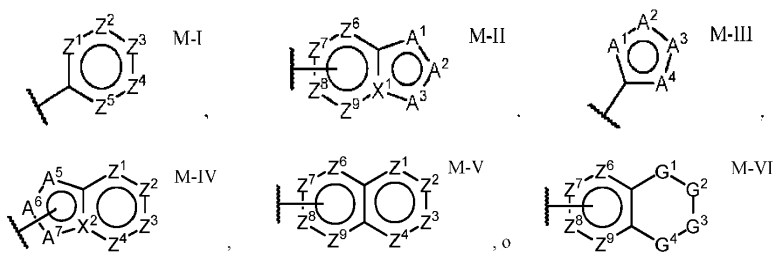


en donde:

10 el resto C(R¹)(R²) forma un carbociclo (de 3-4 miembros), en donde R¹ y R² tomados conjuntamente representan un di-radical alquilo C₂-C₃; en donde el di-radical alquilo C₂-C₃ se puede sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: -D, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, CH₃, CH₂CH₃, =O, -OR³, o -OCF₃;

R³ representa independientemente -H; un radical alquilo C₁-C₄ ramificado o sin ramificar; radical cicloalquilo C₃-C₄; en donde el radical alquilo C₁-C₄ y el radical cicloalquilo C₃-C₄ se pueden sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: -D, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, =O, -OH, -O-alquilo C₁-C₄ o -OCF₃; y

W representa un resto representado por el sistema de anillos M-I, M-II, M-III, M-IV, M-V o M-VI:



en donde:

20 Z¹, Z², Z³, Z⁴ y Z⁵ representan independientemente N o CR⁴; con la condición de que no más de dos de Z¹, Z², Z³, Z⁴ y Z⁵ sean N;

R⁴ representa independientemente -H; -D; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -NO₂; -OR⁵; -N(R⁵)(R⁶); -SO₂(CH₂)_mR⁵; -(CO)(CH₂)_mR⁵; -(CO)N(R⁵)(R⁶); -OCF₃; un radical alquilo C₁-C₆; un radical haloalquilo C₁-C₆; un radical cicloalquilo C₃-C₆; un radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros); un radical arilo; o un radical heteroarilo; o cuando miembros adyacentes de Z¹, Z², Z³, Z⁴ y Z⁵ es (CR⁴)(CR⁴), (CR⁴)(CR⁴) puede formar un ciclo tal que los sustituyentes R⁴ adyacentes tomados conjuntamente representen un di-radical de heteroalquilo (de 3-6 miembros) con al menos un átomo del anillo del di-radical de heteroalquilo (de 3-6 miembros) seleccionado del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, con la condición de que cuando el al menos un átomo del anillo sea nitrógeno, el nitrógeno se sustituye con -H, un radical alquilo C₁-C₄ ramificado o sin ramificar, un radical cicloalquilo C₃-C₄, -(CO)-alquilo C₁-C₄ ramificado o sin ramificar, o -(SO₂)-alquilo C₁-C₄ ramificado o sin ramificar, en donde el radical alquilo C₁-C₄ y el radical cicloalquilo C₃-C₄ se pueden sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: -D, halógeno, =O, -OH, -O-alquilo C₁-C₄ o -OCF₃, y con la condición adicional de que cuando el al menos un átomo del anillo sea azufre, el azufre se pueda sustituir con 0 o 2 =O; en donde el radical alquilo C₁-C₆, el radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros), el radical arilo, el radical heteroarilo, y la porción de alquilo del di-radical de heteroalquilo (de 3-6 miembros), se pueden sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: -D, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -OR⁵, -(CH₂)_mOR⁵, -N(R⁵)(R⁶), -(CH₂)_mN(R⁵)(R⁶), -SO₂(CH₂)_mR⁵, -(CO)(CH₂)_mR⁵, -(CO)N(R⁵)(R⁶), -OCF₃, un radical alquilo C₁-C₆ ramificado o sin ramificar, un radical cicloalquilo C₃-C₆, un radical hidroxialquilo C₁-C₆, o un radical haloalquilo C₁-C₆;

	R ⁵ y R ⁶	representan independientemente -H; un radical alquilo C ₁ -C ₆ ramificado o sin ramificar; un radical cicloalquilo C ₃ -C ₆ ; o el resto N(R ⁵)(R ⁶) forma un ciclo, en donde R ⁵ y R ⁶ tomados conjuntamente representan un di-radical alquilo C ₂ -C ₆ o un di-radical de heteroalquilo (de 3-6 miembros);
5	Z ⁶ , Z ⁷ , Z ⁸ y Z ⁹	representan independientemente N o CR ⁷ ; con la condición de que no más de dos de Z ⁶ , Z ⁷ , Z ⁸ y Z ⁹ sean N;
10	R ⁷	representa independientemente -H; -D; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -NO ₂ ; -OR ⁸ ; -N(R ⁸)(R ⁹); -SO ₂ (CH ₂) _m R ⁸ ; -(CO)(CH ₂) _m R ⁸ ; -(CO)N(R ⁸)(R ⁹); -OCF ₃ ; un radical alquilo C ₁ -C ₆ ; un radical haloalquilo C ₁ -C ₆ ; un radical cicloalquilo C ₃ -C ₆ ; un radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros); un radical arilo; un radical heteroarilo; o el enlace que une directamente el resto W con el resto carbonilo; en donde el radical alquilo C ₁ -C ₆ , el radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros), el radical arilo y el radical heteroarilo se pueden sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: -D, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO ₂ , -OR ⁸ , -(CH ₂) _m OR ⁸ , -N(R ⁸)(R ⁹), -(CH ₂) _m N(R ⁸)(R ⁹), -SO ₂ (CH ₂) _m R ⁸ , -(CO)(CH ₂) _m R ⁸ , -(CO)N(R ⁸)(R ⁹), -OCF ₃ , un radical alquilo C ₁ -C ₆ ramificado o sin ramificar, un radical cicloalquilo C ₃ -C ₆ , un radical hidroxialquilo C ₁ -C ₆ , o un radical haloalquilo C ₁ -C ₆ ;
15	R ⁸ y R ⁹	representan independientemente -H; un radical alquilo C ₁ -C ₆ ramificado o sin ramificar; un radical cicloalquilo C ₃ -C ₆ ; o el resto N(R ⁸)(R ⁹) forma un ciclo, en donde R ⁸ y R ⁹ tomados conjuntamente representan un di-radical alquilo C ₂ -C ₆ o un di-radical de heteroalquilo (de 3-6 miembros);
20	X ¹	representa independientemente N o C;
	A ¹ , A ² , A ³ y A ⁴	representan independientemente N; NR ¹⁰ ; N(CH ₂) _m R ¹⁰ ; O; S; o CR ¹¹ ; con la condición de que solo uno de A ¹ , A ² , A ³ y A ⁴ sea NR ¹⁰ , O o S; con la condición adicional de que cuando X ¹ sea N, entonces A ¹ , A ² y A ³ representan independientemente N o CR ¹¹ ;
25	R ¹⁰	representa independientemente -H; -D; -SO ₂ (CH ₂) _m R ¹² ; -(CO)(CH ₂) _m R ¹² ; -(CO)N(R ¹²)(R ¹³); un radical alquilo C ₁ -C ₆ ; un radical haloalquilo C ₁ -C ₆ ; un radical cicloalquilo C ₃ -C ₆ ; un radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros); un radical arilo; o un radical heteroarilo; en donde el radical alquilo C ₁ -C ₆ , el radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros), el radical arilo y el radical heteroarilo se pueden sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: -D, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO ₂ , -OR ¹² , -(CH ₂) _m OR ¹² , -N(R ¹²)(R ¹³), -(CH ₂) _m N(R ¹²)(R ¹³), -SO ₂ (CH ₂) _m R ¹² , -(CO)(CH ₂) _m R ¹² , -(CO)N(R ¹²)(R ¹³), -OCF ₃ , un radical alquilo C ₁ -C ₆ ramificado o sin ramificar, un radical cicloalquilo C ₃ -C ₆ , un radical hidroxialquilo C ₁ -C ₆ , o un radical haloalquilo C ₁ -C ₆ ;
30		
35	R ¹¹	representa independientemente -H; -D; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -NO ₂ ; -OR ¹² ; -N(R ¹²)(R ¹³); -SO ₂ (CH ₂) _m R ¹² ; -(CO)(CH ₂) _m R ¹² ; -(CO)N(R ¹²)(R ¹³); -OCF ₃ ; un radical alquilo C ₁ -C ₆ ; un radical haloalquilo C ₁ -C ₆ ; un radical cicloalquilo C ₃ -C ₆ ; un radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros); un radical arilo; o un radical heteroarilo; en donde el radical alquilo C ₁ -C ₆ , el radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros), el radical arilo y el radical heteroarilo se pueden sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: -D; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -NO ₂ ; -OR ¹² ; -(CH ₂) _m OR ¹² ; -N(R ¹²)(R ¹³); -(CH ₂) _m N(R ¹²)(R ¹³); -SO ₂ (CH ₂) _m R ¹² ; -(CO)(CH ₂) _m R ¹² ; -(CO)N(R ¹²)(R ¹³); -OCF ₃ ; un radical alquilo C ₁ -C ₆ ramificado o sin ramificar, un radical cicloalquilo C ₃ -C ₆ , o un radical haloalquilo C ₁ -C ₆ ;
40		
45	R ¹² y R ¹³	representan independientemente -H; un radical alquilo C ₁ -C ₆ ramificado o sin ramificar; un radical cicloalquilo C ₃ -C ₆ ; o el resto N(R ¹²)(R ¹³) forma un ciclo, en donde R ¹² y R ¹³ tomados conjuntamente representan un di-radical alquilo C ₂ -C ₆ o un di-radical de heteroalquilo (de 3-6 miembros);
	X ²	representa independientemente N o C;
50	A ⁵ , A ⁶ y A ⁷	representan independientemente N; NR ¹⁴ ; N(CH ₂) _m R ¹⁴ ; O; S; o CR ¹⁵ ; con la condición de que solo uno de A ⁵ , A ⁶ y A ⁷ sea NR ¹⁴ , O o S; con la condición adicional de que cuando X ² sea N, entonces A ⁵ , A ⁶ y A ⁷ representan independientemente N o CR ¹⁵ ;
55	R ¹⁴	representa independientemente -H; -D; -(CH ₂) _m N(R ¹⁶)(R ¹⁷); -SO ₂ (CH ₂) _m R ¹⁶ ; -(CO)(CH ₂) _m R ¹⁶ ; -(CO)N(R ¹⁶)(R ¹⁷); un radical alquilo C ₁ -C ₆ ; un radical haloalquilo C ₁ -C ₆ ; un radical cicloalquilo C ₃ -C ₆ ; un radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros); un radical arilo; un radical heteroarilo; o el enlace que une directamente el resto W con el resto carbonilo; en donde el radical alquilo C ₁ -C ₆ , el radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros), el radical arilo y el radical heteroarilo se pueden sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: -D, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO ₂ , -OR ¹⁶ , -

		$(\text{CH}_2)_m\text{OR}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_m\text{R}^{16}$, $-(\text{CO})(\text{CH}_2)_m\text{R}^{16}$, $-(\text{CO})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{OCF}_3$, un radical alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ramificado o sin ramificar, un radical cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, o un haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;
5	R^{15}	representa independientemente -H; -D; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; $-\text{NO}_2$; $-\text{OR}^{16}$; $-\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$; $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_m\text{R}^{16}$; $-(\text{CO})(\text{CH}_2)_m\text{R}^{16}$; $-(\text{CO})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$; $-\text{OCF}_3$; un radical alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; un radical haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; un radical cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$; un radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros); un radical arilo; un radical heteroarilo; o el enlace que une directamente el resto W con el resto carbonilo; en donde el radical alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, el radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros), el radical arilo y el radical heteroarilo se pueden
10		sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: -D; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; $-\text{NO}_2$; $-\text{OR}^{16}$; $-(\text{CH}_2)_m\text{OR}^{16}$; $-\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$; $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$; $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_m\text{R}^{16}$; $-(\text{CO})(\text{CH}_2)_m\text{R}^{16}$; $-(\text{CO})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$; $-\text{OCF}_3$; un radical alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ramificado o sin ramificar, un radical cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, o un radical haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;
15	R^{16} y R^{17}	representan independientemente -H; un radical alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ramificado o sin ramificar; un radical cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$; o el resto $\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ forma un ciclo, en donde R^{16} y R^{17} tomados conjuntamente representan un di-radical alquilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ o un di-radical de heteroalquilo (de 3-6 miembros);
20	G^1 , G^2 , G^3 y G^4	representan independientemente $\text{C}(\text{R}^{18})(\text{R}^{18})$; $\text{N}(\text{R}^{19})$; $-\text{N}(\text{CH}_2)_m\text{R}^{18}$; O; S; SO_2 ; o $(\text{C}=\text{O})$; con la condición de que no más de dos de G^1 , G^2 , G^3 y G^4 representen $\text{N}(\text{R}^{19})$; $-\text{N}(\text{CH}_2)_m\text{R}^{18}$; O; S; SO_2 ; o $(\text{C}=\text{O})$;
25	R^{18}	representa independientemente -H; -D; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; $-\text{NO}_2$; $-\text{OR}^{19}$; $-\text{N}(\text{R}^{19})(\text{R}^{20})$; $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_m\text{R}^{19}$; $-(\text{CO})(\text{CH}_2)_m\text{R}^{19}$; $-(\text{CO})\text{N}(\text{R}^{19})(\text{R}^{20})$; $-\text{OCF}_3$; un radical alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; un radical haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; un radical cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$; un radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros); un radical arilo; o un radical heteroarilo; en donde el radical alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, el radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros), el radical arilo y el radical heteroarilo se pueden
30	R^{19} y R^{20}	sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: -D, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{19}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{OR}^{19}$, $-\text{N}(\text{R}^{19})(\text{R}^{20})$, $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^{19})(\text{R}^{20})$, $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_m\text{R}^{19}$, $-(\text{CO})(\text{CH}_2)_m\text{R}^{19}$, $-(\text{CO})\text{N}(\text{R}^{19})(\text{R}^{20})$, $-\text{OCF}_3$, un radical alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ramificado o sin ramificar, un radical cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, o un radical haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; y
35		representan independientemente -H; un radical alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ramificado o sin ramificar; un radical cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$; o el resto $\text{N}(\text{R}^{19})(\text{R}^{20})$ forma un ciclo, en donde R^{19} y R^{20} tomados conjuntamente representan un di-radical alquilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ o un di-radical de heteroalquilo (de 3-6 miembros); o el resto $\text{C}(\text{R}^{19})(\text{R}^{20})$ forma un ciclo, en donde R^{19} y R^{20} tomados conjuntamente representan un di-radical alquilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ o un di-radical de heteroalquilo (de 3-6 miembros);
	M	representa independientemente un número entero desde 1 hasta 6;
	o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.	
40	Se desvela que el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-I. Se desvela que el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-I, en donde, por ejemplo, Z^1 representa N y Z^2 , Z^3 , Z^4 y Z^5 representan cada uno independientemente CR^4 ; Z^2 representa N y Z^1 , Z^3 , Z^4 y Z^5 representan cada uno independientemente CR^4 ; Z^3 representa N y Z^1 , Z^2 , Z^4 y Z^5 representan cada uno independientemente CR^4 ; Z^1 y Z^2 representan cada uno N y Z^3 , Z^4 y Z^5 representan cada uno independientemente CR^4 ; Z^1 y Z^3 representan cada uno N y Z^2 , Z^4 y Z^5 representan cada uno independientemente CR^4 ; Z^1 y Z^4 representan cada uno N y Z^2 , Z^3 y Z^5 representan cada uno independientemente CR^4 ; Z^1 y Z^5 representan cada uno N y Z^2 , Z^3 y Z^4 representan cada uno independientemente CR^4 ; Z^2 y Z^3 representan cada uno N y Z^1 , Z^4 y Z^5 representan cada uno independientemente CR^4 ; o Z^2 y Z^4 representan cada uno N y Z^1 , Z^3 y Z^5 representan cada uno independientemente CR^4 .	
50	Se desvela que el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-I, en donde al menos uno o dos de Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 y Z^5 representan CR^4 representando R^4 -D; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; $-\text{NO}_2$; $-\text{OR}^5$; $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$; $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_m\text{R}^5$; $-(\text{CO})(\text{CH}_2)_m\text{R}^5$; $-(\text{CO})\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$; $-\text{OCF}_3$; un radical alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; un radical haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; un radical cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$; o un radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros); en donde el radical alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y el radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros) se pueden sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: -D, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^5$, $-(\text{CH}_2)_m\text{OR}^5$, $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_m\text{R}^5$, $-(\text{CO})(\text{CH}_2)_m\text{R}^5$, $-(\text{CO})\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, $-\text{OCF}_3$, un radical alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ramificado o sin ramificar, un radical cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, o un radical haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$.	
55		

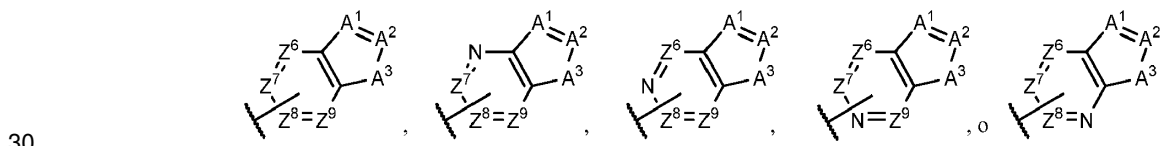
Se desvela que el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-I, en donde al menos uno o dos de Z¹, Z², Z³, Z⁴ y Z⁵ representan CR⁴ presentando dicho R⁴ -F; -Cl; -Br; -I; o -CN.

5 Se desvela que el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-I, en donde al menos uno o dos de Z¹, Z², Z³, Z⁴ y Z⁵ representan CR⁴ presentando dicho R⁴ un radical arilo o un radical heteroarilo; en donde el radical arilo y el radical heteroarilo se pueden sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: -D, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -OR⁵, -(CH₂)_mOR⁵, -N(R⁵)(R⁶), -(CH₂)_mN(R⁵)(R⁶), -SO₂(CH₂)_mR⁵, -(CO)(CH₂)_mR⁵, -(CO)N(R⁵)(R⁶), -OCF₃, un radical alquilo C₁-C₆ ramificado o sin ramificar, un radical cicloalquilo C₃-C₆, o un radical haloalquilo C₁-C₆.

10 Se desvela que el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-I, en donde Z¹, Z², Z³, Z⁴ y Z⁵ representan cada uno independientemente CR⁴ presentando dicho R⁴ -H; -D; -F; -Cl; -Br; -I; -OCH₃; -OCF₃; un radical alquilo C₁-C₃; -CF₃; o un radical cicloalquilo C₃-C₄; en donde el radical alquilo C₁-C₃ se puede sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: -D, -F, -Cl, un radical alquilo C₁-C₃ ramificado o sin ramificar, un radical cicloalquilo C₃-C₄, o un radical haloalquilo C₁-C₃. Por ejemplo, Z¹, Z², Z⁴ y Z⁵ representan independientemente CR⁴ presentando dicho R⁴ -H o -D; y Z³ representa independientemente CR⁴ presentando dicho R⁴ -H; -D; -F; -Cl; -Br; -I; -OCH₃; -OCF₃; un radical alquilo C₁-C₃; -CF₃; o un radical cicloalquilo C₃-C₄; en donde el radical alquilo C₁-C₃ se puede sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: -D, -F, -Cl, un radical alquilo C₁-C₃ ramificado o sin ramificar, un radical cicloalquilo C₃-C₄, o un radical haloalquilo C₁-C₃.

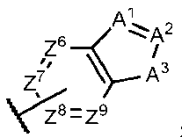
20 Se desvela que el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-I, en donde Z¹, Z², Z⁴ y Z⁵ representan independientemente CR⁴ presentando dicho R⁴ -H o -D; y Z³ representa independientemente CR⁴ presentando dicho R⁴ -Cl; -OCH₃; -OCF₃; un radical alquilo C₁-C₃; -CF₃; o un radical cicloalquilo C₃-C₄.

25 Se desvela que el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-II. Se desvela que el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-II, en donde X¹ representa C. Por ejemplo, el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-II, en donde M-II representa un resto representado por el uno de los siguientes:



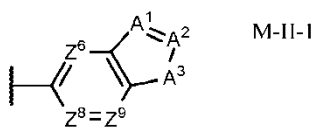
en donde A¹ y A² representan independientemente N o CR¹¹ y A³ representa independientemente NR¹⁰, O, o S. Se desvela que el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-II, en donde Z⁶ o Z⁷ representa CR⁷ representando dicho R⁷ el enlace que une directamente el resto W con el resto carbonilo, o en donde Z⁸ o Z⁹ representa CR⁷ representando dicho R⁷ el enlace que une directamente el resto W con el resto carbonilo.

35 Por ejemplo, el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-II representando X¹ C, en donde M-II representa un resto representado por:



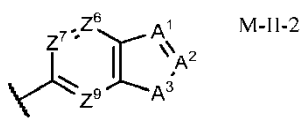
40 en donde A¹ y A² representan independientemente N o CR¹¹; A³ representa independientemente NR¹⁰, O o S; y Z⁶, Z⁷, Z⁸ y Z⁹ representan CR⁷, representando uno de dichos R⁷ de Z⁶, Z⁷, Z⁸ y Z⁹ el enlace que une directamente el resto W con el resto carbonilo.

45 Se desvela que, por ejemplo, el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-II-1 representando X¹ C, dicho R⁷ de Z⁷ representa el enlace que une directamente el resto W con el resto carbonilo:



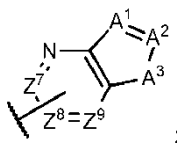
en donde A¹ y A² representan independientemente N o CR¹¹; A³ representa independientemente NR¹⁰, O o S; y Z⁶, Z⁸ y Z⁹ representan independientemente CR⁷. Por ejemplo, el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-II-1, en donde A¹ y A² representan independientemente CR¹¹ y A³ representa NR¹⁰, O, o S, tales como en donde A¹ y A² representan independientemente CR¹¹, por ejemplo A¹ y A² representan independientemente en donde R¹¹ representa independientemente -H, -F, -Cl, un radical alquilo C₁-C₄, -CF₃, o un radical cicloalquilo C₃-C₄ y A³ representa O; o en donde A¹ representa N y A² representa CR¹¹ y A³ representa NR¹⁰, O, o S.

Se desvela que, por ejemplo, el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-II-2 representando X¹ C, dicho R⁷ de Z⁸ representa el enlace que une directamente el resto W con el resto carbonilo:



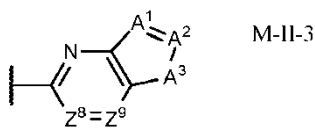
en donde A¹ y A² representan independientemente N o CR¹¹; A³ representa independientemente NR¹⁰, O o S; y Z⁶, Z⁷ y Z⁹ representan independientemente CR⁷. Por ejemplo, el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-II-2, en donde A¹ y A² representan independientemente CR¹¹ y A³ representa NR¹⁰, O, o S, tales como en donde A¹ y A² representan independientemente CR¹¹, por ejemplo A¹ y A² representan independientemente en donde R¹¹ representa independientemente -H, -F, -Cl, -Br, -CN, -OR¹², -OCF₃, un radical alquilo C₁-C₄, -CF₃, o un radical cicloalquilo C₃-C₄ y A³ representa NR¹⁰, O o S; o en donde A¹ representa N y A² representa CR¹¹ y A³ representa NR¹⁰, O, o S.

Por ejemplo, el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-II con X¹ que representa C, en donde M-II representa un resto representado por:



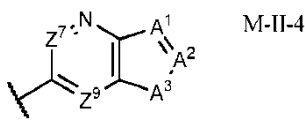
en donde A¹ y A² representan independientemente N o CR¹¹; A³ representa independientemente NR¹⁰, O o S; y Z⁷, Z⁸ y Z⁹ representan independientemente CR⁷, representando uno de dicho R⁷ de Z⁷, Z⁸ y Z⁹ el enlace que une directamente el resto W con el resto carbonilo.

Se desvela que, por ejemplo, el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-II-3 representando X¹ C, dicho R⁷ de Z⁷ representa el enlace que une directamente el resto W con el resto carbonilo:



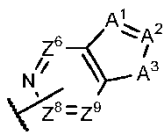
en donde A¹ y A² representan independientemente N o CR¹¹; A³ representa independientemente NR¹⁰, O o S; y Z⁸ y Z⁹ representan independientemente CR⁷. Por ejemplo, el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-II-3, en donde A¹ y A² representan independientemente CR¹¹ y A³ representa NR¹⁰, O o S; o en donde A¹ representa N y A² representa CR¹¹ y A³ representa NR¹⁰, O, o S.

Se desvela que, por ejemplo, el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-II-4 representando X¹ C, dicho R⁷ de Z⁸ representa el enlace que une directamente el resto W con el resto carbonilo:



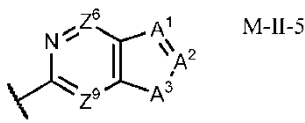
5 en donde A¹ y A² representan independientemente N o CR¹¹; A³ representa independientemente NR¹⁰, O o S; y Z⁷ y Z⁹ representan independientemente CR⁷. Por ejemplo, el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-II-4, en donde A¹ y A² representan independientemente CR¹¹ y A³ representa NR¹⁰, O o S; o en donde A¹ representa N y A² representa CR¹¹ y A³ representa NR¹⁰, O, o S.

Por ejemplo, el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-II representando X¹ C, en donde M-II representa un resto representado por:



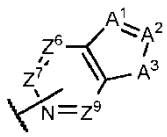
10 en donde A¹ y A² representan independientemente N o CR¹¹; A³ representa independientemente NR¹⁰, O o S; y Z⁶, Z⁸ y Z⁹ representan independientemente CR⁷, representando uno de dicho R⁷ de Z⁶, Z⁸ y Z⁹ el enlace que une directamente el resto W con el resto carbonilo.

15 Se desvela que, por ejemplo, el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-II-5 representando X¹ C, dicho R⁷ de Z⁸ representa el enlace que une directamente el resto W con el resto carbonilo:



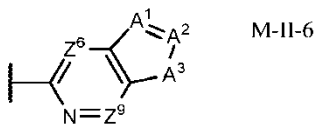
20 en donde A¹ y A² representan independientemente N o CR¹¹; A³ representa independientemente NR¹⁰, O o S; y Z⁶ y Z⁹ representan independientemente CR⁷. Por ejemplo, el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-II-5, en donde A¹ y A² representan independientemente CR¹¹ y A³ representa NR¹⁰, O o S; o en donde A¹ representa N y A² representa CR¹¹ y A³ representa NR¹⁰, O, o S.

25 Por ejemplo, el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-II representando X¹ C, en donde M-II representa un resto representado por:



en donde A¹ y A² representan independientemente N o CR¹¹; A³ representa independientemente NR¹⁰, O o S; y Z⁶, Z⁷ y Z⁹ representan independientemente CR⁷, representando uno de dicho R⁷ de Z⁶, Z⁷ y Z⁹ el enlace que une directamente el resto W con el resto carbonilo.

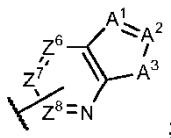
30 Se desvela que, por ejemplo, el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-II-6 representando X¹ C, dicho R⁷ de Z⁷ representa el enlace que une directamente el resto W con el resto carbonilo:



35 en donde A¹ y A² representan independientemente N o CR¹¹; A³ representa independientemente NR¹⁰, O o S; y Z⁶ y Z⁹ representan independientemente CR⁷. Por ejemplo, el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-II-6, en donde A¹ y A² representan independientemente CR¹¹, por ejemplo, en donde R¹¹ representa independientemente -H, -F, -Cl, -

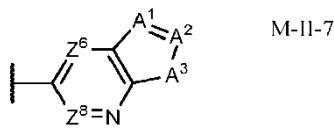
OCF₃, un radical alquilo C₁-C₄, -CF₃, o un radical cicloalquilo C₃-C₄, tal como en donde R¹¹ representa independientemente -H y A³ representa NR¹⁰, O, o S, por ejemplo, en donde A³ representa O; o en donde A¹ representa N y A² representa CR¹¹ y A³ representa NR¹⁰, O, o S.

- 5 Por ejemplo, el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-II representando X¹ C, en donde M-II representa un resto representado por:

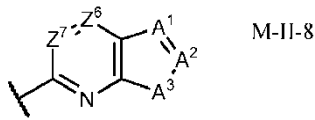


- 10 en donde A¹ y A² representan independientemente N o CR¹¹; A³ representa independientemente NR¹⁰, O o S; y Z⁶, Z⁷ y Z⁸ representan independientemente CR⁷, representando uno de dicho R⁷ de Z⁶, Z⁷ y Z⁸ el enlace que une directamente el resto W con el resto carbonilo.

Se desvela que, por ejemplo, el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-II-7 representando X¹ C, dicho R⁷ de Z⁷ representa el enlace que une directamente el resto W con el resto carbonilo:



- 15 en donde A¹ y A² representan independientemente N o CR¹¹; A³ representa independientemente NR¹⁰, O o S; y Z⁶ y Z⁸ representan independientemente CR⁷. Por ejemplo, el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-II-7, en donde A¹ y A² representan independientemente CR¹¹ y A³ representa NR¹⁰, O o S; o en donde A¹ representa N y A² representa CR¹¹ y A³ representa NR¹⁰, O, o S.
- 20 Se desvela que, por ejemplo, el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-II-8 representando X¹ C, dicho R⁷ de Z⁸ representa el enlace que une directamente el resto W con el resto carbonilo:



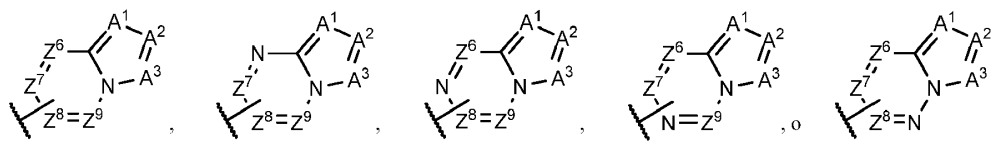
- 25 en donde A¹ y A² representan independientemente N o CR¹¹; A³ representa independientemente NR¹⁰, O o S; y Z⁶ y Z⁷ representan independientemente CR⁷. Por ejemplo, el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-II-8, en donde A¹ y A² representan independientemente CR¹¹ y A³ representa NR¹⁰, O o S; o en donde A¹ representa N y A² representa CR¹¹ y A³ representa NR¹⁰, O, o S.

- 30 Se desvela que, por ejemplo, el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por uno cualquiera de los sistemas de anillos M-II-1 a M-II-8, en donde R⁷ representa independientemente -H; -D; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -OR⁸; -OCF₃; un radical alquilo C₁-C₆; un radical haloalquilo C₁-C₆; un radical cicloalquilo C₃-C₆; en donde el radical alquilo C₁-C₆ se puede sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: -D, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -OR⁸, -(CH₂)_mOR⁸, un radical alquilo C₁-C₆ ramificado o sin ramificar, un radical cicloalquilo C₃-C₆, un radical hidroxialquilo C₁-C₆, o un radical haloalquilo C₁-C₆;
- 35 por ejemplo, en donde R⁷ representa independientemente -H o -D.

- Se desvela que, por ejemplo, el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por uno cualquiera de los sistemas de anillos M-II-1 a M-II-8, en donde R¹¹ representa independientemente -H; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -OR¹²; -(CH₂)_mOR¹²; -OCF₃; un radical alquilo C₁-C₆; un radical haloalquilo C₁-C₆; o un radical cicloalquilo C₃-C₆; por ejemplo, en donde R¹¹ representa independientemente -H; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -OR¹²; -(CH₂)_mOR¹²; -OCF₃; un radical alquilo C₁-C₄; o un radical haloalquilo C₁-C₂; por ejemplo, en donde R¹¹ representa independientemente -H; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -OR¹²; -OCF₃; un radical alquilo C₁-C₄; -CF₃; o un radical cicloalquilo C₃-C₄.
- 40

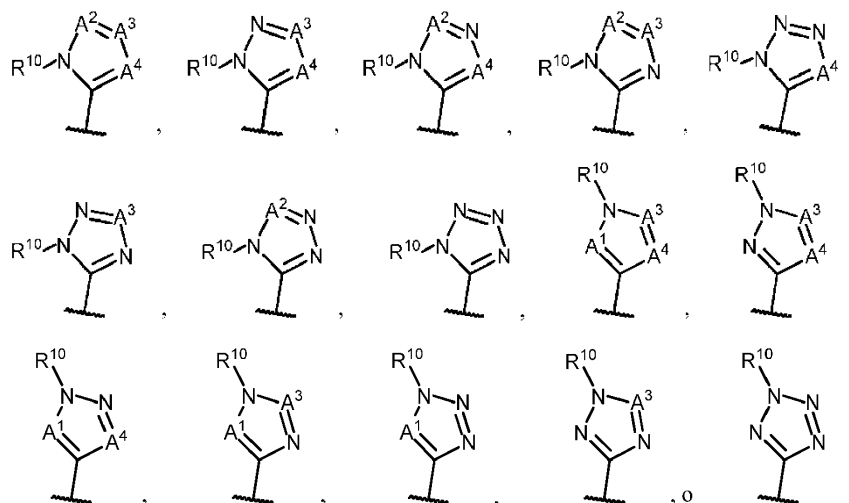
- Se desvela que, por ejemplo, el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por uno cualquiera de los sistemas de anillos M-II-1 a M-II-8, en donde R¹² representa independientemente -H, un radical alquilo C₁-C₄ ramificado o sin ramificar, o un radical cicloalquilo C₃-C₆.
- 45

Se desvela que el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-II. Se desvela que el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-II, en donde X¹ representa N. Por ejemplo, el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-II, en donde M-II representa un resto representado por uno de los siguientes:

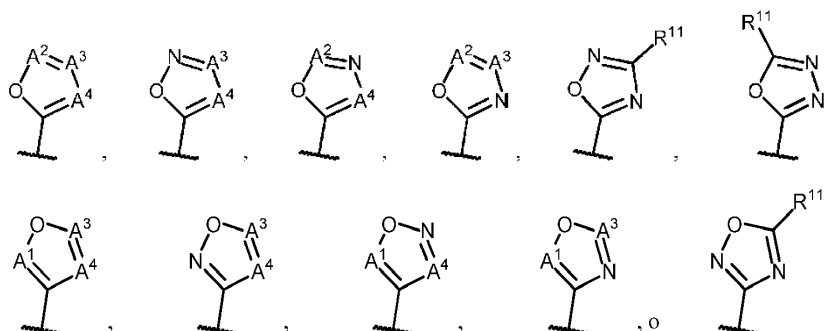


en donde A¹, A² y A³, representan independientemente N o CR¹¹. Por ejemplo, el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-II, en donde A¹ representa independientemente CR¹¹; y A² y A³ representan independientemente N o CR¹¹; por ejemplo, en donde A² representa independientemente CR¹¹; y A¹ y A³ representan independientemente N o CR¹¹; por ejemplo, en donde A³ representa independientemente CR¹⁰; y A¹ y A² representan independientemente N o CR¹¹; o, por ejemplo, en donde cada uno de A¹, A² y A³ representa N. Se desvela que el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-II, en donde o Z⁶ o Z⁷ representa CR⁷ representando dicho R⁷ el enlace que une directamente el resto W con el resto carbonilo, o en donde o Z⁸ o Z⁹ representa CR⁷ representando dicho R⁷ el enlace que une directamente el resto W con el resto carbonilo.

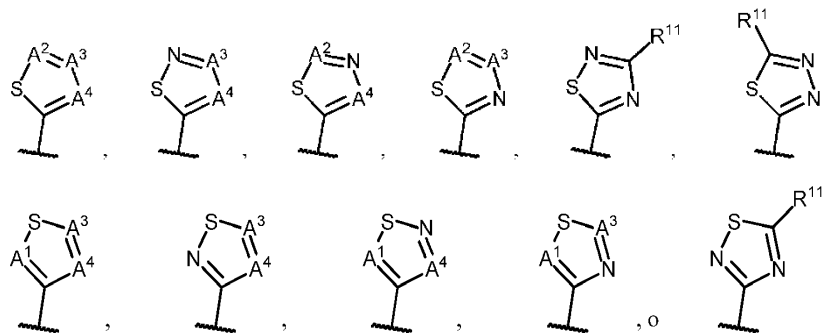
Se desvela que el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-III. Se desvela que el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-III, en donde M-III representa un resto representado por uno de los siguientes sistemas de anillos:



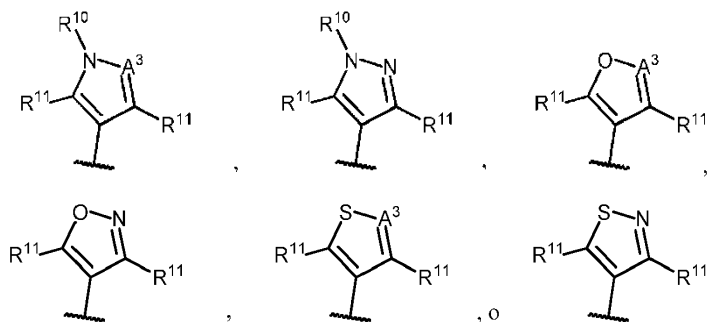
Se desvela que el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-III, en donde M-III representa un resto representado por uno de los siguientes:



Se desvela que el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-III, en donde M-III representa un resto representado por uno de los siguientes:

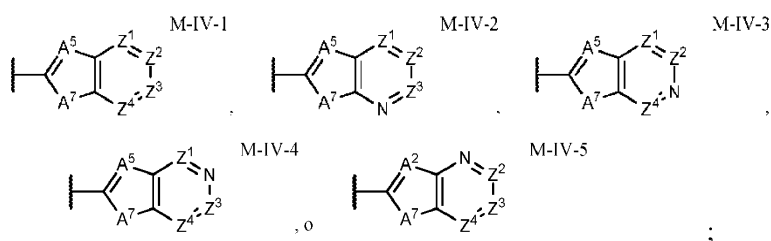


Se desvela que el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-III, en donde M-III representa un resto representado por uno de los siguientes:



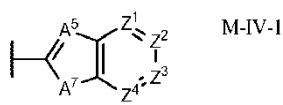
Se desvela que el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-IV.

Se desvela que el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-IV, en donde X² representa C. Por ejemplo, el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), que comprende W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-IV, puede comprender un resto representado por uno de los siguientes:



en donde A⁵ representa N o CR¹⁵, preferentemente A⁵ representa CR¹⁵, en donde R¹⁵ representa preferentemente -H; y A⁷ representa NR¹⁴, N(CH₂)_mR¹⁴, O, o S, preferentemente A⁷ representa O o S.

Se desvela que el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-IV, en donde M-IV representa un resto representado por el sistema de anillos M-IV-1:



en donde Z¹, Z², Z³ y Z⁴ representan independientemente CR⁴. Por ejemplo, el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-IV-1, en donde A⁵ representa N o CR¹⁵, preferentemente A⁵ representa CR¹⁵, en donde R¹⁵ representa preferentemente -H; y A⁷ representa NR¹⁴, N(CH₂)_mR¹⁴, O, o S, preferentemente A⁷ representa O o S; y en donde R⁴

representa independientemente -H; -D; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -NO₂; -OR⁵; -N(R⁵)(R⁶); -SO₂(CH₂)_mR⁵; -OCF₃; un radical alquilo C₁-C₆; un radical haloalquilo C₁-C₆; un radical cicloalquilo C₃-C₆; un radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros); o un radical heteroarilo; en donde el radical alquilo C₁-C₆, el radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros) y el radical heteroarilo se pueden sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: -D, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -OR⁵, -N(R⁵)(R⁶), -SO₂(CH₂)_mR⁵, -OCF₃, un radical alquilo C₁-C₆ ramificado o sin ramificar, un radical cicloalquilo C₃-C₆, un radical hidroxialquilo C₁-C₆, o un radical haloalquilo C₁-C₆. Por ejemplo, el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-IV-1, en donde R⁵ y R⁶ representan independientemente -H; un radical alquilo C₁-C₃ ramificado o sin ramificar; o un radical cicloalquilo C₃-C₆.

Se desvela que el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-IV, en donde M-IV representa un resto representado por el sistema de anillos M-IV-1, en donde A⁵ representa N o CR¹⁵, preferentemente A⁵ representa CR¹⁵, en donde R¹⁵ representa preferentemente -H; y A⁷ representa NR¹⁴, N(CH₂)_mR¹⁴, O, o S, preferentemente A⁷ representa O o S; y en donde Z¹ y Z² representan independientemente CH; y Z³ y Z⁴ representan independientemente CR⁴, en donde R⁴ representa independientemente -H; -D; -F; -Cl; -Br; -CN; -OR⁵; -N(R⁵)(R⁶); -SO₂(CH₂)_mR⁵; -OCF₃; un radical alquilo C₁-C₄; -CF₃; un radical cicloalquilo C₃-C₄; un radical heterocicloalquilo de 6 miembros; o un radical heteroarilo; en donde el radical alquilo C₁-C₄, el radical heterocicloalquilo de 6 miembros y el radical heteroarilo se pueden sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: -D, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -OR⁵, -N(R⁵)(R⁶), -SO₂(CH₂)_mR⁵, -OCF₃, un radical alquilo C₁-C₄ ramificado o sin ramificar, un radical cicloalquilo C₃-C₄, un radical hidroxialquilo C₁-C₄, o un radical haloalquilo C₁-C₂.

Se desvela que el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-IV, en donde M-IV representa un resto representado por el sistema de anillos M-IV-1, en donde A⁵ representa N o CR¹⁵, preferentemente A⁵ representa CR¹⁵, en donde R¹⁵ representa preferentemente -H; y A⁷ representa NR¹⁴, N(CH₂)_mR¹⁴, O, o S, preferentemente A⁷ representa O o S; y en donde Z¹, Z² y Z⁴ representan independientemente CH; y Z³ representan independientemente CR⁴, en donde R⁴ representa independientemente -H; -D; -F; -Cl; -Br; -CN; -OR⁵; -N(R⁵)(R⁶); -SO₂(CH₂)_mR⁵; -OCF₃; un radical alquilo C₁-C₄; -CF₃; un radical cicloalquilo C₃-C₄; un radical heterocicloalquilo de 6 miembros; o un radical heteroarilo; en donde el radical alquilo C₁-C₄, el radical heterocicloalquilo de 6 miembros y el radical heteroarilo se pueden sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: -D, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -OR⁵, -N(R⁵)(R⁶), -SO₂(CH₂)_mR⁵, -OCF₃, un radical alquilo C₁-C₄ ramificado o sin ramificar, un radical cicloalquilo C₃-C₄, un radical hidroxialquilo C₁-C₄, o un radical haloalquilo C₁-C₂.

Se desvela que el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-IV, en donde M-IV representa un resto representado por el sistema de anillos M-IV-1, en donde A⁵ representa N o CR¹⁵, preferentemente A⁵ representa CR¹⁵, en donde R¹⁵ representa preferentemente -H; y A⁷ representa NR¹⁴, N(CH₂)_mR¹⁴, O, o S, preferentemente A⁷ representa O o S; y en donde Z¹, Z² y Z⁴ representan independientemente CH; y Z³ representan independientemente CR⁴, en donde R⁴ representa independientemente -H; -D; -F; -Cl; -Br; -CN; -OR⁵; -N(R⁵)(R⁶); -OCF₃; un radical alquilo C₁-C₄; -CF₃; o un radical cicloalquilo C₃-C₄; en donde el radical alquilo C₁-C₄ se puede sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: -D, -F, un radical alquilo C₁-C₄ ramificado o sin ramificar, un radical cicloalquilo C₃-C₄, un radical hidroxialquilo C₁-C₄, o un radical haloalquilo C₁-C₂; y en donde R⁵ y R⁶ representan independientemente -H; un radical alquilo C₁-C₃ ramificado o sin ramificar; o un radical cicloalquilo C₃-C₆.

Se desvela que el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-IV, en donde M-IV representa un resto representado por el sistema de anillos M-IV-1, en donde A⁵ representa N o CR¹⁵, preferentemente A⁵ representa CR¹⁵, en donde R¹⁵ representa preferentemente -H; y A⁷ representa NR¹⁴, N(CH₂)_mR¹⁴, O, o S, preferentemente A⁷ representa O o S, por ejemplo, A⁷ representa S; y en donde Z¹, Z² y Z⁴ representan independientemente CH; y Z³ representan independientemente CR⁴, en donde R⁴ representa independientemente -H; -D; -F; -Cl; -Br; -OCH₃; -NH₂; -CH₃; -CF₃; o un radical ciclopropilo, por ejemplo, en donde R⁴ representa independientemente -H, -D, -F, -Cl, -Br, -OCH₃, -CH₃, o un radical ciclopropilo.

Se desvela que el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-IV, en donde M-IV representa un resto representado por el sistema de anillos M-IV-1, en donde A⁵ representa N o CR¹⁵, preferentemente A⁵ representa CR¹⁵, en donde R¹⁵ representa preferentemente -H; y A⁷ representa NR¹⁴, N(CH₂)_mR¹⁴, O, o S, preferentemente A⁷ representa O o S; y en donde Z¹, Z² y Z³ representan independientemente CH; y Z⁴ representan independientemente CR⁴, en donde R⁴ representa independientemente -H; -D; -F; -Cl; -Br; -CN; -OR⁵; -N(R⁵)(R⁶); -SO₂(CH₂)_mR⁵; -OCF₃; un radical alquilo C₁-C₄; -CF₃; un radical cicloalquilo C₃-C₄; un radical heterocicloalquilo de 6 miembros; o un radical heteroarilo; en donde el radical alquilo C₁-C₄, el radical heterocicloalquilo de 6 miembros y el radical heteroarilo se pueden sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: -D, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -OR⁵, -N(R⁵)(R⁶), -SO₂(CH₂)_mR⁵, -OCF₃, un radical alquilo C₁-C₄ ramificado o sin ramificar, un radical cicloalquilo C₃-C₄, un radical hidroxialquilo C₁-C₄, o un radical haloalquilo C₁-C₂.

Se desvela que el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-IV, en donde M-IV representa un resto representado por el sistema de anillos M-IV-1, en donde A⁵ representa N o CR¹⁵, preferentemente A⁵ representa CR¹⁵, en donde R¹⁵ representa preferentemente -H; y A⁷ representa NR¹⁴, N(CH₂)_mR¹⁴, O, o S, preferentemente A⁷ representa O o S; y en donde Z¹, Z² y Z³ representan independientemente CH; y Z⁴ representan independientemente CR⁴, en donde R⁴ representa independientemente -H; -D; -F; -Cl; -Br; -OR⁵; -N(R⁵)(R⁶); -OCF₃; un radical alquilo C₁-C₄; -CF₃; o un radical cicloalquilo C₃-C₄; en donde el radical alquilo C₁-C₄ se puede sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: -D, -F, un radical alquilo C₁-C₄ ramificado o sin ramificar, un radical cicloalquilo C₃-C₄, un radical hidroxialquilo C₁-C₄, o un radical haloalquilo C₁-C₂; y en donde R⁵ y R⁶ representan independientemente -H; un radical alquilo C₁-C₃ ramificado o sin ramificar; o un radical cicloalquilo C₃-C₆.

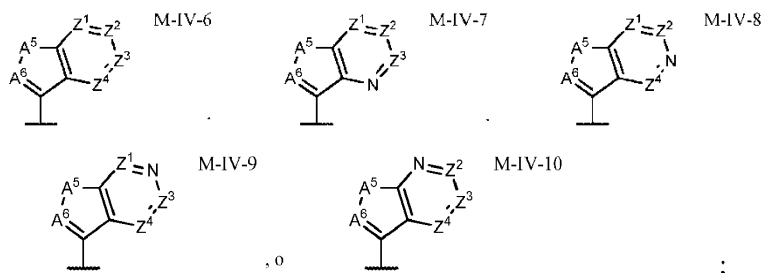
Se desvela que el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-IV, en donde M-IV representa un resto representado por el sistema de anillos M-IV-1, en donde A⁵ representa N o CR¹⁵, preferentemente A⁵ representa CR¹⁵, en donde R¹⁵ representa preferentemente -H; y A⁷ representa NR¹⁴, N(CH₂)_mR¹⁴, O, o S, preferentemente A⁷ representa O o S; y en donde Z¹, Z² y Z³ representan independientemente CH; y Z⁴ representan independientemente CR⁴, en donde R⁴ representa independientemente -H; -D; -F; -Cl; -Br; -OCH₃; -NH₂; -CH₃; -CF₃; o un radical ciclopropilo.

Se desvela que el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-IV, en donde M-IV representa un resto representado por el sistema de anillos M-IV-1, en donde A⁵ representa N o CR¹⁵, preferentemente A⁵ representa CR¹⁵, en donde R¹⁵ representa preferentemente -H; y A⁷ representa NR¹⁴, N(CH₂)_mR¹⁴, O, o S, preferentemente A⁷ representa O o S; y en donde Z¹, Z² y Z³ representan independientemente CH; y Z⁴ representan independientemente CR⁴, en donde R⁴ representa independientemente -F; -Cl; -OCH₃; -CH₃; -CF₃; o un radical ciclopropilo.

Se desvela que el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-IV, en donde M-IV representa un resto representado por el sistema de anillos M-IV-1, en donde A⁵ representa N o CR¹⁵, preferentemente A⁵ representa CR¹⁵, en donde R¹⁵ representa preferentemente -H; y A⁷ representa NR¹⁴, N(CH₂)_mR¹⁴, O, o S, preferentemente A⁷ representa O o S; y en donde Z¹, Z² y Z³ representan independientemente CH; y Z⁴ representan independientemente CR⁴, en donde R⁴ representa independientemente -H; -F; -Cl; -CN; -OCH₃; -OCH₂CH₃; -OCF₃; o un radical ciclopropilo, por ejemplo, en donde R⁴ representa independientemente -H; -F; -CN; -OCH₂CH₃; -OCF₃; o un radical ciclopropilo.

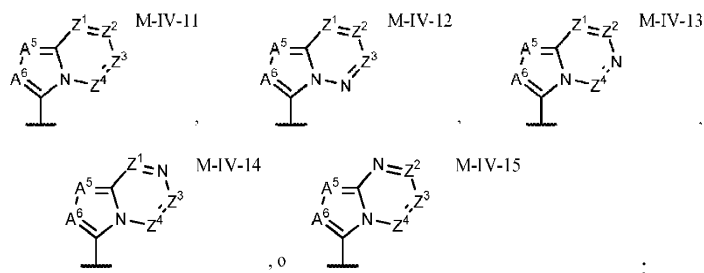
Se desvela que el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-IV, en donde M-IV representa un resto representado por el sistema de anillos M-IV-1, en donde A⁵ representa N o CR¹⁵, preferentemente A⁵ representa CR¹⁵, en donde R¹⁵ representa preferentemente -H; y A⁷ representa NR¹⁴, N(CH₂)_mR¹⁴, O, o S, preferentemente A⁷ representa O o S; y en donde Z¹ representa independientemente CH; Z² representa independientemente CR⁴, en donde R⁴ representa independientemente -H o -F; Z³ representa independientemente CR⁴, en donde R⁴ representa independientemente -H; -D; -Cl; -Br; -OCH₃; -CH₃; o un radical ciclopropilo; y Z⁴ representa independientemente CR⁴, en donde R⁴ representa independientemente -H; -D; -F; -Cl; -CN; -OCH₂CH₃; -OCF₃; o un radical ciclopropilo; por ejemplo, en donde Z¹ y Z² representan independientemente CH; Z³ representa independientemente CR⁴, en donde R⁴ representa independientemente -Cl o -CH₃; y Z⁴ representa independientemente CR⁴, en donde R⁴ representa independientemente -F o -Cl.

Se desvela que el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-IV, en donde X² representa C. Por ejemplo, el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), que comprende W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-IV, puede comprender un resto representado por uno de los siguientes:



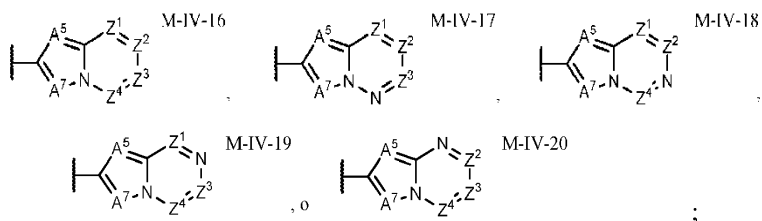
en donde A⁵ representa NR¹⁴; O; o S, preferentemente A⁵ representa O o S.

Se desvela que el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-IV, en donde X² representa N. Por ejemplo, el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), que comprende W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-IV, puede comprender un resto representado por uno de los siguientes:



en donde A^5 y A^6 representan independientemente N o CR^{15} , preferentemente A^5 y A^6 representan CR^{15} , en donde R^{15} representa preferentemente -H.

- 5 Se desvela que el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-IV, en donde X^2 representa N. Por ejemplo, el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), que comprende W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-IV, puede comprender un resto representado por uno de los siguientes:

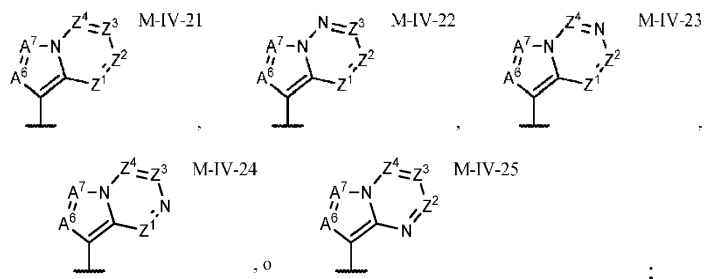


10

en donde A^5 y A^7 representan independientemente N o CR^{15} .

Se desvela que el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-IV, en donde X^2 representa N. Por ejemplo, el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), que comprende W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-IV, puede comprender un resto representado por uno de los siguientes:

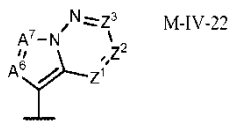
15



en donde A^6 y A^7 representan independientemente N o CR^{15} .

Por ejemplo, el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-IV-22:

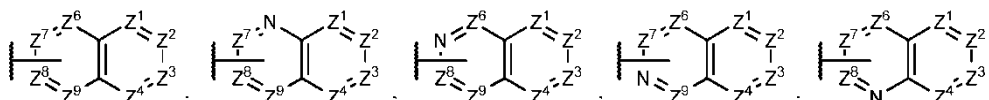
20

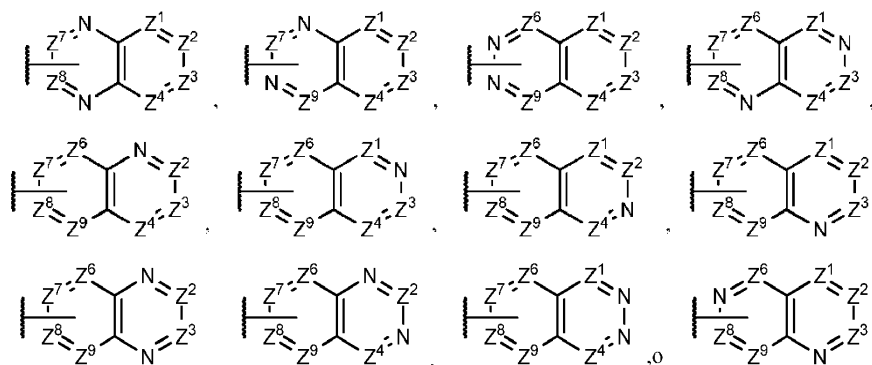


en donde Z^1 , Z^2 y Z^3 representan independientemente CR^4 ; A^6 representa CR^{15} ; y A^7 representa N.

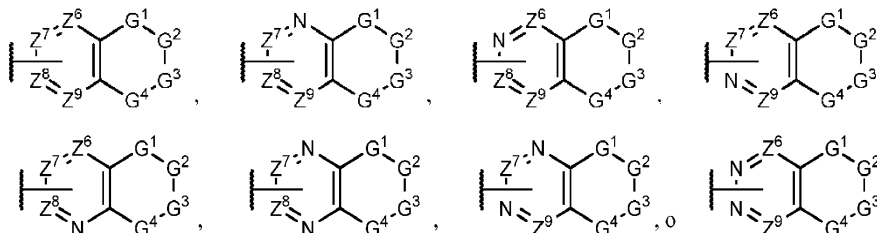
Se desvela que el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-V. Por ejemplo, el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-V, en donde M-V representa un resto representado por uno de los siguientes:

25

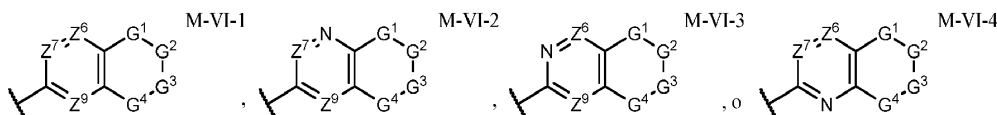




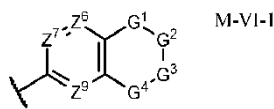
- 5 Se desvela que el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-VI. Por ejemplo, el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-VI, en donde M-VI representa un resto representado por uno de los siguientes:



- 10 Se desvela que, por ejemplo, el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-VI, en donde M-VI representa un resto representado por uno de los siguientes:

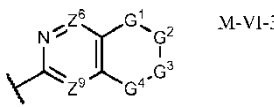


- 15 Se desvela que, por ejemplo, el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-VI, en donde M-VI representa un resto representado por el sistema de anillos M-VI-1:



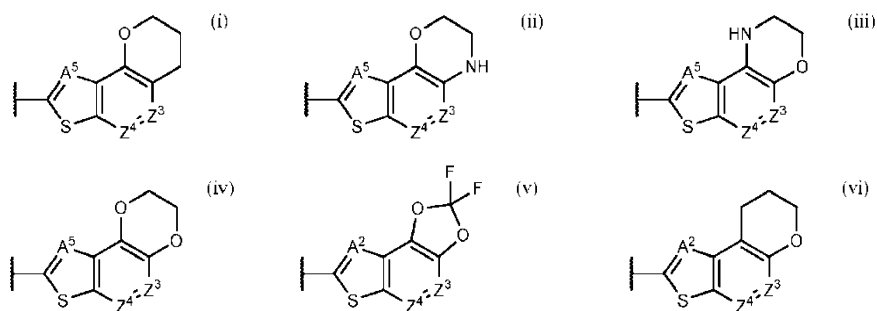
- 20 en donde Z⁶, Z⁷ y Z⁹ representan independientemente CR⁷. Por ejemplo, el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-VI-1, en donde G¹ y G⁴ representan independientemente -NH u O; y G² y G³ representan independientemente C(R¹⁸)(R¹⁸); por ejemplo, en donde G¹ y G⁴ representan independientemente O; y G² y G³ representan independientemente C(R¹⁸)(R¹⁸), en donde R¹⁸ representa independientemente -H.

- 25 Se desvela que, por ejemplo, el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-VI, en donde M-VI representa un resto representado por el sistema de anillos M-VI-3:

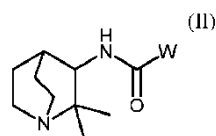


- 30 en donde Z⁶ y Z⁹ representan independientemente CR⁷. Por ejemplo, el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-VI-1, en donde G¹ y G⁴ representan independientemente -NH u O; y G² y G³ representan independientemente C(R¹⁸)(R¹⁸); por ejemplo, en donde G¹ y G⁴ representan independientemente O; y G² y G³ representan independientemente C(R¹⁸)(R¹⁸), en donde R¹⁸ representa independientemente -H.

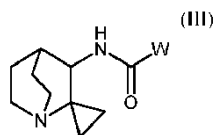
Se desvela que, el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-I, M-IV, o M-V, en donde miembros adyacentes de Z¹, Z², Z³, Z⁴ y Z⁵ es (CR⁴)(CR⁴), y (CR⁴)(CR⁴) forma un ciclo de forma que los sustituyentes R⁴ adyacentes tomados conjuntamente representan un di-radical de heteroalquilo (de 3-6 miembros) con al menos un átomo del anillo del di-radical de heteroalquilo (de 3-6 miembros) seleccionado del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, con la condición de que cuando el al menos un átomo del anillo sea nitrógeno, el nitrógeno está sin sustituir (específicamente es -N(H)-) o está sustituido con un radical alquilo C₁-C₄ ramificado o sin ramificar, un radical cicloalquilo C₃-C₄, -(CO)-alquilo C₁-C₄ ramificado o sin ramificar, o -(SO₂)-alquilo C₁-C₄ ramificado o sin ramificar, en donde el radical alquilo C₁-C₄ y el radical cicloalquilo C₃-C₄ se pueden sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: -D, halógeno, =O, -OH, -O-alquilo C₁-C₄ o -OCF₃, y con la condición adicional de que cuando el al menos un átomo del anillo sea azufre, el azufre se pueda sustituir con 0 o 2 =O; y en donde la porción de alquilo de dicho di-radical de heteroalquilo (de 3-6 miembros) se puede sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: -D, -F, -Cl, -Br, -I, -OR⁵, -(CH₂)_mOR⁵, -N(R⁵)(R⁶), -(CH₂)_mN(R⁵)(R⁶), -SO₂(CH₂)_mR⁵, -(CO)(CH₂)_mR⁵, -(CO)N(R⁵)(R⁶), -OCF₃, un radical alquilo C₁-C₆ ramificado o sin ramificar, un radical cicloalquilo C₃-C₆, un radical hidroxialquilo C₁-C₆, o un radical haloalquilo C₁-C₆. Por ejemplo, el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-I, M-IV, o M-V, en donde miembros adyacentes de Z¹, Z², Z³, Z⁴ y Z⁵ es (CR⁴)(CR⁴), tal como los miembros adyacentes Z¹ y Z² es (CR⁴)(CR⁴), miembros adyacentes Z² y Z³ es (CR⁴)(CR⁴), miembros adyacentes Z³ y Z⁴ es (CR⁴)(CR⁴), o miembros adyacentes Z⁴ y Z⁵ es (CR⁴)(CR⁴), y (CR⁴)(CR⁴) forma un ciclo de forma que los sustituyentes R⁴ adyacentes tomados conjuntamente representen un di-radical de heteroalquilo (de 3-6 miembros) con al menos un átomo del anillo del di-radical de heteroalquilo (de 3-6 miembros) seleccionado del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, por ejemplo, al menos dos átomos de anillo del di-radical de heteroalquilo (de 3-6 miembros) están seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, con la condición de que cuando el al menos un átomo del anillo sea, o al menos dos átomos de anillo sean independientemente, nitrógeno, entonces el nitrógeno esté sin sustituir (sea específicamente -N(H)-) o esté sustituido con un radical alquilo C₁-C₄ ramificado o sin ramificar, un radical cicloalquilo C₃-C₄, -(CO)-alquilo C₁-C₄ ramificado o sin ramificar, o -(SO₂)-alquilo C₁-C₄ ramificado o sin ramificar, en donde el radical alquilo C₁-C₄ y el radical cicloalquilo C₃-C₄ se pueden sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: -D, halógeno, =O, -OH, -O-alquilo C₁-C₄ o -OCF₃. Por ejemplo, miembros adyacentes de Z¹, Z², Z³, Z⁴ y Z⁵ es (CR⁴)(CR⁴), y (CR⁴)(CR⁴) forma un ciclo de forma que los sustituyentes R⁴ adyacentes tomados conjuntamente representen un di-radical de heteroalquilo (de 3-6 miembros), y el di-radical de heteroalquilo (de 3-6 miembros) comprende: -OCH₂CH₂CH₂-, -OCH₂CH₂N(H)-, -OCH₂CH₂N(alquil C₁-C₄)-, tal como -OCH₂CH₂N(Me)-; -CH₂CH₂CH₂N(CO)(alquil C₁-C₄)-, -N(H)CH₂CH₂O-, -N(alquil C₁-C₄)CH₂CH₂O-, tal como -N(Me)CH₂CH₂O-, -OCH₂CH₂O-, -OCF₂O-, o -CH₂CH₂CH₂O-. Para los fines descritos en el presente documento, cuando se especifica el di-radical de heteroalquilo (de 3-6 miembros), está tanto referenciado como unido sobre el sistema de anillos M-I, M-IV, o M-V, en orden desde el más bajo hasta el más alto de los miembros adyacentes de Z¹, Z², Z³, Z⁴ y Z⁵. Por ejemplo, a modo de ilustración, el sistema de anillos resultante de W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-IV-1, en donde A⁷ es S, y los miembros adyacentes Z¹ y Z² es (CR⁴)(CR⁴), y (CR⁴)(CR⁴) forma un ciclo de forma que los sustituyentes R⁴ adyacentes tomados conjuntamente representen un di-radical de heteroalquilo (de 3-6 miembros), y el di-radical de heteroalquilo (de 3-6 miembros) es: (i) -OCH₂CH₂CH₂-, (ii) -OCH₂CH₂N(H)-; (iii) -N(H)CH₂CH₂O-; (iv) -OCH₂CH₂O-; (v) -OCF₂O-; o (vi) -CH₂CH₂CH₂O-, se representarían por las siguientes estructuras:



Se desvela que el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), por ejemplo, puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-I a M-VI, en donde R¹ y R² representan independientemente un radical alquilo C₁ sin ramificar, y dicho compuesto se representa por la fórmula (II):



Se desvela que el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), por ejemplo, puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-I a M-VI, en donde R¹ y R² tomados conjuntamente representan un di-radical de alquilo C₂ y dicho compuesto se representa por la fórmula (III):



- 5 Se desvela que el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender mezcla racémica de enantiómeros, una mezcla de diaestereómeros, un enantiómero individual, o un diaestereómero individual, del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se desvela que el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender una mezcla de tautómeros, sustancialmente una forma de tautómero individual, o un forma de tautómero individual, tal como un tautómero contenido dentro de W, por ejemplo, un tautómero puede estar contenido dentro de un W que contiene un nitrógeno del anillo de heteroarilo adyacente a un carbono del anillo de heteroarilo sustituido con un grupo hidroxilo.

Los nombres químicos y diagramas de estructura usados en el presente documento para describir los compuestos de la presente invención, arriba y abajo, se crearon con el uso de ChemBioDraw Ultra® Versión 12.0 (disponible de CambridgeSoft Corp., Cambridge, Masa.).

- 15 Se desvela que los ejemplos específicos del compuesto de amida representado por la fórmula (I) pueden incluir, conjuntamente o individualmente, los compuestos enumerados a continuación, y enantiómeros individuales y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;

4-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzamida;

- 20 7-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;

N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-fluoro-benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;

N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-6-carboxamida;

N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzofuran-5-carboxamida;

N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;

- 25 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;

6-ciano-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;

N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;

N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;

6-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;

- 30 5-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;

5,6-dicloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;

N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;

N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;

N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;

- 35 6-ciclopropil-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;

5-ciclopropil-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;

N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;

N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;

N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;

- 40 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-carboxamida;

- N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-3-metilbenzo[b]tiofeno-5-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-3-metilbenzo[b]tiofeno-6-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1H-indol-6-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)pirazolo[1,5-b]piridazin-3-carboxamida;
 5 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[d]tiazol-2-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-5-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzofuran-6-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2-metilbenzo[d]oxazol-5-carboxamida;
 10 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2-metilbenzo[d]oxazol-6-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2-metilbenzo[d]tiazol-5-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2-metilbenzo[d]tiazol-6-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)furo[2,3-b]piridin-5-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)furo[3,2-b]piridin-5-carboxamida;
 15 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2-metilbenzofuran-5-carboxamida;
 2-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzofuran-5-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-3-metilbenzofuran-5-carboxamida;
 3-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzofuran-5-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 20 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-morfolinobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 6-bromo-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-isopropoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 25 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-(metilsulfonil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-nitrobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 6-amino-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-(tetraidro-2H-piran-4-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-fluoro-6-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 30 7-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-fluoro-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 4-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzamida;
 7-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 35 7-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-6-carboxamida;

- N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-5-carboxamida;
- N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 6-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 6-nitro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 5 6-amino-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-6-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 5-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 6-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 5-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 10 5,6-dicloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 5-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-5-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 6-ciclopropil-N-(1'-azaespiro [ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 15 5-ciclopropil-N-(1'-azaespiro [ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 6-metoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 5-metoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
- N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-carboxamida;
- 20 3-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-5-carboxamida;
- 3-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-6-carboxamida;
- N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1 *H*-indol-6-carboxamida;
- N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)pirazolo[1,5-b]piridazin-3-carboxamida;
- N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida;
- 25 N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[d]tiazol-2-carboxamida;
- N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-5-carboxamida;
- N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-6-carboxamida;
- 2-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[d]oxazol-5-carboxamida;
- 2-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[d]oxazol-6-carboxamida;
- 30 2-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[d]tiazol-5-carboxamida;
- 2-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[d]tiazol-6-carboxamida;
- N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)furo[2,3-*b*]piridin-5-carboxamida;
- N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)furo[3,2-*b*]piridin-5-carboxamida;
- 2-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-5-carboxamida;
- 35 2-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-5-carboxamida;
- 3-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-5-carboxamida;

- 3-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-5-carboxamida;
 1-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 1-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxamida;
 N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 5 N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 6-morfolino-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 10 6-bromo-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 6-isopropoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 6-(metilsulfonil)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 6-ciano-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 15 N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-6-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 7-fluoro-6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida; y
 N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxino-6-carboxamida.
- Se desvela que ejemplos específicos del compuesto de amida representado por la fórmula (I) pueden incluir, conjuntamente o individualmente, los compuestos enumerados a continuación, y enantiómeros individuales y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:
- 20 2-amino-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida;
 6,7-dicloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 6-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 6-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 25 7-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metil-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 7-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 7-ciano-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 30 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6,7-difluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 7-ciclopropil-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-isopropilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(trifluorometoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 35 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1*H*-indol-2-carboxamida;
 6-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-fluoro-6-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 6-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5,7-difluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;

- N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(2,2,2-trifluoroetil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 7-(dimetilamino)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(tiazol-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)isoquinolin-3-carboxamida;
 5 7-(terc-butil)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-fenilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(1-metilciclopropil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-etoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-etoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 10 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-propoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 6-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida;
 7-ciclopropil-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 15 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-fluoro-7-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 7-ciano-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(metoximetil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-3,4-dihidro-2H-tieno[3,2-h]cromeno-8-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-8,9-dihidro-7H-tieno[2,3-f]cromeno-2-carboxamida;
 20 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2-metilbenzo[b]tiofeno-6-carboxamida;
 2-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-6-carboxamida;
 6-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 2-amino-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida;
 6,7-dicloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 25 6-cloro-7-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 6-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 6-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 30 7-cloro-6-metoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 7-fluoro-6-metoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 7-cloro-6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 35 7-cloro-6-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 6-ciclopropil-7-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 7-ciano-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 7-metoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;

- 6,7-difluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 6-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-2-carboxamida;
- 7-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-2-carboxamida;
- 7-ciclopropil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 5 7-isopropil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(trifluorometoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-4-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[d]oxazol-2-carboxamida;
- 10 N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-indol-2-carboxamida;
- N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)tieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida;
- 6-cloro-5-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 5-fluoro-6-metoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 5,6-difluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 15 6-cloro-5,7-difluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 7-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(2,2,2-trifluoroetil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 7-(dimetilamino)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 7-(metilsulfonil)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 20 7-morfolino-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(tiazol-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)isoquinolin-3-carboxamida;
- 2-ciclopropil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-5-carboxamida;
- 7-(terc-butil)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 25 7-(2-idroxiopropan-2-il)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 7-fenil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(1-(trifluorometil)ciclopropil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 30 7-(1-metilciclopropil)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 6-etoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 7-etoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 7-propoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 6-cloro-7-metoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 35 7-metoxi-6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-indazol-3-carboxamida;
- 1-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-indol-6-carboxamida;
- 7-ciclopropil-6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;

- 6-fluoro-7-metoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 7-ciano-6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 7-(metoximetil)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 6-(metoximetil)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 5 N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-3,4-dihidro-2H-tieno[3,2-h]cromeno-8-carboxamida;
 2-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-6-carboxamida;
 2-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-6-carboxamida;
 N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-8,9-dihidro-7H-tieno[2,3-f]cromeno-2-carboxamida;
 6-cloro-7-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 10 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxamida;
 6-(terc-butil)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-(trifluorometoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-(oxetan-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 15 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-fluoro-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metoxi-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 6-ciclopropil-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 7-cloro-6-ciclopropil-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxino-6-carboxamida;
 20 6-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzofuran-2-carboxamida;
 7-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzofuran-2-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida;
 25 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)tieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida;
 3,4-dicloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-4-metoxi-3-metilbenzamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida;
 30 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5,6-difluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(metilsulfonil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-morfolinobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)quinolina-3-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)quinolina-7-carboxamida;
 35 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)quinolina-6-carboxamida;
 2-ciclopropil-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzofuran-5-carboxamida;

- N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(2-idroxiopropan-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(1-(trifluorometil)ciclopropil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1H-indol-5-carboxamida;
 6-ciclopropil-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 5 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[d]isoxazol-5-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[d]isoxazol-6-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-3-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida;
 10 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1-metil-1H-indol-5-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1-metil-1H-indol-6-carboxamida;
 6-(dimetilamino)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-(metoximetil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 15 6-(terc-butil)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-6-(trifluorometoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 6-(oxetan-3-il)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 6-metoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 20 7-cloro-6-ciclopropil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida;
 1-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida;
 1-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-indol-2-carboxamida;
 3,4-dicloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzamida;
 25 4-metoxi-3-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzamida;
 N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida;
 N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)quinolina-3-carboxamida;
 N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)quinolina-7-carboxamida;
 N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)quinolina-6-carboxamida;
 30 N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-indol-5-carboxamida;
 6-ciclopropil-7-metoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[d]isoxazol-5-carboxamida;
 N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[d]isoxazol-6-carboxamida;
 2,2-difluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamida;
 35 1-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-indazol-3-carboxamida;
 N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida;
 1-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-indol-5-carboxamida;

- 6-(dimetilamino)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida.
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(oxetan-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 6-ciclopropoxi-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 5 7-(oxetan-3-il)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida; y
 6-ciclopropoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida.

Se desvela que ejemplos específicos del compuesto de amida representado por la fórmula (I) pueden incluir, conjuntamente o individualmente, los enantiómeros individuales enumerados a continuación, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo:

- 10 7-ciclobutil-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 7-ciclobutil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 7-ciclopropil-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 7-ciclopropil-6-metoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 7-ciclopropoxi-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 15 7-ciclopropoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 6-ciclopropoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-fluoro-7-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 20 6-fluoro-7-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 7-cloro-5-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 4-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 6-cloro-7-ciclopropil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 7-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 25 6-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(trifluorometoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-fluoro-7-(trifluorometoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metil-7-(tiazol-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(tiazol-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 30 7-ciano-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 6-cloro-7-ciclopropil-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 6-cloro-7-ciano-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 7-(terc-butoxi)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 7-(terc-butoxi)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 35 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-tieno[2',3':3,4]benzo[1,2-b][1,4]oxazin-8-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1-metil-2,3-dihidro-1H-tieno[2',3':3,4]benzo[1,2-b][1,4]oxazin-8-carboxamida;
 N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-2,3-dihidro-1H-tieno[2',3':3,4]benzo[1,2-b][1,4]oxazin-8-carboxamida;

- 1-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-2,3-dihidro-1H-tieno[2',3':3,4]benzo[1,2-b][1,4]oxazin-8-carboxamida;
- 2-ciclopropil-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-6-carboxamida;
- 2-ciclopropil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-6-carboxamida;
- 5 7-(difluorometil)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 7-(difluorometil)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 7-(oxetan-3-il)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(oxetan-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 6-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-isopropoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 10 7-ciclobutoxi-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 6-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-etoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 6-cloro-7-ciano-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 7-ciano-6-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 6-cloro-7-isopropoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 15 6-cloro-7-etoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 7-ciclobutoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 6,7-dimetil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-etoxi-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 7-isopropoxi-6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 20 7-etoxi-6-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 7-ciclopropil-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 7-ciclopropil-6-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-isopropoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-etoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 25 7-etoxi-6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6,7-dimetilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-fluoro-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 5-fluoro-6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
- 30 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
- N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2,3-dihidrotieno[3,2-g]benzofuran-7-carboxamida;
- N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-2,3-dihidrotieno[3,2-g]benzofuran-7-carboxamida;
- N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5,7-difluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 5,7-difluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 35 7-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-carboxamida;
- 7-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-carboxamida;
- N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-carboxamida;

- N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-fluoro-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
6-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
6-ciclopropil-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 5 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-3,4-dihidro-2H-tieno[3',2':5,6]benzo[1,2-b][1,4]oxazin-8-carboxamida;
N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-4-metil-3,4-dihidro-2H-tieno[3',2':5,6]benzo[1,2-b][1,4]oxazin-8-carboxamida;
6-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(2,2,2-trifluoroetil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metil-7-(2,2,2-trifluoroetil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2,2-difluorotieno[2',3':3,4]benzo[1,2-d][1,3]dioxol-7-carboxamida;
- 10 N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-3,4-dihidro-2H-tieno[3',2':5,6]benzo[1,2-b][1,4]oxazin-8-carboxamida;
4-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-3,4-dihidro-2H-tieno[3',2':5,6]benzo[1,2-b][1,4]oxazin-8-carboxamida;
- 15 6-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(2,2,2-trifluoroetil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(2,2,2-trifluoroetil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
2,2-difluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)tieno[2',3':3,4]benzo[1,2-d][1,3]dioxol-7-carboxamida;
- 20 N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7,8-dihidrotieno[2,3-e]benzofuran-2-carboxamida;
6-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(tiazol-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
6-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(tiazol-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7,8-dihidrotieno[2,3-e]benzofuran-2-carboxamida;
N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-fluoro-7-(tiazol-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 25 6-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(tiazol-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
5,7-difluoro-6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
6-metoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(trifluorometoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
7-ciclopropil-5-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 30 6-ciclopropil-5-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
7-cloro-5-fluoro-6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
4-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
3-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
- 35 2-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
4-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
7-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5,7-difluoro-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metoxi-7-(trifluorometoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 40 7-ciclopropil-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;

- 7-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-fluoro-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-4-fluorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-3-fluorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2-fluorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 5 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-4-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 7-(1-fluorociclopropil)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-6,8-dihidrotieno[2,3-e]isobenzofuran-2-carboxamida;
 10 7-ciclopropoxi-6-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 7-ciclopropoxi-6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 6-cloro-7-ciclopropoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 15 5,6-difluoro-7-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 3-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 3-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)pirrolo[1,2-a]pirazin-3-carboxamida;
 N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-carboxamida;
 20 N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)indolizin-6-carboxamida;
 6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)pirrolo[1,2-a]pirazin-3-carboxamida;
 N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridme-6-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(1-fluorociclopropil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6,8-dihidrotieno[2,3-e]isobenzofuran-2-carboxamida;
 25 7-ciclopropoxi-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 7-ciclopropoxi-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 6-cloro-7-ciclopropoxi-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metil-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5,6-difluoro-7-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 30 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-3-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 3-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)pirrolo[1,2-a]pirazin-3-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)indolizin-6-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metilpirrolo[1,2-a]pirazin-3-carboxamida; y
 35 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;

Se desvela que ejemplos específicos del compuesto de amida representado por la fórmula (I) pueden incluir, conjuntamente o individualmente, los compuestos enumerados a continuación, y enantiómeros individuales y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

- N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-fluoro-benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzofuran-5-carboxamida;
 6-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 5 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 7-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-fluoro-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-6-carboxamida;
 10 N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-5-carboxamida;
 6-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 6-ciclopropil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 6-metoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 15 N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-indol-6-carboxamida;
 2-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-5-carboxamida;
 6-bromo-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 7-fluoro-6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 20 6,7-dicloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 6-cloro-7-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 7-ciano-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 7-ciclopropil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(trifluorometoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 25 5-fluoro-6-metoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 7-etoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida; y
 2-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-6-carboxamida.

Se desvela que ejemplos específicos del compuesto de amida representado por la fórmula (I) pueden incluir, conjuntamente o individualmente, los enantiómeros individuales enumerados a continuación, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo:

- 30 (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (S)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (R)-4-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzamida;
 (S)-4-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzamida;
 35 (R)-7-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (S)-7-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-fluoro-benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;

- (S)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-fluoro-benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-6-carboxamida;
 (S)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-6-carboxamida;
 (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzofuran-5-carboxamida;
 5 (S)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzofuran-5-carboxamida;
 (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (S)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (S)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 10 (R)-6-ciano-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (S)-6-ciano-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (S)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 15 (S)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (R)-6-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (S)-6-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (R)-5-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (S)-5-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 20 (R)-5,6-dicloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (S)-5,6-dicloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (S)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 25 (S)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (S)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (R)-6-ciclopropil-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (S)-6-ciclopropil-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 30 (R)-5-ciclopropil-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (S)-5-ciclopropil-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (S)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 35 (S)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;

- (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
(*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-carboxamida;
(*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-carboxamida;
(*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-3-metilbenzo[b]tiofeno-5-carboxamida;
5 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-3-metilbenzo[b]tiofeno-5-carboxamida;
(*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-3-metilbenzo[b]tiofeno-6-carboxamida;
(*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-3-metilbenzo[b]tiofeno-6-carboxamida;
(*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1H-indol-6-carboxamida;
(*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1H-indol-6-carboxamida;
10 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)pirazolo[1,5-b]piridazin-3-carboxamida;
(*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)pirazolo[1,5-b]piridazin-3-carboxamida;
(*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida;
(*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida;
(*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[d]tiazol-2-carboxamida;
15 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[d]tiazol-2-carboxamida;
(*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-5-carboxamida;
(*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-5-carboxamida;
(*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzofuran-6-carboxamida;
(*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzofuran-6-carboxamida;
20 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2-metilbenzo[d]oxazol-5-carboxamida;
(*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2-metilbenzo[d]oxazol-5-carboxamida;
(*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2-metilbenzo[d]oxazol-6-carboxamida;
(*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2-metilbenzo[d]oxazol-6-carboxamida;
(*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2-metilbenzo[d]tiazol-5-carboxamida;
25 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2-metilbenzo[d]tiazol-5-carboxamida;
(*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2-metilbenzo[d]tiazol-6-carboxamida;
(*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2-metilbenzo[d]tiazol-6-carboxamida;
(*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)furo[2,3-b]piridin-5-carboxamida;
(*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)furo[2,3-b]piridin-5-carboxamida;
30 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)furo[3,2-b]piridin-5-carboxamida;
(*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)furo[3,2-b]piridin-5-carboxamida;
(*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2-metilbenzofuran-5-carboxamida;
(*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2-metilbenzofuran-5-carboxamida;
(*R*)-2-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzofuran-5-carboxamida;
35 (*S*)-2-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzofuran-5-carboxamida;
(*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-3-metilbenzofuran-5-carboxamida;

- (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-3-metilbenzofuran-5-carboxamida;
(*R*)-3-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzofuran-5-carboxamida;
(*S*)-3-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzofuran-5-carboxamida;
(*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
5 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
(*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
(*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
(*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-morfolinobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
(*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-morfolinobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
10 (*R*)-6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
(*S*)-6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
(*R*)-6-bromo-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
(*S*)-6-bromo-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
(*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-isopropoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
15 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-isopropoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
(*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-(metilsulfonyl)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
(*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-(metilsulfonyl)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
(*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-nitrobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
(*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-nitrobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
20 (*R*)-6-amino-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
(*S*)-6-amino-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
(*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-(tetraidro-2H-piran-4-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
(*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-(tetraidro-2H-piran-4-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
(*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-fluoro-6-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
25 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-fluoro-6-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
(*R*)-7-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
(*S*)-7-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
(*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-fluoro-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
(*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-fluoro-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
30 (*R*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-bicio[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
(*S*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-bicio[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
(*R*)-4-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-bicio[2.2.2]octan]-3'-il)benzamida;
(*S*)-4-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-bicio[2.2.2]octan]-3'-il)benzamida;
(*R*)-7-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-bicio[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
35 (*S*)-7-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-bicio[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
(*R*)-7-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-bicio[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;

- [illegible]

- (*S*)-5-metoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
(*R*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
(*S*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
5 (*R*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-carboxamida;
(*S*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-carboxamida;
(*R*)-3-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-5-carboxamida;
(*S*)-3-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-5-carboxamida;
10 (*R*)-3-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-6-carboxamida;
(*S*)-3-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-6-carboxamida;
(*R*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-indol-6-carboxamida;
(*S*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-indol-6-carboxamida;
(*R*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)pirazolo[1,5-b]piridazin-3-carboxamida;
15 (*S*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)pirazolo[1,5-b]piridazin-3-carboxamida;
(*R*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)tieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida;
(*S*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)tieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida;
(*R*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[d]tiazol-2-carboxamida;
(*S*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[d]tiazol-2-carboxamida;
20 (*R*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-5-carboxamida;
(*S*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-5-carboxamida;
(*R*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-6-carboxamida;
(*S*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-6-carboxamida;
(*R*)-2-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[d]oxazol-5-carboxamida;
25 (*S*)-2-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[d]oxazol-5-carboxamida;
(*R*)-2-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[d]oxazol-6-carboxamida;
(*S*)-2-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[d]oxazol-6-carboxamida;
(*R*)-2-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[d]tiazol-5-carboxamida;
(*S*)-2-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[d]tiazol-5-carboxamida;
30 (*R*)-2-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[d]tiazol-6-carboxamida;
(*S*)-2-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[d]tiazol-6-carboxamida;
(*R*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)furo[2,3-b]piridin-5-carboxamida;
(*S*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)furo[2,3-b]piridin-5-carboxamida;
(*R*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)furo[3,2-b]piridin-5-carboxamida;
35 (*S*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)furo[3,2-b]piridin-5-carboxamida;
(*R*)-2-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-5-carboxamida;
(*S*)-2-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-5-carboxamida;

- (*R*)-2-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-5-carboxamida;
 (*S*)-2-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-5-carboxamida;
 (*R*)-3-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-5-carboxamida;
 (*S*)-3-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-5-carboxamida;
 5 (*R*)-3-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-5-carboxamida;
 (*S*)-3-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-5-carboxamida;
 (*R*)-1-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 (*S*)-1-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 (*R*)-1-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxamida;
 10 (*S*)-1-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxamida;
 (*R*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 (*S*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)tieno[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 (*R*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 15 (*S*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-6-morfolino-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-6-morfolino-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 20 (*R*)-6-4,4-difluoropiperidin-1-(-il)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-6-bromo-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-6-bromo-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 25 (*R*)-6-isopropoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-6-isopropoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-6-(metilsulfonyl)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-6-(metilsulfonyl)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-6-ciano-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 30 (*S*)-6-ciano-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-6-(tetraidro-2H-piran-4-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-6-(tetraidro-2H-piran-4-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 35 (*R*)-7-fluoro-6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-7-fluoro-6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxino-6-carboxamida; y
 (*S*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxino-6-carboxamida.

Se desvela que ejemplos específicos del compuesto de amida representado por la fórmula (I) pueden incluir, conjuntamente o individualmente, los enantiómeros individuales enumerados a continuación, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo:

- (*R*)-2-amino-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida;
- 5 (*S*)-2-amino-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida;
- (*R*)-6,7-dicloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (*S*)-6,7-dicloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (*R*)-6-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (*S*)-6-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 10 (*R*)-6-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (*S*)-6-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (*R*)-7-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (*S*)-7-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metil-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 15 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metil-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (*R*)-7-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (*S*)-7-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (*R*)-7-ciano-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (*S*)-7-ciano-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 20 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6,7-difluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6,7-difluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (*R*)-7-ciclopropil-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 25 (*S*)-7-ciclopropil-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-isopropilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-isopropilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(trifluorometoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(trifluorometoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 30 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1H-indol-2-carboxamida;
- (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1H-indol-2-carboxamida;
- (*R*)-6-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 35 (*S*)-6-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-fluoro-6-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-fluoro-6-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;

- (*R*)-6-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5,7-difluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-6-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5,7-difluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 5 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(2,2,2-trifluoroetil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(2,2,2-trifluoroetil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-7-(dimetilamino)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-7-(dimetilamino)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(tiazol-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 10 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(tiazol-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)isoquinolin-3-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)isoquinolin-3-carboxamida;
 (*R*)-7-(terc-butil)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-7-(terc-butil)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 15 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-fenilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-fenilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(1-metilciclopropil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(1-metilciclopropil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-etoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 20 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-etoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-etoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-etoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-propoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-propoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 25 (*R*)-6-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-6-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida;
 30 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida;
 (*R*)-7-ciclopropil-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-7-ciclopropil-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-fluoro-7-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-fluoro-7-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 35 (*R*)-7-ciano-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-7-ciano-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;

- (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(metoximetil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(metoximetil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-3,4-dihidro-2H-tieno[3,2-h]cromeno-8-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-3,4-dihidro-2H-tieno[3,2-h]cromeno-8-carboxamida;
 5 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-8,9-dihidro-7H-tieno[2,3-f]cromeno-2-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-8,9-dihidro-7H-tieno[2,3-f]cromeno-2-carboxamida;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2-metilbenzo[b]tiofeno-6-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2-metilbenzo[b]tiofeno-6-carboxamida;
 (*R*)-2-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-6-carboxamida;
 10 (*S*)-2-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-6-carboxamida;
 (*R*)-6-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-6-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-2-amino-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida;
 (*S*)-2-amino-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida;
 15 (*R*)-6,7-dicloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-6,7-dicloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-6-cloro-7-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-6-cloro-7-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 20 (*R*)-6-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-6-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-6-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 25 (*S*)-6-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-7-cloro-6-metoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-7-cloro-6-metoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-7-fluoro-6-metoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 30 (*S*)-7-fluoro-6-metoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-7-cloro-6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-7-cloro-6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 35 (*S*)-6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-7-cloro-6-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-7-cloro-6-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 40 (*R*)-6-ciclopropil-7-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;

- (S)-6-ciclopropil-7-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-7-ciano-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (S)-7-ciano-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 5 (R)-7-metoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (S)-7-metoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-6,7-difluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (S)-6,7-difluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-6-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-2-carboxamida;
- 10 (S)-6-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-2-carboxamida;
- (R)-7-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-2-carboxamida;
- (S)-7-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-2-carboxamida;
- (R)-7-ciclopropil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (S)-7-ciclopropil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 15 (R)-7-isopropil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (S)-7-isopropil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(trifluorometoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (S)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(trifluorometoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 20 (R)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(tetraidro-2H-piran-4-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (S)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(tetraidro-2H-piran-4-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[d]oxazol-2-carboxamida;
- (S)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[d]oxazol-2-carboxamida;
- 25 (R)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-indol-2-carboxamida;
- (S)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-indol-2-carboxamida;
- (R)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)tieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida;
- (S)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)tieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida;
- (R)-6-cloro-5-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 30 (S)-6-cloro-5-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-bicyclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-5-fluoro-6-metoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (S)-5-fluoro-6-metoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-5,6-difluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (S)-5,6-difluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 35 (R)-6-cloro-5,7-difluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (S)-6-cloro-5,7-difluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-7-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;

- (S)-7-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(2,2,2-trifluoroetil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 5 (S)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(2,2,2-trifluoroetil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-7-(dimetilamino)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (S)-7-(dimetilamino)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-7-(metilsulfonyl)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (S)-7-(metilsulfonyl)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 10 (R)-7-morfolino-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (S)-7-morfolino-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(tiazol-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (S)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(tiazol-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)isoquinolin-3-carboxamida;
- 15 (S)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)isoquinolin-3-carboxamida;
- (R)-2-ciclopropil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-5-carboxamida;
- (S)-2-ciclopropil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-5-carboxamida;
- (R)-7-(terc-butil)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (S)-7-(terc-butil)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 20 (R)-7-(2-idroxiopropan-2-il)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (S)-7-(2-idroxiopropan-2-il)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-7-fenil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 25 (S)-7-fenil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(1-(trifluorometil)ciclopropil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (S)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(1-(trifluorometil)ciclopropil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 30 (R)-7-(1-metilciclopropil)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (S)-7-(1-metilciclopropil)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-6-etoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 35 (S)-6-etoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-7-etoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (S)-7-etoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-7-propoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (S)-7-propoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 40 (R)-6-cloro-7-metoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;

- (*S*)-6-cloro-7-metoxi-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida;
(*R*)-7-metoxi-6-metil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida;
(*S*)-7-metoxi-6-metil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida;
(*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida;
5 (*S*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida;
(*R*)-1-metil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1*H*-indol-6-carboxamida;
(*S*)-1-metil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1*H*-indol-6-carboxamida;
(*R*)-7-ciclopropil-6-metil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida;
10 (*S*)-7-ciclopropil-6-metil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida;
(*R*)-6-fluoro-7-metoxi-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida;
(*S*)-6-fluoro-7-metoxi-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida;
(*R*)-7-ciano-6-metil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida;
15 (*S*)-7-ciano-6-metil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida;
(*R*)-7-(metoximetil)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida;
(*S*)-7-(metoximetil)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida;
(*R*)-6-(metoximetil)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida;
(*S*)-6-(metoximetil)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida;
20 (*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-3,4-dihidro-2*H*-tieno[3,2-*h*]cromeno-8-carboxamida;
(*S*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-3,4-dihidro-2*H*-tieno[3,2-*h*]cromeno-8-carboxamida;
(*R*)-2-metil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-6-carboxamida;
25 (*S*)-2-metil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-6-carboxamida;
(*R*)-2-cloro-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-6-carboxamida;
(*S*)-2-cloro-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-6-carboxamida;
(*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-8,9-dihidro-7*H*-tieno[2,3-*f*]cromeno-2-carboxamida;
30 (*S*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-8,9-dihidro-7*H*-tieno[2,3-*f*]cromeno-2-carboxamida;
(*R*)-6-cloro-7-metil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida;
(*S*)-6-cloro-7-metil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida;
(*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxamida;
35 (*S*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxamida;
(*R*)-6-(terc-butil)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida;
(*S*)-6-(terc-butil)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida;
(*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida;
(*S*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida;

- (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-(trifluorometoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-(trifluorometoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-(oxetan-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-(oxetan-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 5 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-fluoro-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-fluoro-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metoxi-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metoxi-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-6-ciclopropil-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 10 (*S*)-6-ciclopropil-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-7-cloro-6-ciclopropil-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-7-cloro-6-ciclopropil-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxino-6-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxino-6-carboxamida;
 15 (*R*)-6-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzofuran-2-carboxamida;
 (*S*)-6-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzofuran-2-carboxamida;
 (*R*)-7-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzofuran-2-carboxamida;
 (*S*)-7-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzofuran-2-carboxamida;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-carboxamida;
 20 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-carboxamida;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida;
 25 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)tieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)tieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida;
 (*R*)-3,4-dicloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzamide;
 30 (*S*)-3,4-dicloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzamide;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-4-metoxi-3-metilbenzamide;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-4-metoxi-3-metilbenzamide;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida;
 35 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5,6-difluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5,6-difluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;

- (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(metilsulfonil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(metilsulfonil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-morfolinobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-morfolinobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 5 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)quinolina-3-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)quinolina-3-carboxamida;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)quinolina-7-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)quinolina-7-carboxamida;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)quinolina-6-carboxamida;
 10 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)quinolina-6-carboxamida;
 (*R*)-2-ciclopropil-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzofuran-5-carboxamida;
 (*S*)-2-ciclopropil-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzofuran-5-carboxamida;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(2-idroxiopropan-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(2-idroxiopropan-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 15 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(1-(trifluorometil)ciclopropil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(1-(trifluorometil)ciclopropil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1H-indol-5-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1H-indol-5-carboxamida;
 (*R*)-6-ciclopropil-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 20 (*S*)-6-ciclopropil-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[d]isoxazol-5-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[d]isoxazol-5-carboxamida;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[d]isoxazol-6-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[d]isoxazol-6-carboxamida;
 25 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamida;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-3-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-3-carboxamida;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida;
 30 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1-metil-1H-indol-5-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1-metil-1H-indol-5-carboxamida;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1-metil-1H-indol-6-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1-metil-1H-indol-6-carboxamida;
 35 (*R*)-6-(dimetilamino)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-6-(dimetilamino)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;

- (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-(metoximetil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-(metoximetil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 5 (*R*)-6-(terc-butil)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-6-(terc-butil)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-6-(trifluorometoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-6-(trifluorometoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-6-(oxetan-3-il)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 10 (*S*)-6-(oxetan-3-il)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-6-metoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-6-metoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 15 (*R*)-7-cloro-6-ciclopropil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-7-cloro-6-ciclopropil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida;
- 20 (*S*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida;
 (*R*)-1-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida;
 (*S*)-1-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida;
 (*R*)-1-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-indol-2-carboxamida;
 (*S*)-1-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-indol-2-carboxamida;
- 25 (*R*)-3,4-dicloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzamida;
 (*S*)-3,4-dicloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzamida;
 (*R*)-4-metoxi-3-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzamida;
 (*S*)-4-metoxi-3-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzamida;
 (*R*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida;
- 30 (*S*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida;
 (*R*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)quinolina-3-carboxamida;
 (*S*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)quinolinc-3-carboxamida;
 (*R*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)quinolina-7-carboxamida;
 (*S*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)quinolina-7-carboxamida;
- 35 (*R*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)quinolina-6-carboxamida;
 (*S*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)quinolina-6-carboxamida;
 (*R*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-indol-5-carboxamida;
 (*S*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-indol-5-carboxamida;

- (*R*)-6-ciclopropil-7-metoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (*S*)-6-ciclopropil-7-metoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 5 (*R*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[d]isoxazol-5-carboxamida;
- (*S*)-N1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[d]isoxazol-5-carboxamida;
- (*R*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[d]isoxazol-6-carboxamida;
- (*S*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[d]isoxazol-6-carboxamida;
- (*R*)-2,2-difluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamida;
- 10 (*S*)-2,2-difluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamida;
- (*R*)-1-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-indazol-3-carboxamida;
- (*S*)-1-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-indazol-3-carboxamida;
- (*R*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida;
- (*S*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida;
- 15 (*R*)-1-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-indol-5-carboxamida;
- (*S*)-1-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-indol-5-carboxamida;
- (*R*)-6-(dimetilamino)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (*S*)-6-(dimetilamino)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (*R*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 20 (*S*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida.
- (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(oxetan-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(oxetan-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (*R*)-6-ciclopropoxi-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (*S*)-6-ciclopropoxi-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 25 (*R*)-7-(oxetan-3-il)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (*S*)-7-(oxetan-3-il)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (*R*)-6-ciclopropoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida; y
- (*S*)-6-ciclopropoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida.
- 30 Se desvela que ejemplos específicos del compuesto de amida representado por la fórmula (I) pueden incluir, conjuntamente o individualmente, los enantiómeros individuales enumerados a continuación, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo:
- (*R*)-7-ciclobutil-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (*S*)-7-ciclobutil-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (*R*)-7-ciclobutil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 35 (*S*)-7-ciclobutil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (*R*)-7-ciclopropil-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (*S*)-7-ciclopropil-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (*R*)-7-ciclopropil-6-metoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;

- (S)-7-ciclopropil-6-metoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-7-ciclopropoxi-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (S)-7-ciclopropoxi-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 5 (R)-7-ciclopropoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (S)-7-ciclopropoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-6-ciclopropoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (S)-6-ciclopropoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 10 (S)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (S)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 15 (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-fluoro-7-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (S)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-fluoro-7-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-6-fluoro-7-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (S)-6-fluoro-7-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-7-cloro-5-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 20 (S)-7-cloro-5-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-4-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (S)-4-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-6-cloro-7-ciclopropil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 25 (S)-6-cloro-7-ciclopropil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-7-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (S)-7-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-6-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(trifluorometoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 30 (S)-6-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(trifluorometoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-fluoro-7-(trifluorometoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (S)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-fluoro-7-(trifluorometoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 35 (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metil-7-(tiazol-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (S)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metil-7-(tiazol-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(tiazol-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (S)-6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(tiazol-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 40 (R)-7-ciano-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;

- (S)-7-ciano-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (R)-6-cloro-7-ciclopropil-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (S)-6-cloro-7-ciclopropil-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (R)-6-cloro-7-ciano-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 5 (S)-6-cloro-7-ciano-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (R)-7-(terc-butoxi)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (S)-7-(terc-butoxi)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (R)-7-(terc-butoxi)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (S)-7-(terc-butoxi)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 10 (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-tieno[2',3':3,4]benzo[1,2-b][1,4]oxazin-8-carboxamida;
 (S)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-tieno[2',3':3,4]benzo[1,2-b][1,4]oxazin-8-carboxamida;
 (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1-metil-2,3-dihidro-1H-tieno[2',3':3,4]benzo[1,2-b][1,4]oxazin-8-carboxamida;
 (S)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1-metil-2,3-dihidro-1H-tieno[2',3':3,4]benzo[1,2-b][1,4]oxazin-8-carboxamida;
 15 (R)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-2,3-dihidro-1H-tieno[2',3':3,4]benzo[1,2-b][1,4]oxazin-8-carboxamida;
 (S)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-2,3-dihidro-1H-tieno[2',3':3,4]benzo[1,2-b][1,4]oxazin-8-carboxamida;
 (R)-1-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-2,3-dihidro-1H-tieno[2',3':3,4]benzo[1,2-b][1,4]oxazin-8-carboxamida;
 20 (S)-1-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-2,3-dihidro-1H-tieno[2',3':3,4]benzo[1,2-b][1,4]oxazin-8-carboxamida;
 (R)-2-ciclopropil-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-6-carboxamida;
 (S)-2-ciclopropil-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-6-carboxamida;
 (R)-2-ciclopropil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-6-carboxamida;
 25 (S)-2-ciclopropil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-6-carboxamida;
 (R)-7-(difluorometil)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (S)-7-(difluorometil)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (R)-7-(difluorometil)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (S)-7-(difluorometil)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 30 (R)-7-(oxetan-3-il)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (S)-7-(oxetan-3-il)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(oxetan-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (S)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(oxetan-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (R)-6-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-isopropoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 35 (S)-6-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-isopropoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (R)-7-ciclobutoxi-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (S)-7-ciclobutoxi-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (R)-6-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-etoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;

- (S)-6-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-etoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-6-cloro-7-ciano-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (S)-6-cloro-7-ciano-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-7-ciano-6-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 5 (S)-7-ciano-6-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-6-cloro-7-isopropoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (S)-6-cloro-7-isopropoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 10 (R)-6-cloro-7-etoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (S)-6-cloro-7-etoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-7-ciclobutoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (S)-7-ciclobutoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-6,7-dimetil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 15 (S)-6,7-dimetil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-etoxi-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (S)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-etoxi-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-7-isopropoxi-6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 20 (S)-7-isopropoxi-6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-7-etoxi-6-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (S)-7-etoxi-6-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-7-ciclopropil-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 25 (S)-7-ciclopropil-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-7-ciclopropil-6-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (S)-7-ciclopropil-6-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 30 (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-isopropoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (S)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-isopropoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-etoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (S)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-etoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-7-etoxi-6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 35 (S)-7-etoxi-6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6,7-dimetilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (S)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6,7-dimetilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-fluoro-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (S)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-fluoro-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;

- (*R*)-5-fluoro-6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-5-fluoro-6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 (*S*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 5 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2,3-dihidrotieno[3,2-g]benzofuran-7-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2,3-dihidrotieno[3,2-g]benzofuran-7-carboxamida;
 (*R*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-2,3-dihidrotieno[3,2-g]benzofuran-7-carboxamida;
 10 (*S*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-2,3-dihidrotieno[3,2-g]benzofuran-7-carboxamida;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5,7-difluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5,7-difluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-5,7-difluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-5,7-difluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 15 (*R*)-7-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-carboxamida;
 (*S*)-7-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-carboxamida;
 (*R*)-7-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-carboxamida;
 (*S*)-7-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-carboxamida;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-carboxamida;
 20 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-carboxamida;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-fluoro-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-fluoro-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-6-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 25 (*S*)-6-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-6-ciclopropil-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-6-ciclopropil-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-3,4-dihidro-2H-tieno[3',2':5,6]benzo[1,2-b][1,4]oxazin-8-carboxamida;
 30 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-3,4-dihidro-2H-tieno[3',2':5,6]benzo[1,2-b][1,4]oxazin-8-carboxamida;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-4-metil-3,4-dihidro-2H-tieno[3',2':5,6]benzo[1,2-b][1,4]oxazin-8-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-4-metil-3,4-dihidro-2H-tieno[3',2':5,6]benzo[1,2-b][1,4]oxazin-8-carboxamida;
 (*R*)-6-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(2,2,2-trifluoroetil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-6-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(2,2,2-trifluoroetil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 35 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metil-7-(2,2,2-trifluoroetil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metil-7-(2,2,2-trifluoroetil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2,2-difluorotieno[2',3':3,4]benzo[1,2-d][1,3]dioxol-7-carboxamida;

- (S)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2,2-difluorotieno[2',3':3,4]benzo[1,2-d][1,3]dioxol-7-carboxamida;
- (R)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-3,4-dihidro-2H-tieno[3',2':5,6]benzo[1,2-b][1,4]oxazin-8-carboxamida;
- 5 (S)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-3,4-dihidro-2H-tieno[3',2':5,6]benzo[1,2-b][1,4]oxazin-8-carboxamida;
- (R)-4-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-3,4-dihidro-2H-tieno[3',2':5,6]benzo[1,2-b][1,4]oxazin-8-carboxamida;
- (S)-4-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-3,4-dihidro-2H-tieno[3',2':5,6]benzo[1,2-b][1,4]oxazin-8-carboxamida;
- 10 (R)-6-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(2,2,2-trifluoroetil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (S)-6-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(2,2,2-trifluoroetil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 15 (R)-6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(2,2,2-trifluoroetil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (S)-6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(2,2,2-trifluoroetil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-2,2-difluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)tieno[2',3':3,4]benzo[1,2-d][1,3]dioxol-7-carboxamida;
- 20 (S)-2,2-difluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)tieno[2',3':3,4]benzo[1,2-d][1,3]dioxol-7-carboxamida;
- (R)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7,8-dihidrotieno[2,3-e]benzofuran-2-carboxamida;
- (S)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7,8-dihidrotieno[2,3-e]benzofuran-2-carboxamida;
- 25 (R)-6-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(tiazol-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (S)-6-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(tiazol-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-6-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(tiazol-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 30 (S)-6-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(tiazol-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7,8-dihidrotieno[2,3-e]benzofuran-2-carboxamida;
- (S)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7,8-dihidrotieno[2,3-e]benzofuran-2-carboxamida;
- (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-fluoro-7-(tiazol-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 35 (S)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-fluoro-7-(tiazol-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-6-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(tiazol-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (S)-6-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(tiazol-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-5,7-difluoro-6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 40 (S)-5,7-difluoro-6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-6-metoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(trifluorometoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (S)-6-metoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(trifluorometoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 45

- (*R*)-7-ciclopropil-5-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (*S*)-7-ciclopropil-5-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 5 (*R*)-6-ciclopropil-5-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (*S*)-6-ciclopropil-5-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 10 (*R*)-7-cloro-5-fluoro-6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (*S*)-7-cloro-5-fluoro-6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (*R*)-4-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
- (*S*)-4-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
- 15 (*R*)-3-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
- (*S*)-3-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
- (*R*)-2-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
- (*S*)-2-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
- (*R*)-4-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
- 20 (*S*)-4-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
- (*R*)-7-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
- (*S*)-7-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
- (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5,7-difluoro-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5,7-difluoro-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 25 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metoxi-7-(trifluorometoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metoxi-7-(trifluorometoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (*R*)-7-ciclopropil-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (*S*)-7-ciclopropil-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (*R*)-7-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-fluoro-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 30 (*S*)-7-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-fluoro-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-4-fluorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
- (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-4-fluorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
- (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-3-fluorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
- (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-3-fluorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
- 35 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2-fluorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
- (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2-fluorofuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
- (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-4-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
- (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-4-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
- (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;

- (S)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
- (R)-7-(1-fluorociclopropil)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 5 (S)-7-(1-fluorociclopropil)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-6,8-dihidrotieno[2,3-e]isobenzofuran-2-carboxamida;
- (S)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-6,8-dihidrotieno[2,3-e]isobenzofuran-2-carboxamida;
- 10 (R)-7-ciclopropoxi-6-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (S)-7-ciclopropoxi-6-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 15 (R)-7-ciclopropoxi-6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (S)-7-ciclopropoxi-6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-6-cloro-7-ciclopropoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 20 (S)-6-cloro-7-ciclopropoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 25 (S)-6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (R)-5,6-difluoro-7-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (S)-5,6-difluoro-7-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 30 (R)-3-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
- (S)-3-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
- (R)-3-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
- (S)-3-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
- (R)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)pirrolo[1,2-a]pirazin-3-carboxamida;
- 35 (S)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)pirrolo[1,2-a]pirazin-3-carboxamida;
- (R)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-carboxamida;
- (S)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-carboxamida;
- (R)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)indolizin-6-carboxamida;
- (S)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)indolizin-6-carboxamida;
- 40 (R)-6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)pirrolo[1,2-a]pirazin-3-carboxamida;
- (S)-6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)pirrolo[1,2-a]pirazin-3-carboxamida;
- (R)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;
- (S)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;

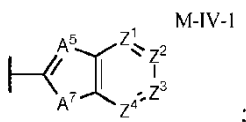
- (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(1-fluorociclopropil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(1-fluorociclopropil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6,8-dihidrotieno[2,3-e]isobenzofuran-2-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6,8-dihidrotieno[2,3-e]isobenzofuran-2-carboxamida;
 5 (*R*)-7-ciclopropoxi-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-7-ciclopropoxi-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-7-ciclopropoxi-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-7-ciclopropoxi-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-6-cloro-7-ciclopropoxi-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 10 (*S*)-6-cloro-7-ciclopropoxi-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metil-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metil-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5,6-difluoro-7-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5,6-difluoro-7-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 15 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-3-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-3-metilfuro[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 (*R*)-3-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 (*S*)-3-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)pirrolo[1,2-a]pirazin-3-carboxamida;
 20 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)pirrolo[1,2-a]pirazin-3-carboxamida;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)indolizin-6-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)indolizin-6-carboxamida;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metilpirrolo[1,2-a]pirazin-3-carboxamida;
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metilpirrolo[1,2-a]pirazin-3-carboxamida;
 25 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carboxamida; y
 (*S*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-carboxamida;

Se desvela que ejemplos específicos del compuesto de amida representado por la fórmula (I) pueden incluir, conjuntamente o individualmente, los enantiómeros individuales enumerados a continuación, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo:

- 30 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-fluoro-benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzofuran-5-carboxamida;
 (*R*)-6-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 35 (*R*)-7-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-fluoro-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;

- (*R*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-6-carboxamida;
 (*R*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-5-carboxamida;
 (*R*)-6-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 5 (*R*)-6-ciclopropil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-6-metoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida;
 (*R*)-N-(1[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-indol-6-carboxamida;
 (*R*)-2-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-5-carboxamida;
 10 (*R*)-6-bromo-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-7-fluoro-6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-6,7-dicloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-6-cloro-7-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-7-ciano-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 15 (*R*)-7-ciclopropil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(trifluorometoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-5-fluoro-6-metoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-7-etoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida; y
 (*R*)-2-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-6-carboxamida.

- 20 Se desvela que el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-IV, en donde M-IV representa un resto representado por el sistema de anillos M-IV-1:

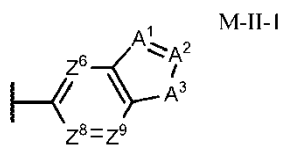


- 25 en donde Z¹, Z², Z³ y Z⁴ representan independientemente CR⁴; A⁵ representa CR¹⁵; y A⁷ representa S; y puede incluir, conjuntamente o individualmente, los enantiómeros individuales enumerados a continuación, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo:

- (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-fluoro-benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-6-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 30 (*R*)-7-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-fluoro-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-6-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 35 (*R*)-6-ciclopropil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-6-metoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;

- (*R*)-6-bromo-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-7-fluoro-6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-6,7-dicloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-6-cloro-7-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 5 (*R*)-7-ciano-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-7-ciclopropil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(trifluorometoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-5-fluoro-6-metoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 y
 10 (*R*)-7-etoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida.

Se desvela que el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-II, en donde M-II representa un resto representado por el sistema de anillos M-II-1:

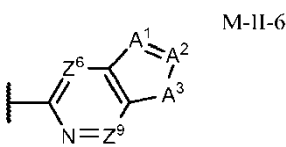


- 15 en donde A¹ y A² representan independientemente CR¹¹; A³ representa O; y Z⁶, Z⁸ y Z⁹ representan independientemente CR⁷;

y puede incluir, conjuntamente o individualmente, los enantiómeros individuales enumerados a continuación, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo:

- (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzofuran-5-carboxamida;
 20 (*R*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-5-carboxamida; y
 (*R*)-2-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-5-carboxamida.

Se desvela que el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-II, en donde M-II representa un resto representado por el sistema de anillos M-II-6:



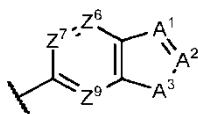
- 25 en donde A¹ y A² representan independientemente CR¹¹; A³ representa O; y Z⁶ y Z⁹ representan independientemente CR⁷;

y puede incluir, conjuntamente o individualmente, los enantiómeros individuales enumerados a continuación, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo:

- 30 (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida; y
 (*R*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

Se desvela que el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-II, en donde M-II representa un resto representado por el sistema de anillos M-II-2:

M-II-2



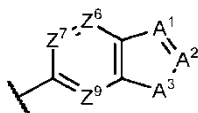
en donde A¹ y A² representan independientemente CR¹¹; A³ representa NR¹⁰; y Z⁶, Z⁷ y Z⁹ representan independientemente CR⁷;

y puede incluir, conjuntamente o individualmente, el enantiómero individual enumerados a continuación, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo:

(*R*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-indol-6-carboxamida.

Se desvela que el compuesto de amida representado por la fórmula (I), (II), o (III), puede comprender W que representa el resto representado por el sistema de anillos M-II, en donde M-II representa un resto representado por el sistema de anillos M-II-2:

M-II-2



en donde A¹ y A² representan independientemente CR¹¹; A³ representa S; y Z⁶, Z⁷ y Z⁹ representan independientemente CR⁷;

y puede incluir, conjuntamente o individualmente, el enantiómero individual enumerados a continuación, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo:

(*R*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-6-carboxamida; y

(*R*)-2-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-6-carboxamida.

Como se usa en el presente documento, el término "tratando" (o "tratar" o "tratamiento"), a menos que se especifique de otro modo, incluye, en general, el significado aceptado que engloba mejorar, modificar, disminuir, prohibir, prevenir, dominar, minimizar, ralentizar, detener, parar, curar, y/o invertir un síntoma asociado a una enfermedad y/o una enfermedad. El tratamiento puede incluir tanto administración terapéutica como profiláctica. Por ejemplo, el tratamiento de un deterioro cognitivo, en un paciente diagnosticado con un deterioro cognitivo, puede incluir, pero no se limita a, curar el deterioro cognitivo, prevenir el deterioro de uno o más síntomas asociados al deterioro cognitivo; mejorar la cognición en un paciente que padece el deterioro cognitivo, ralentizar la progresión del deterioro cognitivo y/o modificar el deterioro cognitivo.

Como se usa en el presente documento, el término "dosis eficaz" (o "dosis"), a menos que se especifique de otro modo, se entiende que incluye una dosis terapéuticamente aceptable, una cantidad terapéuticamente aceptable, una dosis terapéuticamente eficaz, una cantidad terapéuticamente eficaz, una dosis farmacéuticamente aceptable, una cantidad farmacéuticamente aceptable, una dosis farmacéuticamente eficaz, o una cantidad farmacéuticamente eficaz.

Como se usa en el presente documento, el término "deterioro cognitivo", a menos que se especifique de otro modo, incluye al menos uno de los siguientes: deterioro cognitivo limitado (LCI), deterioro cognitivo leve (MCI), enfermedad de Alzheimer (o demencia de un tipo de Alzheimer) o una etapa particular de la enfermedad de Alzheimer, incluida de pre-enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Alzheimer temprana, enfermedad de Alzheimer leve, enfermedad de Alzheimer moderada, enfermedad de Alzheimer grave, pre-enfermedad de Alzheimer a Alzheimer leve, enfermedad de Alzheimer de leve a moderada, enfermedad de Alzheimer de moderada a grave, esquizofrenia (por ejemplo, esquizofrenia de tipo paranoide, esquizofrenia de tipo desorganizado, esquizofrenia de tipo catatónico, esquizofrenia de tipo indiferenciado), trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno del pensamiento, síntomas positivos de esquizofrenia, síntomas negativos de esquizofrenia, o esquizofrenia con demencia.

La enfermedad de Alzheimer puede incluir, a menos que se especifique de otro modo, cualquiera de las categorías de sub-diagnóstico usadas para caracterizar el tipo o grado de deterioro cognitivo en un paciente para los fines de tratamiento. Una escala de diagnóstico comúnmente referenciada para caracterizar el grado de deterioro cognitivo para un paciente con enfermedad de Alzheimer incluye el modelo de enfermedad de Alzheimer de 3 etapas. Las 3 etapas consisten en: etapa leve (también denominada "enfermedad de Alzheimer temprana" o "enfermedad de Alzheimer leve" o "enfermedad de Alzheimer de etapa temprana" o "demencia leve de un tipo de Alzheimer"), etapa moderada (también denominada "enfermedad de Alzheimer media" o "enfermedad de Alzheimer moderada" o "enfermedad de Alzheimer de etapa media" o "demencia moderada de un tipo de Alzheimer"), y etapa grave

(también denominada "enfermedad de Alzheimer tardía" o "enfermedad de Alzheimer grave" o "enfermedad de Alzheimer de etapa tardía" o "demencia grave de un tipo de Alzheimer"). Para pacientes con una afección que no ha progresado al grado de la enfermedad de Alzheimer de etapa leve, se pueden diagnosticar con pre-enfermedad de Alzheimer. También es común para los fines de tratamiento caracterizar etapas juntas, tales como pre-enfermedad de Alzheimer a enfermedad de Alzheimer de etapa leve, enfermedad de Alzheimer de leve a moderada, o enfermedad de Alzheimer de moderada a grave. Otra escala de diagnóstico útil que se usa en la caracterización del grado de deterioro cognitivo para un paciente que tiene enfermedad de Alzheimer es el modelo de enfermedad de Alzheimer de siete etapas (algunas veces conocido como la "Escala de deterioro global de siete etapas" o la "escala de Reisberg"). Esta escala de diagnóstico divide la progresión del trastorno cognitivo asociado a enfermedad de Alzheimer del siguiente modo: Etapa 1 - sin enfermedad de Alzheimer (generalmente caracterizada por ausencia de alteración, sin alteración, o función normal), Etapa 2 - pre-enfermedad de Alzheimer (generalmente caracterizada por alteración mínima, olvido normal, o declive cognitivo muy leve), Etapa 3 - enfermedad de Alzheimer de etapa temprana (generalmente caracterizada por un declive cognitivo perceptible, deterioro cognitivo confusional/leve temprano, o deterioro cognitivo leve), Etapa 4 - enfermedad de Alzheimer de etapa temprana/leve (también denominada Alzheimer confusional tardío/leve, y generalmente caracterizado por declive cognitivo moderado), Etapa 5 - Alzheimer de etapa media/moderado (también denominado demencia temprana/enfermedad de Alzheimer moderada y generalmente caracterizada por declive cognitivo moderadamente grave), Etapa 6 - demencia media/enfermedad de Alzheimer moderadamente grave (también denominada enfermedad de Alzheimer de etapa media/moderada a de etapa tardía/grave y generalmente caracterizada por declive cognitivo grave) y Etapa 7 - enfermedad de Alzheimer de etapa tardía/grave (también denominada demencia grave o deterioro senil extremo, y generalmente caracterizada por declive cognitivo muy grave). También es común para los fines de tratamiento caracterizar etapas juntas, tales como pre-enfermedad de Alzheimer a enfermedad de Alzheimer de etapa leve, enfermedad de Alzheimer de leve a moderada, o enfermedad de Alzheimer de moderada a grave. Como se usa en el presente documento, a menos que se especifique de otro modo, la enfermedad de Alzheimer incluye todas las categorías de diagnóstico anteriormente mencionadas o caracterizaciones de enfermedad. También es común para un médico clasificar uno cualquiera o más de los estados anteriormente indicados de enfermedad de Alzheimer como que es probable, por ejemplo, probable enfermedad de Alzheimer de leve a moderada o probable enfermedad de Alzheimer grave, cuando su diagnóstico no incluye, por ejemplo, una biopsia física u otros análisis definitivos.

El deterioro cognitivo leve (MCI) es considerado por algunos como una etapa intermedia entre el envejecimiento normal y la aparición de la enfermedad de Alzheimer. Por ejemplo, el MCI se puede caracterizar por olvido persistente, pero puede carecer de alguno o muchos de los síntomas más debilitantes de la enfermedad de Alzheimer. Otro conjunto de criterios que pueden caracterizar a un paciente con deterioro cognitivo leve adecuados para el tratamiento incluyen un paciente que cumple los siguientes: 1) problemas de memoria corroborada por un informante, 2) deterioro objetivo de la memoria para la edad y educación, 3) función cognitiva general normal, 4) actividades intactas de la vida cotidiana, y 5) el paciente no cumple los criterios para demencia. En general, un paciente caracterizado con deterioro cognitivo leve puede todavía no tener un déficit cognitivo clínico. El deterioro cognitivo leve también se puede distinguir de la demencia senil en que el deterioro cognitivo leve implica un problema más persistente y problemático de pérdida de memoria para la edad del paciente. En la escala de diagnóstico clínico, el deterioro cognitivo leve va seguido, en gravedad creciente, por la enfermedad de Alzheimer.

El deterioro cognitivo limitado (LCI) describe un deterioro cognitivo (es decir, síntomas o afecciones), que precede al deterioro cognitivo leve en una escala de diagnóstico clínico, e incluye cualquier alteración crónica o temporal en la cognición, aprendizaje o memoria que previene o reduce la capacidad de un paciente de lograr su potencial individual en estas áreas. Por ejemplo, los LCI pueden incluir alteraciones menores a la memoria asociadas a fijar la atención y la concentración (por ejemplo, exactitud y velocidad de aprendizaje y recordar información), memoria de trabajo (por ejemplo, usada en la toma de decisiones y la resolución de problemas), cognición, fijar la atención, rapidez mental y claridad mental.

El término "estereoisómero" se refiere a una molécula capaz de existir en más de una disposición atómica espacial para una conectividad atómica dada (por ejemplo, enantiómeros, mesocompuestos y diaestereómeros). Como se usa en el presente documento, el término "estereoisómero" significa cualquiera o ambos de enantiómeros y diaestereómeros.

Los compuestos de amida representados por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden contener uno o más centros estereogénicos. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención pueden existir como o bien estereoisómeros individuales o bien mezclas de dos o más estereoisómeros. Un compuesto de la presente invención incluirá tanto mezclas (por ejemplo, mezclas racémicas) como también estereoisómeros respectivos individuales que están sustancialmente libres de otros posibles estereoisómeros. El término "sustancialmente libre de otros estereoisómeros", como se usa en el presente documento, significa que están presentes menos del 25 % de otros estereoisómeros, menos del 10 % de otros estereoisómeros, menos del 5 % de otros estereoisómeros, menos del 2 % de otros estereoisómeros, o menos del "X" % de otros estereoisómeros (en la que X es un número entre 0 y 100, ambos incluidos).

Los compuestos de amida representados por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden contener una o más formas tautómeras. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención pueden existir como o bien tautómeros individuales o bien mezclas de formas tautómeras. Un

compuesto de la presente invención incluirá tanto mezclas (por ejemplo, mezclas de formas tautómeras) como también tautómeros respectivos individuales que están sustancialmente libres de otro tautómero posible.

Los compuestos de amida representados por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden contener uno o más isómeros geométricos. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención pueden existir como o bien isómeros geométricos o bien mezclas de isómeros geométricos. Un compuesto de la presente invención incluirá tanto mezclas (por ejemplo, mezclas de isómeros geométricos) como también isómeros geométricos respectivos individuales que están sustancialmente libres de otro posible isómero geométrico.

El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 sustituyentes de halógeno independientemente seleccionados de -F, -Cl, -Br y -I. Por ejemplo, un haloalquilo puede representar un grupo -CF₃, un grupo -CCl₃, un grupo -CH₂CF₃ o un grupo -CF₂CF₃.

El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos aromáticos que comprende al menos uno o más heteroátomos de anillo, tales como dos, tres, cuatro o cinco heteroátomos de anillo, independientemente seleccionados de N, O y S. Grupos heteroarilo adecuados pueden incluir un único anillo, por ejemplo, tienilo, piridilo, tiazolilo, pirazinilo, pirimidilo, imidazolilo, furanilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirrolilo, pidridazinilo, triazinilo, oxadiazolilo y furazanilo. Grupos heteroarilo adecuados pueden incluir un sistema de anillos condensados, por ejemplo, un sistema de anillos condensados de seis-seis, un sistema de anillos condensados de seis-cinco o un sistema de anillos condensados de cinco-seis, tal como benzotienilo, quinolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, indolilo, benzoxazolilo, isoquinolinilo, cinolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, isoindolilo, purinilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo.

Grupos "heterocicloalquilo" adecuados incluyen aquellos que tiene al menos uno o más heteroátomos de anillo, tales como dos o tres heteroátomos de anillo, independientemente seleccionados de -O-, -S-, -S(O)₂-, -N(H)- y -N(CH₂)_mR¹⁸-. Los grupos heterocicloalquilo adecuados pueden incluir, por ejemplo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, morfolino, pirrolidino, piperidino, piperazino, azetidino, azetidinono, oxindolo, oxetano, dihidroimidazolo y pirrolidinono.

La sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de amida representados por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), puede ser sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos u orgánicos. Ejemplos específicos de estas sales incluyen sales de adición de ácido con, por ejemplo, ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico; ácidos orgánicos, por ejemplo ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido isetiónico, ácido glucurónico, ácido glucónico, ácido metanosulfónico o ácido etanosulfónico; o aminoácidos tales como ácido aspártico o ácido glutámico.

Se desvela que una composición farmacéutica puede comprender un compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Se desvela que los compuestos de amida representados por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, son adecuados para su uso como medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en seres humanos y/o animales.

Se desvela un método que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una dosis eficaz de un compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende el compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Se desvela que los compuestos de amida representados por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, actúan de ligandos, en particular como agonistas de $\alpha 7$ -nAChR.

Se desvela un método de tratamiento de un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar un compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se desvela un método de tratamiento de un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, el paciente puede padecer un deterioro cognitivo o padecer uno o más síntomas asociados a un deterioro cognitivo, tal como deterioro cognitivo limitado (LCI), deterioro cognitivo leve (MCI), enfermedad de Alzheimer, demencia de un tipo de Alzheimer, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno del pensamiento, síntomas positivos de la esquizofrenia, síntomas negativos de la esquizofrenia, o esquizofrenia con demencia.

Se desvela que los compuestos de amida representados por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, debido a sus propiedades farmacológicas, se pueden emplear solos o en combinación con otros principios activos para el tratamiento y/o la prevención de deterioros cognitivos, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer o esquizofrenia. Debido a su efecto selectivo como agonistas de $\alpha 7$ -nAChR, los compuestos de amida representados por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, son particularmente adecuados para mejorar la cognición, proporcionar efectos procognitivos, mejorar la percepción, mejorar la concentración, mejorar el aprendizaje o la memoria, mejorar uno o más aspectos de la cognición, por ejemplo, uno o más de: función ejecutora, memoria (por ejemplo, memoria de trabajo), cognición social, aprendizaje visual, aprendizaje verbal y velocidad de procesamiento, especialmente después de o asociado a deterioros cognitivos como aquellos que se producen, por ejemplo, en situaciones/enfermedades/síndromes tales como deterioro cognitivo leve, aprendizaje asociado a la edad y deterioros de la memoria, pérdida de memoria asociada a la edad, demencia vascular, traumatismo craneocerebral, accidente cerebrovascular, demencia que se produce después de accidentes cerebrovasculares (demencia posterior a accidente cerebrovascular), síndrome cerebral postraumático, alteraciones de la concentración general, alteraciones del pensamiento, síntomas positivos de la esquizofrenia, síntomas negativos de la esquizofrenia, esquizofrenia con demencia, psicosis de Korsakoff, depresión, ansiedad, trastornos del estado de ánimo y afectivos, lesión cerebral traumática, síntomas de abstinencia asociados a dejar de fumar y cese de fármacos dependientes, síndrome de Gilles de la Tourette, degeneración macular senil, glaucoma, neurodegeneración asociada a glaucoma, tratamiento (incluyendo mejora, prevención o retardo de la progresión) de trastornos del sueño (por ejemplo, narcolepsia, somnolencia excesiva diurna, alteración del sueño nocturno y/o cataplejía), tratamiento (incluyendo mejora, prevención o retardo) de la progresión de fatiga, o uso para facilitación de la emergencia de la anestesia general.

Se desvela que los compuestos de amida representados por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se pueden emplear solos o en combinación con otros principios activos para la profilaxis y el tratamiento de dolor agudo y/o crónico (para una clasificación, véase "Classification of Chronic Pain, Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms", 2ª edición, Meskey and Begduk, editors; IASP Press, Seattle, 1994), especialmente para el tratamiento de dolor inducido por el cáncer y dolor neuropático crónico como, por ejemplo, el asociado a neuropatía diabética, neuralgia posherpética, daño de nervios periféricos, dolor central (por ejemplo, como consecuencia de isquemia cerebral) y neuralgia del trigémino, y otro dolor crónico tal como, por ejemplo, lumbago, dolor de espalda (lumbalgia) o dolor reumático. Además, estos principios activos también son adecuados para la terapia de dolor agudo primario de cualquier origen y de estados de dolor secundarios resultantes del mismo, y para la terapia de estados de dolor que fueron anteriormente agudos y se han convertido en crónicos.

Se desvela un método que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo, tal como un paciente que padece, o diagnosticado con que tiene, un deterioro cognitivo o que tiene uno o más síntomas asociados a un deterioro cognitivo, una dosis eficaz de un compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende el compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, el método puede tratar y/o mejorar el uno o más síntomas asociados a un deterioro cognitivo y/o el deterioro cognitivo.

Se desvela un método de mejora de uno o más síntomas cognitivos, que mejora uno o más síntomas del comportamiento, o ambos, asociados a un deterioro cognitivo, que comprende: administrar a un paciente en necesidad del mismo una dosis eficaz de un compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende una dosis eficaz del compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Se desvela que un cierto método proporciona un efecto pro-cognitivo en un paciente que padece, o diagnosticado con que tiene, una enfermedad cognitiva o demencia, que comprende: administrar a un paciente en necesidad del mismo una dosis eficaz de un compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende una dosis eficaz del compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable; en la que el método proporciona al menos uno de los siguientes: función visomotora, del aprendizaje, de

memoria retardada o ejecutora; por ejemplo, proporciona un efecto pro-cognitivo, sin incluir de atención, en dicho paciente; por ejemplo, proporciona un efecto pro-cognitivo en al menos uno de los siguientes: función visomotora, del aprendizaje, de memoria retardada o ejecutora.

5 Se desvela que un cierto método de tratamiento de un paciente con una enfermedad cognitiva, que comprende: administrar al paciente una dosis diaria de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10 Se desvela que un cierto método proporciona un efecto pro-cognitivo en un paciente que padece, o diagnosticado con que tiene, esquizofrenia, por ejemplo, esquizofrenia de tipo paranoide, esquizofrenia de tipo desorganizada, esquizofrenia de tipo catatónica, esquizofrenia de tipo indiferenciada, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno del pensamiento, síntomas positivos de la esquizofrenia, síntomas negativos de la esquizofrenia, o esquizofrenia con demencia, que comprende: administrar a un paciente en necesidad del mismo una dosis eficaz de un compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o administrar a un paciente en necesidad del mismo, una composición
15 farmacéutica que comprende una dosis eficaz de un compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, excipiente o diluyentes farmacéuticamente aceptables; en la que el método proporciona al menos uno de los siguientes: función visomotora, del aprendizaje, de memoria retardada o ejecutora; por ejemplo proporciona un efecto pro-cognitivo, sin incluir de atención, en dicho paciente; por ejemplo proporciona un efecto pro-cognitivo en al menos uno de los
20 siguientes: función visomotora, del aprendizaje, de memoria retardada o ejecutora.

En una realización de la presente invención, una cualquiera de las realizaciones anteriormente citadas incluye en la que la dosis diaria es una dosis diaria inicial.

25 Se desvela un método de mejora de la cognición de un paciente en necesidad del mismo, que comprende: administrar al paciente un compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende una dosis eficaz de un compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, excipiente o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

30 Se desvela un método de tratamiento o mejora de uno o más síntomas asociados a una enfermedad cognitiva y/o un deterioro cognitivo en un paciente en necesidad del mismo, que comprende: administrar al paciente una dosis eficaz de un compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende el compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

35 Se desvela que el método puede incluir específicamente tratar un síntoma asociado a una enfermedad cognitiva.

Se desvela que el método puede incluir específicamente mejorar un síntoma asociado a una enfermedad cognitiva.

Se desvela que el método puede incluir específicamente prevenir la progresión de una enfermedad cognitiva.

En una realización de la presente divulgación, una cualquiera de las realizaciones anteriormente indicadas, en donde el paciente ha sido diagnosticado con una enfermedad cognitiva.

40 En una realización de la presente divulgación, una cualquiera de las realizaciones anteriormente indicadas, en donde el paciente ha sido diagnosticado con enfermedad de Alzheimer.

Se desvela que el método puede incluir específicamente tratar un síntoma asociado a enfermedad de Alzheimer.

Se desvela que el método puede incluir específicamente mejorar un síntoma asociado a enfermedad de Alzheimer.

Se desvela que el método puede incluir específicamente prevenir la progresión de enfermedad de Alzheimer.

45 En una realización de la presente divulgación, una cualquiera de las realizaciones anteriormente indicadas, en donde el paciente ha sido diagnosticado con enfermedad de Alzheimer de leve a moderada.

Se desvela que el método puede incluir específicamente tratar un síntoma asociado a esquizofrenia.

Se desvela que el método puede incluir específicamente mejorar un síntoma asociado a esquizofrenia.

Se desvela que el método puede incluir específicamente prevenir la progresión de esquizofrenia.

50 En una realización de la presente divulgación, una cualquiera de las realizaciones anteriormente indicadas, en donde el paciente ha sido diagnosticado con esquizofrenia.

Se desvela que el método puede incluir específicamente tratar un síntoma asociado a síntomas positivos de esquizofrenia.

Se desvela que el método puede incluir específicamente mejorar un síntoma asociado a síntomas positivos de esquizofrenia.

- 5 Se desvela que el método puede incluir específicamente prevenir la progresión de síntomas positivos de esquizofrenia.

Se desvela que el método puede incluir específicamente el paciente que ha sido diagnosticado con síntomas positivos de esquizofrenia.

- 10 Se desvela que el método puede incluir específicamente tratar un síntoma asociado a síntomas negativos de esquizofrenia.

Se desvela que el método puede incluir específicamente mejorar un síntoma asociado a síntomas negativos de esquizofrenia.

Se desvela que el método puede incluir específicamente prevenir la progresión de síntomas negativos de esquizofrenia.

- 15 Se desvela que el método puede incluir específicamente el paciente que ha sido diagnosticado con síntomas negativos de esquizofrenia.

Se desvela que el método puede incluir específicamente tratar un síntoma asociado a esquizofrenia con demencia.

Se desvela que el método puede incluir específicamente mejorar un síntoma asociado a esquizofrenia con demencia.

- 20 Se desvela que el método puede incluir específicamente prevenir la progresión de esquizofrenia con demencia.

Se desvela que el método puede incluir específicamente el paciente que ha sido diagnosticado con esquizofrenia con demencia.

- 25 Se desvela que el método puede incluir específicamente el paciente que ha sido diagnosticado con una enfermedad asociada a inflamación crónica, que incluye aterosclerosis, artritis reumatoide y enfermedades inflamatorias del intestino.

En una realización de la presente divulgación, una cualquiera de las realizaciones anteriormente indicadas, en donde la composición farmacéutica está en forma de un comprimido.

Composiciones farmacéuticas

- 30 Se desvelan preparaciones farmacéuticas que, además de excipientes, adyuvantes y vehículos inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, contienen uno o más compuestos de amida representados por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o consisten en uno o más compuestos de amida representados por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y procesos para producir estas preparaciones.

- 35 Un compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede formular para administración en forma sólida o líquida. Por ejemplo, un compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede formular para administración en una cápsula, un comprimido, o una forma de polvo. Por ejemplo, un compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede formular solo o como parte de una composición farmacéutica, adecuada para administración por vía oral, tal como en una cápsula o comprimido, administración intravenosa, administración parenteral, administración tópica, o administración transdérmica, tal como en un parche, a un paciente en necesidad del mismo.

- 45 Un compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar como una composición farmacéutica, por ejemplo, en presencia de vehículos, adyuvantes, excipientes, diluyentes, cargas, tampones, estabilizadores, conservantes, lubricantes, y similares, por ejemplo, administrar como una composición farmacéutica (por ejemplo, formulación) que comprende al menos un compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más vehículos, adyuvantes, excipientes, diluyentes farmacéuticamente aceptables, u otros materiales muy conocidos para aquellos expertos en la materia. Como se usa en el presente documento, el término "farmacéuticamente aceptable", a menos que se especifique de otro modo, incluye el significado generalmente aceptado que engloba combinaciones, compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del criterio médico sensato, adecuados para

consumo por los seres humanos sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable.

Vehículos, adyuvantes, excipientes y diluyentes farmacéuticamente aceptables adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma, goma arábica, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, jarabe de agua, metilcelulosa, hidroxibenzoatos de metilo y propilo, talco, estearato de magnesio y aceite mineral. Excipientes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del suero, tales como albúmina de suero humano, sustancias de tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxiopropileno, polietilenglicol y lanolina.

Las formulaciones pueden incluir además, pero no se limitan a, agentes lubricantes farmacéuticamente aceptables, deslizantes, agentes humectantes, emulsionante y agentes de suspensión, agentes conservantes, edulcorantes y/o aromatizantes. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular de manera que se proporcione liberación rápida, liberación inmediata, liberación sostenida, o liberación retardada de un compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, después de la administración al paciente empleando procedimientos muy conocidos en la técnica.

Se desvelan métodos de preparación de la composición farmacéutica, que comprenden mezclar al menos un compuesto de amida representado por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, excipientes, tampones, adyuvantes, estabilizadores, u otros materiales.

Se desvela que los compuestos de amida representados por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, deben estar presentes en estas preparaciones en una concentración de 0,1 a 99,5 % en peso, preferentemente de 0,5 a 95 % en peso, de la mezcla completa. Además de los compuestos de amida representados por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, las preparaciones farmacéuticas también pueden contener otros principios activos farmacéuticos.

En ciertas realizaciones, los novedosos principios activos se pueden convertir de una manera conocida en formulaciones convencionales tales como comprimidos, comprimidos recubiertos, píldoras, gránulos, aerosoles, jarabes, emulsiones, suspensiones y disoluciones, usando excipientes o disolventes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. En estos casos, el compuesto terapéuticamente activo debe en cada caso estar presente en una concentración de aproximadamente 0,5 a 90 % en peso de la mezcla entera, es decir, en cantidades que son suficientes para alcanzar el intervalo de dosis establecido.

En ciertas realizaciones, las formulaciones se producen, por ejemplo, extendiendo los principios activos con disolventes y/o excipientes, cuando corresponda con el uso de emulsionantes y/o dispersantes, siendo posible, por ejemplo, cuando se usa agua como diluyente cuando corresponda, usar disolventes orgánicos como disolventes auxiliares.

En ciertas realizaciones, la administración puede tener lugar de una forma convencional, por ejemplo, por vía oral, por vía transdérmica o por vía parenteral, especialmente por vía perlingual o por vía intravenosa. En ciertas realizaciones, la administración también puede tener lugar por inhalación a través de la boca o nariz, por ejemplo, con la ayuda de un spray, o por vía tópica mediante la piel.

Se desvela que los compuestos de amida representados por la fórmula (I), fórmula (II), o fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se pueden administrar en cantidades de aproximadamente 0,01 a 10 mg/kg, en la administración por vía oral, por ejemplo, aproximadamente 0,05 a 5 mg/kg, de peso corporal para lograr resultados eficaces.

EJEMPLOS

Modelo de instrumento analítico:

Tabla 1

CL-EM	Shimadzu UFLC EM: CL-EM-2020 Agilent Technologies 1200 serie MS: Agilent Technologies 6110 Agilent Technologies 1200 serie MS: LC/MSD VL
RMN	BRUKER ADVANCE III/400
HPLC prep	Sistemas Gilson GX-281: instrumentos GX-A, GX-B, GX-C, GX-D, GX-E, GX-F, GX-G y GX-H
CG-EM	SHIMADZU GCMS-QP2010 Ultra
cSFC analítica	Agilent Technologies 1290 Infinity
cSFC prep	Waters SFC Prep 80

CL-EM:

- 5 Condiciones de CL-EM A ("CL-EM (A)"): Instrumento: Shimadzu CL-EM 2020; Fase móvil A: 4 L de H₂O \ 1,5 mL de TFA, Fase móvil B: 4 L de ACN \ 0,75 mL de TFA; Nombre del método: 10-80AB_4MIN_2W; Caudal: 0,8 mL/min; Gradiente: 10 %-80 %; columna: Boston Green ODS 2,1*30 mm, 3 µm; Temperatura de la columna: 50 °C; Longitud de onda: 220 nm y 254 nm.
- 10 Condiciones de CL-EM B ("CL-EM (B)"): Instrumento: Agilent 1200 Series; Fase móvil A: 4 L de H₂O \ 1,5 mL de TFA, Fase móvil B: 4 L de ACN \ 0,75 mL de TFA; Nombre del método: 5-95AB_R_2W; Caudal: 1,5 mL/min; Gradiente: 5 %-95 %; columna: Chromolith@Flash RP-18e 25-2 mm; Temperatura de la columna: 50 °C; Longitud de onda: 220 nm y 254 nm.
- 15 Condiciones de CL-EM C ("CL-EM (C)"): Instrumento: Agilent 1200 Series; Fase móvil A: 4 L de H₂O \ 2 mL de NH₃·H₂O; Fase móvil B: Acetonitrilo; Nombre del método: 5-95CD_4,5MIN_2W; Caudal: 0,8 mL/min; Gradiente: 5 %-95 %; columna: Chromolith@Flash RP-18e 25-2 mm; Temperatura de la columna 50 °C; Longitud de onda: 220 nm y 254 nm.
- 20 Condiciones de CL-EM D ("CL-EM (D)"): Instrumento: Agilent 1200 Series; Fase móvil A: 4 L de H₂O \ 1,5 mL de TFA, Fase móvil B: 4 L de ACN \ 0,75 mL de TFA; Nombre del método: 5-95AB_R_4MIN_2W; Caudal: 0,8 mL/min; Gradiente: 5 %-95 %; columna: Chromolith@Flash RP-18e 25-2 mm; Temperatura de la columna: 50 °C; Longitud de onda: 220 nm y 254 nm.
- 25 Condiciones de CL-EM E ("CL-EM (E)"): Instrumento: Agilent 1200 Series; Fase móvil A: 4 L de H₂O \ 1,5 mL de TFA, Fase móvil B: 4 L de ACN \ 0,75 mL de TFA; Nombre del método: 5-95AB_R; Caudal: 1,5 mL/min; Gradiente: 5 %-95 %; columna: Chromolith@Flash RP-18e 25-2 mm; Temperatura de la columna: 50 °C; Longitud de onda: 220 nm y 254 nm.
- 30 Condiciones de CL-EM F ("CL-EM (F)"): Instrumento: Agilent 1200 Series; Fase móvil A: 4 L de H₂O \ 2 mL de NH₃·H₂O, Fase móvil B: Acetonitrilo; Nombre del método: 5-95CD_2MIN_2W; Caudal: 1,2 mL/min; Gradiente: 5 %-95 %; columna: XBridge Shield RP-18 2,1*50 mm, 5 µm; Temperatura de la columna: 30 °C; Longitud de onda: 220 nm y 254 nm.
- 35 Condiciones de CL-EM G ("CL-EM (G)"): Instrumento: Agilent 1200 Series; Fase móvil A: 4 L de H₂O \ 2 mL de NH₃·H₂O, Fase móvil B: Acetonitrilo; Nombre del método: 10-80CD_4MIN_2W; Caudal: 0,8 mL/min; Gradiente: 10 %-80 %; columna: XBridge C-18 2,1*50 mm, 5 µm; Temperatura de la columna: 40 °C; Longitud de onda: 220 nm y 254 nm.
- Condiciones de CL-EM H ("CL-EM (H)"): Instrumento: Agilent 1200 Series; Fase móvil A: 4 L de H₂O \ 1,5 mL de TFA, Fase móvil B: 4 L de ACN \ 0,75 mL de TFA; Nombre del método: 10-80AB_4MIN_2W; Caudal: 0,8 mL/min; Gradiente: 10 %-80 %; columna: Xtimate C-18, 2,1*30 mm, 3 µm; Temperatura de la columna: 50 °C; Longitud de onda: 220 nm y 254 nm.
- Condiciones de CL-EM I ("CL-EM (I)"): Instrumento: Agilent 1200 Series; Fase móvil A: 4 L de H₂O \ 2 mL de NH₃·H₂O, Fase móvil B: Acetonitrilo; Nombre del método: 0-60CD_4,5MIN_2W; Caudal: 0,8 mL/min; Gradiente: 0 %-60 %; columna: XBrige Shield RP-18 2,1*50 mm, 5 µm; Temperatura de la columna 50 °C; Longitud de onda: 220 nm y 254 nm.

- Condiciones de CL-EM J ("CL-EM (J)"): Instrumento: Agilent 1200 Series; Fase móvil A: 4 L de H₂O \ 2 mL de NH₃·H₂O, Fase móvil B: Acetonitrilo; Nombre del método: 10-80CD_2MIN_POS_2W; Caudal: 1,2 mL/min; Gradiente: 10 %-80 %; columna: Xbridge C-18 2,1*50 mm, 5 µm; Temperatura de la columna: 40 °C; Longitud de onda: 220 nm y 254 nm.
- 5 Condiciones de CL-EM K ("CL-EM (K)"): Instrumento: Shimadzu CL-EM 2020; Fase móvil A: 4 L de H₂O \ 1,5 mL de TFA, Fase móvil B: 4 L de ACN \ 0,75 mL de TFA; Nombre del método: 0-30AB_2MIN_2W; Caudal: 1,2 mL/min; Gradiente: 0 %-30 %; columna: Chromolith@Flash RP-18E 25-2 mm; Temperatura de la columna: 50 °C; Longitud de onda: 220 nm y 254 nm.
- 10 Condiciones de CL-EM L ("CL-EM (L)"): Instrumento: Shimadzu CL-EM 2020; Fase móvil A: 4 L de H₂O \ 1,5 mL de TFA, Fase móvil B: 4 L de ACN \ 0,75 mL de TFA; Nombre del método: 0-30AB_4MIN_2W; Caudal: 0,8 mL/min; Gradiente: 0 %-30 %; columna: Chromolith@Flash RP-18E 25-2 mm; Temperatura de la columna: 50 °C; Longitud de onda: 220 nm y 254 nm.
- 15 Condiciones de CL-EM M ("CL-EM (M)"): Instrumento: Shimadzu CL-EM 2020; Fase móvil A: 4 L de H₂O \ 1,5 mL de TFA, Fase móvil B: 4 L de ACN \ 0,75 mL de TFA; Nombre del método: 0-60AB_2MIN_2W; Caudal: 1,2 mL/min; Gradiente: 0 %-60 %; columna: Chromolith@Flash RP-18E 25-2 mm; Temperatura de la columna: 50 °C; Longitud de onda: 220 nm y 254 nm.
- 20 Condiciones de CL-EM N ("CL-EM (N)"): Instrumento: Shimadzu CL-EM 2020; Fase móvil A: 4 L de H₂O \ 1,5 mL de TFA, Fase móvil B: 4 L de ACN \ 0,75 mL de TFA; Nombre del método: 0-60AB_4MIN_2W; Caudal: 0,8 mL/min; Gradiente: 0 %-60 %; columna: Chromolith@Flash RP-18E 25-2 mm; Temperatura de la columna: 50 °C; Longitud de onda: 220 nm y 254 nm.
- Condiciones de CL-EM O ("CL-EM (O)"): Instrumento: Agilent 1200 Series LCMS; Fase móvil A: 4 L de H₂O \ 2 mL de NH₃·H₂O, Fase móvil B: CAN; Nombre del método: 0-30CD_2MIN_POS_2W; Caudal: 1,0 mL/min; Gradiente: 0 %-30 %; columna: Xbridge C18 2,1*50 mm, 5 µm; Temperatura de la columna: 40 °C; Longitud de onda: 220 nm y 254 nm.
- 25 Condiciones de CL-EM P ("CL-EM (P)"): Instrumento: Agilent 1200 Series LCMS; Fase móvil A: 4 L de H₂O \ 2 mL de NH₃·H₂O, Fase móvil B: CAN; Nombre del método: 0-60CD_2MIN_POS_2W; Caudal: 1,0 mL/min; Gradiente: 0 %-60 %; columna: Xbridge C18 2,1*50 mm, 5 µm; Temperatura de la columna: 40 °C; Longitud de onda: 220 nm y 254 nm.
- 30 Condiciones de CL-EM Q ("CL-EM (Q)"): Instrumento: Agilent 1200 Series LCMS; Fase móvil A: 4 L de H₂O \ 2 mL de NH₃·H₂O, Fase móvil B: CAN; Nombre del método: 0-60CD_4MIN_2W; Caudal: 0,8 mL/min; Gradiente: 0 %-60 %; columna: Xbridge C18 2,1*50 mm, 5 µm; Temperatura de la columna: 40 °C; Longitud de onda: 220 nm y 254 nm.
- 35 Condiciones de CL-EM R ("CL-EM (R)"): Instrumento: Agilent 1200 Series LCMS; Fase móvil A: 4 L de H₂O \ 1,5 mL de TFA, Fase móvil B: 4 L de ACN \ 0,75 mL de TFA; Nombre del método: 10-80AB_2MIN_2W; Caudal: 1,2 mL/min; Gradiente: 10 %-80 %; columna: Xtimate C18, 2,1*30 mm, 3 µm; Temperatura de la columna: 50 °C; Longitud de onda: 220 nm y 254 nm.
- 40 Condiciones de CL-EM S ("CL-EM (S)"): Instrumento: Agilent 1200 Series LCMS; Fase móvil A: 4 L de H₂O \ 2 mL de NH₃·H₂O, Fase móvil B: CAN; Nombre del método: 30-90CD_4MIN_POS_2W; Caudal: 0,8 mL/min; Gradiente: 30 %-90 %; columna: Xbridge C18 2,1*50 mm, 5 µm; Temperatura de la columna: 40 °C; Longitud de onda: 220 nm y 254 nm.
- Condiciones de CL-EM T ("CL-EM (T)"): Instrumento: Agilent 1200 Series LCMS; Fase móvil A: 4 L de H₂O \ 1,5 mL de TFA, Fase móvil B: 4 L de ACN \ 0,75 mL de TFA; Nombre del método: 5-95AB_15MIN_YMC; Caudal: 1,0 mL/min; Gradiente: 5 %-95 %; columna: YMC-Pack ODS-A 5 µm 150*4,6 mm; Temperatura de la columna: 50 °C; Longitud de onda: 220 nm y 254 nm.
- 45 Condiciones de CL-EM U ("CL-EM (U)"): Instrumento: Agilent 1200 Series LCMS; Fase móvil A: 4 L de H₂O \ 1,5 mL de TFA, Fase móvil B: 4 L de ACN \ 0,75 mL de TFA; Nombre del método: 0-30AB_2MIN_2W; Caudal: 1,2 mL/min; Gradiente: 0 %-30 %; columna: Chromolith@Flash RP-18E 25-2 mm; Temperatura de la columna: 50 °C; Longitud de onda: 220 nm y 254 nm.
- 50 Condiciones de CL-EM V ("CL-EM (V)"): Instrumento: Agilent 1200 Series LCMS; Fase móvil A: 4 L de H₂O \ 1,5 mL de TFA, Fase móvil B: 4 L de ACN \ 0,75 mL de TFA; Nombre del método: 0-30AB_4MIN_2W; Caudal: 0,8 mL/min; Gradiente: 0 %-30 %; columna: Chromolith@Flash RP-18E 25-2 mm; Temperatura de la columna: 50 °C; Longitud de onda: 220 nm y 254 nm.
- Condiciones de CL-EM W ("CL-EM (W)"): Instrumento: Agilent 1200 Series LCMS; Fase móvil A: 4 L de H₂O \ 1,5 mL de TFA, Fase móvil B: 4 L de ACN \ 0,75 mL de TFA; Nombre del método: 0-60AB_2MIN_2W; Caudal:

1,2 mL/min; Gradiente: 0 %-60 %; columna: Chromolith@Flash RP-18E 25-2 mm; Temperatura de la columna: 50 °C; Longitud de onda: 220 nm y 254 nm.

5 Condiciones de CL-EM X ("CL-EM (X)"): Instrumento: Agilent 1200 Series LCMS; Fase móvil A: 4 L de H₂O \ 1,5 mL de TFA, Fase móvil B: 4 L de ACN \ 0,75 mL de TFA; Nombre del método: 0-60AB_4MIN_2W; Caudal: 0,8 mL/min; Gradiente: 0 %-60 %; columna: Chromolith@Flash RP-18E 25-2 mm; Temperatura de la columna: 50 °C; Longitud de onda: 220 nm y 254 nm.

10 Condiciones de CL-EM Y ("CL-EM (Y)"): Instrumento: Shimadzu CL-EM 2020; Fase móvil A: 4 L de H₂O \ 1,5 mL de TFA, Fase móvil B: 4 L de ACN \ 0,75 mL de TFA; Nombre del método: 5-95AB_R_2W; Caudal: 1,5 mL/min; Gradiente: 5 %-95 %; columna: Chromolith@Flash RP-18e 25-2 mm; Temperatura de la columna: 50 °C; Longitud de onda: 220 nm y 254 nm.

Condiciones de CL-EM Z ("CL-EM (Z)"): Instrumento: Shimadzu CL-EM 2020; Fase móvil A: 4 L de H₂O \ 1,5 mL de TFA, Fase móvil B: 4 L de ACN \ 0,75 mL de TFA; Nombre del método: 5-95AB_R_4MIN_2W; Caudal: 0,8 mL/min; Gradiente: 5 %-95 %; columna: Chromolith@Flash RP-18e 25-2 mm; Temperatura de la columna: 50 °C; Longitud de onda: 220 nm y 254 nm.

15 Condiciones de CL-EM AA ("CL-EM (AA)"): Instrumento: Agilent 1200 Series LCMS; Fase móvil A: 4 L de H₂O \ 2 mL de NH₃·H₂O, Fase móvil B: ACN; Nombre del método: 10-80CD_2MIN_NEG; Caudal: 1,2 mL/min; Gradiente: 10 %-80 %; columna: Xbridge C18 2,1*50 mm, 5 µm; Temperatura de la columna: 40 °C; Longitud de onda: 220 nm y 254 nm.

20 Condiciones de CL-EM BB ("CL-EM (BB)"): Instrumento: Agilent 1200 Series LCMS; Fase móvil A: 4 L de H₂O \ 1,5 mL de TFA, Fase móvil B: 4 L de ACN \ 0,75 mL de TFA; Nombre del método: 0-60AB_R_2W; Caudal: 1,5 mL/min; Gradiente: 0 %-60 %; columna: Chromolith@Flash RP-18E 25-2 mm; Temperatura de la columna: 50 °C; Longitud de onda: 220 nm y 254 nm.

25 Condiciones de CL-EM CC ("CL-EM (CC)"): Instrumento: Agilent 1200 Series LCMS; Fase móvil A: 4 L de H₂O \ 1,5 mL de TFA, Fase móvil B: 4 L de ACN \ 0,75 mL de TFA; Nombre del método: 0-30AB_R_2W; Caudal: 1,5 mL/min; Gradiente: 0 %-30 %; columna: Chromolith@Flash RP-18E 25-2 mm; Temperatura de la columna: 50 °C; Longitud de onda: 220 nm y 254 nm.

30 Condiciones de CL-EM DD ("CL-EM (DD)"): Instrumento: Agilent 1200 Series LCMS; Fase móvil A: 4 L de H₂O \ 1,5 mL de TFA, Fase móvil B: 4 L de ACN \ 0,75 mL de TFA; Nombre del método: 10-80AB_R_2W; Caudal: 1,5 mL/min; Gradiente: 10 %-80 %; columna: Chromolith@Flash RP-18E 25-2 mm; Temperatura de la columna: 50 °C; Longitud de onda: 220 nm y 254 nm.

Condiciones de CL-EM EE ("CL-EM (EE)"): Instrumento: Agilent 1200 Series; Fase móvil A: 1 L de H₂O \ 0,375 mL de TFA, Fase móvil B: 4 L de ACN \ 0,75 mL de TFA; Nombre del método: WUXIAB00; Caudal: 0,6-1,0 mL/min; Gradiente: 0 %-80 %-100 %; columna: Agilent 5 TC-C18 50-2,1 mm; Temperatura de la columna: 50 °C; Longitud de onda: 220 nm y 254 nm.

35 Condiciones de CL-EM FF ("CL-EM (FF)"): Instrumento: Agilent 1200 Series; Fase móvil A: 1 L de H₂O \ 0,375 mL de TFA, Fase móvil B: 4 L de ACN \ 0,75 mL de TFA; Nombre del método: WUXIAB01; Caudal: 0,8-1,0 mL/min; Gradiente: 1 %-90 %-100 %; columna: Agilent 5 TC-C18 50-2,1 mm; Temperatura de la columna: 50 °C; Longitud de onda: 220 nm y 254 nm.

40 Condiciones de CL-EM GG ("CL-EM (GG)"): Instrumento: Agilent 1200 Series; Fase móvil A: 1 L de H₂O \ 0,375 mL de TFA, Fase móvil B: 4 L de ACN \ 0,75 mL de TFA; Nombre del método: WUXIAB10; Caudal: 0,8-1,0 mL/min; Gradiente: 10 %-100 %; columna: Agilent 5 TC-C18 50-2,1 mm; Temperatura de la columna: 50 °C; Longitud de onda: 220 nm y 254 nm.

CG-EM:

45 Condiciones de CG-EM: Instrumento: SHIMADZU GCMS-QP2010 Ultra; Gas portador: He; Flujo de columna: 1,5 mL/min; Inyector: 250 °C; Relación de fraccionamiento: 100:1; columna: HP-5MS 15 m*0,25 mm*0,25 µm; PELÍCULA de: 40 °C (mantenimiento 3 min) a 250 °C (mantenimiento 3 min) a la tasa de 25 °C/min.

cSFC analítica:

Condiciones de cSFC analítica: Caudal: 3 mL/min; Longitud de onda: 220 nm; y Temperatura de la columna: 35 °C, se usaron para cada una de las condiciones especificadas a continuación:

50 Condiciones de cSFC analítica A ("cSFC analítica (A)"): Columna: Chiralpak OD-3 100x4,6 mm de D.I., 3 µm; Fase móvil: etanol (0,05 % de dietilamina ("DEA")) en CO₂ de 5 % a 40 %.

Condiciones de cSFC analítica B ("cSFC analítica (B)"): Columna: Chiralpak OD-3 100x4,6 mm de D.I., 3 µm; Fase móvil: metanol (0,05 % de DEA) en CO₂ de 5 % a 40 %.

Condiciones de cSFC analítica C ("cSFC analítica (C)"): Columna: Chiralpak OD-3 100x4,6 mm de D.I., 3 μ m; Fase móvil: 40 % de etanol (0,05 % de DEA) en CO₂.

Condiciones de cSFC analítica D ("cSFC analítica (D)"): Columna: Chiralpak AY-3 100x4,6 mm de D.I., 3 μ m; Fase móvil: etanol (0,05 % de DEA) en CO₂ de 5 % a 40 %.

- 5 Condiciones de cSFC analítica E ("cSFC analítica (E)"): Columna: Chiralpak OJ-3 100x4,6 mm de D.I., 3 μ m; Fase móvil: etanol (0,05 % de DEA) en CO₂ de 5 % a 40 %.

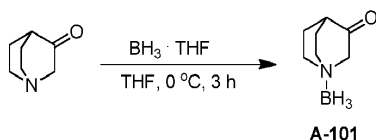
Condiciones de cSFC analítica F ("cSFC analítica (F)"): Columna: Chiralpak OJ-3 100x4,6 mm de D.I., 3 μ m; Fase móvil: metanol (0,05 % de DEA) en CO₂ de 5 % a 40 %.

- 10 Condiciones de cSFC analítica G ("cSFC analítica (G)"): Columna: Chiralpak AD-3 100x4,6 mm de D.I., 3 μ m; Fase móvil: etanol (0,05 % de DEA) en CO₂ de 5 % a 40 %.

Condiciones de cSFC analítica H ("cSFC analítica (H)"): Columna: Chiralpak AD-3 100x4,6 mm de D.I., 3 μ m; Fase móvil: metanol (0,05 % de DEA) en CO₂ de 5 % a 40 %.

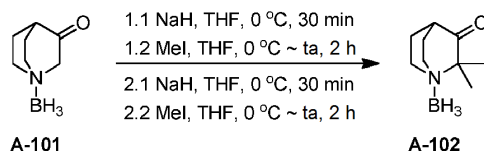
- 15 Para cada compuesto final preparado a continuación que indica la presencia de una sal asociada al compuesto final (es decir, un complejo de sal), no se determinó la equivalencia molar específica de sal incluida en el compuesto final, a menos que se especifique. Solo los compuestos que se encuentran en las reivindicaciones se consideran parte de la invención. Otros compuestos son compuestos de referencia.

Ejemplo 1A: quinuclidin(*N*-boran)-3-ona (**A-101**)



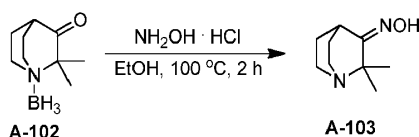
- 20 A una mezcla de quinuclidin-3-ona (0,20 kg, 1,6 moles) en tetrahidrofurano (1 L) a 0 °C se añadió gota a gota borano 1 M en tetrahidrofurano (1,8 L, 1,8 moles). La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas. Al finalizar, la disolución se inactivó por metanol, se evaporó y se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1) dando el **compuesto A-101** (0,19 kg, 86 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo 2A: 2,2-dimetilquinuclidin(*N*-boran)-3-ona (**A-102**)



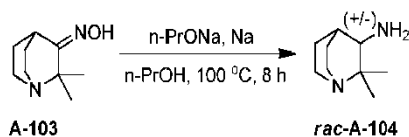
- 25 A una mezcla de **compuesto A-101** (20 g, 0,14 moles) en tetrahidrofurano (200 mL) a 0 °C se añadió hidruro de sodio (8,6 g, 60 %, 0,22 moles) en porciones. La reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió gota a gota yodometano (31 g, 0,22 moles) en tetrahidrofurano (30 mL) a la mezcla a 0 °C, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y luego se enfrió hasta 0 °C. Se añadió hidruro de sodio (8,6 g, 60 %, 0,22 moles) en porciones, y la agitación continuó durante 30 minutos. Nuevamente se añadió gota a gota yodometano (31 g, 0,22 moles) en tetrahidrofurano (30 mL) a la mezcla a 0 °C, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 horas. Al finalizar, la reacción se inactivó con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1) dando el **compuesto A-102** (14 g, 58 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo 3A: oxima de 2,2-dimetilquinuclidin-3-ona (**A-103**)



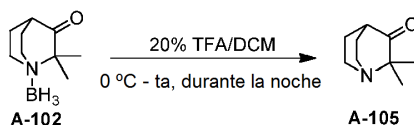
- 35 A una mezcla de **compuesto A-102** (0,50 g, 3,0 mmoles) en etanol anhidro (2 mL) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,21 g, 3,0 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. Al finalizar, la disolución se enfrió hasta temperatura ambiente, dando como resultado la formación de un precipitado. La precipitación se recogió por filtración dando el **compuesto A-103** (0,48 g, 96 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (K): tR=1,093 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 169,1.

Ejemplo 4A: (+/-)-2,2-dimetilquinuclidin-3-amina (*rac*-**A-104**)



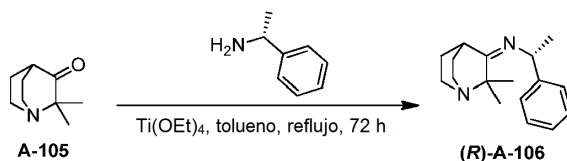
A una mezcla de **compuesto A-103** (0,60 g, 2,9 mmoles) en alcohol n-propílico (6 mL) se añadió n-propóxido de sodio (67 mg, 2,9 mmoles de sodio en 1 mL de alcohol n-propílico) a temperatura ambiente. La disolución se calentó hasta 100 °C, y se añadió sodio (0,67 g, 29 mmoles) en porciones. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 8 horas. Al finalizar, la mezcla se vertió en agua (1 mL), se concentró a vacío, se diluyó con diclorometano y se filtró. El filtrado resultante se concentró a vacío dando **rac-A-104** (0,40 g, 89 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (K): tR=0,988 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 155,1.

Ejemplo 5A: 2,2-dimetilquinuclidin-3-ona (**A-105**)



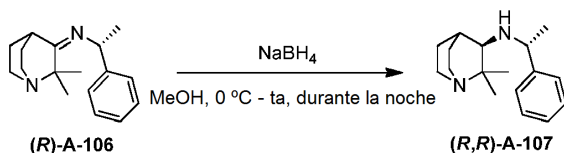
A una disolución de 20 % de ácido trifluoroacético / diclorometano (150 mL, v/v) a 0 °C se añadió en porciones el **compuesto A-102** (45 g, 0,27 moles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Al finalizar, el pH se ajustó a 8 mediante la adición de disolución acuosa saturada de carbonato de potasio a 0 °C. La mezcla se extrajo con diclorometano (2 × 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron a vacío dando el **compuesto A-105** (40 g, 98 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): 3,37-3,36 (m, 2H), 2,98-2,97 (m, 2H), 2,39-2,38 (m, 1H), 2,10-2,09 (m, 4H), 1,34 (s, 6H).

Ejemplo 6A: (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-iliden)-1-feniletanamina ((R)-A-106)



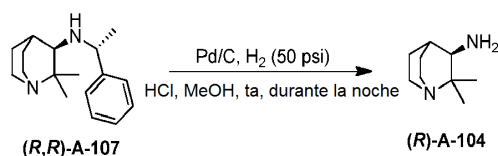
A una disolución de **compuesto A-105** (7,2 g, 47 mmoles) y (R)-1-feniletanamina (6,8 g, 56 mmoles) en tolueno (140 mL) se añadió tetraetóxido de titanio (32 g, 0,14 moles), y la mezcla se calentó a reflujo durante 72 horas. Al finalizar, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en disolución acuosa saturada de carbonato de potasio (500 mL). Se añadió acetato de etilo (500 mL), y la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 minutos y se filtró sobre Celite. Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 × 500 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron a vacío dando el **compuesto (R)-A-106** (13 g, en bruto, 52 % de pureza por CL-EM) como un aceite amarillo. El material se usó para la siguiente etapa sin más purificación. LCMS (J): tR=1,337, (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 257,1.

Ejemplo 7A: (R)-2,2-dimetil-N-((R)-1-feniletil)quinuclidin-3-amina ((R,R)-A-107)



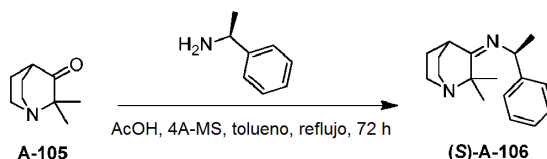
A una disolución de **compuesto (R)-A-106** (13 g, 26 mmoles, 52 % de pureza) en metanol (130 mL) a 0 °C se añadió borohidruro de sodio (5,0 g, 0,13 moles). La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0 °C, luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Al finalizar, la reacción se vertió en carbonato de potasio acuoso saturado (500 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 × 500 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío dando 11 g de un aceite transparente. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) dando el **compuesto (R,R)-A-107** (7,3 g, 58 % de rendimiento para dos etapas) como un aceite transparente. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,34-7,26 (m, 4H), 7,22-7,18 (m, 1H), 3,78-3,73 (m, 1H), 3,35-3,18 (m, 1H), 3,06-3,01 (m, 1H), 2,61-2,53 (m, 2H), 2,32 (s, 1H), 1,81-1,78 (m, 1H), 1,63-1,54 (m, 2H), 1,44-1,42 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,31 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,30-1,26 (m, 1H), 1,21 (s, 3H).

Ejemplo 8A: (R)-2,2-dimetilquinuclidin-3-amina ((R)-A-104)



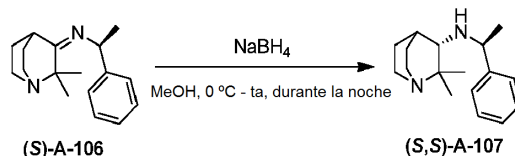
A una disolución de **compuesto (R,R)-A-107** (5,3 g, 21 mmoles) en metanol (100 mL) se añadió 10 % de paladio / carbono, 50 % húmedo (1,5 g) bajo nitrógeno. La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con hidrógeno varias veces. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo hidrógeno (50 psi). Al finalizar, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a vacío dando el **compuesto (R)-A-104** (3,0 g, 93 % de rendimiento) como un semisólido blanco. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): 3,28-3,24 (m, 2H), 2,79-2,73 (m, 3H), 1,92-1,90 (m, 1H), 1,76-1,73 (m, 3H), 1,45-1,44 (m, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,29 (s, 3H).

Ejemplo 9A: (S)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-iliden)-1-feniletanamina ((S)-A-106)



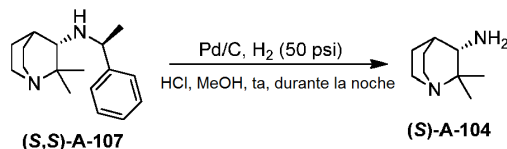
A una disolución de **compuesto A-105** (4,1 g, 27 mmoles) y (S)-1-feniletanamina (3,9 g, 32 mmoles) en tolueno (40 mL) se añadieron ácido acético (1,6 g, 27 mmoles) y tamiz molecular de 4A (1,0 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 72 horas. Al finalizar, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío dando el **compuesto (S)-A-106** (8,5 g, en bruto) como un aceite amarillo. La CL-EM mostró 38 % de pureza. Este material se usó para la siguiente etapa directamente sin más purificación. LCMS (J): t_R=1,228, (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 257,2.

Ejemplo 10A: (S)-2,2-dimetil-N-((S)-1-feniletil)quinuclidin-3-amina ((S,S)-A-107)



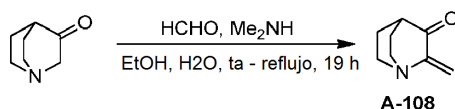
A una disolución de **compuesto (S)-A-106** (8,5 g, 13 mmoles, 38 % de pureza) en metanol (80 mL) a 0 °C se añadió borohidruro de sodio (2,4 g, 63 mmoles). La reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C, luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Al finalizar, la mezcla se vertió en carbonato de potasio acuoso saturado (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío dando 8,0 g de un aceite transparente. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) dando el **compuesto (S,S)-A-107** (1,8 g, 26 % de rendimiento para dos etapas) como un aceite transparente. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,34-7,28 (m, 4H), 7,22-7,19 (m, 1H), 3,78-3,73 (m, 1H), 3,27-3,21 (m, 1H), 3,08-3,04 (m, 1H), 2,65-2,58 (m, 2H), 2,34 (s, 1H), 1,84-1,82 (m, 1H), 1,65-1,56 (m, 2H), 1,45-1,43 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,31 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,23(s, 3H), 1,15-1,14 (m, 1H).

Ejemplo 11A: (S)-2,2-dimetilquinuclidin-3-amina ((S)-A-104)



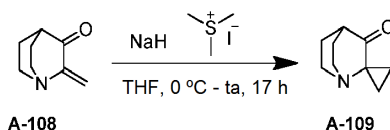
A una disolución de **compuesto (S,S)-A-107** (1,8 g, 7,0 mmoles) en metanol (40 mL) se añadió 10 % de paladio / carbono, 50 % húmedo (0,4 g) bajo nitrógeno. La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con hidrógeno varias veces. La mezcla resultante se agitó bajo hidrógeno (50 psi) a temperatura ambiente durante la noche. Al finalizar, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a vacío dando el **compuesto (S)-A-104** (1,0 g, 93 % de rendimiento) como un semisólido blanco. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): 3,44-3,36 (m, 2H), 3,03-2,93 (m, 2H), 2,90 (s, 1H), 2,07-2,02 (m, 1H), 1,92-1,85 (m, 3H), 1,65-1,58 (m, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,39 (s, 3H).

Ejemplo 12A: 2-metilenoquinuclidin-3-ona (A-108)



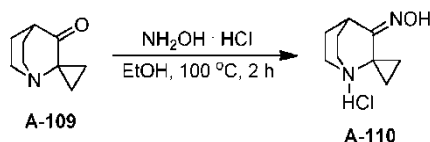
A una mezcla de quinuclidin-3-ona (30 g, 0,24 moles) en etanol / agua (0,65 L, 2,5: 1) se añadió dimetilamina (49 g, 0,36 moles) en una porción, seguido por formaldehído (28 g, 0,36 moles) en una porción a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 min, la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 3 horas, y entonces se agitó a 70 °C durante 16 horas. La CCF mostró que el material de partida se consumió completamente. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante destilación dando el **compuesto A-108** (14 g, 43 % de rendimiento) como un aceite amarillo. GCMS: tR=5,629, (EI+) m/z (M) = 137,2.

Ejemplo 13A: 1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-ona (A-109)



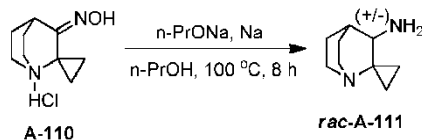
A una disolución de yoduro de trimetilsulfoxonio (42 g, 0,19 moles) en tetrahidrofurano anhidro (500 mL) a 0 °C se añadió hidruro de sodio (7,6 g, 0,19 moles). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, y se añadió gota a gota el **compuesto A-108** (20 g, 0,15 moles). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La CG-EM mostró que la reacción estaba completa. La reacción se inactivó con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se filtró. El filtrado se concentró a vacío, se diluyó con diclorometano (200 mL) y agua (200 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 600 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 400 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de óxido de aluminio [éter de petróleo : acetato de etilo = 5:1] dando el **compuesto A-109** (4,8 g, 22 % de rendimiento) como un sólido blanco. CG-EM: tR=7,253, (EI+) m/z (M+H)+ = 151,1, ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 3,09-3,03 (m, 4H), 2,56-2,55 (m, 1H), 2,05-2,00 (m, 4H), 1,40-1,39 (m, 2H), 1,14-1,12 (m, 2H).

Ejemplo 14A: clorhidrato de oxima de 1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-ona (A-110)



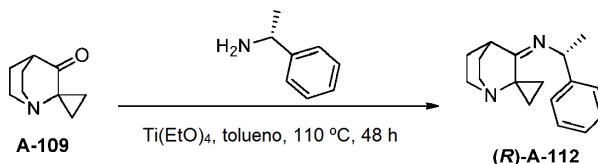
A una mezcla de **compuesto A-109** (1,0 g, 6,6 mmoles) en etanol anhidro (5 mL) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,48 g, 7,0 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. Al finalizar, la disolución se enfrió hasta temperatura ambiente, dando como resultado la formación de un precipitado. La precipitación se recogió por filtración dando el **compuesto A-110** (0,80 g, 60 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo 15A: (+/-)-1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-amina (rac-A-111)



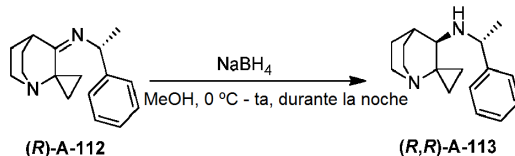
A una mezcla de **compuesto A-110** (1,0 g, 4,9 mmoles) en alcohol n-propílico (10 mL) se añadió propóxido de sodio (0,40 g, 4,9 mmoles de sodio en 2 mL de alcohol n-propílico) a temperatura ambiente. La disolución se calentó hasta 100 °C, y se añadió sodio (1,1 g, 49 mmoles) en porciones. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 8 horas. Al finalizar, la mezcla se vertió en agua (2 mL), se concentró a vacío, se diluyó con diclorometano y se filtró. El filtrado resultante se concentró a vacío dando **rac-A-111** (0,50 g, 67 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

Ejemplo 16A: (R)-1-fenil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-iliden)etanamina ((R)-A-112)



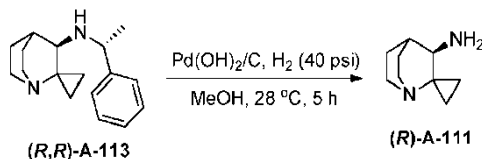
5

Ejemplo 17A: (*R*)-*N*-((*R*)-1-feniletil)-1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-amina ((*R,R*)-A-113)



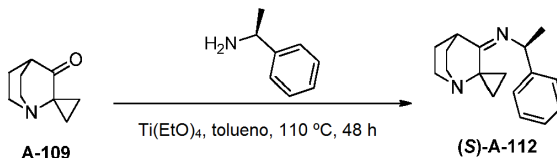
10

Ejemplo 18A: (*R*)-1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-amina ((*R*)-A-111)



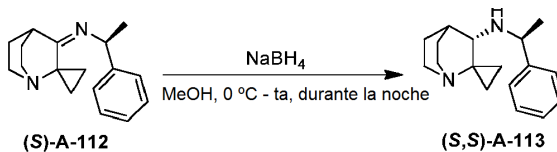
20

Ejemplo 19A: (S)-1-fenil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-iliden)etanamina ((S)-A-112)



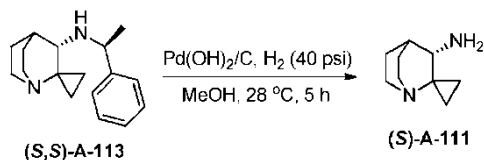
30

Ejemplo 20A: (S)-N-((S)-1-feniletil)-1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-amina ((S,S)-A-113)



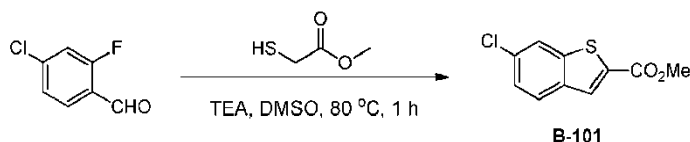
finalizar, la reacción se inactivó por agua (8 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a vacío y se purificaron por cromatografía en gel de sílice [diclorometano : metanol = 5:1] dando el **compuesto (S,S)-A-113** (1,0 g, 37 %) rendimiento para dos etapas) como un aceite amarillo. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): 7,32-7,25 (m, 4H), 7,22-7,18 (m, 1H), 3,64-3,58 (m, 1H), 3,02-2,99 (m, 1H), 2,89-2,86 (m, 1H), 2,76-2,64 (m, 3H), 1,85-1,76 (m, 2H), 1,67-1,65 (m, 1,52-1,50 (m, 1,34-1,32 (m, 1,26 (d, J=6,4 Hz, 3H), 1,08-1,04 (m, 0,82-0,78 (m, 0,56-0,46 (m, 2H).

Ejemplo 21A: (S)-1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-amina ((S)-A-111)



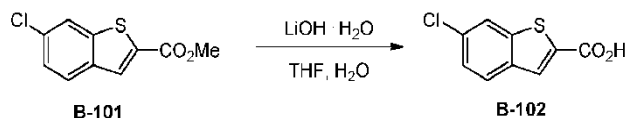
A una mezcla de **compuesto (S,S)-A-113** (1,0 g, 3,9 mmoles) en metanol anhidro (10 mL) se añadió 10 % de hidróxido de paladio / carbono, 50 % húmedo (400 mg) bajo nitrógeno. La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con hidrógeno varias veces. La mezcla se agitó bajo hidrógeno (40 psi) a 28 °C durante 5 horas. Al finalizar, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a vacío dando el **compuesto (S)-A-111** (0,55 g, 92 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): 3,04-2,94 (m, 2H), 2,82-2,75 (m, 3H), 1,97-1,84 (m, 2H), 1,79-1,74 (m, 2H), 1,47-1,43 (m, 1H), 1,00-0,95 (m, 1H), 0,81-0,76 (m, 1H), 0,58-0,49 (m, 2H).

Ejemplo 1B: 6-clorobenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (**B-101**)



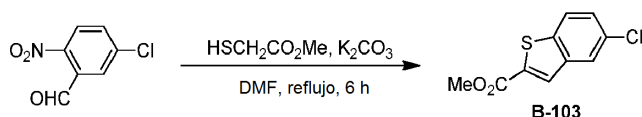
A una mezcla de 4-cloro-2-fluorobenzaldehído (50 g, 0,32 moles) y 2-mercaptoacetato de metilo (40 g, 0,38 moles) en sulfóxido de dimetilo (500 mL) se añadió trietilamina (96 g, 0,95 moles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. Al finalizar, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo (4 L), dando como resultado la formación de un sólido. La mezcla se agitó durante media hora, y el sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío dando el **compuesto B-101** (80 g, en bruto) como un sólido amarillo. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 227,0.

Ejemplo 2B: ácido 6-clorobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (**B-102**)



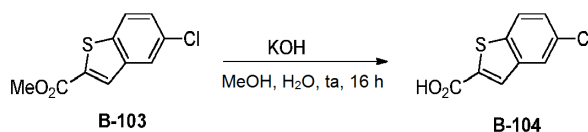
A una disolución de **compuesto B-101** (10 g, 44 mmoles) en tetrahidrofurano (200 mL) y agua (10 mL) se añadió hidróxido de litio monohidratado (5,6 g, 0,13 moles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Al finalizar, la mezcla de reacción se concentró a vacío para retirar el tetrahidrofurano y se vertió en agua (400 mL). El pH se ajustó a 3 con ácido clorhídrico 4 M, dando como resultado la formación de un sólido. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío dando el **compuesto B-102** (5,6 g, 60 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 212,9.

Ejemplo 3B: 5-clorobenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (**B-103**)



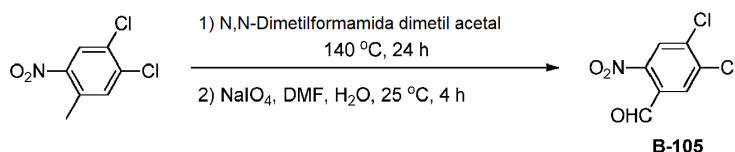
A una mezcla de 5-cloro-2-nitrobenzaldehído (10 g, 54 mmoles) en dimetilformamida anhidra (100 mL) se añadió 2-mercaptoacetato de metilo (5,7 g, 45 mmoles) y K₂CO₃ (19 g, 135 mmoles). La mezcla se agitó a reflujo durante 6 horas. Al finalizar, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo (500 mL), dando como resultado la formación de un sólido. La mezcla se agitó durante 30 minutos, y el sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío dando el **compuesto B-103** (4 g, 31 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 227,0.

Ejemplo 4B: ácido 5-clorobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (**B-104**)



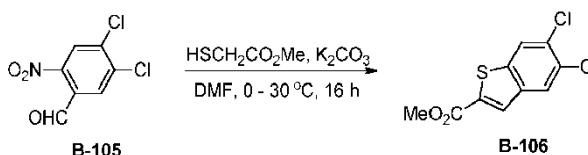
A una mezcla de **compuesto B-103** (4,0 g, 18 mmoles) en metanol (80 mL) y agua (40 mL) se añadió hidróxido potásico (2,0 g, 2,9 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Al finalizar, la mezcla de reacción se concentró a vacío para retirar el metanol y se vertió en agua (400 mL). El pH se ajustó a 3 con ácido clorhídrico 4 M, dando como resultado la formación de un sólido. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío dando el **compuesto B-104** (3,5 g, 93 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo 5B: 4,5-dicloro-2-nitrobenzaldehído (**B-105**)



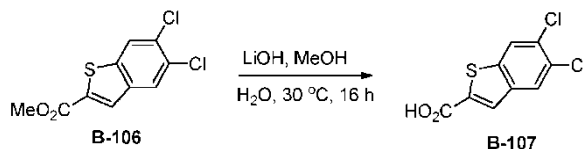
Una disolución de 4,5-dicloro-2-nitrotolueno (8,0 g, 39 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (15 mL, 0,12 moles) se calentó a reflujo a 140 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta temperatura ambiente y se añadió gota a gota a una disolución de peryodato de sodio (25 g, 0,12 moles) en *N,N*-dimetilformamida (50 mL) y agua (75 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, y entonces se filtró para retirar los sólidos. El filtrado se extrajo con tolueno (2 x 15 mL), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 30 mL) y salmuera (10 mL) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1] dando el **compuesto B-105** (1,8 g, 21 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 10,42 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,07 (s, 1H).

Ejemplo 6B: 5,6-diclorobenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (**B-106**)



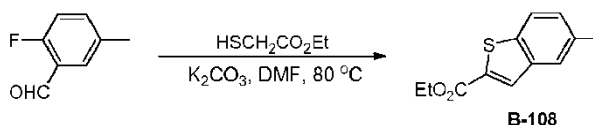
Una disolución de **compuesto B-105** (1,6 g, 7,1 mmoles) y carbonato de potasio (2,0 g, 14 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL) se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió lentamente 2-sulfanilacetato de metilo (0,90 g, 8,5 mmoles), y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y a 30 °C durante 15 horas. Al finalizar, la reacción se inactivó con agua (10 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 30:1] dando el **compuesto B-106** (1,5 g, 81 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro.

Ejemplo 7B: 5,6-diclorobenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (**B-107**)



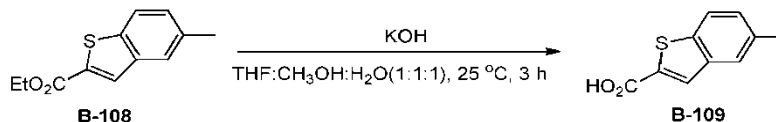
A una disolución de **compuesto B-106** (0,50 g, 1,9 mmoles) en metanol (15 mL) y agua (5 mL) se añadió hidróxido de litio (0,14 g, 5,7 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 30 °C durante 16 horas. Al finalizar, la disolución de reacción se concentró a vacío para retirar el metanol. El pH se ajustó a 6 con ácido clorhídrico concentrado, dando como resultado la formación de un sólido. El sólido se recogió por filtración y se secó a vacío dando el **compuesto B-107** (0,40 g, 85 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 200,9.

Ejemplo 8B: 5-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de etilo (**B-108**)



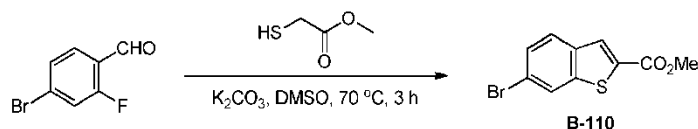
Una mezcla de 2-fluoro-5-metilbenzaldehído (2,0 g, 14 mmoles), 2-mercaptoacetato de etilo (1,8 g, 17 mmoles) y carbonato de potasio (4,0 g, 29 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (30 mL) se agitó a 80 °C durante 4 horas. Al finalizar, la mezcla se vertió en agua con hielo, dando como resultado la formación de un sólido. La mezcla se agitó durante 30 min, y el sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío dando el **compuesto B-108** (2,2 g, 74 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Ejemplo 9B: ácido 5-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (B-109)



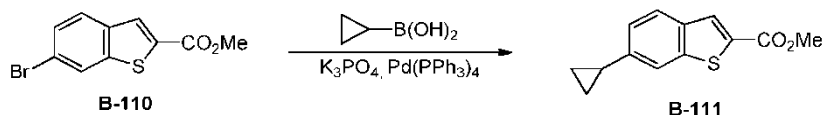
A una disolución de **compuesto B-108** (0,20 g, 1,0 mmol) en tetrahidrofurano/metanol/agua (1:1:1, 15 mL) se añadió hidróxido de litio hidratado (0,12 g, 2,9 mmoles). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 horas. Al finalizar, la mezcla de reacción se concentró a vacío para retirar el tetrahidrofurano y el metanol y se vertió en agua (10 mL). El pH se ajustó a 3 con ácido clorhídrico 4 M, dando como resultado la formación de un sólido. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío dando el **compuesto B-109** (0,10 g, 54 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 193,1.

Ejemplo 10B: 6-bromobenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (B-110)



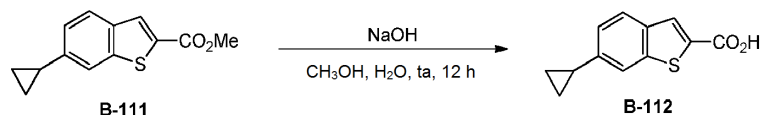
A una disolución de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (10 g, 49 mmoles) y 2-mercaptoacetato de metilo (7,8 g, 74 mmoles) en sulfóxido de dimetilo (100 mL) se añadió carbonato de potasio (13 g, 99 mmoles) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 3 horas. Al finalizar, la mezcla se vertió en agua con hielo, dando como resultado la formación de un sólido. La mezcla se agitó durante 30 min, y el sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 7:1] dando el **compuesto B-110** (8,1 g, 61 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo 11B: 6-ciclopropilbenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (B-111)



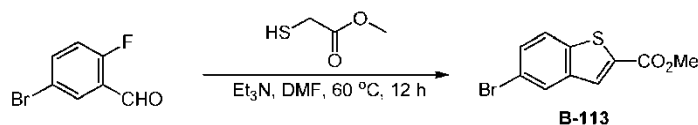
A una disolución de **compuesto B-110** (2,7 g, 10 mmoles) y ácido ciclopropilborónico (0,73 g, 10 mmoles) en tolueno anhidro (50 mL) bajo N₂ se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,54 g, 0,47 mmoles), seguido por una disolución de fosfato de potasio (3,2 g, 15 mmoles) en agua (5 mL). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas antes de ser calentada a reflujo durante 7 horas. Al finalizar, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 60:1] dando el **compuesto B-111** (1,8 g, 70 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 233,0.

Ejemplo 12B: ácido 6-ciclopropilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (B-112)



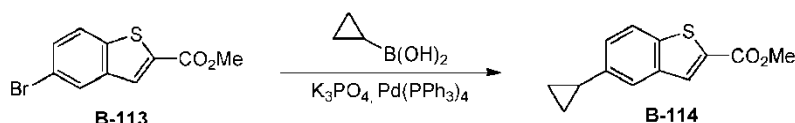
A una disolución de **compuesto B-111** (0,52 g, 2,2 mmoles) en metanol/agua (1:1, 10 mL) se añadió hidróxido sódico (0,18 g, 4,4 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Al finalizar, la mezcla de reacción se concentró a vacío para retirar el tetrahidrofurano y se vertió en agua (20 mL). El pH se ajustó a 3 con ácido clorhídrico 4 M, y la mezcla se extrajo con diclorometano (20 mL×3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío dando el **compuesto B-112** (0,38 g, 78 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo 13B: 5-bromobenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (B-113)



5 A una disolución de 5-bromo-2-fluorobenzaldehído (6,0 g, 30 mmoles) y 2-mercaptoacetato de metilo (3,8 g, 35mmol) en *N,N*-dimetilformamida (50 mL) se añadió trietilamina (8,97 g, 89 mmoles) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 12 horas. Al finalizar, la mezcla se vertió en agua con hielo dando como resultado la formación de un sólido. La mezcla se agitó durante 30 min, y el sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 7:1] dando el **compuesto B-113** (5,5 g, 69 % de rendimiento) como un sólido blanco.

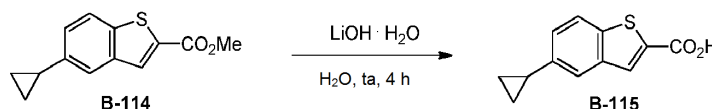
Ejemplo 14B: 5-ciclopropilbenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (B-114)



10 A una disolución de **compuesto B-113** (4,5 g, 17 mmoles) y ácido ciclopropilborónico (1,6 g, 18 mmoles) en tolueno anhidro (30 mL) bajo N₂ se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,98 g, 0,83 mmoles), seguido por una disolución de fosfato de potasio (5,3 g, 25 mmoles) en agua (10 mL). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas antes ser calentada a reflujo durante 12 horas. Al finalizar, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado resultante se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 40:1~15:1] dando el **compuesto B-114** (2,8 g, 73 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 233,0.

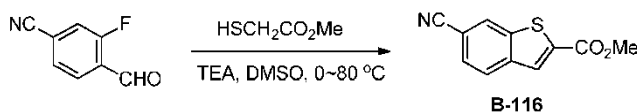
15

Ejemplo 15B: ácido 5-ciclopropilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (B-115)



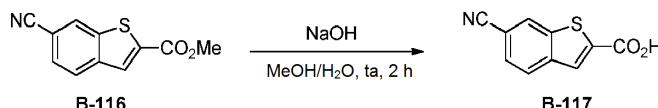
20 A una disolución de **compuesto B-114** (0,80 g, 3,4 mmoles) en agua (20 mL) se añadió hidróxido de litio hidratado (0,43 g, 10 mmoles), la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Al finalizar, la mezcla de reacción se concentró a vacío para retirar el tetrahidrofurano y entonces se vertió en agua (20 mL). El pH se ajustó a 3 con ácido clorhídrico 4 M, y la mezcla se extrajo con diclorometano (60 mL×3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío dando el **compuesto B-115** (0,70 g, 92 % de rendimiento) como un sólido blanco.

25 **Ejemplo 16B: 6-cianobenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (B-116)**



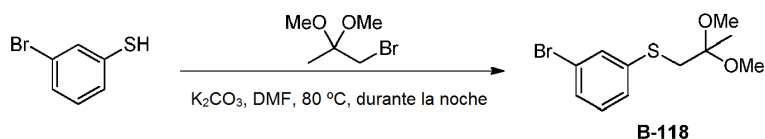
30 A una disolución de 3-fluoro-4-formilbenzonitrilo (3,6 g, 24 mmoles) y trietilamina (4,8 g, 48 mmoles) en sulfóxido de dimetilo (40 mL) se añadió 2-mercaptoacetato de metilo (3,1 g, 29 mmoles) a 0 °C. La reacción se agitó a 80 °C durante la noche. Al finalizar, la disolución se vertió en agua con hielo, y la mezcla resultante se filtró. El filtrado se concentró a vacío dando el **compuesto B-116** (4,0 g, 77 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Ejemplo 17B: ácido 6-cianobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (B-117)



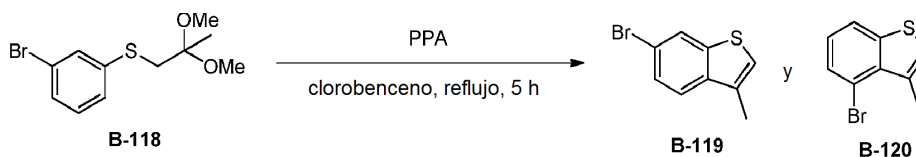
35 A una disolución de **B-116** (4,0 g, 18 mmoles) en metanol (20 mL) y agua (20 mL) se añadió hidróxido sódico (1,5 g, 37 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 horas. Al finalizar, la disolución se concentró para retirar la mayoría del metanol, y entonces el pH se ajustó a 4~5, dando como resultado la formación de un sólido. El sólido se recogió por filtración y se secó dando el **compuesto B-117** (3,4 g, 91 % de rendimiento) como un sólido marrón.

Ejemplo 18B: (3-bromofenil)(2,2-dimetoxipropil)sulfano (B-118)



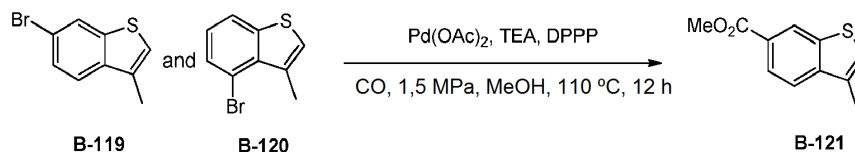
A una mezcla de 3-bromobenzenotiol (8,7 g, 46 mmoles) y 1-bromo-2,2-dimetoxipropano (8,4 g, 46 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (50 mL) se añadió carbonato de potasio (9,5 g, 69 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. Al finalizar, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío dando el compuesto en bruto **B-118** (13 g, 97 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

Ejemplo 19B: 6-bromo-3-metilbenzo[b]tiofeno y 4-bromo-3-metilbenzo[b]tiofeno (B-119 y B-120)



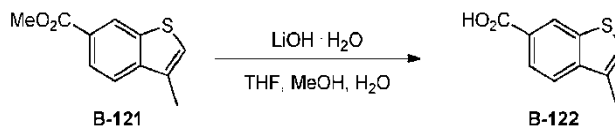
A una mezcla de ácido polifosfórico (130 g) en clorobenceno (100 mL) a reflujo se añadió gota a gota una disolución de **B-118** (13 g, 45 mmoles) en clorobenceno (130 mL). La mezcla se agitó a reflujo durante 5 horas. Al finalizar, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se extinguió con agua (200 mL). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 × 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 1:0] dando el **compuesto B-119 & B-120** (8,0 g, 79 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

Ejemplo 20B: 3-metilbenzo[b]tiofeno-6-carboxilato de metilo y 3-metilbenzo[b]tiofeno-4-carboxilato de metilo (B-121)



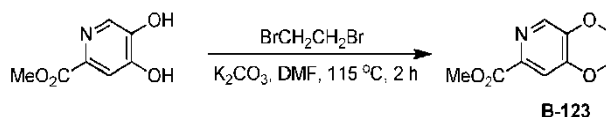
A una mezcla de **compuesto B-119 y B-120** (0,50 g, 2,2 mmoles), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (0,45 g, 1,1 mmoles) y acetato de paladio (0,12 g, 0,55 mmoles) en metanol (10 mL) se añadió trietilamina (0,67 g, 6,6 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche en un autoclave de 50 mL a 110 °C bajo monóxido de carbono (1,5 MPa). Al finalizar, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3 × 40 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 1:0] dando el **compuesto B-121** (0,20 g, 44 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (B): *t*R=0,856., (ES⁺) *m/z* (M)⁺ = 207,1.

Ejemplo 21B: ácido tieno[2,3-*c*]piridin-5-carboxílico (B-122)



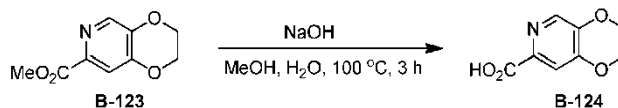
A una disolución de **compuesto B-121** (0,18 g, 0,87 mmoles) en tetrahidrofurano (5 mL), metanol (5 mL) y agua (5 mL) se añadió hidróxido de litio monohidratado (73 mg, 1,8 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Al finalizar, la mezcla de reacción se concentró a vacío para retirar el tetrahidrofurano y se vertió en agua (50 mL). El pH se ajustó a 3 con ácido clorhídrico 4 M, dando como resultado la formación de un sólido. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío dando el **compuesto B-122** (0,16 g, 95 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo 22B: 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-carboxilato de metilo (B-123)



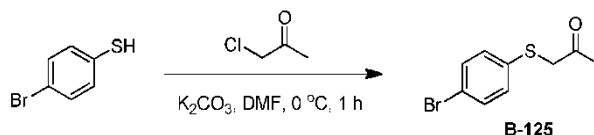
A una mezcla de 4,5-dihidroxipicolinato de metilo (1,0 g, 5,9 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (70 mL) se añadió carbonato de potasio (8,2 g, 59 mmoles) y 1,2-dibromoetano (2,4 g, 13 mmoles). La mezcla se agitó a 115 °C durante 2 horas. Al finalizar, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua tres veces. La fase orgánica se concentró a vacío dando el **compuesto B-123** (0,80 g, 69 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

5 **Ejemplo 23B: ácido 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-carboxílico (B-124)**



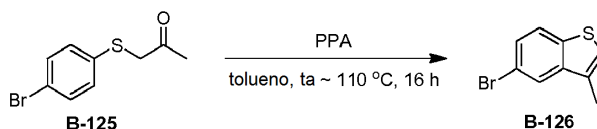
A una mezcla de **compuesto B-123** (0,80 g, 4,1 mmoles) en metanol (40 mL) y agua (40 mL) se añadió hidróxido sódico (1,6 g, 41 mmoles). La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas. Al finalizar, la mezcla se ajustó a pH=5,0 con ácido clorhídrico 1 M, se evaporó para retirar el metanol y se extrajo con diclorometano tres veces. La fase orgánica se concentró a vacío dando el **compuesto B-124** (0,70 g, 94 % de rendimiento) como un sólido amarillo: LCMS (A): tR=0,168 min., 182,0 m/z (M+1).

10 **Ejemplo 24B: 1-((4-bromofenil)tio)propan-2-ona (B-125)**



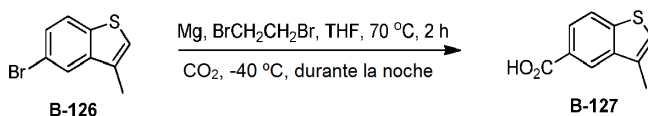
A una mezcla de 4-bromobenzenotiol (20 g, 0,11 moles) en *N,N*-dimetilformamida (150 mL) se añadió 1-cloropropan-2-ona (9,9 g, 0,11 moles) y carbonato de potasio (29 g, 0,21 moles) a 0 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Al finalizar, la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó cuatro veces con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío dando el **compuesto B-125** (25 g, en bruto) como un aceite amarillo que se usó para la siguiente etapa sin otra purificación: LCMS (B): tR=0,828 min., 246,9 m/z (M+1).

20 **Ejemplo 25B: 5-bromo-3-metilbenzo[b]tiofeno (B-126)**



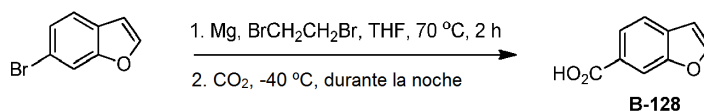
A una mezcla de **compuesto B-125** (25 g, 0,10 moles) en tolueno (400 mL) se añadió ácido polifosfórico (0,15 kg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 110 °C durante 16 horas. Al finalizar, la reacción se vertió en disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1) dando el **compuesto B-126** (16 g, 69 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

25 **Ejemplo 26B: ácido 3-metilbenzo[b]tiofeno-5-carboxílico (B-127)**



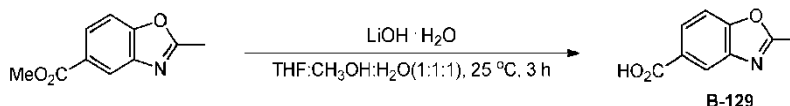
A una mezcla de **compuesto B-126** (2,0 g, 8,8 mmoles) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió magnesio (0,32 g, 13 mmoles) y 1,2-dibromoetano (0,17 g, 0,88 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 horas, y entonces la reacción se agitó a -40 °C bajo gas de dióxido de carbono durante la noche. Al finalizar, la reacción se vertió en agua y se lavó con acetato de etilo. El pH de la fase acuosa se ajustó a 5,0 con ácido clorhídrico 1 M, dando como resultado la formación de un sólido. El sólido se recogió por filtración y se secó a vacío dando el **compuesto B-127** (0,5 g, 30 % de rendimiento) como un sólido blanco: LCMS (B): tR=0,764 min., 193,1 m/z (M+1).

30 **Ejemplo 27B: ácido benzofuran-6-carboxílico (B-128)**



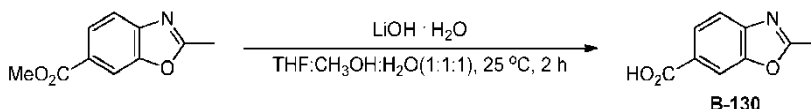
5 A una mezcla de 6-bromobenzofurano (1,0 g, 5,1 mmoles) en tetrahidrofurano (15 mL) se añadió magnesio (0,19 g, 7,6 mmoles) y 1,2-dibromoetano (95 mg, 0,51 mmoles). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 horas, y entonces la reacción se agitó a -40 °C bajo gas de dióxido de carbono durante la noche. Al finalizar, la mezcla se vertió en agua y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se ajustó a pH=5,0 con ácido clorhídrico, dando como resultado la formación de un sólido. El sólido se recogió por filtración y se secó a vacío dando el **compuesto B-128** (0,20 g, 24 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Ejemplo 28B: ácido 2-metilbenzo[d]oxazol-5-carboxílico (B-129)



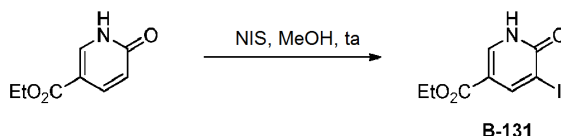
10 A una disolución de 2-metilbenzo[d]oxazol-5-carboxilato de metilo (0,50 g, 2,6 mmoles) en tetrahidrofurano/metanol/agua (1:1:1, 15 mL) se añadió hidróxido de litio hidratado (0,22 g, 5,2 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 3 horas. Al finalizar, la mezcla se acidificó por ácido clorhídrico, dando como resultado la formación de un sólido. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1] dando el **compuesto B-129** (0,30 g, 65 % de rendimiento) como un sólido blanco.

15 **Ejemplo 29B: ácido 2-metilbenzo[d]oxazol-6-carboxílico (B-130)**



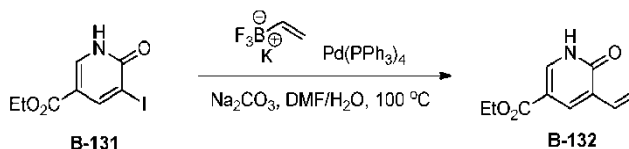
20 A una disolución de 2-metilbenzo[d]oxazol-6-carboxilato de metilo (2,0 g, 10 mmoles) en tetrahidrofurano/metanol/agua (1:1:1, 15 mL) se añadió hidróxido de litio hidratado (0,88 g, 21 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 horas. Al finalizar, la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico, dando como resultado la formación de un sólido. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío dando el **compuesto B-130** (1,2 g, 65 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo 30B: 5-yodo-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (B-131)



25 A una disolución de 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (2,0 g, 12 mmoles) en metanol (20 mL) se añadió N-yodosuccinimida (4,1 g, 18 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Al finalizar, la disolución se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 15:1] dando el **compuesto B-131** (3,0 g, 85 % de rendimiento) como un sólido marrón.

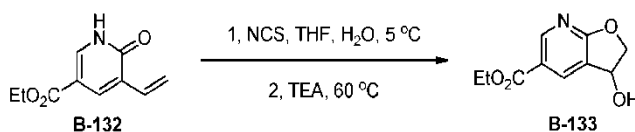
Ejemplo 31B: 6-oxo-5-vinil-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (B-132)



30 A una mezcla de **B-131** (2,8 g, 9,6 mmoles), trifluoro(vinil)borato de potasio (1,3 g, 9,7 mmoles), carbonato sódico (1,3 g, 12 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (30 mL) y agua (6 mL) se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,1 g, 0,96 mmoles) a temperatura ambiente. La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con nitrógeno varias veces, entonces se agitó a 100 °C durante 16 horas. Al finalizar, la mezcla se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×40 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1] dando el **compuesto B-132** (0,75 g, 41 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

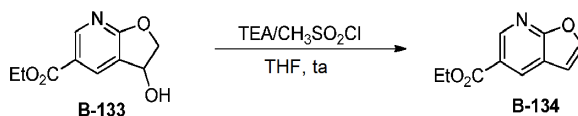
35

Ejemplo 32B: 3-hidroxi-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-5-carboxilato de etilo (B-133)



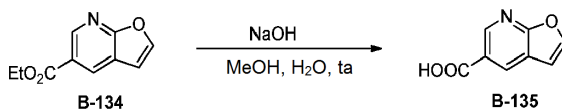
Una disolución de **B-132** (0,45 g, 2,3 mmoles) y N-clorosuccinimida (0,31 g, 2,3 mmoles) en tetrahidrofurano (4 mL) y agua (4 mL) se agitó a 5 °C durante 4 horas. Se añadió trietilamina (0,70 g, 6,9 mmoles) a la mezcla, y la reacción se agitó a 60 °C durante otras 4 horas. Al finalizar, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3×10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1] dando el **compuesto B-133** (0,38 g, 78 % de rendimiento) como un aceite marrón.

Ejemplo 33B: furo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de etilo (B-134)



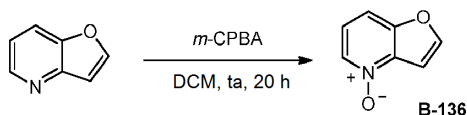
A una disolución de **B-133** (0,38 g, 1,8 mmoles) y trietilamina (0,27 g, 2,7 mmoles) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,31 g, 2,7 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Al finalizar, la reacción se inactivó con agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3×10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1] dando el **compuesto B-134** (0,22 g, 64 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (B): tR=0,693., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 192,1.

Ejemplo 34B: ácido furo[2,3-b]piridin-5-carboxílico (B-135)



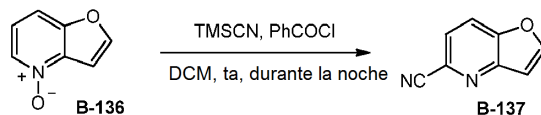
A una disolución de **B-134** (0,22 g, 1,2 mmoles) en metanol (3 mL) y agua (3 mL) se añadió hidróxido sódico (96 mg, 2,4 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Al finalizar, la disolución se concentró para retirar el metanol, y el pH se ajustó a 4~5, dando como resultado la formación de un sólido. El sólido se recogió por filtración y se secó a vacío dando el **compuesto B-135** (0,15 g, 77 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo 35B: 4-oxidofuro[3,2-b]piridin-4-io (B-136)



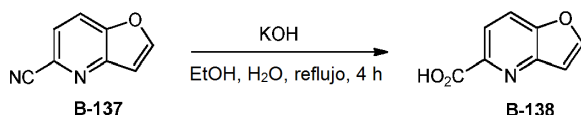
A una disolución de furo[3,2-b]piridina (1,0 g, 8,5 mmoles) en diclorometano (10 mL) se añadió ácido metacloroperbenzoico (2,5 g, 14 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Al finalizar, la mezcla de reacción se inactivó con hidróxido potásico acuoso 1 M (50 mL). La mezcla se concentró a vacío, y el residuo se vertió en diclorometano (10 mL). La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró dando el **compuesto B-136** (1,0 g, 87 % de rendimiento) como un aceite amarillo: LCMS (C): tR=1,070 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 136,0.

Ejemplo 36B: furo[3,2-b]piridin-5-carbonitrilo (B-137)



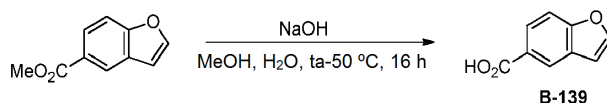
A una disolución de **compuesto B-136** (1 g, 7,4 mmoles) en diclorometano (5 mL) se añadió una disolución de cianuro de trimetilsililo (8 g, 81 mmoles) en diclorometano (35 mL). Entonces se añadió gota a gota una disolución de cloruro de benzoilo (11 g, 78 mmoles) en diclorometano (40 mL). Después de agitación vigorosa a temperatura ambiente durante la noche, se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 2:1) dando el **compuesto B-137** (730 mg, 68 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro: LCMS (A): tR=0,507 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 145,0.

Ejemplo 37B: ácido furo[3,2-b]piridin-5-carboxílico (B-138)



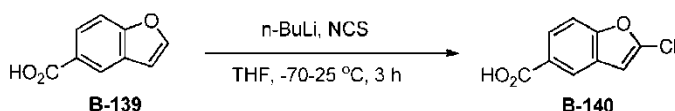
A una disolución de **compuesto B-137** (450 mg, 3 mmoles) en etanol (10 mL) y agua (2,5 mL) se añadió hidróxido potásico (1,2 g, 20 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de la evaporación para retirar el etanol, la mezcla se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se ajustó a pH 5~6 con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con DCM (15 mL $\times$ 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío dando el compuesto en bruto **B-138** (254 mg, 50 % de rendimiento): $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 8,22 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), δ 8,17 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,12 (d, $J=1,6$ Hz, 1H).

Ejemplo 38B: ácido benzofuran-5-carboxílico (**B-139**)



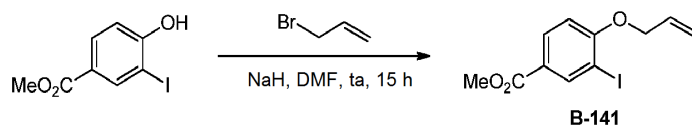
A una mezcla de benzofuran-5-carboxilato de metilo (1,0 g, 5,7 mmoles) en metanol (10 mL) y agua (1 mL) se añadió hidróxido sódico (0,45 g, 11 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Al finalizar, la mezcla se ajustó a pH = 5~6 con ácido clorhídrico 4 M, dando como resultado la formación de un sólido. El sólido se recogió por filtración y se secó a vacío dando el **compuesto B-139** (0,61 g, 65 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo 39B: ácido 2-clorobenzofuran-5-carboxílico (**B-140**)



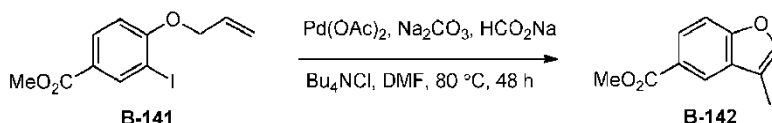
A una disolución de **compuesto B-139** (0,70 g, 4,3 mmoles) en tetrahidrofurano (10 mL) a -70 $^\circ\text{C}$ se añadió n-butil-litio (4,3 mL, 11 mmoles, 2,5M en n-hexano) en porciones durante media hora. Entonces se añadió N-clorosuccinimida (1,7 g, 13 mmoles) en porciones, y la disolución se agitó durante otra media hora. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante otras 2 horas. La reacción se inactivó con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (3 mL) a 0 $^\circ\text{C}$ y se concentró para retirar el tetrahidrofurano. El pH se ajustó a 4 con ácido clorhídrico 1 M, dando como resultado la formación de un sólido. El sólido se recogió por filtración y se secó a vacío dando el compuesto en bruto **B-140** (500 mg, en bruto) como un sólido blanco. $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 8,21 (s, 1H), 7,94 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,14 (s, 1H).

Ejemplo 40B: 4-(aliloxi)-3-yodobenzoato de metilo (**B-141**)



A una disolución de 4-hidroxi-3-yodobenzoato de metilo (21 g, 76 mmoles) y 3-bromoprop-1-eno (14 g, 0,11 moles) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (200 mL) bajo nitrógeno se añadió hidruro de sodio (4,5 g, 0,11 moles, 60 %) en porciones. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Al finalizar, la reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 $\times$ 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 20:1] dando el **compuesto B-141** (25 g, 90 % de rendimiento) como un sólido de color tostado. LCMS (B): $t_R=0,916$, (ES $^+$) m/z (M+H) $^+$ = 319,0.

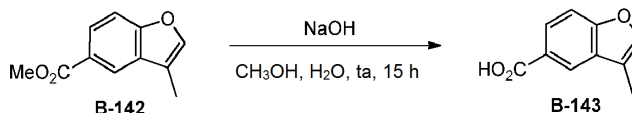
Ejemplo 41B: 3-metilbenzofuran-5-carboxilato de metilo (**B-142**)



A una disolución de **compuesto B-141** (2,0 g, 6,3 mmoles) en anhidro *N,N*-dimetilformamida (20 mL) bajo nitrógeno se añadió acetato de paladio (70 mg, 0,31 mmoles), carbonato sódico (1,7 g, 16 mmoles), formiato de sodio (0,43 g, 6,3 mmoles) y cloruro de tetrabutilamonio (1,7 g, 6,3 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 80 $^\circ\text{C}$ durante 48 horas. Al finalizar, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de

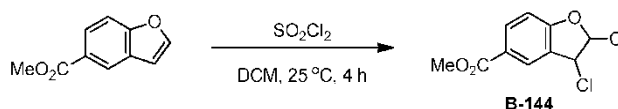
etilo (3 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 20:1] dando el **compuesto B-142** (0,5 g, 45 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (B): tR=0,842., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 191,1.

5 **Ejemplo 42B: ácido 3-metilbenzofuran-5-carboxílico (B-143)**



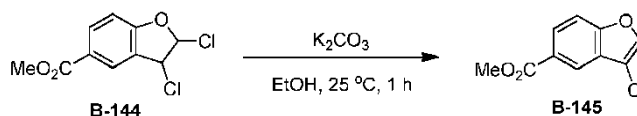
10 A una disolución de **compuesto B-142** (0,55 g, 2,9 mmoles) en metanol/agua (10:1, 11 mL) se añadió hidróxido sódico (0,23 g, 5,8 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Al finalizar, los volátiles se retiraron a vacío. El residuo se diluyó con agua (10 mL), y se lavó con acetato de etilo (10 mL). La disolución acuosa se ajustó a pH 5 con ácido clorhídrico 2 M, dando como resultado la formación de un sólido. El sólido se recogió por filtración y se secó a vacío dando el **compuesto B-143** (0,47 g, 96 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (B): tR=0,708., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 177,1. ¹H-RMN (CD₃Cl, 400 MHz): δ 8,38 (s, 1H), 8,12-8,10 (dd, J₁=8,8 Hz, J₂=4,0 Hz, 1H), 7,52 (t, J=8,0 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H).

Ejemplo 43B: 2,3-dicloro-2,3-dihydrobenzofuran-5-carboxilato de metilo (B-144)



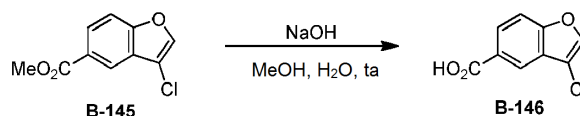
15 Una mezcla de benzofuran-5-carboxilato de metilo (1,0 g, 5,7 mmoles) y SO₂Cl₂ (3,0 g, 22,7 mmoles) en diclorometano (10 mL) se agitó a 25 °C durante 4 horas. La CCF mostró que se formó una nueva mancha. Al finalizar, la reacción se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1] dando el **compuesto B-144** (0,42 g, 30 % de rendimiento) como un aceite.

20 **Ejemplo 44B: 3-clorobenzofuran-5-carboxilato de metilo (B-145)**



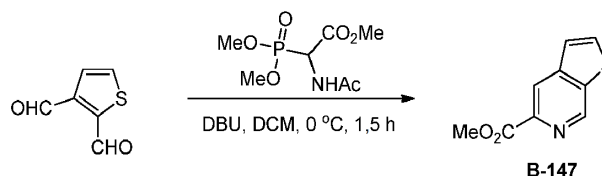
Una mezcla de **compuesto B-144** (0,42 g, 1,7 mmoles) y carbonato de potasio (0,71 g, 5,1 mmoles) en etanol (40 mL) se agitó a 25 °C durante 1 hora. Al finalizar, la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró dando el compuesto en bruto **B-145** (0,35 g, 97 % de rendimiento) como un sólido blanco.

25 **Ejemplo 45B: ácido 3-clorobenzofuran-5-carboxílico (B-146)**



30 Una mezcla de **compuesto B-145** (0,35 g, 1,7 mmoles) e hidróxido sódico (0,14 g, 3,4 mmoles) en metanol (10 mL) y agua (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Al finalizar, la mezcla de reacción se concentró a vacío para retirar el metanol. El residuo se vertió en agua, y el pH se ajustó a 3, dando como resultado la formación de un sólido. El sólido se recogió por filtración y se secó a vacío dando el compuesto **B-146** (0,26 g, 80 % de rendimiento).

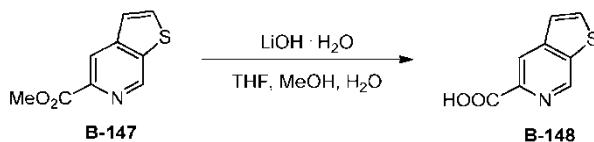
Ejemplo 46B: tieno[2,3-c]piridin-5-carboxilato de metilo (B-147)



35 A una mezcla de tiofeno-2,3-dicarbaldehído (2,0 g, 14 mmoles) y 2-acetamido-2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo (3,4 g, 14 mmoles) en diclorometano (20 mL) a 0 °C se añadió gota a gota 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (2,4 g, 16 mmoles). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 horas. Al finalizar, la mezcla de reacción se inactivó con agua y

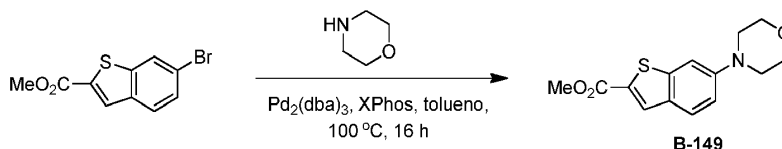
se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1] dando el **compuesto B-147** (1,5 g, 54 % de rendimiento) como un sólido blanco.

5 **Ejemplo 47B:** ácido tieno[2,3-c]piridin-5-carboxílico (**B-148**)



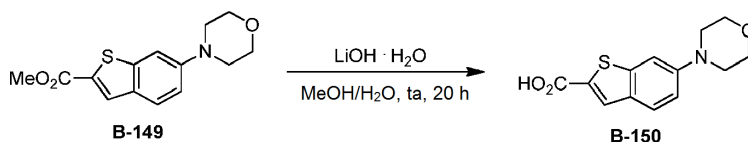
10 tetrahidrofurano y se vertió en agua (400 mL). El pH se ajustó a 5 con ácido clorhídrico 4 M, dando como resultado la formación de un sólido. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío dando el **compuesto B-148** (0,50 g, en bruto) como un sólido amarillo.

Ejemplo 48B: 6-morfolinobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxilato de metilo (B-149)



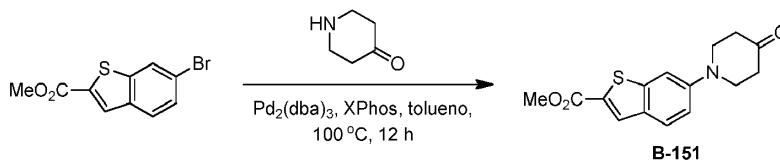
15 Se desgasificaron 6-bromobenzotiofeno-2-carboxilato de metilo (1,4 g, 5,0 mmoles), morfolina (0,65 g, 7,5 mmoles), carbonato de cesio (3,3 g, 10 mmoles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,46 g, 0,50 mmoles) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (0,24 g, 0,50 mmoles) en tolueno (30 mL) y entonces se calentaron hasta 100 °C durante 16 horas bajo nitrógeno. Al finalizar, la mezcla de reacción se vertió en agua (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro y
20 se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1] proporcionando el compuesto **B-149** (0,95 g, en bruto) como un sólido amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): 7,95 (s, 1H), 7,74 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J=8,8, 2,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,90 (t, J=4,8 Hz, 4H), 3,27 (t, J=4,8 Hz, 4H).

Ejemplo 49B: ácido 6-morfolinobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico (B-150)



25	B-149	B-150
30	Una mezcla de compuesto B-149 (0,50 g, 1,8 mmoles) e hidróxido de litio (0,42 g, 10 mmoles) en metanol (10 mL) y agua (5 mL) se agitó a 25 °C durante 20 horas. Al finalizar, la mezcla se concentró a vacío y se vertió en agua (20 mL). La fase acuosa se lavó con acetato de etilo (20 mL × 2), se acidificó y se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL × 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío dando el compuesto B-150 (0,36 g, 75 % de rendimiento) como un sólido levemente amarillo. ¹ H-RMN (CD ₃ OD, 400 MHz): 8,06-8,00 (m, 3H), 7,54 (d, J=9,2, 2,0 Hz, 1H), 4,04 (t, J=4,4 Hz, 4H), 3,27 (t, J=4,4 Hz, 4H).	

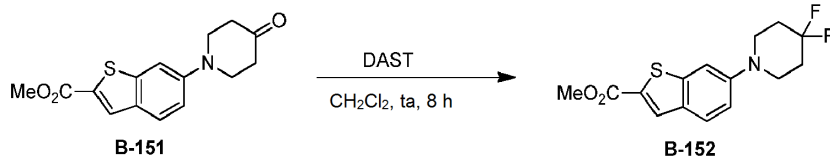
Ejemplo 50B: 6-(4-oxopiperidin-1-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxilato de metilo (**B-151**)



35 Se desgasificó una mezcla de 6-bromobenzotiofeno-2-carboxilato de metilo (1,4 g, 5,0 mmoles), piperidin-4-ona (0,75 g, 7,5 mmoles), carbonato de cesio (3,3 g, 10 mmoles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,46 g, 0,50 mmoles) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (0,24 g, 0,50 mmoles) en tolueno (30 mL) y entonces se calentó hasta 100 °C durante 12 horas bajo nitrógeno. Al finalizar, la mezcla de reacción se vertió en agua (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se

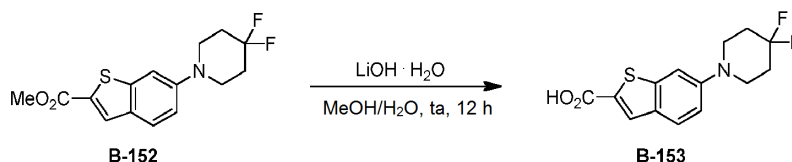
secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1] proporcionando el **compuesto B-151** (0,46 g, en bruto) como un sólido amarillo. LCMS (A): tR=0,845 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 289,9.

Ejemplo 51B: 6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (B-152)



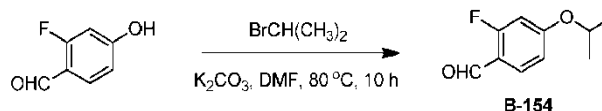
Una mezcla de **compuesto B-151** (0,30 g, 1,0 mmol) y trifluoruro de dietilaminoazufre (0,50 g, 3,1 mmoles) en diclorometano (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Al finalizar, la mezcla se añadió en disolución saturada de bicarbonato sódico (10 mL) a 0 °C. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (20 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (20 mL × 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: YMC-pack ODS-AQ C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 50-80 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de TFA, v/v)] dando el **compuesto B-152** (0,16 g, 49 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): 7,95 (s, 1H), 7,78 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J=8,8, 2,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,49 (t, J=5,6 Hz, 4H), 2,16-2,06 (m, 4H).

Ejemplo 52B: ácido 6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (B-153)



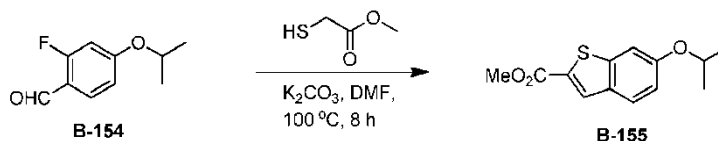
Una mezcla de **compuesto B-152** (0,16 g, 0,51 mmoles) e hidróxido de litio (0,11 g, 2,6 mmoles) en metanol (1 mL) y agua (0,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Al finalizar, la mezcla se concentró a vacío y se vertió en agua (10 mL). La fase acuosa se lavó con acetato de etilo (10 mL × 2), se acidificó y se extrajo con acetato de etilo (10 mL × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL × 2), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío dando el **compuesto B-153** (0,11 g, 74 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): 7,90 (s, 1H), 7,77 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,20 (d, J=9,2, 2,0 Hz, 1H), 3,48 (t, J=5,6 Hz, 4H), 2,16-2,06 (m, 4H).

Ejemplo 53B: 2-fluoro-4-isopropoxibenzaldehído (B-154)



A una mezcla de 2-fluoro-4-hidroxi-benzaldehído (2,0 g, 14 mmoles) y carbonato de potasio (3,9 g, 29 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL) a 25 °C bajo nitrógeno se añadió 2-bromopropano (2,0 g, 16 mmoles). La mezcla se calentó hasta 80 °C durante 10 horas. Al finalizar, la mezcla se concentró a vacío, se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL × 5), se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna [éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1] proporcionando el **compuesto B-154** (1,6 g, en bruto) como un líquido incoloro. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): 10,11 (s, 1H), 7,86-7,77 (m, 1H), 6,88-6,64 (m, 2H), 4,79-4,64 (m, 1H), 1,37 (d, J=6,0 Hz, 4H).

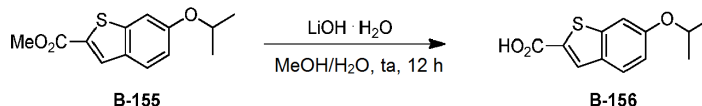
Ejemplo 54B: 6-isopropoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (B-155)



A una disolución de **compuesto B-154** (1,0 g, 5,5 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) se añadió carbonato de potasio (2,3 g, 16 mmoles) y 2-mercaptoacetato de metilo (1,2 g, 11 mmoles). La mezcla se agitó a 100 °C durante 8 horas. Al finalizar, la mezcla se diluyó con agua (60 mL) y se extrajo con acetato de etilo 270 mL (90 mL × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera 120 mL (20 mL × 6), se secaron con sulfato

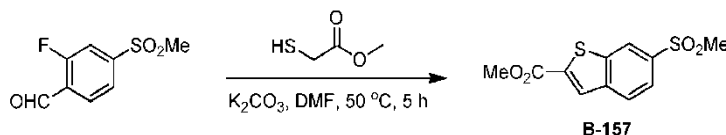
de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío dando el **compuesto B-155** (1,9 g, en bruto) como un líquido marrón oscuro, que se usó directamente sin más purificación. LCMS (B): $t_R=0,946$ min., (ES^+) m/z $(M+H)^+ = 251,0$.

Ejemplo 55B: ácido 6-isopropoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (B-156)



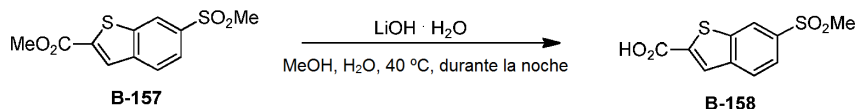
- 5 Una mezcla de **compuesto B-155** (1,96 g, 7,8 mmoles) e hidróxido de litio (1,6 g, 39 mmoles) en metanol (10 mL) y agua (5 mL) se agitó a 80 °C durante 2,5 horas bajo nitrógeno. Al finalizar, la mezcla se concentró y se vertió en agua (60 mL). La fase acuosa se lavó con acetato de etilo (20 mL × 3), se acidificó y se extrajo con acetato de etilo (70 mL × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL × 3), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío dando el **compuesto B-156** (1,0 g, 54 % de rendimiento) como un sólido rojo. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , 400 MHz): 7,94 (s, 1H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,41-7,39 (m, 1H), 7,00-6,98 (m, 1H), 4,74-4,67 (m, 1H), 1,35 (d, $J=4,4\text{Hz}$, 4H).

Ejemplo 56B: 6-(metilsulfonyl)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (B-157)



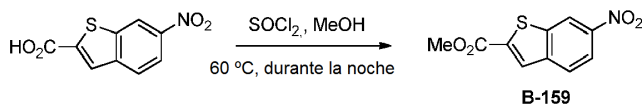
- 15 A una mezcla de 2-fluoro-4-(metilsulfonyl)benzaldehído (0,50 g, 2,5 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) se añadió 2-mercaptoacetato de metilo (0,26 g, 2,5 mmoles) y carbonato de potasio (0,41 g, 3,0 mmoles). La mezcla se agitó a 50 °C durante 5 horas. Al finalizar, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1] dando el **compuesto B-157** (0,62 g, 93 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (A): $t_R=0,709$ min., (ES^+) m/z $(M+H)^+ = 271,0$.

Ejemplo 57B: ácido 6-(metilsulfonyl)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (B-158)



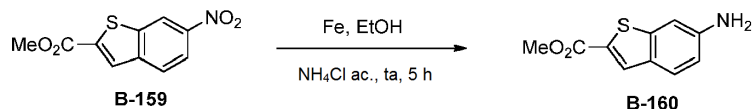
- 25 A una mezcla de **compuesto B-157** (0,62 g, 2,3 mmoles) en metanol (4 mL) y agua (2 mL) se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,19 g, 4,6 mmoles). La mezcla se agitó a 40 °C durante la noche. Al finalizar, la mezcla se concentró para retirar el metanol, se diluyó con agua y se ajustó hasta pH 3,0 con ácido clorhídrico 1 M, dando como resultado la formación de un sólido. El sólido se recogió por filtración y se secó a vacío dando el **compuesto B-158** (0,52 g, 89 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Ejemplo 58B: 6-nitrobenzotiofeno-2-carboxilato de metilo (B-159)

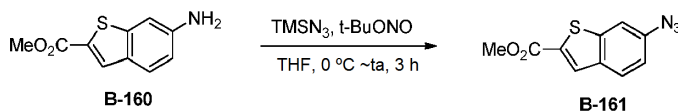


- 30 A una disolución de ácido 6-nitrobenzotiofeno-2-carboxílico (0,98 g, 4,4 mmoles) en metanol (10 mL) a 0 °C se añadió cloruro de tionilo (0,78 g, 6,6 mmoles). La mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. Al finalizar, la mezcla de reacción se evaporó dando el **compuesto B-159** (1,1 g, 97 % de rendimiento) como un sólido amarillo, que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

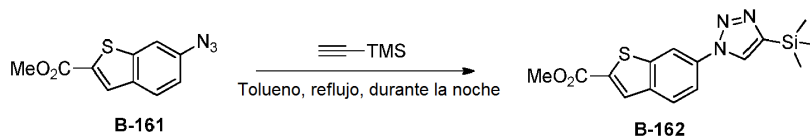
Ejemplo 59B: 6-aminobenzotiofeno-2-carboxilato de metilo (B-160)



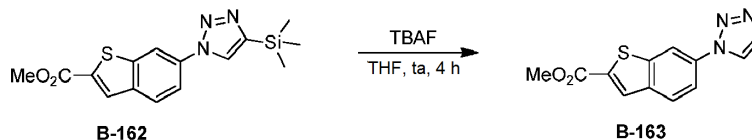
- 35 A una disolución de **compuesto B-159** (1,1 g, 4,6 mmoles) en etanol (4 mL) y NH_4Cl acuoso saturado (2 mL) bajo nitrógeno se añadió hierro en polvo (1,3 g, 23 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Al finalizar, la mezcla se concentró, y el producto se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 6:1] dando el **compuesto B-160** (0,65 g, 87 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

Ejemplo 60B: 6-azidobenzotiofeno-2-carboxilato de metilo (B-161)

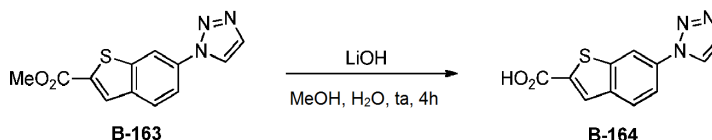
A una disolución de **compuesto B-160** (0,65 g, 3 mmoles) en tetrahidrofurano (2 mL) a 0 °C se añadió gota a gota nitrito de terc-butilo (1,8 g, 17 mmoles). La mezcla se agitó durante 5 minutos. Entonces se añadió gota a gota azidotrimetilsilano (0,82 g, 7,1 mmoles). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Al finalizar, la mezcla de reacción se concentró, y el producto se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 20:1] dando el **compuesto B-161** (0,45 g, 62 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

Ejemplo 61B: 6-(4-trimetilsililtriazol-1-il)benzotiofeno-2-carboxilato de metilo (B-162)

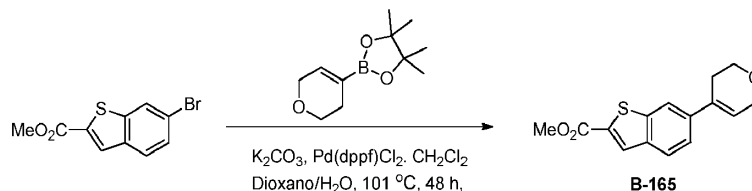
A una disolución de **compuesto B-161** (0,38 g, 1,6 mmoles) en tolueno (10 mL) bajo nitrógeno se añadió etiniltrimetilsilano (0,18 g, 1,8 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante la noche. Al finalizar, la mezcla se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1] dando el **compuesto B-162** (0,25 g, 45 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro.

Ejemplo 62B: 6-(triazol-1-il)benzotiofeno-2-carboxilato de metilo (B-163)

A una disolución de **compuesto B-162** (0,25 g, 0,74 mmoles) en tetrahidrofurano (2 mL) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,29 g, 1,1 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Al finalizar, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó por recristalización en etanol dando el **compuesto B-163** (0,19 g, 97 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Ejemplo 63B: ácido 6-(triazol-1-il)benzotiofeno-2-carboxílico (B-164)

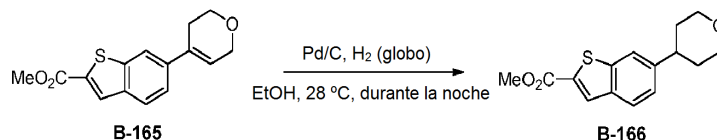
A una disolución de **compuesto B-163** (0,19 g, 0,72 mmoles) en metanol (5 mL) y agua (2 mL) se añadió LiOH H₂O (37 mg, 0,89 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la evaporación de metanol, la fase acuosa se ajustó a pH 5~6 con ácido clorhídrico 1 N, dando como resultado la formación de un sólido. El sólido se recogió por filtración y se secó a vacío dando el **compuesto B-164** (0,17 g, 97 % de rendimiento) como un sólido blanco: LCMS (E): tR=1,003 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 246,0.

Ejemplo 64B: 6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (B-165)

A una disolución de 6-bromobenzotiofeno-2-carboxilato de metilo (1,0 g, 3,7 mmoles) en dioxano (30 mL) y H₂O (6 mL) bajo nitrógeno se añadió K₂CO₃ (1,5 g, 11 mmoles), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (301 mg, 0,37 mmoles) y 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (930 mg, 4,4 mmoles). La mezcla se agitó a 101 °C durante 48 horas. Al finalizar, la mezcla de reacción se evaporó y se purificaron por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 16 : 1) dando el **compuesto B-165** (300 mg, 60 % de rendimiento) como un

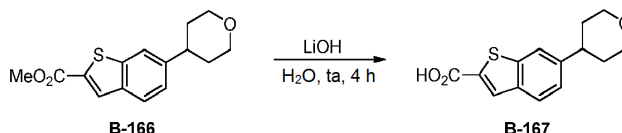
sólido blanco. ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,04 (s, 1H), 7,83 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,51-7,48 (m, 1H), 6,28 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 4,38-4,36 (m, 2H), 3,99-3,96 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,62-2,59 (m, 2H).

Ejemplo 65B: 6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (**B-166**)



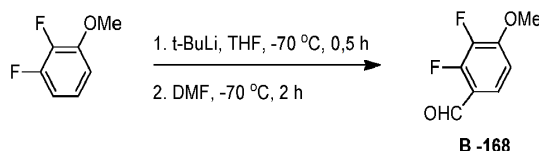
5 A una disolución de **compuesto B-165** (300 mg, 1,1 mmoles) en etanol (8 mL) bajo nitrógeno se añadió paladio/carbono (5 %, 100 mg). La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con hidrógeno varias veces. La mezcla se agitó bajo hidrógeno (globo) a 28 °C durante la noche. Al finalizar, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró dando el **compuesto B-166** (300 mg, 99 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,03 (s, 1H), 7,82 (d, J=8 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,29 (m, 1H), 4,14-4,10 (m, 2H), 3,95 (s, 3H),
10 3,60-3,54 (m, 2H), 2,90 (s, 1H), 2,91-2,85 (m, 4H).

Ejemplo 66B: ácido 6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (**B-167**)



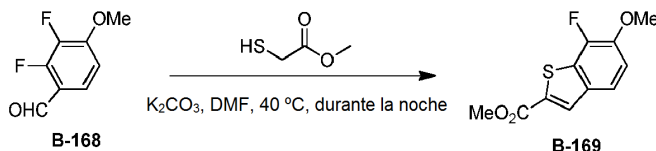
Al compuesto **B-166** (0,3 g, 1,1 mmoles) en metanol (8 mL) y agua (4 mL) se añadió hidróxido de litio hidratado (78 mg, 1,87 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Al finalizar, la mezcla de reacción se ajustó a pH 5~6 con ácido clorhídrico 4 N, dando como resultado la formación de un sólido. El sólido se recogió por filtración y se secó a vacío dando el **compuesto B-167** (260 mg, 92 %) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,99 (s, 1H), 7,86 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H), 4,08-4,04 (m, 2H), 3,71-3,54 (m, 2H), 3,00-2,70 (m, 1H), 1,81-1,82 (m, 4H).

Ejemplo 67B: 2,3-difluoro-4-metoxibenzaldehído (B-168)



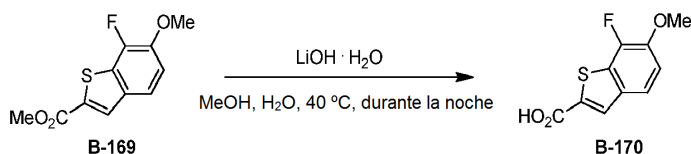
25 A una mezcla de 1,2-difluoro-3-metoxibenceno (3,0 g, 21 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (40 mL) a -70 °C bajo nitrógeno se añadió gota a gota terc-butil-litio (19 mL, 25 mmoles, 1,3 M en n-pentano). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 minutos, entonces se añadió gota a gota *N,N*-dimetilformamida (6,1 g, 83 mmoles) a -70 °C. La reacción se agitó a -70 °C durante otras 2 horas. Al finalizar, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío dando el **compuesto B-168** (4,0 g, en bruto) como un sólido amarillo. LCMS (B): tR=0,661 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ =173.1.

Ejemplo 68B: 7-fluoro-6-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (**B-169**)



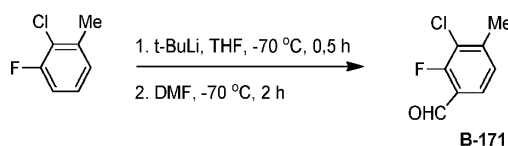
30 A una mezcla de **compuesto B-168** (4,0 g, 23 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (60 mL) se añadió 2-mercaptoacetato de metilo (2,5 g, 23 mmoles) y carbonato de potasio (3,9 g, 28 mmoles). La mezcla se agitó a 40 °C durante la noche. Al finalizar, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1] dando el **compuesto B-169** (4,0 g, 72 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (B): tR=0,869 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 241,0.

35 **Ejemplo 69B: ácido 7-fluoro-6-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (B-170)**



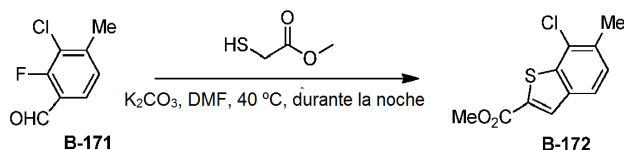
A una mezcla de **compuesto B-169** (2,5 g, 10 mmoles) en metanol (14 mL) y agua (7 mL) se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,87 g, 21 mmoles). La mezcla se agitó a 40 °C durante la noche. Al finalizar, la mezcla se concentró para retirar el metanol, se diluyó con agua y se ajustó a pH 3 con ácido clorhídrico 1 M, dando como resultado la formación de un sólido. El sólido se recogió por filtración y se secó a vacío dando el **compuesto B-170** (2,0 g, 85 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (B): tR=0,739 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 227,1.

Ejemplo 70B: 3-cloro-2-fluoro-4-metilbenzaldehído (B-171)



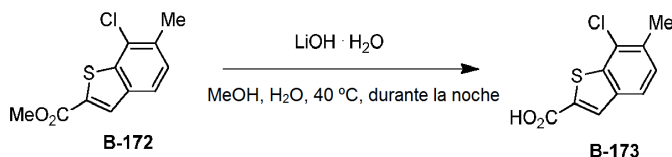
A una mezcla de 2-cloro-1-fluoro-3-metilbenceno (1,0 g, 6,9 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (15 mL) a -70 °C bajo nitrógeno se añadió gota a gota terc-butil-litio (6,4 mL, 8,3 mmoles, 1,3 M en n-pentano). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 minutos, y entonces se añadió gota a gota *N,N*-dimetilformamida (2,0 g, 28 mmoles) a -70 °C. La reacción se agitó a -70 °C durante otras 2 horas. Al finalizar, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío dando el **compuesto B-171** (1,5 g, en bruto) como un sólido amarillo. LCMS (B): tR=0,797 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 173,1.

Ejemplo 71B: 7-cloro-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (B-172)



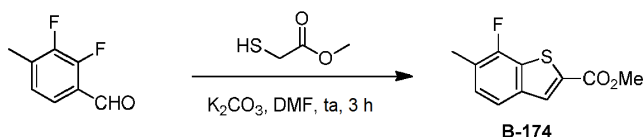
A una disolución de **compuesto B-171** (1,5 g, 8,7 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (15 mL) se añadió 2-mercaptoacetato de metilo (0,92 g, 8,7 mmoles) y carbonato de potasio (1,4 g, 10 mmoles). La mezcla se agitó a 40 °C durante la noche. Al finalizar, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1] dando el **compuesto B-172** (1,2 g, 57 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (B): tR=0,953 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 241,0.

Ejemplo 72B: ácido 7-cloro-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (B-173)



A una mezcla de **compuesto B-172** (0,6 g, 2,5 mmoles) en metanol (14 mL) y agua (7 mL) se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,21 g, 5,0 mmoles). La mezcla se agitó a 40 °C durante la noche. Al finalizar, la mezcla se concentró para retirar el metanol, se diluyó con agua y se ajustó a pH = 3 con ácido clorhídrico 1 M, dando como resultado la formación de un sólido. El sólido se recogió por filtración y se secó a vacío dando el **compuesto B-173** (0,50 g, 89 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (A): tR=0,842 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 227,0.

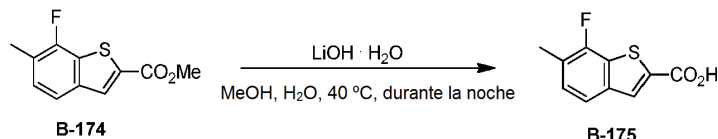
Ejemplo 73B: 7-fluoro-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (B-174)



A una mezcla de 2,3-difluoro-4-metilbenzaldehído (1 g, 6,4 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (40 mL) se añadió 2-mercaptoacetato de metilo (0,68 g, 6,4 mmoles) y carbonato de potasio (1,06 g, 7,68 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Al finalizar, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La

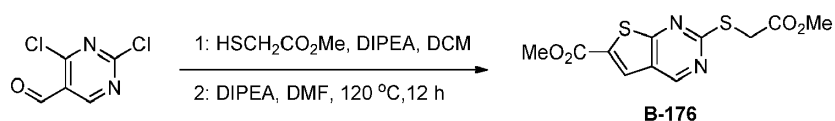
fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío dando el **compuesto B-174** (0,85 g, 59 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (B): tR=0,918 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 225,1.

Ejemplo 74B: ácido 7-fluoro-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (**B-175**)



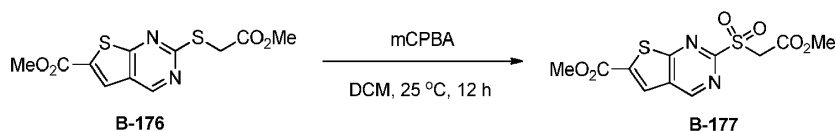
- 5 A una mezcla de **compuesto B-174** (0,45 g, 2,0 mmoles) en metanol (8 mL) y agua (4 mL) se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,13 g, 3,0 mmoles). La mezcla se agitó a 40 °C durante la noche. Al finalizar, la mezcla se concentró para retirar el metanol, se diluyó con agua, y se ajustó a pH = 3 con ácido clorhídrico 1 M, dando como resultado la formación de un sólido. El sólido se recogió por filtración y se secó a vacío dando el **compuesto B-175** (0,35 g, 83 % de rendimiento) como un sólido blanco.

10 **Ejemplo 75B:** 2-((2-metoxi-2-oxoetil)tio)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (**B-176**)



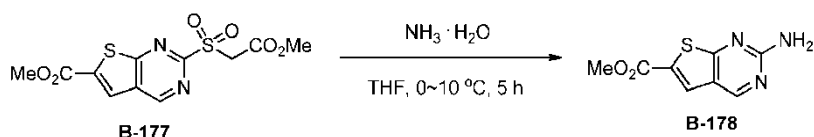
- 15 A una disolución de 2,4-dicloropirimidin-5-carbaldehído (0,22 g, 1,2 mmoles) en diclorometano (30 mL) bajo nitrógeno se añadió diisopropiletamina (0,16 g, 1,2 mmoles). Entonces se añadió gota a gota una disolución de 2-sulfanilacetato de metilo (0,26 g, 2,5 mmoles) en diclorometano (15 mL) durante 10 min. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Al finalizar, la mezcla se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con diclorometano (3 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (40 mL), y se añadió diisopropiletamina (0,16 g, 1,2 mmoles). La disolución resultante se calentó hasta 120 °C durante 1,5 horas. Al finalizar, la mezcla se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1] dando el **compuesto B-176** (0,12 g, 32 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo 76B: 2-((2-metoxi-2-oxoetil)sulfonyl)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (**B-177**)



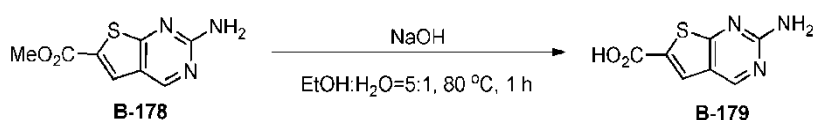
- 25 A una disolución de **compuesto B-176** (0,60 g, 2,0 mmoles) en diclorometano (40 mL) se añadió ácido *m*-cloroperoxibenzoico (1,0 g, 6,0 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12 horas. Al finalizar, la mezcla se inactivó con tiosulfato de sodio, se lavó con agua y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 2:1] dando el **compuesto B-177** (0,36 g, 54 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo 77B: 2-aminotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (**B-178**)



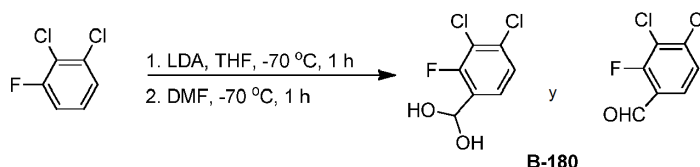
- 30 A una disolución de **compuesto B-177** (0,30 g, 0,91 mmoles) en tetrahidrofurano (20 mL) a 0 °C se añadió amoníaco acuoso (9,1 g, 0,26 moles) gota a gota. La mezcla se agitó a 10 °C durante 5 horas, entonces se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 0:1] dando el **compuesto B-178** (0,12 g, 63 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Ejemplo 78B: ácido 2-aminotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico (**B-179**)



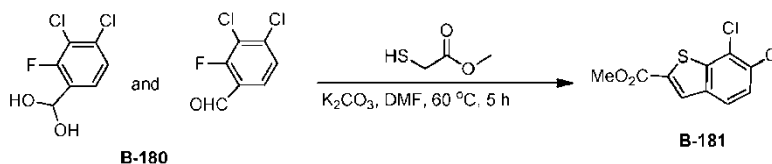
A una disolución de **compuesto B-178** (60 mg, 0,29 mmoles) en etanol (5 mL) y agua (1 mL) se añadió hidróxido sódico (57 mg, 1,4 mmoles). La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h, entonces se concentró para retirar el etanol, se diluyó con agua, se acidificó hasta pH 1 con ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío dando el **compuesto B-179** (60 mg, en bruto) como un sólido amarillo.

Ejemplo 79B: (3,4-dicloro-2-fluorofenil)metanodiol y 3,4-dicloro-2-fluorobenzaldehído (**B-180**)



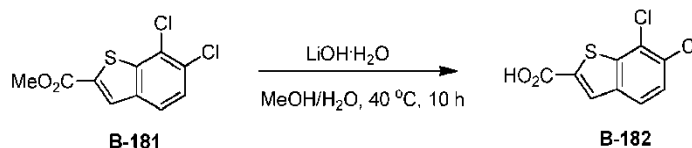
A una mezcla de 1,2-dicloro-3-fluorobenceno (0,5 g, 3,0 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (10 mL) a -70 °C bajo nitrógeno se añadió gota a gota diisopropilamida de litio 2 M (2,0 M en disolución de tetrahidrofurano/n-heptano, 2,3 mL, 4,6 mmoles). La mezcla se agitó a -70 °C durante 1 hora, y se añadió gota a gota *N,N*-dimetilformamida (0,3 g, 3,6 mmoles). La reacción se agitó a -70 °C durante 1 hora adicional. Al finalizar, entonces se apagó con disolución saturada de cloruro de amonio (70 mL) a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo (3 × 70 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (6 × 15 mL), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 20:1] dando el **compuesto mezcla B-180** (335 mg, relación 5:1 entre hidrato y aldehído por RMN) como un sólido amarillo. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 10,23 (s, 1H), 7,76-7,77 (m, 1H), 7,53 (t, J=8,0 Hz, 6H), 7,36 (d, J=8,4 Hz, 5H), 5,73 (s, 5H).

Ejemplo 80B: 6,7-diclorobenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (**B-181**)



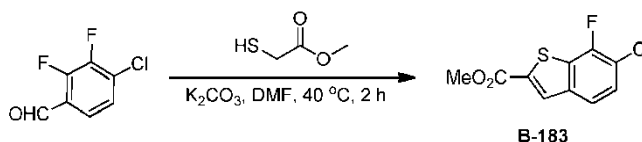
A una disolución de **compuesto mezcla B-180** (0,3 g, 1,4 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (3 mL) se añadió carbonato de potasio (0,4 g, 4,3 mmoles) y 2-mercaptoacetato de metilo (0,3 g, 2,8 mmoles). La mezcla se agitó a 60 °C durante 5 horas, entonces se diluyó con agua (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 40 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (6 × 5 mL), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1] dando el **compuesto B-181** (0,3 g, en bruto) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,13 (s, 1H), 7,88 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J=8,8 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H).

Ejemplo 81B: ácido 6,7-diclorobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (**B-182**)



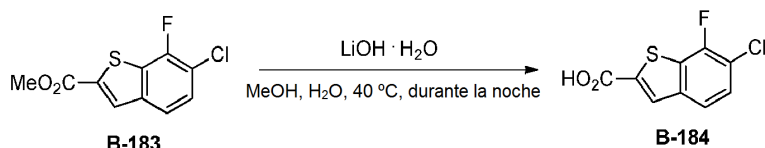
Una mezcla de **compuesto B-181** (0,3 g, 1,1 mmoles) e hidróxido de litio monohidratado (0,24 g, 2,8 mmoles) en metanol (5 mL) y agua (2,5 mL) se agitó a 40 °C durante 10 horas. La mezcla se concentró a vacío, y el residuo se añadió en agua (50 mL). La fase acuosa se lavó con acetato de etilo (2 × 10 mL), se acidificó hasta pH 2 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 10 mL), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se lavó con n-hexano (3 × 2 mL) dando el **compuesto B-182** (0,23 g, 81 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,09 (s, 1H), 7,87 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J=7,2 Hz, 1H).

Ejemplo 82B: 6-cloro-7-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (**B-183**)



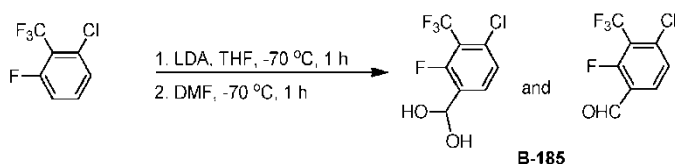
A una mezcla de 4-cloro-2,3-difluorobenzaldehído (1,0 g, 5,7 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (15 mL) se añadió 2-mercaptoacetato de metilo (0,60 g, 5,7 mmoles) y carbonato de potasio (1,6 g, 11 mmoles). La mezcla se agitó a 40 °C durante 2 horas. Al finalizar, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1] dando el **compuesto B-183** (1,2 g, 87 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (B): tR=0,930 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ =245,0.

Ejemplo 83B: ácido 6-cloro-7-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (**B-184**)



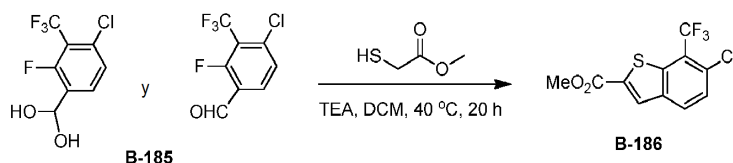
A una mezcla de **compuesto B-183** (1,2 g, 4,9 mmoles) en metanol (16 mL) y agua (8 mL) se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,41 g, 9,8 mmoles). La mezcla se agitó a 40 °C durante la noche. Al finalizar, la mezcla se concentró para retirar el metanol, se diluyó con agua y se acidificó hasta pH 3 con ácido clorhídrico 1 M, dando como resultado la formación de un sólido. El sólido blanco se recogió por filtración y se secó a vacío dando el **compuesto B-184** (0,70 g, 62 % de rendimiento). LCMS (B): tR=0,829 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ =231,0.

Ejemplo 84B: (4-cloro-2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)metanodiol y 4-cloro-2-fluoro-3-(trifluorometil)benzaldehído (**B-185**)



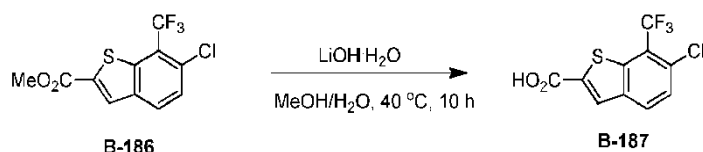
A una mezcla de 1-cloro-3-fluoro-2-(trifluorometil)benceno (2 g, 10 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (40 mL) a -70 °C bajo nitrógeno se añadió gota a gota diisopropilamida de litio 2 M (2,0 M en tetrahidrofurano/n-heptano, 7,6 mL, 15 mmoles). La mezcla se agitó durante 1 hora, y entonces se añadió gota a gota *N,N*-dimetilformamida (0,9 g, 12 mmoles) a -70 °C. La reacción se agitó a -70 °C durante 1 hora adicional, entonces se extinguió mediante la adición de agua (20 mL), se acidificó hasta pH 2 con ácido clorhídrico concentrado a 0 °C, y se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 × 10 mL), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida dando la **mezcla de compuestos B-185** (1,7 g, relación 11:1 de hidrato:aldehído) como un sólido amarillo. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 10,27 (s, 1H), 8,09-8,03 (m, 1H), 7,81 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J=8,8 Hz, 1H), 5,75 (s, 11H).

Ejemplo 85B: 6-cloro-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (**B-186**)



A una disolución de **mezcla de compuestos B-185** (0,5 g, 2 mmoles) en diclorometano (5 mL) se añadió trietilamina (0,3 g, 3 mmoles) y 2-sulfanilacetato de metilo (0,3 g, 3 mmoles). La mezcla se agitó a 40 °C durante 20 horas, entonces se diluyó con agua (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 40 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 10 mL), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1] dando el **compuesto B-186** (0,4 g, 70 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,14 (d, J=6,4 Hz, 2H), 7,65 (d, J=8,4 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H).

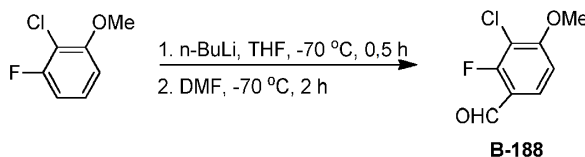
Ejemplo 86B: ácido 6-cloro-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (**B-187**)



Una mezcla de **compuesto B-186** (0,40 g, 1,4 mmoles) e hidróxido de litio monohidratado (0,40 g, 9,5 mmoles) en metanol (8 mL) y agua (4 mL) se agitó a 40 °C durante 10 horas. La mezcla se concentró a vacío, se diluyó con agua

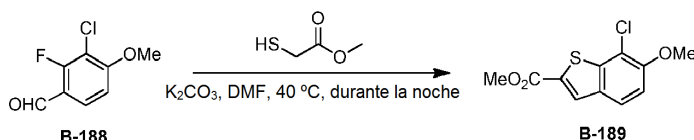
(50 mL), se acidificó hasta pH 2 con ácido clorhídrico concentrado, y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (3 × 10 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío dando el **compuesto B-187** (0,3 g, 81 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): 8,16-8,11 (m, 2H), 7,66-7,63 (m, 1H).

5 **Ejemplo 87B: 3-cloro-2-fluoro-4-metoxibenzaldehído (B-188)**



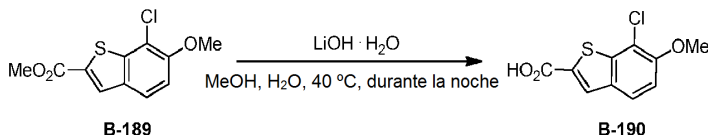
10 A una mezcla de 2-cloro-1-fluoro-3-metoxibenceno (1,0 g, 6,2 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (15 mL) a -70 °C bajo nitrógeno se añadió gota a gota n-butil-litio (2,5 M en n-hexano, 3,7 mL, 9,3 mmoles). La mezcla se agitó durante 30 minutos, y se añadió gota a gota *N,N*-dimetilformamida (0,91 g, 12 mmoles) a -70 °C. La reacción se agitó a -70 °C durante otras 2 horas, entonces se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío dando el **compuesto B-188** (1,0 g, en bruto) como un sólido blanco.

Ejemplo 88B: 7-cloro-6-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (B-189)



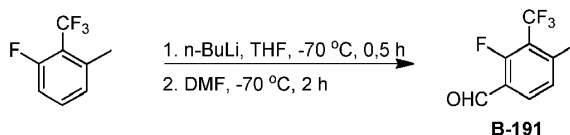
15 A una mezcla de **compuesto B-188** (1,0 g, 5,3 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (15 mL) se añadió 2-mercaptoacetato de metilo (0,56 g, 5,3 mmoles) y carbonato de potasio (1,5 g, 11 mmoles). La mezcla se agitó a 40 °C durante la noche, entonces se vertió en agua con hielo, dando como resultado la formación de un sólido. El sólido blanco se recogió por filtración y se secó a vacío dando el **compuesto B-189** (1,1 g, 81 % de rendimiento). LCMS (R): tR=1,121 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 257,0.

20 **Ejemplo 89B: ácido 7-cloro-6-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (B-190)**



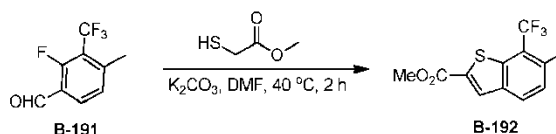
25 A una mezcla de **compuesto B-189** (0,60 g, 2,3 mmoles) en metanol (10 mL) y agua (5 mL) se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,20 g, 4,7 mmoles). La mezcla se agitó a 40 °C durante la noche, entonces se concentró para retirar el metanol, se diluyó con agua y se acidificó hasta pH 3 con ácido clorhídrico 1 M, dando como resultado la formación de un sólido. El sólido blanco se recogió por filtración y se secó a vacío dando el **compuesto B-190** (0,50g, 88 % de rendimiento). LCMS (B): tR=0,765 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 243,0.

Ejemplo 90B: 2-fluoro-4-metil-3-(trifluorometil)benzaldehído (B-191)



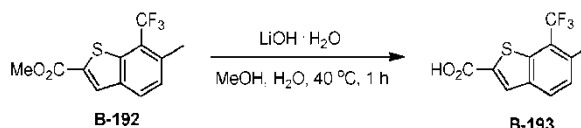
30 A una mezcla de 1-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)benceno (0,40 g, 2,3 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (5 mL) a -70 °C bajo nitrógeno se añadió gota a gota n-butil-litio (2,5 M en ciclohexano, 1,4 mL, 3,4 mmoles). La mezcla se agitó a esta temperatura durante media hora, y se añadió gota a gota *N,N*-dimetilformamida (0,49 g, 6,8 mmoles). La reacción se agitó a -70 °C durante otras 2 horas, entonces se acidificó hasta pH 5,0 con HCl 6 N y se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío dando el **compuesto B-191** (0,40 g, 86 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (DD): tR=0,983 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 207,0.

Ejemplo 91B: 6-metil-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (B-192)



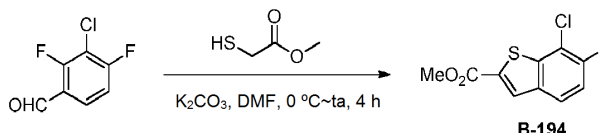
A una mezcla de **compuesto B-191** (0,38 g, 1,8 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (5 mL) se añadió 2-mercaptoacetato de metilo (0,23 g, 2,2 mmoles) y carbonato de potasio (0,51 g, 3,7 mmoles). La mezcla se agitó a 40 °C durante 2 horas, entonces se vertió en agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío dando el **compuesto B-192** (0,50 g, 95 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (DD): tR=1,157 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺=275,0.

Ejemplo 92B: ácido 6-metil-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (B-193)



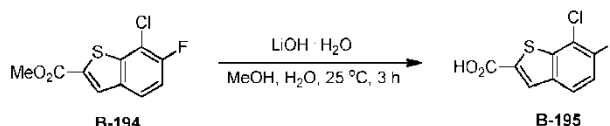
A una mezcla de **compuesto B-192** (0,48 g, 1,8 mmoles) en metanol (6 mL) y agua (3 mL) se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,15 g, 3,5 mmoles). La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 hora, entonces se concentró para retirar el metanol, se diluyó con agua y se acidificó hasta pH 3 con ácido clorhídrico 1 M, dando como resultado la formación de un sólido. El sólido blanco se recogió por filtración y se secó a vacío dando el **compuesto B-193** (0,40 g, 88 % de rendimiento). LCMS (DD): tR=1,009 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺=261,0.

Ejemplo 93B: 7-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (B-194)



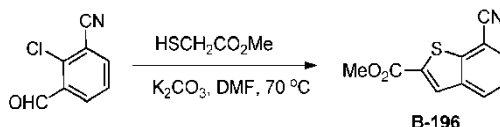
A una disolución de 3-cloro-2,4-difluorobenzaldehído (2,0 g, 11 mmoles) y carbonato de potasio (2,4 g, 17 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL) a 0 °C se añadió gota a gota 2-mercaptoacetato de metilo (1,4 g, 14 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, entonces se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 mL). La fase orgánica se concentró a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 20:1] dando el **compuesto B-194** (1,6 g, 58 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (B): tR=0,912 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺=245,0.

Ejemplo 94B: ácido 7-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (B-195)

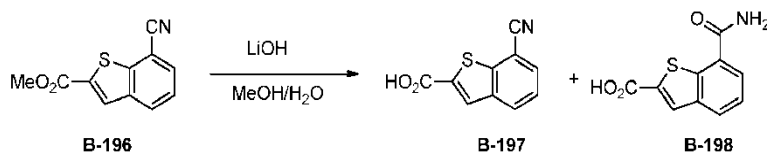


A una mezcla de **compuesto B-194** (2,5 g, 10 mmoles) en metanol (10 mL) y agua (10 mL) se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,82 g, 20 mmoles). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 horas, entonces se concentró para retirar el metanol, se diluyó con agua y se acidificó hasta pH 3 con ácido clorhídrico 1 M, dando como resultado la formación de un sólido. El sólido amarillo se recogió por filtración y se secó a vacío dando el **compuesto B-195** (1,5 g, 64 % de rendimiento).

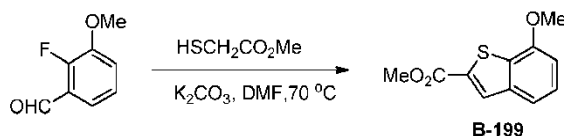
Ejemplo 95B: 7-cianobenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (B-196)



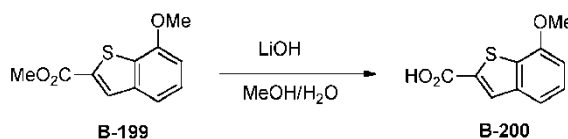
A una disolución de 2-cloro-3-formilbenzonitrilo (1,2 g, 7,3 mmoles) y carbonato de potasio (2,0 g, 15 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (15 mL) a 28 °C se añadió 2-mercaptoacetato de metilo (1,5 g, 15 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche a 70 °C, entonces se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 20:1] dando el **compuesto B-196** (0,98 g, 62 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Ejemplo 96B: ácido 7-cianobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (B-197)

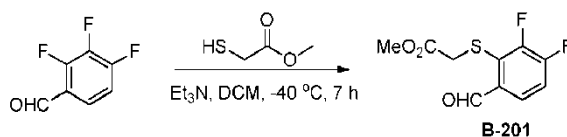
A una disolución de **B-196** (0,98 g, 4,5 mmoles) en metanol (10 mL) y agua (2 mL) se añadió hidróxido de litio (0,38 g, 9,0 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora hasta que la CCF mostró que la reacción estaba completa. La disolución se concentró para retirar la mayoría del metanol y se acidificó hasta pH 4~5, dando como resultado la formación de un sólido. El sólido se recogió por filtración y se secó a vacío dando el **compuesto B-197** como una mezcla con **compuesto B-198** (0,75 g) como un sólido blanco.

Ejemplo 97B: 7-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (B-199)

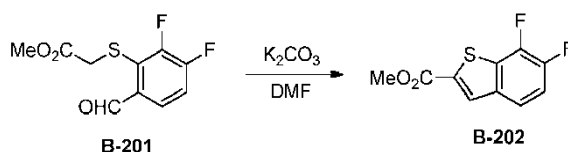
A una disolución de 2-fluoro-3-metoxibenzaldehído (2,0 g, 13 mmoles) y carbonato de potasio (3,6 g, 26 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL) a 28 °C se añadió 2-mercaptoacetato de metilo (1,7 g, 11 mmoles). La mezcla se agitó a 70 °C durante la noche, entonces se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo entonces se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 20:1] dando el **compuesto B-199** (2,5 g, 89 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo 98B: ácido 7-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (B-200)

A una disolución de **B-199** (1,0 g, 4,5 mmoles) en metanol (10 mL) y agua (2 mL) a temperatura ambiente se añadió hidróxido de litio (0,38 g, 9,0 mmoles). La mezcla se agitó durante 2 horas, entonces se concentró para retirar la mayoría del metanol y se acidificó hasta pH 4~5, dando como resultado la formación de un sólido. El sólido blanco se recogió por filtración y se secó a vacío dando el **compuesto B-200** (0,85 g, 91 % de rendimiento). 1H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,04 (s, 1H), 7,53 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,40 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,01 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H).

Ejemplo 99B: 2-((2,3-difluoro-6-formilfenil)tio)acetato de metilo (B-201)

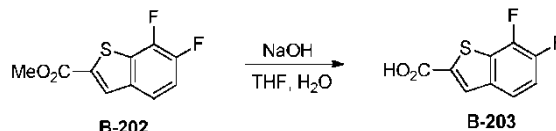
A una disolución de 2,3,4-trifluorobenzaldehído (1,00 g, 6,25 mmoles) y 2-sulfanilacetato de metilo (663 mg, 6,25 mmoles) en diclorometano (15 mL) a -40°C se añadió trietilamina (632 mg, 6,25 mmoles). La reacción se agitó a esta temperatura durante 7 horas, entonces se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna [éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1] dando el **compuesto B-201** (0,25 g, 17 % de rendimiento) como blanco como un sólido blanco. LCMS (B): tR=0,735 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺=246,0.

Ejemplo 100B: 6,7-difluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (B-202)

Una mezcla de **compuesto B-201** (100 mg, 0,41 mmoles) y carbonato de potasio (56 mg, 0,41 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (5,0 mL) se agitó a 50 °C durante 16 horas. Al finalizar, la mezcla se vertió en agua y se extrajo

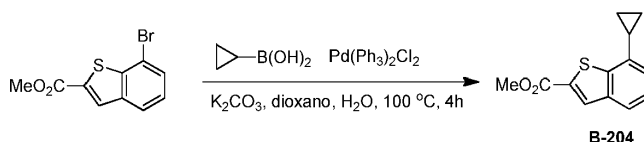
con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en columna [éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1] dando el **compuesto B-202** (88 mg, 95 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (B): tR=0,871 min., (ES+) m/z (M+H)⁺ =228,0.

Ejemplo 101B: ácido 6,7-difluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (**B-203**)



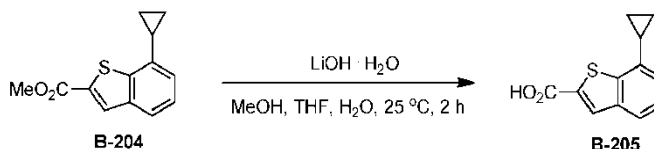
A una disolución de **compuesto B-202** (88 mg, 0,39 mmoles) en tetrahidrofurano (15 mL) a 25 °C se añadió hidróxido sódico (23 mg, 0,57 mmoles) y agua (6,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, entonces se concentró para retirar el tetrahidrofurano y se acidificó hasta pH 3 con ácido clorhídrico 0,2 N, dando como resultado la formación de un sólido. El sólido blanco se recogió por filtración y se secó a vacío dando el **compuesto B-203** (76 mg, 92 % de rendimiento). ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ8,10 (d, J=4, 1H), 7,80-7,77 (dd, J₁=4, J₂=8,8, 1H), 7,45-7,38 (m, 1H).

Ejemplo 102B: 7-ciclopropilbenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (**B-204**)



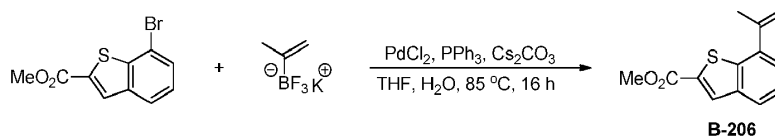
Una mezcla de 7-bromobenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (1,0 g, 3,7 mmoles), ácido ciclopropilborónico (0,38 g, 4,4 mmoles), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,26 g, 0,37 mmoles) y carbonato de potasio (1,5 g, 11 mmoles) en dioxano (15 mL) y agua (3 mL) se agitó a 100 °C bajo nitrógeno durante 4 horas. Al finalizar, la disolución se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 40 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a vacío dando el **compuesto B-204** (0,70 g, en bruto) como un sólido amarillo, usado para la siguiente etapa sin más purificación.

Ejemplo 103B: ácido 7-ciclopropilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (**B-205**)



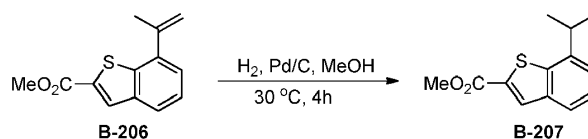
A una mezcla de **compuesto B-204** (1,0 g, 4,3 mmoles) en metanol (5 mL), tetrahidrofurano (5 mL) y agua (5 mL) se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,55 g, 13 mmoles). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h, entonces se concentró para retirar el metanol, se diluyó con agua y se acidificó hasta pH 3 con ácido clorhídrico 1 M, dando como resultado la formación de un sólido. El sólido amarillo se recogió por filtración y se secó a vacío dando el **compuesto B-205** (0,70 g, 75 % de rendimiento). LCMS (B): tR=0,817 min., (ES+) m/z (M+H)⁺ =219,1.

Ejemplo 104B: 7-(prop-1-en-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (**B-206**)



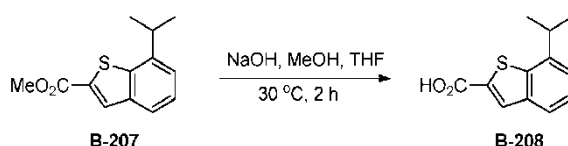
Una disolución de viniltrifluoroborato de potasio (0,33 g, 2,2 mmoles), cloruro de paladio (6,5 mg, 37 umoles), trifenilfosfina (29 mg, 0,11 mmoles), carbonato de cesio (1,8 g, 5,5 mmoles) y 7-bromobenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (0,50 g, 1,8 mmoles) en tetrahidrofurano (9 mL) y agua (1 mL) se agitó bajo nitrógeno a 85 °C durante 16 horas. Al finalizar, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con diclorometano (3 × 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 mL) y salmuera (10 mL) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 100:1] dando el **compuesto B-206** (0,30 g, 70 % de rendimiento) como un aceite. LCMS (B): (ES+) m/z (M+H)⁺ = 233,0, tR=0,997.

Ejemplo 105B: 7-(prop-1-en-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (**B-207**)



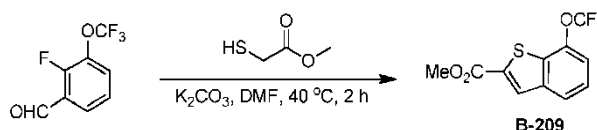
A una disolución de **compuesto B-206** (0,30 m, 1,3 mmoles) en metanol (10 mL) bajo nitrógeno se añadió húmedo 10 % de paladio/carbono (30 mg). La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con hidrógeno varias veces. La mezcla se agitó bajo globo hidrógeno a 30 °C durante 4 horas hasta que la CCF mostró que el material de partida se consumió completamente. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a vacío y se purificó por HPLC prep-HCl [Instrumento: GX-E; columna: Phenomenex Synergi C18 250*21,2 mm, tamaño de partículas: 4 µm; fase móvil: 58-88 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando el **compuesto B-207** (0,25 g, 83 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,12 (s, 1H), 7,81-7,78 (m, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 3,29-3,19 (m, 1H), 1,43-1,42 (d, J = 7,2 Hz, 6 H).

Ejemplo 106B: ácido 7-isopropilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (B-208)



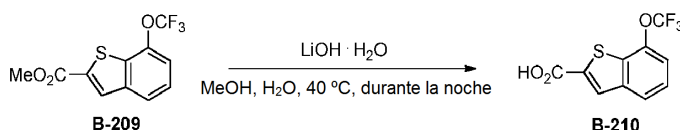
A una disolución de **compuesto B-207** (0,25 g, 1,1 mmoles) en metanol (2 mL) y tetrahidrofurano (12 mL) se añadió hidróxido sódico acuoso (1 M, 1,6 mL, 1,6 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 30 °C durante 2 horas, entonces se concentró parcialmente y se acidificó a pH~6 con ácido clorhídrico concentrado, dando como resultado la formación de un sólido. El sólido blanco se recogió por filtración y se secó a vacío dando el **compuesto B-208** (0,20 g, 85 % de rendimiento). LCMS (AA): (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 219,1, t_R=0,21.

Ejemplo 107B: 7-(trifluorometoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (B-209)



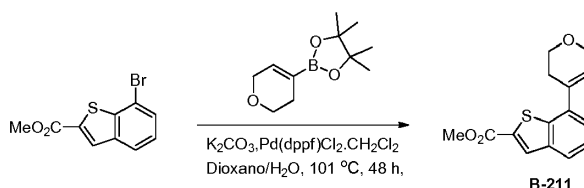
A una mezcla de 2-fluoro-3-(trifluorometoxi)benzaldehído (0,5 g, 2,4 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (5 mL) se añadió 2-mercaptoacetato de metilo (0,28 g, 2,6 mmoles) y carbonato de potasio (0,66 g, 4,8 mmoles). La mezcla se agitó a 40 °C durante 2 horas, entonces se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío dando el **compuesto B-209** (0,6 g, 90 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,17 (s, 1H), 7,95 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,53 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J=7,6 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H).

Ejemplo 108B: ácido 7-(trifluorometoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (B-210)



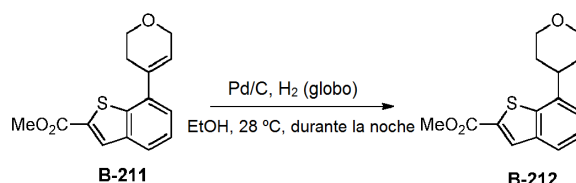
A una mezcla de **compuesto B-209** (0,6 g, 2,3 mmoles) en metanol (8 mL) y agua (4 mL) se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,14 g, 3,4 mmoles). La mezcla se agitó a 40 °C durante la noche, entonces se concentró para retirar el metanol, se diluyó con agua y se acidificó hasta pH hasta 2 con ácido clorhídrico 1 M, dando como resultado la formación de un sólido. El sólido blanco se recogió por filtración y se secó a vacío dando el **compuesto B-210** (0,48 g, 84 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,13 (s, 1H), 7,95 (d, J=10,4 Hz, 1H), 7,53 (t, J=10,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J=10,8 Hz, 1H).

Ejemplo 109B: 7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (B-211)



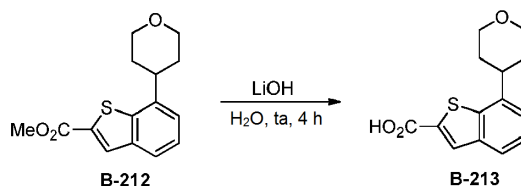
A una disolución de 7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (1,0 g, 3,7 mmoles) en dioxano (30 mL) y agua (6 mL) bajo nitrógeno se añadió K₂CO₃ (1,5 g, 11 mmoles), Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (301 mg, 0,37 mmoles) y 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (930 mg, 4,4 mmoles). La mezcla se agitó a 101 °C durante 48 horas. Al finalizar, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 16 : 1] dando el compuesto **B-211** (300 mg, 60 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,12 (s, 1H), 7,86 (dd, J₁=8,0 Hz, J₂=1,6 Hz 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 6,35-6,34 (m, 1H), 4,39-4,36 (m, 2H), 4,00-3,97 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,62-2,59 (m, 2H).

Ejemplo 110B: 7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (**B-212**)



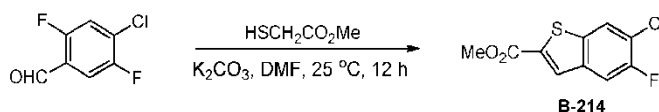
A una disolución de **compuesto B-211** (300 mg, 1,1 mmoles) en etanol (8 mL) bajo nitrógeno se añadió Pd/C (10 %, 100 mg). La suspensión se desgasificó a vacío y se purgó con hidrógeno varias veces. La mezcla se agitó bajo globo de hidrógeno a 28 °C durante la noche. Al finalizar, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró dando el **compuesto B-212** (300 mg, 99 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,12 (s, 1H), 7,80 (dd, J₁=8,0 Hz, J₂=1,2 Hz, 1H), 7,47-7,40 (m, 2H), 4,12-4,08 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,72-3,63 (m, 2H), 3,15-3,10 (m, 1H), 1,99-1,91 (m, 4H).

Ejemplo 111B: ácido 7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (**B-213**)



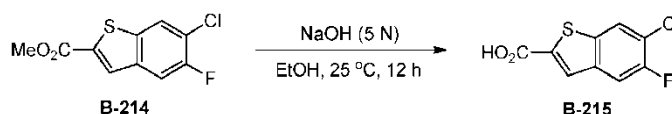
Al **compuesto B-212** (300 mg, 1,1 mmoles) en metanol (8 mL) y agua (4 mL) se añadió hidróxido de litio monohidratado (78 mg, 1,87 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, entonces se acidificó hasta pH 5~6, dando como resultado la formación de un sólido. El sólido blanco se recogió por filtración y se secó a vacío dando el **compuesto B-213** (260 mg, 92 %). ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,08 (s, 1H), 7,80 (dd, J₁=8,0 Hz, J₂=1,2 Hz, 1H), 7,48-7,39 (m, 2H), 4,11 (d, J=12 Hz, 2H), 3,70-3,63 (m, 2H), 3,17-3,10 (m, 1H), 2,03-1,95 (m, 4H).

Ejemplo 112B: 6-cloro-5-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (**B-214**)



Una mezcla de 4-cloro-2,5-difluorobenzaldehído (1,0 g, 5,7 mmoles), 2-mercaptoacetato de etilo (0,7 g, 6,8 mmoles) y carbonato de potasio (1,6 g, 11 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL) se agitó a 25 °C durante 24 horas. Al finalizar, la mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1] dando el **compuesto B-214** (0,7 g, 50 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (C): tR=1,072 min., 244,9 m/z (M+1); ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,97 (s, 1H), δ 7,91-7,90 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,63-7,61 (d, J=8,8 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H).

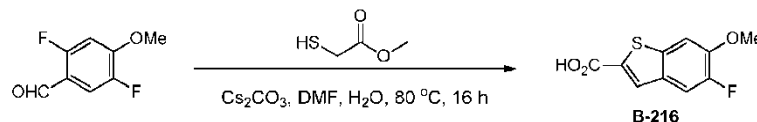
Ejemplo 113B: ácido 6-cloro-5-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (**B-215**)



A una disolución de **compuesto B-214** (0,7 g, 3,0 mmoles) en etanol (15 mL) se añadió una disolución acuosa de hidróxido sódico (5 N, 1,8 mL, 9 mmoles). La reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas. Al finalizar, los volátiles se retiraron a vacío. El residuo se disolvió en agua, se lavó con acetato de etilo (2 × 20 mL) y se acidificó hasta pH 3 con ácido clorhídrico 6 N (6 N), dando como resultado la formación de un sólido. El sólido blanco se recogió por filtración y se secó a vacío dando el **compuesto B-215** (0,6 g, 91 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS

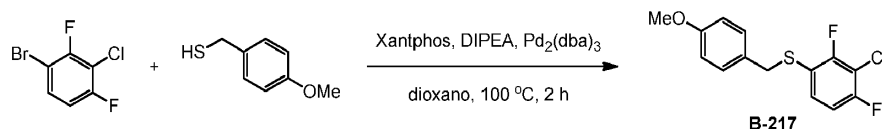
(C): tR=1,211 min., 228,9 m/z (M-1); ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 8,42-8,41 (d, J=6,8 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,05-8,03 (d, J=10 Hz, 1H).

Ejemplo 114B: ácido 5-fluoro-6-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (**B-216**)



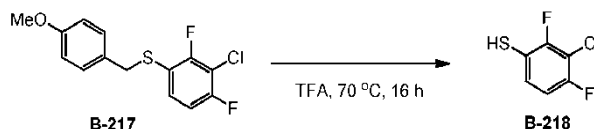
- 5 A una mezcla de 2,5-difluoro-4-metoxibenzaldehído (0,20 g, 1,2 mmoles) y 2-mercaptoacetato de metilo (0,15 g, 1,4 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) se añadió carbonato de cesio (1,1 g, 3,5 mmoles). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. Al finalizar, se añadió agua (1,0 mL) a la mezcla de reacción, y la agitación continuó a 80 °C durante media hora. La disolución se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo (10 mL), dando como resultado la formación de un sólido. Después de agitar durante media hora, el sólido blanco se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío dando el **compuesto B-216** (231 mg, 89 % de rendimiento). LCMS
- 10 (B): (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 227,1, tR= 0,719.

Ejemplo 115B: (3-cloro-2,4-difluorofenil)(4-metoxibencil)sulfano (**B-217**)



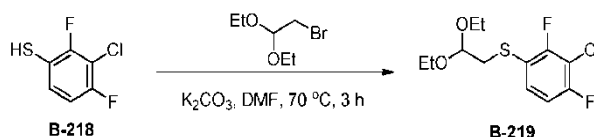
- 15 A una mezcla de 1-bromo-3-cloro-2,4-difluoro-benceno (8,0 g, 35 mmoles), (4-metoxifenil)metanotiol (5,4 g, 35 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (9,1 g, 70 mmoles) en dioxano (100 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadieron 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (1,0 g, 1,8 mmoles) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,97 g, 1,1 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas, entonces se filtró, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 20:1] dando el **compuesto B-217** (9,0 g, 85 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,17-7,13 (m, 3H), 6,89-6,87 (m, 1H), 6,83-6,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,80 (s, 3H).
- 20

Ejemplo 116B: 3-cloro-2,4-difluorobencenotiol (**B-218**)



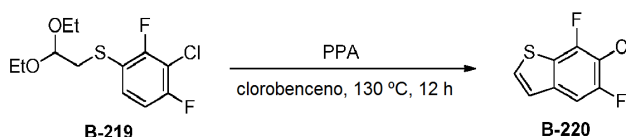
- 25 Una disolución de **compuesto B-217** (3,0 g, 10 mmoles) en ácido trifluoroacético (10 mL) se agitó a 70 °C durante 16 horas. Al finalizar, la mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato sódico acuoso a pH 7-8 y se extrajo con acetato de etilo (3×50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío dando el **compuesto B-218** (2,0 g, en bruto) como un aceite amarillo. CCF [éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1]: R_f = 0,57.

Ejemplo 117B: (3-cloro-2,4-difluorofenil)(2,2-dimetoxietil)sulfano (**B-219**)



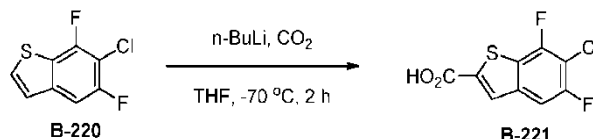
- 30 Una mezcla de **compuesto B-218** (1,5 g, 8,31 mmoles), 2-bromo-1,1-dietoxi-etano (1,8 g, 9,14 mmoles) y carbonato de potasio (1,7 g, 12 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (15 mL) se agitó a 70 °C durante 3 horas. Al finalizar, la mezcla se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío dando el **compuesto B-219** (2,0 g, en bruto) como un aceite amarillo. [éter de petróleo:acetato de etilo = 8:1]: R_f = 0,70.

35 **Ejemplo 118B:** 6-cloro-5,7-difluorobenzo[b]tiofeno (**B-220**)



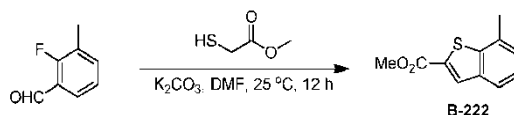
Una disolución de **compuesto B-219** (1,5 g, 5,6 mmoles) y ácido polifosfórico (10 g, 74 mmoles) en clorobenceno (50 mL) se agitó a 130 °C durante 12 horas. Al finalizar, la mezcla se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando **compuesto B-220** (0,20 g, 18 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,59-7,57 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H).

Ejemplo 119B: ácido 6-cloro-5,7-difluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (**B-221**)



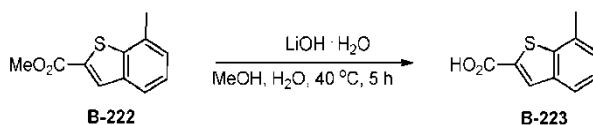
A una disolución de **compuesto B-220** (0,15 g, 0,73 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (20 mL) a -70 °C se añadió gota a gota n-butil-litio (0,35 mL, 2,5 N en hexano, 0,88 mmoles). La reacción se agitó a -70 °C durante 1 hora y entonces bajo dióxido de carbono a -70 °C durante 1 hora. Al finalizar, la mezcla se inactivó con disolución saturada de cloruro de amonio (20 mL) a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 19-49 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,05 % de TFA, v/v)] dando el **compuesto B-221** (80 mg, 44 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (M): tR=1,165 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺=249,0.

Ejemplo 120B: 7-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (**B-222**)



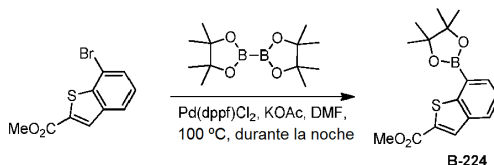
A una mezcla de 2-fluoro-3-metilbenzaldehído (1,0 g, 7,2 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) se añadió 2-mercaptoacetato de metilo (1,5 g, 14,5 mmoles) y carbonato de potasio (2,0 g, 14,5 mmoles). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. Al finalizar, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron a vacío y se purificaron por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1] dando el **compuesto B-222** (180 mg, 11 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (B): tR=0,872 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺=207,1.

Ejemplo 121B: ácido 7-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (**B-223**)



A una mezcla de **compuesto B-222** (150 mg, 4,9 mmoles) en metanol (6 mL) y agua (3 mL) se añadió hidróxido de litio monohidratado (46 mg, 1,1 mmoles). La mezcla se agitó a 40 °C durante 5, entonces se concentró para retirar el metanol, se diluyó con agua y se acidificó hasta pH 3 con ácido clorhídrico 1 M, dando como resultado la formación de un sólido. El sólido blanco se recogió por filtración y se secó a vacío dando el **compuesto B-223** (125 mg, 87 % de rendimiento). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 8,15 (s, 1H), 7,86 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,43-7,35 (m, 2H), 2,53 (s, 3H).

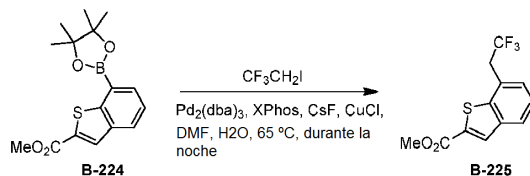
Ejemplo 122B: 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (**B-224**)



A una mezcla de 7-bromobenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (1,0 g, 3,7 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) bajo nitrógeno se añadió 4,4,4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,9 g, 7,4 mmoles), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (0,27 g, 0,37 mmoles) y acetato de potasio (1,1 g, 11 mmoles). La mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. Al finalizar, la mezcla se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 20:1] dando el

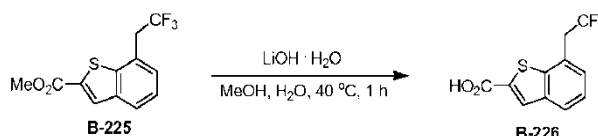
compuesto B-224 (1,0 g, 55 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (DD): tR=1,182 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ =319,1.

Ejemplo 123B: 7-(2,2,2-trifluoroetil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (B-225)



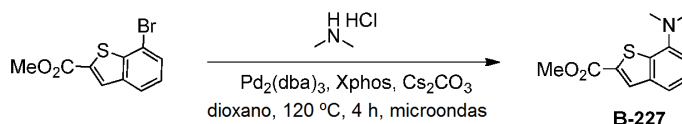
- 5 A una mezcla de **compuesto B-224** (1,0 g, 3,1 mmoles) y 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano (1,3 g, 6,3 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) y agua (1 mL) bajo nitrógeno se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio (86 mg, 94 μmoles), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (0,15 g, 0,31 mmoles), fluoruro de cesio (1,4 g, 9,4 mmoles) y cloruro cuproso (0,31 g, 3,1 mmoles). La mezcla se agitó a 65 °C durante la noche. Al finalizar, la mezcla se vertió en agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se
- 10 secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1] dando el **compuesto B-225** (0,22 g, 26 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo 124B: ácido 7-(2,2,2-trifluoroetil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (B-226)



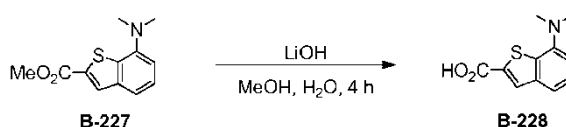
- 15 A una mezcla de **compuesto B-225** (0,22 g, 0,80 mmoles) en metanol (3 mL) y agua (1,5 mL) se añadió hidróxido de litio monohidratado (67 mg, 1,6 mmoles). La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 hora, entonces se concentró para retirar el metanol, se diluyó con agua y se acidificó hasta pH 3 con ácido clorhídrico 1 M, dando como resultado la formación de un sólido. El sólido amarillo se recogió por filtración y se secó a vacío dando el **compuesto B-226** (0,15 g, 72 % de rendimiento). LCMS (DD): tR=0,912 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ =261,0.

20 **Ejemplo 125B: 7-(dimetilamino)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (B-227)**



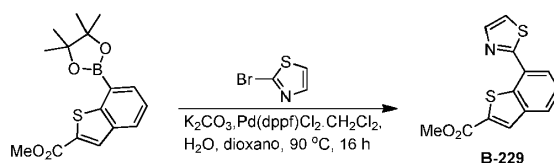
- Se dispusieron 7-bromobenzotiofeno-2-carboxilato de metilo (600 mg, 2,2 mmoles), carbonato de cesio (2,2 g, 6,6 mmoles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (405 mg, 0,44 mmoles), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (421 mg, 0,88 mmoles) y clorhidrato de *N*-metilmetanamina (1,1 g, 13 mmoles) en dioxano (10 mL)
- 25 en un recipiente de reacción de microondas. La mezcla se desgaseó burbujeando nitrógeno a través de ella durante 6 min. La reacción se calentó por irradiación de microondas a 120 °C durante 4 horas. Al finalizar, el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [éter de petróleo] dando el **compuesto B-227** (1,0 g, en bruto) como un sólido verde.

Ejemplo 126B: ácido 7-(dimetilamino)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (B-228)



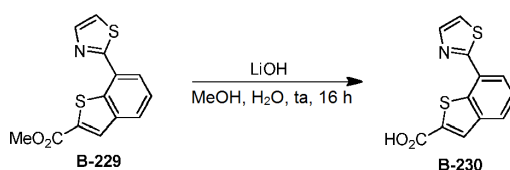
- 30 Al **compuesto B-227** (900 mg, en bruto) en metanol (8 mL) y agua (4 mL) se añadió hidróxido de litio monohidratado (160 mg, 3,8 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, entonces se acidificó hasta pH 5~6, dando como resultado la formación de un sólido. El sólido verde se recogió por filtración y se secó dando el **compuesto B-228** (400 mg, 67 %), que se usó para la siguiente etapa sin más purificación. LCMS (N): tR=1,909 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 222,0.
- 35

Ejemplo 127B: 7-(tiazol-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (B-229)



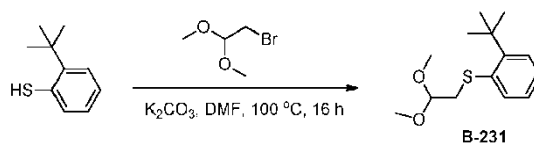
A una disolución de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzotiofeno-2-carboxilato de metilo (500 mg, 1,6 mmoles) en agua (4,5 mL) y dioxano (45,00 mL) se añadió 2-bromotiazol (387 mg, 2,4 mmoles), carbonato de potasio (1,2 g, 8,6 mmoles) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (ii) (257 mg, 0,31 mmoles). El recipiente se lavó con argón y se agitó a 90 °C durante 16 h. Al finalizar, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 20 : 1] dando el **compuesto B-229** (280 mg, 65 %) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): 8,17 (s, 1H), 8,09-8,03 (m, 3H), 7,67 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 3,96 (s, 3H).

Ejemplo 128B: ácido 7-(tiazol-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (B-230)



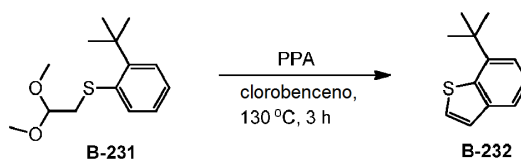
A una disolución de **compuesto B-229** (290 mg, 1,1 mmoles) en metanol (8 mL) y H₂O (4 mL) se añadió hidróxido de litio monohidratado (44 mg, 1,1 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, entonces se concentró para retirar el metanol y se acidificó hasta pH 5~6, dando como resultado la formación de un sólido. El sólido blanco se recogió por filtración y se secó dando el **compuesto B-230** (230 mg, 83 %). ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): 8,14 (s, 1H), 8,09-8,04 (m, 3H), 7,67 (d, J=4 Hz, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H).

Ejemplo 129B: (2-(terc-butil)fenil)(2,2-dimetoxietil)sulfano (B-231)



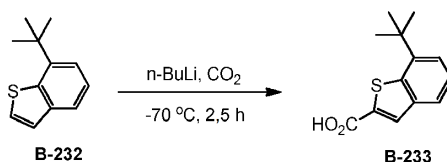
A una disolución de 2-(terc-butil)benzenotiol (1,5 g, 9,0 mmoles) y 2-bromo-1,1-dimetoxietano (1,7 g, 9,9 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (8,0 mL) se añadió carbonato de potasio (1,9 g, 14 mmoles). La mezcla se calentó hasta 100 °C durante 16 horas, entonces se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con terc-butil metil éter (3 × 40 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 25 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío dando el **compuesto B-231** (2,2 g, en bruto) como un aceite amarillo. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,50-7,47 (m, 1H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,18-3,19 (m, 2H), 1,55 (s, 9H).

Ejemplo 130B: 7-(terc-butil)benzo[b]tiofeno (B-232)



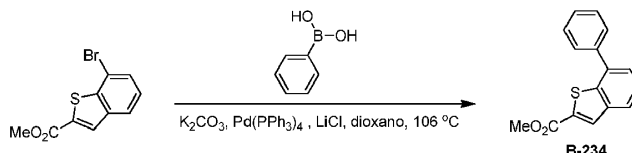
A una disolución de ácido polifosfórico (16 g, 63 mmoles, 8,0 eq) en clorobenceno (15 mL) a 100 °C se añadió el **compuesto B-231** (2,0 g, 7,9 mmoles). La reacción se calentó a 130 °C durante 3 horas, entonces se concentró a vacío, se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con terc-butil metil éter (3 × 40 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 25 mL) y se concentraron dando el **compuesto B-232** (0,5 g, en bruto) como un aceite amarillo. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,78-7,74 (m, 2H), 7,48 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,37-7,30 (m, 2H).

Ejemplo 131B: ácido 7-(terc-butil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (B-233)



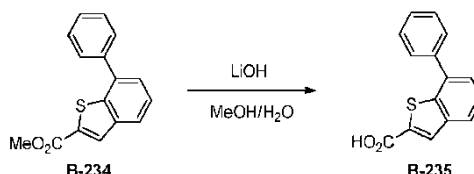
A una disolución de **compuesto B-232** (0,50 g, 2,6 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (2,0 mL) a -70 °C se añadió n-butil-litio (2,5 M en ciclohexano, 1,6 mL). La reacción se agitó durante 0,5 h a -70 °C. Entonces se burbujó dióxido de carbono a través de la reacción durante aproximadamente 0,5 horas, y la agitación continuó a -70 °C durante otras 1,5 h hasta que el análisis por CCF mostró que la reacción estaba completa. La reacción se inactivó lentamente con ácido clorhídrico 0,02 N (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron dando el **compuesto B-233** (0,3 g, en bruto) como un sólido gris.

Ejemplo 132B: 7-fenilbenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (B-234)



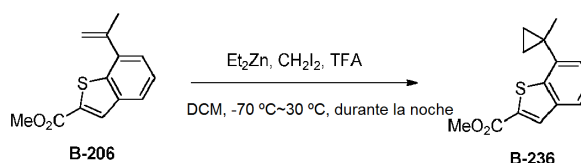
A una disolución de 7-bromobenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (1,2 g, 4,4 mmoles) en dioxano (15 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió carbonato de potasio (1,2 g, 8,8 mmoles), ácido fenilborónico (0,64 g, 5,3 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,50 g, 0,44 mmoles) y cloruro de litio (0,53 g, 8,8 mmoles). La mezcla se agitó a 106 °C durante 7 horas, entonces se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 40:1] dando el **compuesto B-234** (0,48 g, 40 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Ejemplo 133B: ácido 7-fenilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (B-235)



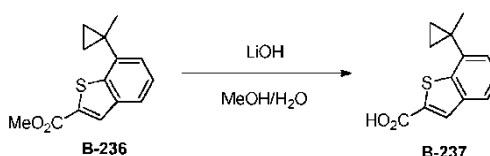
A una disolución de **compuesto B-234** (0,48 g, 1,8 mmoles) en metanol (10 mL) y agua (5 mL) se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,15 g, 3,6 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, entonces se concentró para retirar la mayoría del metanol y se acidificó hasta pH 4~5, dando como resultado la formación de un sólido. El sólido blanco se recogió por filtración y se secó a vacío dando el **compuesto B-235** (0,36 g, 79 % de rendimiento). ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,10 (s, 1H), 7,93 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J=7,2 Hz, 2H), 7,56-7,44 (m, 5H).

Ejemplo 134B: 7-(1-metilciclopropil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (B-236)



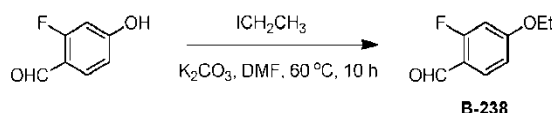
A una disolución de dietilcinc (40 mL, 1,0 mol/L en tolueno, 40 mmoles) en diclorometano anhidro (20 mL) a -70 °C bajo nitrógeno se añadió gota a gota una disolución de diyodometano (11 g, 40 mmoles), manteniendo la temperatura por debajo de -70 °C durante la duración de la adición. La mezcla de reacción se calentó hasta -15 °C y se agitó durante 30 min. Entonces se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (4,5 g, 40 mmoles) a la mezcla, y la agitación continuó a -15 °C durante 0,5 horas adicionales. Entonces se añadió el **compuesto B-206** (0,77 g, 3,3 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 7 horas, entonces se extinguió gota a gota a 0 °C con cloruro de amonio acuoso saturado (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 40:1] dando el **compuesto B-236** (0,42 g, 51 % de rendimiento) como un aceite amarillo. GCMS: tR=8,328 min., 246,1 m/z (M).

Ejemplo 135B: ácido 7-(1-metilciclopropil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (B-237)



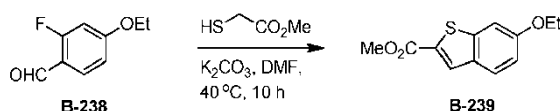
A una disolución de **B-236** (0,42 g, 1,8 mmoles) en metanol (10 mL) y agua (5 mL) se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,15 g, 3,6 mmoles). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora, entonces se concentró para retirar el metanol, se diluyó con agua y se acidificó hasta pH 4-5 con ácido clorhídrico 1 M, dando como resultado la precipitación de un sólido. El sólido se recogió por filtración y se secó a vacío dando el **compuesto B-237** (0,32 g, 81 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,22 (s, 1H), 7,79 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,39 (t, J=8,0 Hz, 1H), 1,50 (s, 3H), 0,99-0,98 (m, 2H), 0,88-0,86 (m, 2H).

Ejemplo 136B: 4-etoxi-2-fluorobenzaldehído (B-238)



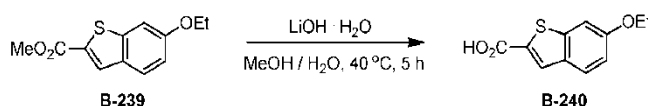
A una mezcla de 2-fluoro-4-hidroxi-benzaldehído (1,0 g, 7,1 mmoles) y carbonato de potasio (2,0 g, 14 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) a 25 °C bajo nitrógeno se añadió yodoetano (1,1 g, 7,1 mmoles). La mezcla se agitó a 60 °C durante 10 horas, se concentró a vacío, se diluyó con acetato de etilo (200 mL), se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico (3 × 50 mL) y salmuera (3 × 50 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío dando el **compuesto B-238** (1,0 g, 83 % de rendimiento) como un sólido rojo. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): 10,09 (s, 1H), 7,76-7,67 (m, 1H), 6,83-6,74 (m, 2H), 4,11 (t, J=6,8 Hz, 2H), 1,40 (t, J=7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 137B: 6-etoxibenzo[*b*]tiofeno-2-carboxilato de metilo (B-239)



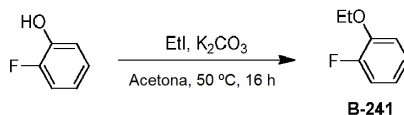
A una disolución de **compuesto B-238** (0,5 g, 3 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (5 mL) se añadió carbonato de potasio (0,8 g, 6 mmoles) y 2-mercaptoacetato de metilo (0,6 g, 6 mmoles). La mezcla se agitó a 40 °C durante 10 horas, entonces se diluyó con acetato de etilo (250 mL), se lavó con salmuera 120 (4 × 30 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío dando el **compuesto B-239** (0,58 g, 83 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): 7,97 (s, 1H), 7,77 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,02 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,10 (c, J=2,8 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 1,14 (t, J=6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 138B: ácido 6-etoxibenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico (B-240)



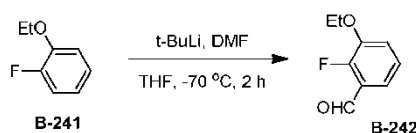
Una mezcla de **compuesto B-239** (0,5 g, 2,1 mmoles) e hidróxido de litio monohidratado (0,62 g, 15 mmoles) en metanol (5 mL) y agua (2,5 mL) se agitó a 40 °C durante 5 horas. La mezcla se concentró a vacío, se añadió a agua (50 mL), se lavó con acetato de etilo (3 × 10 mL), se acidificó y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 10 mL), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío dando el **compuesto B-240** (0,36 g, 76 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): 7,92 (s, 1H), 7,75 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,99 (dd, J=8,8, 2,0, Hz, 1H), 4,10 (c, J=7,2 Hz, 2H), 1,40 (t, J=7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 139B: 1-etoxi-2-fluorobenceno (B-241)



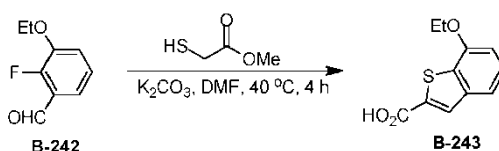
Una mezcla de 2-fluorofenol (5,0 g, 45 mmoles), yodoetano (11 g, 71 mmoles) y carbonato de potasio finamente pulverizado (12 g, 89 mmoles) se agitó en acetona (5,0 mL) a 50 °C durante 16 h. Al finalizar, la mezcla se filtró sobre una almohadilla de gel de sílice, lavando con metil terc-butil éter. La disolución se concentró cuidadosamente (debido a la volatilidad de producto) dando el **compuesto B-241** (6,0 g, 96 %) como un líquido incoloro.

Ejemplo 140B: 3-etoxi-2-fluorobenzaldehído (B-242)



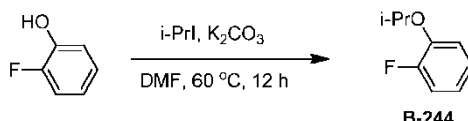
A una disolución de **compuesto B-241** (6,0 g, 44 mmoles) en tetrahidrofurano (30 mL) a -70 °C se añadió gota a gota terc-butil-litio (41 mL, 1,3 M). La mezcla se agitó durante 30 min, y entonces se añadió *N,N*-dimetilformamida (6,8 g, 88 mmoles), y la agitación continuó durante 30 min adicionales. Se retiró el baño frío, y la mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 1 hora. Al finalizar, la reacción se inactivó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío dando el **compuesto B-242** (7,0 g, 94 %) como un líquido incoloro. LCMS (Y): tR=0,770 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ =169,1.

Ejemplo 141B: ácido 7-etoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (B-243)



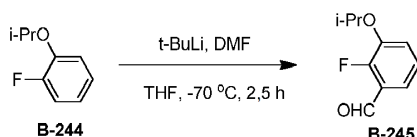
A una disolución de **compuesto B-242** (7,0 g, 43 mmoles) en dimetilformamida (70 mL) se añadió 2-mercaptoacetato de metilo (5,5 g, 51 mmoles) y carbonato de potasio (12 g, 86 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 4 horas, entonces se extinguió con agua (15 mL), se lavó con acetato de etilo (3 × 10 mL), se acidificó con HCl 4 N y se extrajo con acetato de etilo (3 × 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío dando el **compuesto B-243** (9,0 g, 95 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,01 (s, 1H), 7,49 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,37-7,33 (m, 1H), 6,96 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,25 (dd, J₁=8,4 Hz, J₂=2,0 Hz, 2H), 1,50-1,17 (m, 3H).

Ejemplo 142B: 1-fluoro-2-isopropoxibenceno (B-244)



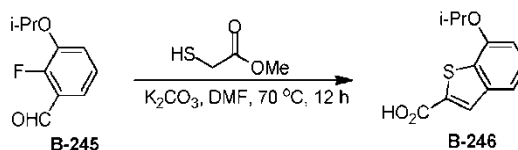
Se agitó una mezcla de 2-fluorofenol (1,0 g, 8,9 mmoles), 2-yodopropano (3,0 g, 17,8 mmoles) y carbonato de potasio finamente pulverizado (4,9 g, 35,7 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (10,0 mL) a 60 °C durante 12 h. Al finalizar, la mezcla se filtró sobre una almohadilla de gel de sílice, lavando con metil terc-butil éter. La disolución se concentró cuidadosamente (debido a la volatilidad de producto) dando el **compuesto B-244** (1,4 g, 58 %) como un aceite amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,29-7,01 (m, 3H), 6,92-6,91 (m, 1H), 4,59-4,53 (m, 1H), 1,40-1,33 (m, 6H).

Ejemplo 143B: 2-fluoro-3-isopropoxibenzaldehído (B-245)

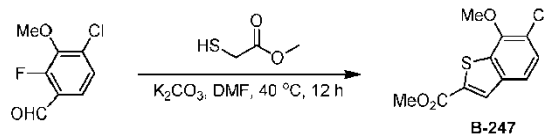


A una disolución de **compuesto B-244** (2,0 g, 13 mmoles) en tetrahidrofurano (20 mL) a -70 °C se añadió gota a gota terc-butil-litio (20,0 mL, 1,3 M). La reacción se agitó durante 30 minutos, y entonces se añadió *N,N*-dimetilformamida (1,9 g, 25,9 mmoles), y la agitación continuó durante 2 h adicionales. Al finalizar, la reacción se inactivó con agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron dando el **compuesto B-245** (2,4 g, 50 %) como un aceite amarillo. LCMS (B): tR=0,700 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ =183,2.

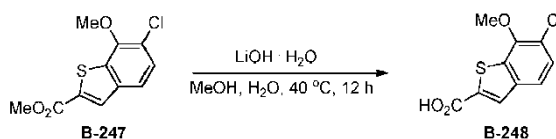
Ejemplo 144B: ácido 7-isopropoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (B-246)



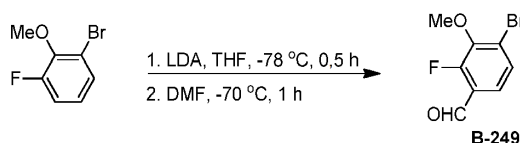
A una disolución de **compuesto B-245** (2,5 g, 13,7 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (25 mL) se añadió 2-mercaptoacetato de metilo (2,9 g, 27,4 mmoles) y carbonato de potasio (3,8 g, 27,4 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 12 horas, entonces se extinguió con agua (20 mL), se lavó con acetato de etilo (3 × 20 mL) y se acidificó hasta pH 3 con ácido clorhídrico 1 M, dando como resultado la formación de un sólido. El sólido blanco se recogió por filtración y se secó a vacío dando el **compuesto B-246** (700 mg, 21 % de rendimiento). ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,17 (s, 1H), 7,52 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,38 (t, J=8,0 Hz, 1H), 6,93 (d, J=7,6 Hz, 1H), 4,80-4,77 (m, 1H), 1,48-1,46 (m, 6H).

Ejemplo 145B: 6-cloro-7-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (B-247)

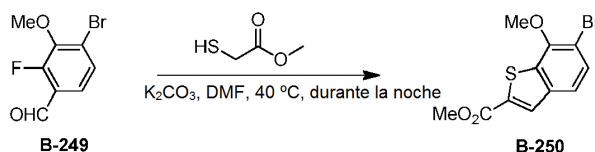
A una mezcla de 4-cloro-2-fluoro-3-metoxibenzaldehído (0,5 g, 2,65 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (5,0 mL) se añadió 2-mercaptoacetato de metilo (0,56 g, 5,30 mmoles) y carbonato de potasio (0,73 g, 5,30 mmoles). La mezcla se agitó a 40 °C durante 12 horas. Al finalizar, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1] dando el **compuesto B-247** (230 mg, 33 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (B): tR=0,820 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺=257,1.

Ejemplo 146B: ácido 6-cloro-7-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (B-248)

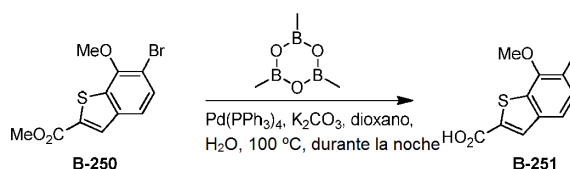
A una mezcla de **compuesto B-247** (230 mg, 0,90 mmoles) en metanol (6 mL) y agua (3 mL) se añadió hidróxido de litio monohidratado (56 mg, 1,3 mmoles). La mezcla se agitó a 40 °C durante 12 horas, entonces se concentró para retirar el metanol, se diluyó con agua y se acidificó hasta pH 3 con ácido clorhídrico 1 M, dando como resultado la formación de un sólido. El sólido blanco se recogió por filtración y se secó a vacío dando el **compuesto B-248** (200 mg, 91 % de rendimiento). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 13,71 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,80 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H).

Ejemplo 147B: 4-bromo-2-fluoro-3-metoxibenzaldehído (B-249)

A una mezcla de 1-bromo-3-fluoro-2-metoxibenceno (5,0 g, 25 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (50 mL) a -78 °C bajo nitrógeno se añadió gota a gota diisopropilamida de litio (2,0 M en *n*-heptano, 18 mL, 37 mmoles). La mezcla se agitó a esta temperatura durante media hora, entonces se añadió gota a gota *N,N*-dimetilformamida (5,4 g, 73 mmoles), y la agitación continuó a -78 °C durante 1 hora adicional. Al finalizar, la mezcla se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 80 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío dando el **compuesto B-249** (5,5 g, en bruto) como un aceite amarillo.

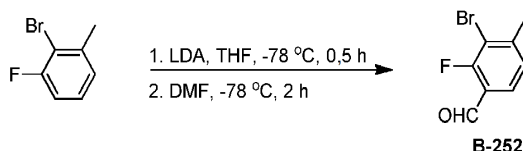
Ejemplo 148B: 6-bromo-7-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (B-250)

A una mezcla de **compuesto B-249** (5,5 g, en bruto) en *N,N*-dimetilformamida (55 mL) se añadió 2-mercaptoacetato de metilo (3,0 g, 28 mmoles) y carbonato de potasio (6,5 g, 47 mmoles). La mezcla se agitó a 40 °C durante la noche, entonces se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 20:1] dando el **compuesto B-250** (3,2 g, 45 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (R): tR=0,900 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺=302,9.

Ejemplo 149B: ácido 7-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (B-251)

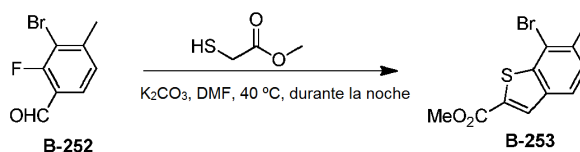
A una mezcla de **compuesto B-250** de metilo (1,0 g, 3,3 mmoles) en dioxano (20 mL) y agua (4 mL) bajo nitrógeno se añadió 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (1,3 g, 10 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,38 g, 0,33 mmoles) y carbonato de potasio (0,92 g, 6,6 mmoles). La mezcla se agitó a 100 °C durante la noche, entonces se concentró a vacío para retirar el dioxano, se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Phenomenex Synergi C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 4 µm; fase móvil: 33-63 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,05 % de HCl, v/v)] dando el **compuesto B-251** (0,20 g, 27 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (B): t_R=0,764 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ =223,1.

Ejemplo 150B: 3-bromo-2-fluoro-4-metilbenzaldehído (B-252)



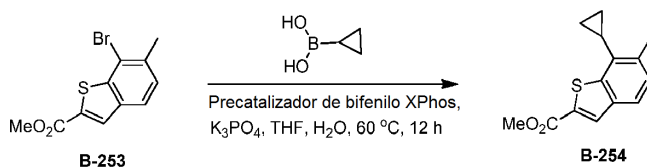
A una mezcla de 2-bromo-1-fluoro-3-metilbenceno (3,0 g, 16 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (30 mL) a -78 °C bajo nitrógeno se añadió gota a gota diisopropilamida de litio (2,0 M en disolución de n-heptano, 12 mL, 24 mmoles). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 0,5 horas, entonces se añadió gota a gota *N,N*-dimetilformamida (3,5 g, 48 mmoles) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante otras 2 horas. Al finalizar, la mezcla se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 20:1] dando el **compuesto B-252** (2,1 g, 62 % de rendimiento) como un sólido blanco. TLC [éter de petróleo: Acetato de etilo = 10:1]: R_f = 0,4.

Ejemplo 151B: 7-bromo-6-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxilato de metilo (B-253)



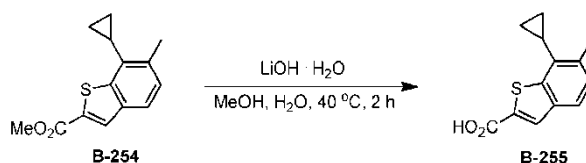
A una mezcla de **compuesto B-252** (2,1 g, 9,8 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (30 mL) se añadió 2-mercaptoacetato de metilo (1,4 g, 13 mmoles) y carbonato de potasio (2,7 g, 20 mmoles). La mezcla se agitó a 40 °C durante la noche. Al finalizar, la mezcla se vertió en agua (20 mL), se extrajo con acetato de etilo (2 × 40 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío dando el **compuesto B-253** (2,4 g, 92 % de pureza, 79 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (B): t_R=1,052 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ =287,0.

Ejemplo 152B: 7-ciclopropil-6-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxilato de metilo (B-254)



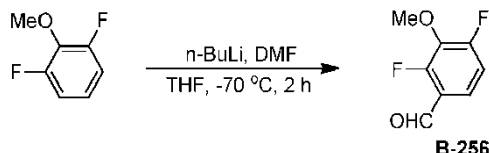
A una mezcla de **compuesto B-253** (0,60 g, 2,1 mmoles) en tetrahidrofurano (15 mL) y agua (5 mL) bajo nitrógeno se añadió ácido ciclopropilborónico (0,90 g, 11 mmoles), fosfato de potasio (0,89 g, 4,2 mmoles) y [2-(2-aminofenil)fenil]-cloro-paladio;diciclohexil-[3-(2,4,6-triisopropilfenil)fenil]fosfano (83 mg, 0,11 mmoles). La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 horas, entonces se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 30 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 50:1] dando el **compuesto B-254** (0,43 g, 83 % de pureza, 69 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (B): t_R=0,935 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ =247,1.

Ejemplo 153B: ácido 7-ciclopropil-6-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico (B-255)



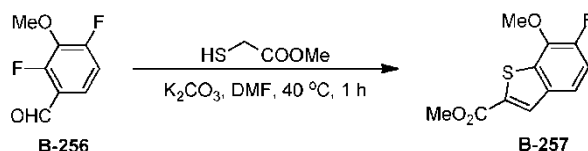
A una mezcla de **compuesto B-254** (0,43 g, 1,8 mmoles) en metanol (8 mL) y agua (4 mL) se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,15 g, 3,5 mmoles). La mezcla se agitó a 40 °C durante 2 horas, entonces se concentró para retirar el metanol, se diluyó con agua, se acidificó hasta pH 3 con ácido clorhídrico 6 M y se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío dando el **compuesto B-255** (0,39 g, 81 % de pureza, 78 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (B): tR=0,815 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ =233,1.

Ejemplo 154B: 1,3-difluoro-2-metoxi-benceno (B-256)



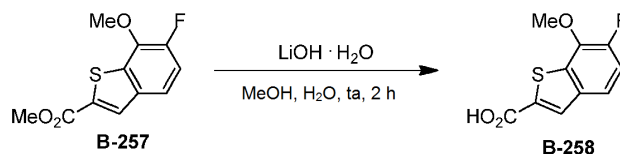
A una disolución de 1,3-difluoro-2-metoxi-benceno (3,0 g, 20,8 mmoles) en tetrahidrofurano (30 mL) a -70 °C se añadió gota a gota *n*-butil-litio (1,6 g, 25,0 mmoles). La reacción se agitó durante 30 minutos. Entonces se añadió *N,N*-dimetilformamida (4,6 g, 63 mmoles), y la agitación continuó durante otros 30 minutos. Se retiró el baño frío, y la mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 1 hora. Al finalizar, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 × 15 mL). La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 4 M y se extrajo con acetato de etilo (3 × 10 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a vacío dando el **compuesto B-256** (3,0 g, 84 % de rendimiento) como un líquido amarillo claro. LCMS (B): tR=0,624 min., 173,1 m/z (M+1).

Ejemplo 155B: 6-fluoro-7-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (B-257)



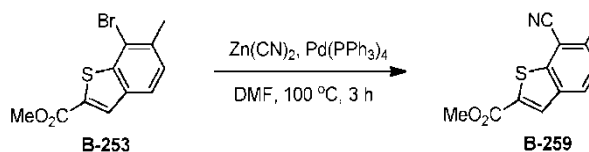
A una disolución de **compuesto B-256** (3,0 g, 17,4 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (30 mL) se añadió 2-mercaptoacetato de metilo (1,8 g, 17,4 mmoles) y carbonato de potasio (4,8 g, 34,9 mmoles). La mezcla se agitó a 15 °C durante 2 horas, entonces se vertió en agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío dando el **compuesto B-257** (2,1 g, 50 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS (B): tR=0,882 min., 241,0 m/z (M+1).

Ejemplo 156B: ácido 6-fluoro-7-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (B-258)

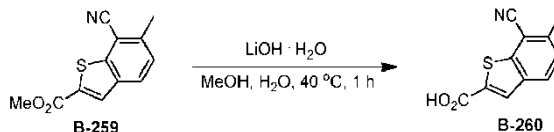


A una disolución de **B-257** (2,1 g, 8,7 mmoles) en metanol (20 mL) y agua (10 mL) se añadió hidróxido de litio hidratado (367 mg, 8,7 mmoles). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas, entonces se concentró para retirar el metanol, se diluyó con agua, y se acidificó hasta pH 3 con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo (2 × 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío dando **B-258** (900 mg, 46 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,01 (s, 1H), 7,54 (dd, J₁=8,4 Hz, J₂=4,0 Hz, 1H), 7,26 (dd, J₁=12 Hz, J₂=8,4 Hz, 1H), 4,12 (d, J= 2,4 Hz, 3H).

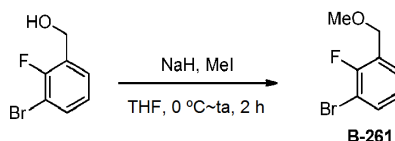
Ejemplo 157B: 7-ciano-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (B-259)



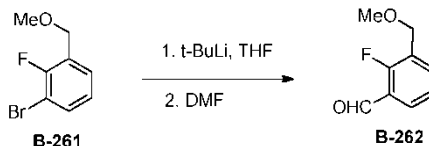
A una mezcla de **compuesto B-253** (0,50 g, 1,8 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL) bajo nitrógeno se añadió cianuro de cinc (0,41 g, 3,5 mmoles) y tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0,20 g, 0,18 mmoles). La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas, entonces se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 20:1] dando el **compuesto B-259** (0,15 g, 96 % de pureza, 36 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (B): tR=0,846 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ =232,0.

Ejemplo 158B: ácido 7-ciano-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (**B-260**)

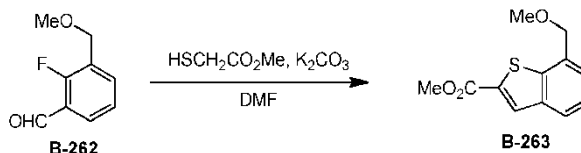
A una mezcla de **compuesto B-259** (0,15 g, 0,65 mmoles) en metanol (2 mL) y agua (1 mL) se añadió hidróxido de litio monohidratado (54 g, 1,3 mmoles). La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 hora, entonces se concentró para retirar el metanol, se diluyó con agua, se acidificó hasta pH 3 con ácido clorhídrico 6 M y se extrajo con acetato de etilo (2 × 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío dando el **compuesto B-260** (0,14 g, 98 % de pureza, 93 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (B): tR=0,724 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ =218,0.

Ejemplo 159B: 1-bromo-2-fluoro-3-(metoximetil)benceno (**B-261**)

A una disolución de (3-bromo-2-fluorofenil)metanol (5,0 g, 24 mmoles) en tetrahidrofurano (50 mL) a 0 °C bajo nitrógeno se añadió hidruro de sodio (1,9 g, 49 mmoles, 60 % p/p) en porciones. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos, y se añadió yodometano (17 g, 72 mmoles) a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, entonces se extinguió con agua con hielo (50 mL), se agitó durante 30 min y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron a vacío y se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 15:1] dando el **compuesto B-261** (5,2 g, 94 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

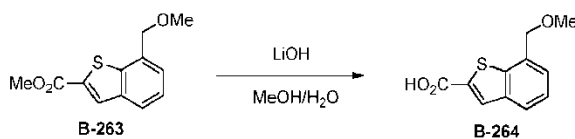
Ejemplo 160B: 2-fluoro-3-(metoximetil)benzaldehído (**B-262**)

A una disolución de **compuesto B-261** (3,0 g, 14 mmoles) en tetrahidrofurano (30 mL) a -78 °C se añadió n-butil-litio (2,5 moles/L, 3,8 mL, 15 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min, y se añadió *N,N*-dimetilformamida (2,0 g, 28 mmoles). La reacción se dejó calentar desde -78 °C hasta 0 °C durante 1 hora, entonces se extinguió con cloruro de amonio acuoso saturado (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 20:1] dando el **compuesto B-262** (1,6 g, 69 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,50 (t, J=7,2 Hz, 1H), 7,38 (t, J=6,8 Hz, 1H), 7,05 (t, J=7,6 Hz, 1H).

Ejemplo 161B: 7-(metoximetil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (**B-263**)

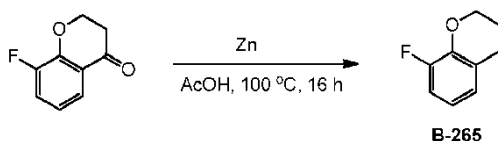
A una disolución de **compuesto B-262** (1,6 g, 9,5 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL) bajo nitrógeno se añadió carbonato de potasio (2,6 g, 19 mmoles) y 2-mercaptoacetato de metilo (1,5 g, 14 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 5 horas. Al finalizar, la mezcla se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 30:1] dando el **compuesto B-263** (1,8 g, 80 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,02 (s, 1H), 7,79-7,74 (m, 1H), 7,34-7,32 (m, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,38 (s, 3H).

Ejemplo 162B: ácido 7-(metoximetil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (**B-264**)



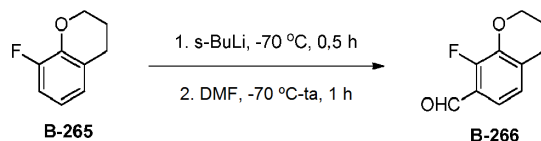
A una disolución de **B-263** (1,8 g, 7,6 mmoles) en metanol (10 mL) y agua (5 mL) se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,36 g, 15 mmoles). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora, entonces se concentró para retirar el metanol, se diluyó con agua, y se acidificó hasta pH 4-5 con ácido clorhídrico 1 M, dando como resultado la precipitación de un sólido. El sólido se recogió por filtración y se secó a vacío dando el **compuesto B-264** (1,7 g, 71 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,50 (s, 1H), 7,89-7,87 (dd, J₁=7,2 Hz, J₂=2,0 Hz, 1H), 7,47-7,42 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 3,49 (s, 3H).

Ejemplo 163B: 8-fluorocromano (B-265)



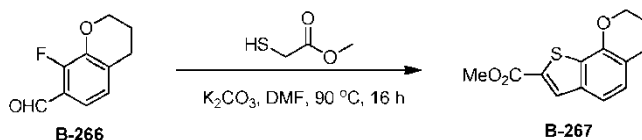
A una mezcla de polvo de cinc (30 g, 0,45 moles) en ácido acético (10 mL) a temperatura ambiente se añadió lentamente una disolución de 8-fluorocrotonal (3,0 g, 18 mmoles) en ácido acético (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas, entonces se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 50:1] dando el **compuesto B-265** (2,1 g, 67 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 6,94-6,89 (m, 1H), 6,84-6,82 (m, 1H), 6,79-6,76 (m, 1H), 4,30-4,27 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,85-2,81 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,12-2,04 (m, 2H).

Ejemplo 164B: 8-fluorocromano-7-carbaldehído (B-266)



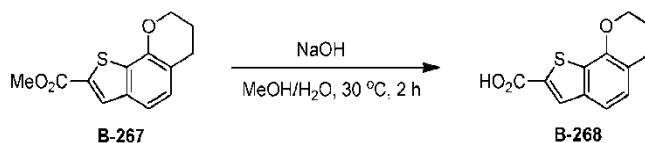
A una mezcla de **compuesto B-265** (1,0 g, 6,6 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (50 mL) a -70 °C bajo nitrógeno se añadió gota a gota sec-butil-litio (1,3 M en disolución de n-hexano, 10 mL, 13 mmoles). La mezcla se agitó a -70 °C durante 0,5 horas, y entonces se añadió *N,N*-dimetilformamida (2,4 g, 33 mmoles) gota a gota. La reacción se dejó calentar desde -70 °C hasta temperatura ambiente durante 1 hora, entonces se extinguió a 0 °C con disolución saturada de cloruro de amonio (150 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 150 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 20:1] dando el **compuesto B-266** (701 mg, 59 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 10,33 (s, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 6,94-6,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,33-4,26 (m, 2H), 2,89-2,86 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,11-2,06 (m, 2H).

Ejemplo 165B: 3,4-dihidro-2H-tieno[3,2-h]cromeno-8-carboxilato de metilo (B-267)



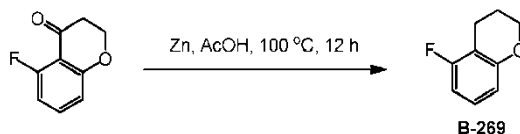
A una disolución de **compuesto B-266** (0,60 g, 3,3 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL) se añadió carbonato de potasio (0,92 g, 6,7 mmoles) y 2-mercaptoacetato de metilo (0,42 g, 4,0 mmoles). La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas, entonces se extinguió con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío dando el **compuesto B-267** (0,70 g, en bruto) como un sólido amarillo. LCMS (M): tR=1,132 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ =248,9.

Ejemplo 166B: ácido 3,4-dihidro-2H-tieno[3,2-h]cromeno-8-carboxílico (B-268)



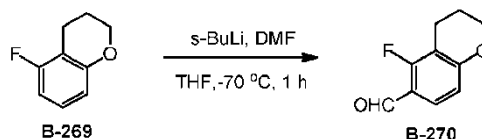
A una mezcla de **compuesto B-267** (0,60 g, 2,4 mmoles) en metanol (20 mL) y agua (4 mL) se añadió hidróxido sódico (0,20 g, 4,8 mmoles). La mezcla se agitó a 30 °C durante 2 horas, entonces se concentró para retirar el metanol, se diluyó con agua, y se acidificó hasta pH 2 con ácido clorhídrico 1 M, dando como resultado la precipitación de un sólido. El sólido se recogió por filtración y se secó a vacío dando el **compuesto B-268** (0,50 g, 88 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,97 (s, 1H), 7,41-7,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17-7,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,38-4,36 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,93-2,90 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,15-2,09 (m, 2H).

Ejemplo 167B: 5-fluorocromano (B-269)



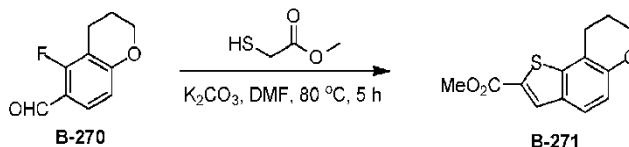
A una mezcla de cinc (9,8 g, 0,15 moles) en ácido acético (20 mL) se añadió una disolución de 5-fluorocromano-4-ona (1,0 g, 6,0 mmoles) en ácido acético (20 mL). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas, entonces se filtró (lavando con acetato de etilo) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 1:0] dando el **compuesto B-269** (0,50 g, 55 % de rendimiento) como un sólido amarillo. GCMS: tR=6,634 min, (ES⁺) m/z (M)⁺ =152,1.

Ejemplo 168B: 5-fluorocromano-6-carbaldehído (B-270)



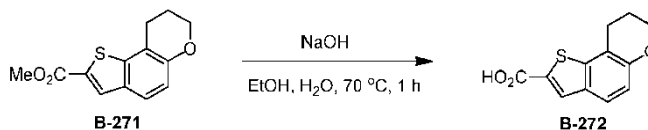
A una disolución de **compuesto B-269** (0,20 g, 1,3 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (15 mL) a -70 °C se añadió gota a gota sec-butil-litio (1,3 N en n-hexano, 2,0 mL, 2,6 mmoles). La reacción se agitó a -70 °C durante 0,5 horas, y entonces se añadió gota a gota *N,N*-dimetilformamida (0,38 g, 5,2 mmoles). La reacción se agitó a -70 °C durante 0,5 horas, entonces se extinguió con cloruro de amonio acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío dando el **compuesto B-270** (0,20 g, en bruto) como un sólido amarillo. LCMS (B): tR=0,699 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ =181,2.

Ejemplo 169B: 8,9-dihidro-7H-tieno[2,3-f]cromeno-2-carboxilato de metilo (B-271)



Una mezcla de **compuesto B-270** (0,30 g, 1,7 mmoles), carbonato de potasio (0,46 g, 3,3 mmoles) y 2-mercaptoacetato de metilo (0,21 g, 2,0 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (15 mL) se agitó a 80 °C durante 5 horas. Al finalizar, la mezcla se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío dando el **compuesto B-271** (0,25 g, en bruto) como un sólido amarillo. LCMS (B): tR=0,759 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ =249,1.

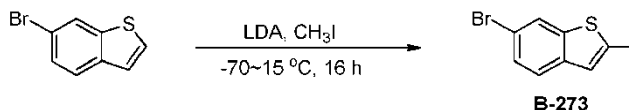
Ejemplo 170B: ácido 8,9-dihidro-7H-tieno[2,3-f]cromeno-2-carboxílico (B-272)



A una mezcla de **compuesto B-271** (0,12 g, 0,48 mmoles) en etanol (5,0 mL) y agua (1,0 mL) se añadió hidróxido sódico (97 mg, 2,4 mmoles). La mezcla se agitó a 70 °C durante 1 hora, entonces se concentró para retirar el metanol, se diluyó con agua, y se acidificó hasta pH 1 con ácido clorhídrico 1 M, dando como resultado la

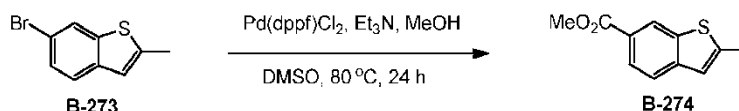
precipitación de un sólido. El sólido se recogió por filtración y se secó a vacío dando el **compuesto B-272** (0,10 g, en bruto). CCF [diclorometano : metanol = 10:1]: Rf = 0,04.

Ejemplo 171B: 6-bromo-2-metilbenzo[b]tiofeno (B-273)



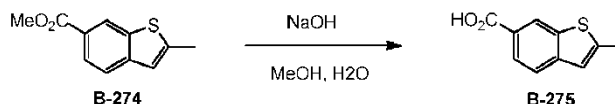
- 5 A una disolución de 6-bromobenzo[b]tiofeno (3,0 g, 14 mmoles) en THF (10 mL) se añadió diisopropilamida de litio (2 M en tetrahidrofurano/n-heptano, 8,4 mL, 17 mmoles). La mezcla se agitó a -70 °C durante 30 min, y entonces se añadió gota a gota yodometano (17,98 g, 126,71 mmoles). La mezcla se agitó a 15 °C durante 15,5 horas, entonces se extinguió a -70 °C con cloruro de amonio acuoso saturado (2 mL), se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 80 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a vacío. El residuo se purificó por
- 10 cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 1:0] dando el **compuesto B-273** (1,60 g, 50 % de rendimiento). ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,94 (s, 1H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,18-3,19 (m, 2H), 1,55 (s, 9H).

Ejemplo 172B: 2-metilbenzo[b]tiofeno-6-carboxilato de metilo (B-274)



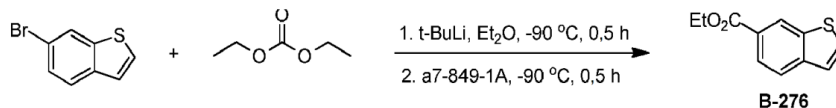
- 15 A una disolución de **compuesto B-273** (600 mg, 2,6 mmoles) en sulfóxido de dimetilo (10 mL) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (193 mg, 0,26 mmoles), trietilamina (801 mg, 7,9 mmoles) y metanol (254 mg, 7,9 mmoles). La mezcla se agitó a 80 °C bajo atmósfera de CO (100 psi) durante 24 horas hasta que el análisis por CCF mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se añadió a agua (30 mL) y se extrajo con metil
- 20 terc-butil éter (3 × 40 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 × 40 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 20:1] dando el **compuesto B-274** (0,30 g, 55 % de rendimiento) como un sólido blanco. CCF [éter de petróleo: acetato de etilo = 20:1]: Rf = 0,4; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,33 (s, 1H), 7,82 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).

Ejemplo 173B: ácido 2-metilbenzo[b]tiofeno-6-carboxílico (B-275)



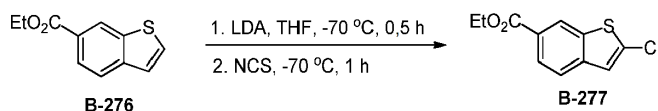
- 25 A una disolución de **compuesto B-274** (200 mg, 0,91 mmoles) en metanol (10 mL) y agua (1,0 mL) se añadió hidróxido sódico (91 mg, 2,3 mmoles). La mezcla se agitó a 15 °C durante 1 hora, entonces se concentró para retirar el metanol, se diluyó con agua, se acidificó hasta pH 3 con ácido clorhídrico 5 M y se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 30 mL) y se concentraron dando el
- 30 **compuesto B-275** (0,15 g, 86 % de rendimiento) como un sólido blanco. TLC [éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1]: Rf = 0,4.

Ejemplo 174B: benzo[b]tiofeno-6-carboxilato de etilo (B-276)



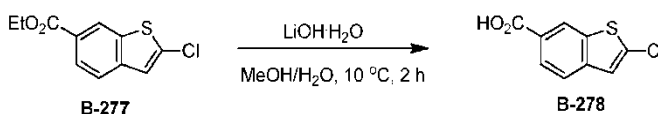
- 35 A una mezcla de 6-bromobenzo[b]tiofeno (5,0 g, 23 mmoles) en dietil éter (50 mL) a -90 °C bajo nitrógeno se añadió gota a gota terc-butil-litio (1,3 M en disolución de pentano, 27 mL, 35 mmoles). La mezcla se agitó a -90 °C durante 0,5 horas, y se añadió gota a gota dicarbonato de etilo (4,1 g, 35 mmoles). La reacción se agitó a -90 °C durante otras 0,5 horas, entonces se extinguió a 0 °C con cloruro de amonio acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 20 mL), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 50:1] dando el **compuesto B-276** (1,0 g) como un aceite amarillo. LCMS (B): tR=0,863min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 207,1.
- 40

Ejemplo 175B: 2-clorobenzo[b]tiofeno-6-carboxilato de etilo (B-277)



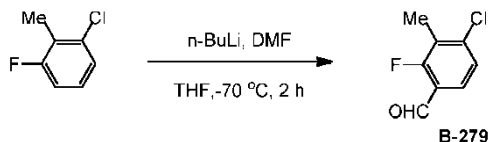
A una mezcla de **compuesto B-276** (0,40 g, 1,93 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (10 mL) a -70 °C bajo nitrógeno se añadió gota a gota diisopropilamida de litio (2,0 M en tetrahidrofurano/n-heptano, 1,2 mL, 2,4 mmoles). La mezcla se agitó durante 0,5 horas, y entonces se añadió gota a gota 1-cloropirrolidin-2,5-diona (0,31 g, 2,3 mmoles) a -70 °C. La reacción se agitó a -70 °C durante 1 hora adicional, entonces se extinguió con agua (10 mL), se acidificó hasta pH 4 con ácido clorhídrico 2 N a 0 °C, y se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 10 mL), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío dando una mezcla 1:1 (350 mg) de **compuesto B-276** de material de partida y **compuesto B-277** producto como un sólido blanco. LCMS (B): tR=0,864 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 207,0; tR=0,950 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 241,0.

Ejemplo 176B: ácido 2-clorobenzo[b]tiofeno-6-carboxílico (B-278)



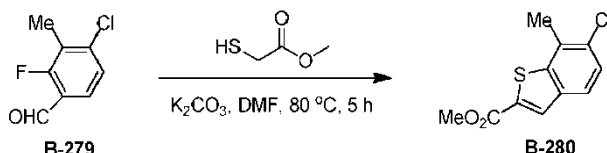
A una mezcla de **compuesto B-277** (0,35 g, 0,64 mmoles, 45 % de pureza) en metanol (5 mL) y agua (5 mL) se añadió hidróxido sódico (80 mg, 1,9 mmoles). La mezcla se agitó a 10 °C durante 2 horas, entonces se concentró para retirar el metanol, se diluyó con agua, se acidificó hasta pH 2 con ácido clorhídrico 1 M, y se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (3 × 10 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró a vacío y se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Phenomenex Synergi C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 4 µm; fase móvil: 40-65 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,05 % de HCl, v/v)] dando el **compuesto B-278** (70 mg, 51 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H-RMN (DMSO, 400 MHz): 8,59 (s, 1H), 7,95 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,88 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H).

Ejemplo 177B: 4-cloro-2-fluoro-3-metilbenzaldehído (B-279)



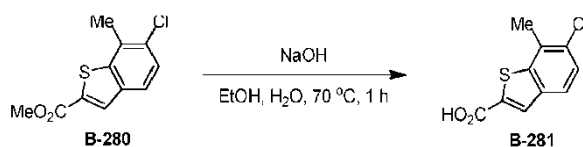
A una disolución de 1-cloro-3-fluoro-2-metilbenceno (3,5 g, 24 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (50 mL) a -70 °C se añadió gota a gota n-butil-litio (2,5 M en n-hexano, 19 mL, 48 mmoles). La reacción se agitó a -70 °C durante 0,5 horas, y entonces se añadió gota a gota *N,N*-dimetilformamida (7,1 g, 97 mmoles). La reacción se agitó a -70 °C durante 0,5 horas, entonces se extinguió con cloruro de amonio acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1] dando el **compuesto B-279** (0,40 g, 10 % de rendimiento) como un sólido amarillo. CCF [éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1]: R_f = 0,19.

Ejemplo 178B: 6-cloro-7-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (B-280)



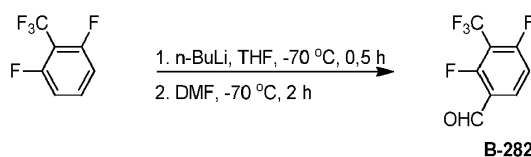
Una mezcla de **compuesto B-279** (0,36 g, 2,1 mmoles), carbonato de potasio (0,58 g, 4,2 mmoles) y 2-mercaptoacetato de metilo (0,27 g, 2,5 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (15 mL) se agitó a 80 °C durante 5 horas. Al finalizar, la mezcla se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío dando el **compuesto B-280** (0,40 g, en bruto) como un sólido amarillo. LCMS (B): tR=0,944 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 241,0.

Ejemplo 179B: ácido 6-cloro-7-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (B-281)



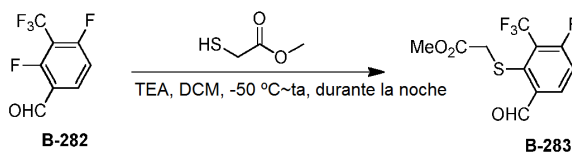
A una mezcla de **compuesto B-280** (0,40 g, 1,7 mmoles) en etanol (10 mL) y agua (2,0 mL) se añadió hidróxido sódico (0,33 g, 8,3 mmoles). La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora, entonces se concentró para retirar el metanol, se diluyó con agua, y se acidificó hasta pH 1 con ácido clorhídrico 1 M, dando como resultado la precipitación de un sólido. El sólido se recogió por filtración y se secó a vacío dando el **compuesto B-281** (0,35 g, 93 % de rendimiento) como un sólido blanco. CCF [éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1]: R_f = 0,04.

Ejemplo 180B: 2,4-difluoro-3-(trifluorometil)benzaldehído (B-282)



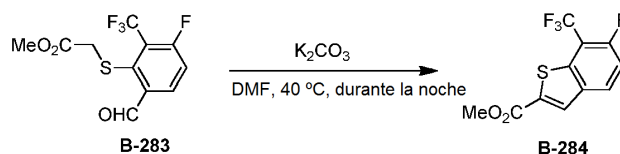
A una mezcla de 1,3-difluoro-2-(trifluorometil)benceno (2,0 g, 11 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (30 mL) a -70 °C bajo nitrógeno se añadió gota a gota n-butil-litio (2,5 M en ciclohexano, 5,3 mL, 13 mmoles). La mezcla se agitó durante 30 minutos, y se añadió gota a gota *N,N*-dimetilformamida (1,6 g, 22 mmoles) a -70 °C. La reacción se agitó a -70 °C durante otras 2 horas, entonces se acidificó hasta pH 5,0 con ácido clorhídrico 6 N, entonces se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío dando el **compuesto B-282** (1,5 g, 65 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

Ejemplo 181B: 2-((3-fluoro-6-formil-2-(trifluorometil)fenil)tio)acetato de metilo (B-283)



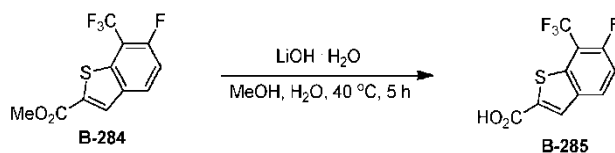
A una mezcla de **compuesto B-282** (1,0 g, 4,8 mmoles) y trietilamina (0,48 g, 4,8 mmoles) en diclorometano (15 mL) a -50 °C se añadió gota a gota 2-mercaptoacetato de metilo (0,51 g, 4,8 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Al finalizar, la mezcla se concentró a vacío dando el **compuesto B-283** (1,0 g, en bruto) como un sólido amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Ejemplo 182B: 6-fluoro-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (B-284)



A una mezcla de **compuesto B-283** (2,0 g, 6,8 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL) se añadió carbonato de potasio (1,9 g, 14 mmoles). La mezcla se agitó a 40 °C durante la noche. Al finalizar, la mezcla se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 40 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 20:1] dando el **compuesto B-284** (0,5 g, 25 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (R): t_R=1,172 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ =279,0.

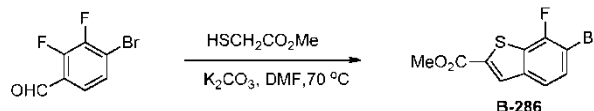
Ejemplo 183B: ácido 6-fluoro-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (B-285)



A una mezcla de **compuesto B-284** (0,40 g, 1,4 mmoles) en metanol (4 mL) y agua (2 mL) se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,12 g, 2,9 mmoles). La mezcla se agitó a 40 °C durante 5 horas, entonces se concentró para retirar el metanol, se diluyó con agua y se acidificó hasta pH 3 con ácido clorhídrico 1 M, dando como resultado la

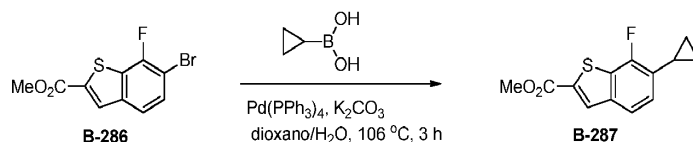
formación de un sólido. El sólido se recogió por filtración y se secó a vacío dando el **compuesto B-285** (0,25 g, 66 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (R): tR=1,044 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ =265,0.

Ejemplo 184B: 6-bromo-7-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (**B-286**)



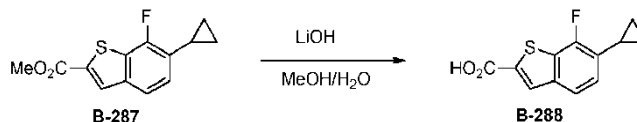
- 5 A una disolución de 4-bromo-2,3-difluorobenzaldehído (2,0 g, 9,1 mmoles) y carbonato de potasio (2,5 g, 18 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL) a 28 °C se añadió 2-mercaptoacetato de metilo (1,2 g, 11 mmoles). La mezcla se agitó a 70 °C durante la noche, entonces se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 20:1] dando el **compuesto B-286** (2,2 g, 85 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo 185B: 6-ciclopropil-7-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (**B-287**)



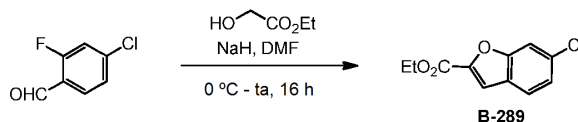
- 15 A una disolución de **B-286** (1,2 g, 4,2 mmoles) en dioxano (10 mL) y agua (2 mL) bajo nitrógeno a temperatura ambiente se añadió carbonato de potasio (1,2 g, 8,4 mmoles), ácido ciclopropilborónico (0,72 g, 8,4 mmoles) y Pd(PPh₃)₄ (0,23 g, 0,21 mmoles). La mezcla se agitó a 106 °C durante 3 horas, entonces se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 20:1] dando el **compuesto B-287** (0,80 g, 76 % de rendimiento) como un sólido blanco.

20 **Ejemplo 186B:** ácido 6-ciclopropil-7-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (**B-288**)



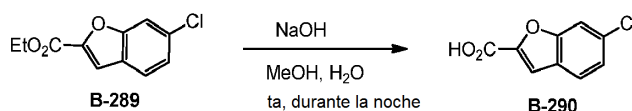
- 25 A una disolución de **B-287** (0,80 g, 3,2 mmoles) en metanol (10 mL) y agua (2 mL) se añadió hidróxido de litio (0,27 g, 6,4 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 horas, entonces se concentró para retirar la mayoría del metanol, y se acidificó hasta pH 4~5, dando como resultado la formación de un sólido. El sólido se recogió por filtración, se secó dando el **compuesto B-288** (0,65 g, 86 % de rendimiento) como un sólido marrón.

Ejemplo 187B: 6-clorobenzofuran-2-carboxilato de etilo (**B-289**)



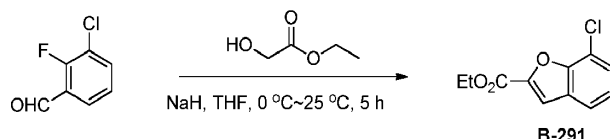
- 30 A una mezcla de 2-hidroxiacetato de etilo (0,66 g, 6,3 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) a 0 °C se añadió hidruro de sodio (0,30 g, 7,6 mmoles) en porciones, seguido por 4-cloro-2-fluoro-benzaldehído (1,0 g, 6,3 mmoles) en porciones. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 horas, luego se dejó calentar hasta 25 °C y se agitó durante 14 horas. Al finalizar, la mezcla se inactivó a 0 °C gota a gota con cloruro de amonio acuoso saturado (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 40 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice [éter de petróleo] dando el **compuesto B-289** como una mezcla con **compuesto B-290** (0,30 g, en bruto) como un sólido amarillo.

Ejemplo 188B: ácido 6-clorobenzofuran-2-carboxílico (**B-290**)



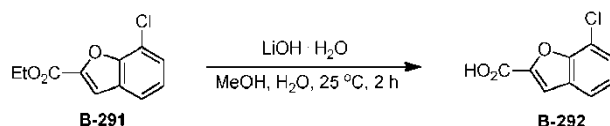
A una mezcla de **compuesto B-289** y **compuesto B-290** (0,40 g, 1,8 mmoles) en metanol (10 mL) y agua (1 mL) se añadió hidróxido sódico (143 mg, 3,7 mmoles). La mezcla se agitó a 25 °C durante la noche, entonces se concentró para retirar el metanol, se diluyó con agua, y se acidificó hasta pH 3 con ácido clorhídrico 1 M, dando como resultado la formación de un sólido. El sólido blanco se recogió por filtración y se secó a vacío dando el **compuesto B-290** (0,15 g, 43 % de rendimiento). ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,93 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,41 (dd, J₁ = 8,3 Hz, J₂ = 1,8 Hz, 1H).

Ejemplo 189B: 7-clorobenzofuran-2-carboxilato de etilo (B-291)



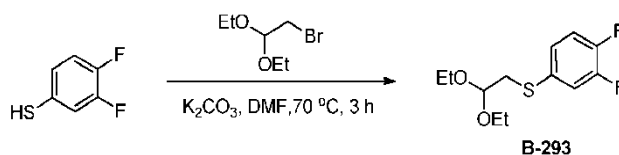
A una disolución de 2-hidroxiacetato de etilo (1,6 g, 15 mmoles) en tetrahidrofurano (25 mL) a 0 °C se añadió hidruro de sodio (0,61 g, 15 mmoles). La reacción se agitó durante 0,5 horas, y se añadió 3-cloro-2-fluorobenzaldehído (2,0 g, 13 mmoles). La mezcla se agitó a 25 °C durante 4,5 horas, entonces se extinguió con agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 40 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a vacío y se purificaron por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo =15:1] dando el **compuesto B-291** (0,80 g, 28 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (J): tR=1,551 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ =225,0.

Ejemplo 190B: ácido 7-clorobenzofuran-2-carboxílico (B-292)



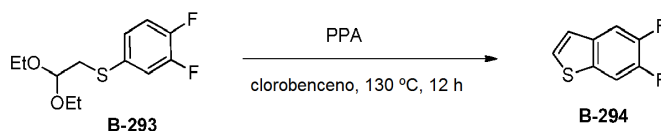
A una mezcla de **compuesto B-291** (1,24 g, 5,5 mmoles) en metanol (7 mL) y agua (7 mL) se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,46 g, 11 mmoles). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h, entonces se concentró para retirar el metanol, se diluyó con agua y se acidificó hasta pH 3 con ácido clorhídrico 1 M, dando como resultado la formación de un sólido. El sólido blanco se recogió por filtración y se secó a vacío dando el **compuesto B-292** (0,50 g, 46 % de rendimiento). ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7,79-7,77 (m, 2H), 7,62 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,37 (t, J=7,6 Hz, 1H).

Ejemplo 191B: (2,2-dietoxietil)(3,4-difluorofenil)sulfano (B-293)



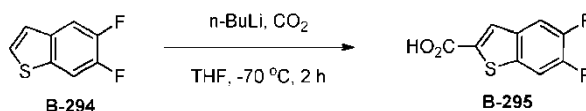
Una disolución de 3,4-difluorobenzenotiol (3,0 g, 21 mmoles), 2-bromo-1,1-dietoxietano (4,5 g, 23 mmoles) y carbonato de potasio (4,3 g, 31 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (50 mL) se agitó a 70 °C durante 3 horas. Al finalizar, la mezcla se vertió en agua (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 40 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío dando el **compuesto B-293** (5,0 g, en bruto) como un sólido amarillo.

Ejemplo 192B: 5,6-difluorobenzo[b]tiofeno (B-294)



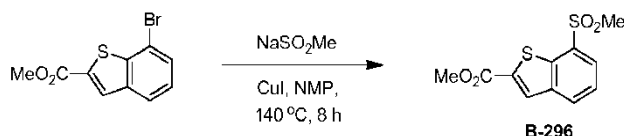
Una disolución de **compuesto B-293** (7,0 g, 28 mmoles) y ácido polifosfórico (15 g) en clorobenceno (100 mL) se agitó a 130 °C durante 12 horas. Al finalizar, la mezcla se vertió en agua (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 40 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 1:0] dando el **compuesto B-294** (2,6 g, 57 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Ejemplo 193B: ácido 5,6-difluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (B-295)



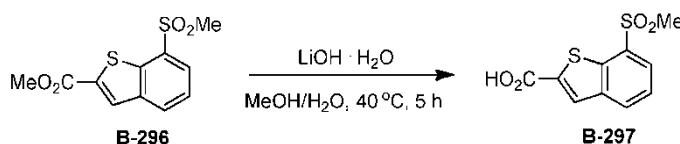
A una disolución de **compuesto B-294** (1,0 g, 5,9 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (30 mL) se añadió n-butil-litio (2,6 mL, 2,5 N en hexano, 6,5 mmoles) gota a gota a -70 °C. La reacción se agitó a -70 °C durante 1 hora. La atmósfera se sustituyó con dióxido de carbono, y la reacción se agitó durante 1 hora adicional a -70 °C. Al finalizar, la mezcla se inactivó con disolución saturada de cloruro de amonio (2,6 mL) a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 19-49 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando el **compuesto B-295** (0,24 g, 19 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo 194B: 7-(metilsulfonil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (B-296)



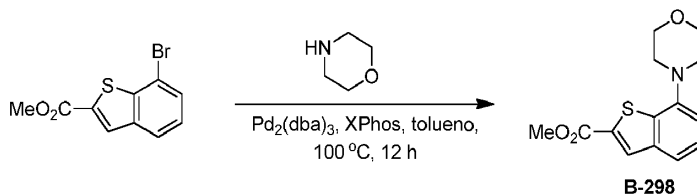
Se desgasificó una mezcla de 7-bromobenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (1,0 g, 3,7 mmoles), metanosulfonato de sodio (1,7 g, 17 mmoles) y yoduro de cobre (3,2 g, 17 mmoles) en *N*-metil-2-pirrolidona (25 mL) y entonces se calentó hasta 140 °C durante 8 horas bajo nitrógeno. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (500 mL), se filtró, se lavó con salmuera (6 × 50 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna [éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1 a 10:1] proporcionando **compuesto B-296** (0,42 g, 42 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): 8,28 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,10 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,69 (t, J=8,0 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,20 (s, 3H).

Ejemplo 195B: ácido 7-(metilsulfonil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (B-297)



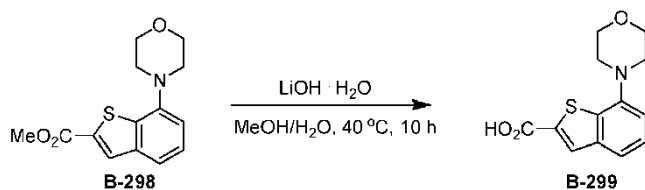
Una mezcla de **compuesto B-296** (0,40 g, 1,5 mmoles) e hidróxido de litio monohidratado (0,43 g, 10 mmoles) en metanol (4 mL) y agua (2 mL) se agitó a 40 °C durante 5 horas. Al finalizar, la mezcla se concentró a vacío, se añadió a agua (50 mL), se lavó con acetato de etilo (3 × 10 mL), se acidificó y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 10 mL), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío dando el **compuesto B-297** (0,34 g, 90 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): 8,27 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,09 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,68 (t, J=8,0 Hz, 1H), 3,19 (s, 3H).

Ejemplo 196B: 7-morfolinobenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (B-298)



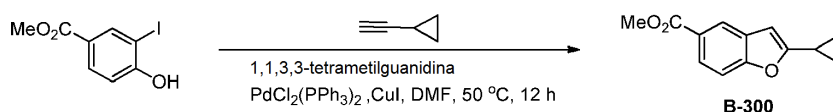
Se desgasificó 7-bromobenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (1,0 g, 3,7 mmoles), morfolina (0,32 g, 3,7 mmoles), carbonato de cesio (2,4 g, 7,4 mmoles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,34 g, 0,37 mmoles) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (0,18 g, 0,37 mmoles) en tolueno (50 mL) y se calentó hasta 100 °C durante 12 horas bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en agua (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (120 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (3 × 20 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en columna [éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1] proporcionando el **compuesto B-298** (0,95 g, en bruto) como una goma amarilla. LCMS (B): t_R=0,838 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 278,1

Ejemplo 197B: ácido 7-morfolinobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (B-299)



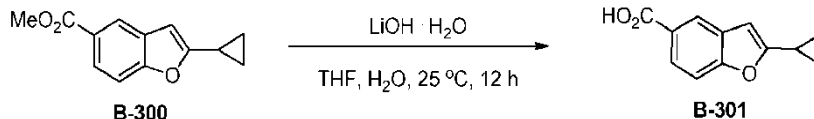
Una mezcla de **compuesto B-298** (0,95 g, 2,8 mmoles) e hidróxido de litio monohidratado (0,81 g, 19 mmoles) en metanol (10 mL) y agua (5 mL) se agitó a 40 °C durante 10 horas. La mezcla se concentró a vacío, se añadió a agua (50 mL), se lavó con acetato de etilo (3 × 10 mL), se acidificó y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 15 mL), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío dando el **compuesto B-299** (0,63 g, 86 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): 8,02 (s, 1H), 7,60 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,37 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J=8,0 Hz, 1H), 3,89 (t, J=4,8 Hz, 4H), 3,17 (t, J=4,8 Hz, 4H).

Ejemplo 198B: 2-ciclopropilbenzofuran-5-carboxilato de metilo (**B-300**)



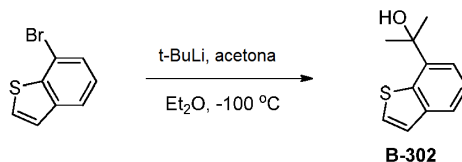
Una disolución de 4-hidroxi-3-yodobenzoato de metilo (4,2 g, 15 mmoles), etinilciclopropano (1,0 g, 15 mmoles), 1,1,3,3-tetrametilguanidina (17 g, 0,15 moles), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,05 g, 1,5 moles) y yoduro de cobre (0,29 g, 1,5 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (40 mL) se agitó a 50 °C durante 12 horas. Al finalizar, la mezcla de reacción se inactivó con 50 mL de agua y se extrajo con diclorometano (3 × 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron a vacío y se purificaron por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 8:1] dando el **compuesto B-300** (2,0 g, 61 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Ejemplo 199B: ácido 2-ciclopropilbenzofuran-5-carboxílico (**B-301**)



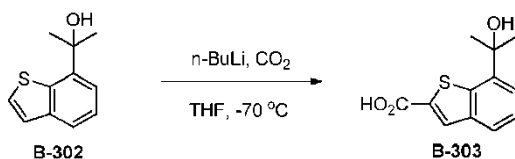
A una disolución de **compuesto B-300** (0,50 g, 2,3 mmoles) en THF (15 mL) se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,29 g, 6,9 mmoles) en agua (5,0 mL). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, entonces se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2,0 M y se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío dando el **compuesto B-301** (0,16 g, 34 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Ejemplo 200B: 2-(benzo[b]tiofen-7-il)propan-2-ol (**B-302**)



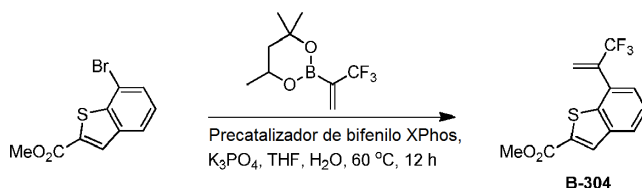
A una disolución de 7-bromobenzo[b]tiofeno (5,0 g, 24 mmoles) en dietil éter (50 mL) a -100 °C bajo nitrógeno se añadió gota a gota t-BuLi (1,3 moles/L, 55 mL). La mezcla se agitó a -100 °C durante 15 min, y se añadió acetona seca (3,6 g, 48 mmoles) gota a gota a -100 °C. La mezcla se agitó a -100 °C durante 2 horas. La CCF mostró que la reacción estaba completa y la formación de dos productos (aproximadamente 1:1). La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (20 mL) gota a gota a 0 °C, y entonces se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron a vacío y se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 40:1] dando el **compuesto B-302** (0,80 g, 34 % de rendimiento, la mancha inferior en CCF) como un aceite amarillo.

Ejemplo 201B: ácido 7-(2-hidroxipropan-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (**B-303**)



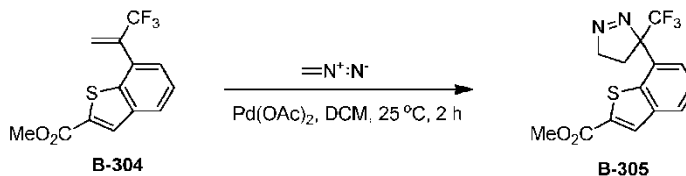
A una disolución de **B-302** (0,80 g, 4,2 mmoles) en tetrahydrofurano (10 mL) a -70 °C bajo nitrógeno se añadió n-BuLi (2,5 moles/L, 4 mL, 10 mmoles) gota a gota. La mezcla se agitó a -70 °C durante 0,5 horas. Se burbujó dióxido de carbono en la mezcla durante 0,5 horas. Al finalizar, la mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (10 mL) gota a gota a 0 °C, y se lavó con acetato de etilo (2 × 20 mL). La fase acuosa se acidificó hasta pH 4~5 con HCl (ac), entonces se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío dando el **compuesto B-303** (0,85 g, 36 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,20 (s, 1H), 7,85-7,83 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 1,79 (s, 3H).

Ejemplo 202B: 7-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (B-304)



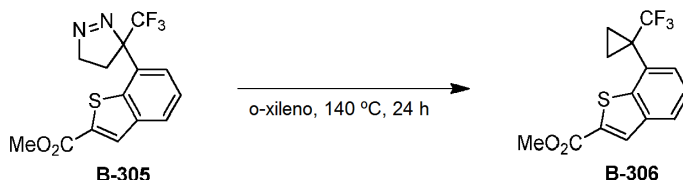
A una mezcla de 7-bromobenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (0,60 g, 2,2 mmoles) en tetrahydrofurano (20 mL) y agua (6 mL) bajo nitrógeno se añadió 4,4,6-trimetil-2-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborinano (0,59 g, 2,7 mmoles), fosfato de potasio (0,94 g, 4,4 mmoles) y [2-(2-aminofenil)fenil]-cloro-paladio;diciclohexil-[3-(2,4,6-triisopropilfenil)fenil]fosfano (87 mg, 0,11 mmoles). La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 horas, entonces se añadió a agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 20:1] dando el **compuesto B-304** (0,60 g, 95 % de pureza, 90 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (B): tR=0,906 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺=287,1.

Ejemplo 203B: 7-(3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-3H-pirazol-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (B-305)



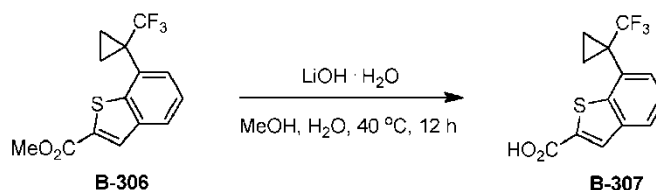
A una mezcla de **compuesto B-304** (0,60 g, 2,1 mmoles) en diclorometano (18 mL) bajo nitrógeno se añadió diazometano (0,46 M en dietil éter, 0,14 L) y acetato de paladio (47 mg, 0,21 mmoles). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Al finalizar, la mezcla se añadió en ácido acético (3,8 g, 63 mmoles), se concentró a vacío para retirar dietil éter, se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío dando el **compuesto B-305** (0,70 g, 82 % de pureza, 83 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS (B): tR=0,856 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺=329,1.

Ejemplo 204B: 7-(1-(trifluorometil)ciclopropil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (B-306)



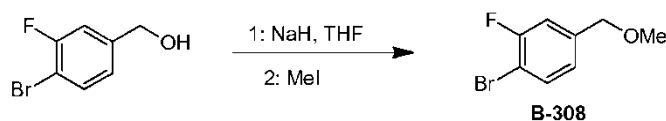
Una mezcla de **compuesto B-305** (0,70 g, 2,1 mmoles) en o-xileno (50 mL) se agitó a 140 °C durante 24 horas. Al finalizar, la mezcla se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 20:1] dando el **compuesto B-306** (0,24 g, 85 % de pureza, 32 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (B): tR=0,920 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺=301,1.

Ejemplo 205B: ácido 7-(1-(trifluorometil)ciclopropil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (B-307)



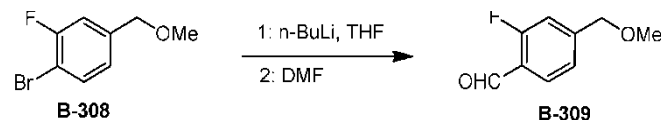
A una mezcla de **compuesto B-306** (0,40 g, 1,3 mmoles) en metanol (5 mL) y agua (2 mL) se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,11 g, 2,7 mmoles). La mezcla se agitó a 40 °C durante 12 horas, entonces se concentró para retirar el metanol, se diluyó con agua, se acidificó hasta pH 3 con ácido clorhídrico 6 M y se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío dando el **compuesto B-307** (0,38 g, 90 % de pureza, 90 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (B): tR=0,831 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ =287,1.

Ejemplo 206B: 1-bromo-2-fluoro-4-(metoximetil)benceno (**B-308**)



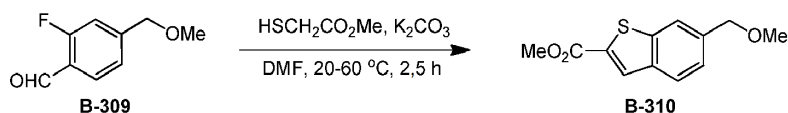
A una disolución de (4-bromo-3-fluorofenil)metanol (5,0 g, 24 mmoles) en tetrahidrofurano (150 mL) a 0 °C se añadió hidruro de sodio (1,4 g, 34 mmoles). La reacción se agitó a esta temperatura durante 10 min, y entonces se añadió yoduro de metilo (4,1 g, 29 mmoles). La reacción se dejó calentar desde 0 °C hasta 20 °C durante 3 horas, entonces se extinguió con cloruro de amonio acuoso saturado (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 30:1] dando el **compuesto B-308** (4,8 g, 90 % de rendimiento) como un aceite naranja. TLC [éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1]: R_f=0,5; ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,53 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,42 (s, 3H).

Ejemplo 207B: 2-fluoro-4-(metoximetil)benzaldehído (**B-309**)



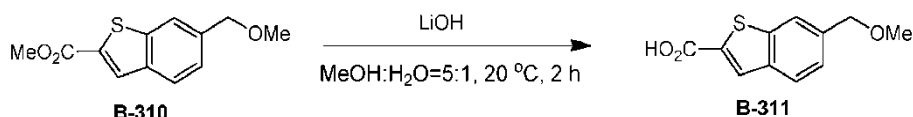
A una disolución de **compuesto B-308** (4,0 g, 18 mmoles) en tetrahidrofurano (50 mL) a -78 °C se añadió n-butil-litio (20 mmoles, 8,0 mL). La reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min, y entonces se añadió *N,N*-dimetilformamida (6,7 g, 91 mmoles). La reacción se dejó calentar desde -78 °C hasta 0 °C durante 1 hora, entonces se extinguió con cloruro de amonio acuoso saturado (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). La fase orgánica combinada se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 20:1] dando el **compuesto B-309** (2,1 g, 68 % de rendimiento) como un aceite amarillo. TLC [éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1]: R_f = 0,4; ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 10,22 (s, 1H), δ 7,72 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,09-7,04 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,32 (s, 3H).

Ejemplo 208B: 2-aminotieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxilato de metilo (**B-310**)



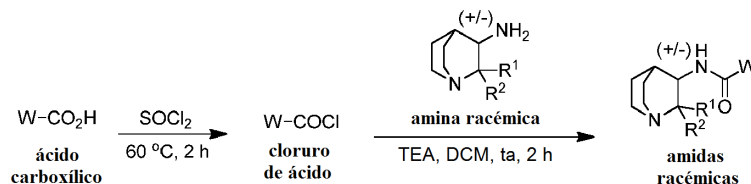
A una disolución de **compuesto B-309** (2,0 g, 12 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL) bajo nitrógeno se añadió carbonato de potasio (3,3 g, 24 mmoles) y 2-mercaptoacetato de metilo (1,9 g, 18 mmoles). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2,5 horas, entonces se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice [éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1] dando el **compuesto B-310** (1,5 g, 53 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (B): tR=0,792 min., (ES⁺) m/z (M+1)⁺ =237,0.

Ejemplo 209B: ácido 6-(metoximetil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (**B-311**)



A una disolución de **compuesto B-310** (1,5 g, 6,4 mmoles) en metanol (15 mL) y agua (3 mL) se añadió hidróxido de litio (0,30 g, 13 mmoles). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas, entonces se concentró para retirar el metanol, se diluyó con agua, y se acidificó hasta pH 3 con ácido clorhídrico 1 M, dando como resultado la precipitación de un sólido. El sólido se recogió por filtración y se secó a vacío dando el **compuesto B-311** (0,70 g, 50 % de rendimiento) como un sólido blanco. CCF [diclorometano : metanol = 10:1] : R_f = 0,4. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,18 (s, 1H), δ 7,92-7,90 (m, 2H), 7,42 (d, J=8 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,47 (s, 3H).

Procedimiento general A: Síntesis y separación quiral de amidas

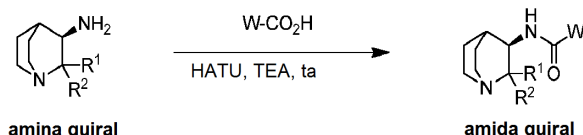


Se agitó una mezcla de ácido carboxílico en cloruro de tionilo (5 mL/mmol de ácido carboxílico) a 60 °C durante 2 horas. Al finalizar, la disolución se concentró a vacío dando el cloruro de ácido, que se usó directamente sin más purificación. Este material (1,1 eq) se añadió a una mezcla de **amina racémica** (1 eq.) y trietilamina (2 eq.) en diclorometano (3-5 mL/mmol de amina racémica) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 horas. Al finalizar, la reacción se filtró, y el filtrado resultante se concentró y se purificó por HPLC prep dando el producto de amida racémica.

Separación quiral:

Se separó una disolución de producto de amida racémica en 3-5 mL de metanol o etanol por cSFC (Waters SFC Prep 80, temperatura de la columna: 35 °C, contrapresión: 100 bar, y longitud de onda: 220 nm). Cada conjunto de fracciones recogidas se concentró a temperatura ambiente y se liofilizó. Los sólidos resultantes se disolvieron en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizaron otra vez dando cada enantiómero del producto de amida.

Procedimiento general B: Síntesis de productos de amida quiral a partir de aminas quirales

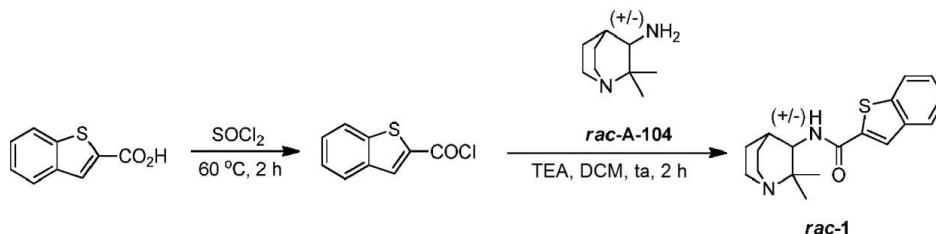


A una mezcla de ácido carboxílico (1 eq.) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL/mmol de ácido carboxílico) se añadió hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (1,2 eq.), seguido por amina quiral (1 eq.) y trietilamina (2 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2-12 horas. Al finalizar, la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó 4 veces con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC prep y se liofilizó dando el compuesto objetivo.

* = no según la invención

Ejemplo 1*:

Preparación de (+/-)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**rac-1**)



Siguiendo el procedimiento general A, se preparó **rac-1** a partir de ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico y **rac-A-104** (0,10 g, 0,65 mmoles). El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-C; columna: Phenomenex Gemini C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 35-65 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de NH₃·H₂O, v/v)] dando **rac-1** (0,15 g, 73 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 315,1.

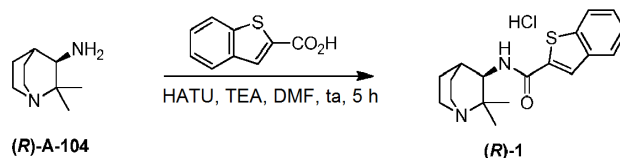
Separación quiral:

Se separó por SFC **rac-1** (0,20 g, 0,64 mmoles) en 3 mL de metanol (Instrumento: SFC 80; columna: Chiralpak AD-H 250×30 mm D.I., 10 µm; fase móvil: 50 % de metanol (0,01 % de NH₃ H₂O) en CO₂) según el procedimiento general A dando:

5 Clorhidrato de N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida-enantiómero 1 (**compuesto 1a**) (0,08 g, 40 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=2,80 min, pureza: 100 %; LCMS (Z): tR=1,459 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 315,0; ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10,50 (s, 1H), 8,61 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,04-8,02 (m, 1H), 7,98-7,95 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 4,11 (d, J=7,6 Hz, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,22-3,11 (m, 2H), 2,43-2,42 (m, 1H), 2,10-2,02 (m, 2H), 1,92-1,87 (m, 1H), 1,73-1,67 (m, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,40 (s, 3H); y

10 clorhidrato de N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida-enantiómero 2 (**compuesto 1b**) (0,08 g, 40 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=3,43 min, pureza: 99,72 %; LCMS (Z): tR=1,439 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 315,0; ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10,43 (s, 1H), 8,61 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,04-8,02 (m, 1H), 7,98-7,96 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 4,11 (d, J=7,6 Hz, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,22-3,12 (m, 2H), 2,43-2,42 (m, 1H), 2,11-2,02 (m, 2H), 1,93-1,87 (m, 1H), 1,73-1,67 (m, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).

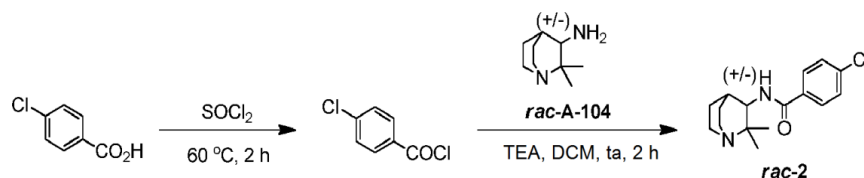
Preparación de clorhidrato de (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-1)



20 Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-1** a partir de ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (0,35 g, 1,9 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (0,30 g, 1,9 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×21,2 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 15-45 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

25 Clorhidrato de (*R*)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-1**) (0,22 g, 36 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=2,78 min, pureza: 98,60 %; LCMS (Z): tR=1,496 min., 315,0 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,16 (s, 1H), 7,94-7,92 (m, 2H), 7,49-7,42 (m, 2H), 4,26 (s, 1H), 3,76-3,67 (m, 2H), 3,38-3,33 (m, 2H), 2,43-2,41 (m, 1H), 2,29-2,27 (m, 1H), 2,18-2,10 (m, 2H), 1,97-1,94 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,50 (s, 3H).

Ejemplo 2*: (+/-)-4-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzamida (**rac-2**)



30 Siguiendo el procedimiento general A, se preparó **rac-2** a partir de ácido 4-clorobenzoico y **rac-A-104** (0,31 g, 1,76 mmoles). El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-D; columna: Boston Symmetrix C18 ODS-R 150×30mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 6-36 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de NH₃·H₂O, v/v)] dando **rac-2** (0,5 g, 37 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 293,2.

Separación quiral:

35 Se separó **rac-2** (0,15 g, 0,51 mmoles) en 3 mL de metanol por SFC (Instrumento: SFC 80; columna: Chiralpak AD-H 250×25 mm D.I., 10 µm; fase móvil: 30 % de metanol (0,01 % de NH₃·H₂O) en CO₂) según el procedimiento general A dando:

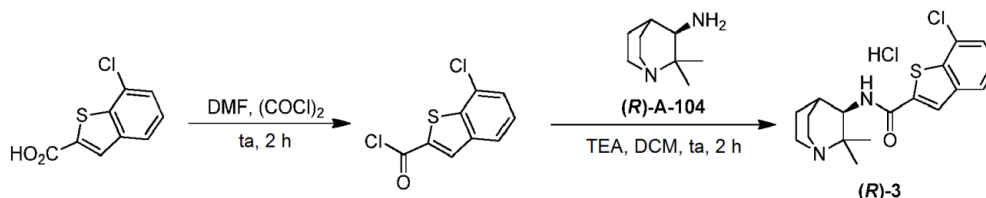
40 Clorhidrato de 4-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzamida-enantiómero 1 (**compuesto 2a**) (0,05 g, 33 % de rendimiento) como un sólido amarillo: cSFC analítica (B) tR: 2,02 min, pureza: 99,83 %; LCMS (Y): tR: 0,603 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 293,0; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,84 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,51 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,23 (s, 1H), 3,75-3,63 (m, 2H), 3,36-3,34 (m, 1H), 3,28-3,26 (m, 1H), 2,35-2,24 (m, 1H), 2,23-2,21 (m, 1H), 2,16-2,06 (m, 2H), 1,94-1,88 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,46 (s, 3H); y

clorhidrato de 4-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzamida-enantiómero 2 (**compuesto 2b**) (0,051 g, 33 % de rendimiento) como un sólido amarillo: cSFC analítica (B) tR: 2,40 min, pureza: 99,84 %; LCMS (Y): tR: 0,592 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 293,0; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,84 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,51 (d, J=8,4 Hz, 2H),

4,23 (s, 1H), 3,72-3,67 (m, 2H), 3,36-3,34 (m, 1H), 3,28-3,26 (m, 1H), 2,38-2,33 (m, 1H), 2,24-2,23 (m, 1H), 2,19-2,09 (m, 2H), 1,94-1,88 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,46 (s, 3H).

Ejemplo 3*:

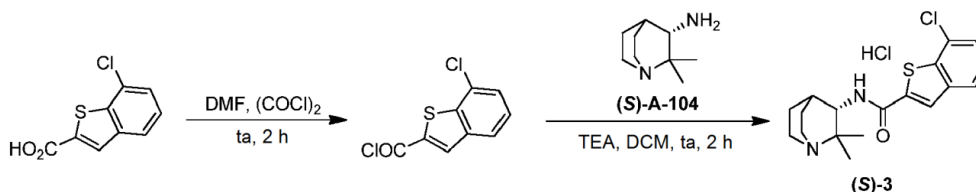
Preparación de clorhidrato de (*R*)-7-cloro-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-3)



A una mezcla de ácido 7-clorobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico (70 mg, 0,33 mmoles) en cloruro de oxalilo (2 mL) se añadió *N,N*-dimetilformamida (2 gotas). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Al finalizar, la disolución se concentró a vacío dando el cloruro de ácido, que se usó directamente sin más purificación. Este material (1,0 eq.) se añadió a una mezcla de **compuesto (R)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles) y trietilamina (66 mg, 0,65 mmoles) en diclorometano (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 horas. Al finalizar, la reacción se filtró, y el filtrado resultante se concentró y se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×21,2 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 19-49 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-7-cloro-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-3**) (53,9 mg, 43 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=3,04 min, pureza: 98,99 %; LCMS (A): t_R=1,642 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 349,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,22 (s, 1H), 7,89 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 4,26 (s, 1H), 3,73-3,69 (m, 2H), 3,38-3,31 (m, 2H), 2,45-2,37 (m, 1H), 2,28-2,27 (m, 1H), 2,18-2,06 (m, 2H), 1,97-1,91 (m, 1H), 1,75 (m, 3H), 1,49 (m, 3H);

Preparación de clorhidrato de (*S*)-7-cloro-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida ((*S*)-3)

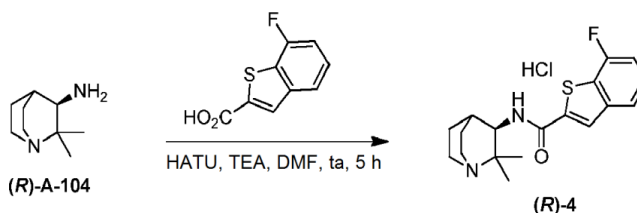


A una mezcla de ácido 7-clorobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico (70 mg, 0,33 mmoles) en cloruro de oxalilo (2 mL) se añadió *N,N*-dimetilformamida (2 gotas). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Al finalizar, la disolución se concentró a vacío dando el cloruro de ácido, que se usó directamente sin más purificación. Este material (1,0 eq.) se añadió a una mezcla de **compuesto (S)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles) y trietilamina (66 mg, 0,65 mmoles) en diclorometano (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 horas. Al finalizar, la reacción se filtró, y el filtrado resultante se concentró y se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×21,2 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 19-49 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*S*)-7-cloro-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (S)-3**) (35 mg, 31 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=4,40 min, pureza: 97,85 %; LCMS (B): t_R=0,699 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 349,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,24 (s, 1H), 7,89 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 4,26 (s, 1H), 3,76-3,66 (m, 2H), 3,38-3,33 (m, 2H), 2,46-2,43 (m, 1H), 2,28-2,27 (m, 1H), 2,17-2,10 (m, 2H), 1,97-1,91 (m, 1H), 1,76 (m, 3H), 1,51 (m, 3H);

Ejemplo 4*:

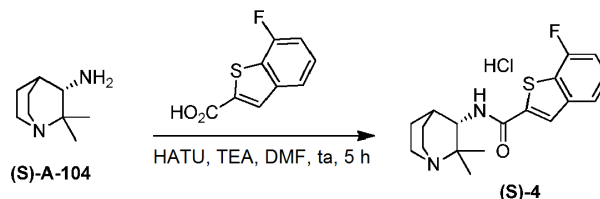
Preparación de clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-fluoro-benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-4)



Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-4** a partir de ácido 7-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (76 mg, 0,39 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (0,30 g, 1,9 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 16-46 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

- 5 Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-fluoro-benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-4**) (37 mg, 31 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,71 min, pureza: 100 %; LCMS (A): t_R=1,509 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 333,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,20 (d, J=3,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 4,26 (s, 1H), 3,76-3,65 (m, 2H), 3,38-3,32 (m, 2H), 2,45-2,40 (m, 1H), 2,29-2,27 (m, 1H), 2,18-2,10 (m, 2H), 1,98-1,91 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,50 (s, 3H).

- 10 Preparación de clorhidrato de (*S*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-fluoro-benzo[b]tiofeno-2-carboxamida ((**S**)-4)

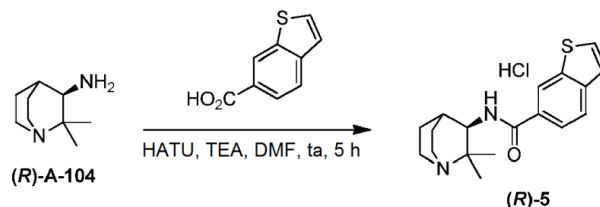


Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (S)-4** a partir de ácido 7-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (76 mg, 0,39 mmoles) y el **compuesto (S)-A-104** (0,50 g, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 16-46 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

- 15 Clorhidrato de (*S*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-fluoro-benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (S)-4**) (31 mg, 29 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=3,54 min, pureza: 100 %; LCMS (B): t_R=0,694 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 333,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,22 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 4,26 (s, 1H), 3,76-3,67 (m, 2H), 3,38-3,35 (m, 2H), 2,43-2,42 (m, 1H), 2,29-2,28 (m, 1H), 2,18-2,10 (m, 2H), 1,98-1,91 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,50 (s, 3H).
- 20

Ejemplo 5*:

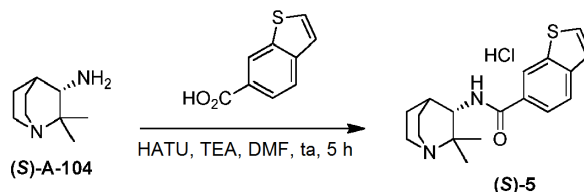
Preparación de clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-6-carboxamida ((**R**)-5)



- 25 Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-5** a partir de ácido benzo[b]tiofeno-6-carboxílico (57 mg, 0,32 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 19-49 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

- 30 Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-6-carboxamida (**compuesto (R)-5**) (53 mg, 46 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,96 min, pureza: 95,55 %; LCMS (A): t_R=1,153 min., 315,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,46 (s, 1H), 7,95 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,85 (dd, J₁=8,4 Hz, J₂=1,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J=6 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,76-3,65 (m, 2H), 3,37-3,33 (m, 2H), 2,43-2,38 (m, 1H), 2,28-2,26 (m, 1H), 2,19-2,09 (m, 2H), 1,95-1,89 (m, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,49 (s, 3H).

Preparación de clorhidrato de (*S*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-6-carboxamida ((**S**)-5)



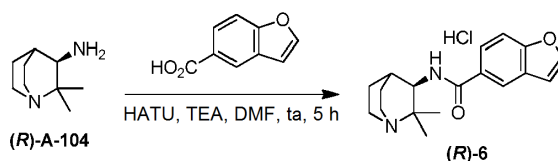
- 35 Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (S)-5** a partir de ácido benzo[b]tiofeno-6-carboxílico (57 mg, 0,32 mmoles) y el **compuesto (S)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El

producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 19-49 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

- 5 Clorhidrato de (*S*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[*b*]tiofeno-6-carboxamida (**compuesto (S)-5**) (32 mg, 31 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=3,92 min, pureza: 97,22 %; LCMS (B): t_R=0,569 min., 315,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,46 (s, 1H), 7,95 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,84 (dd, J₁= 8,0 Hz, J₂= 1,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,76-3,65 (m, 2H), 3,37-3,35 (m, 2H), 2,42-2,39 (m, 1H), 2,28-2,27 (m, 1H), 2,19-2,10 (m, 2H), 1,96-1,89 (m, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,50 (s, 3H).

Ejemplo 6*:

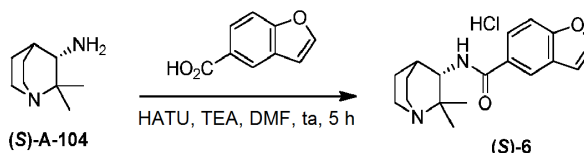
- 10 Preparación de clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzofuran-5-carboxamida ((*R*)-6)



- 15 Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-6** a partir de ácido benzofuran-5-carboxílico (52 mg, 0,32 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 21-51 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

- 20 Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzofuran-5-carboxamida (**compuesto (R)-6**) (57 mg, 52 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,45 min, pureza: 98,53 %; LCMS (A): t_R=0,566 min., 299,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,17 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,82 (dd, J₁=8,8 Hz, J₂=1,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,96 (d, J=1,6 Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,76-3,65 (m, 2H), 3,37-3,34 (m, 2H), 2,41-2,39 (m, 1H), 2,38-2,36 (m, 1H), 2,26-2,09 (m, 2H), 1,96-1,89 (m, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,49 (s, 3H).

Preparación de clorhidrato de (*S*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzofuran-5-carboxamida ((*S*)-6)

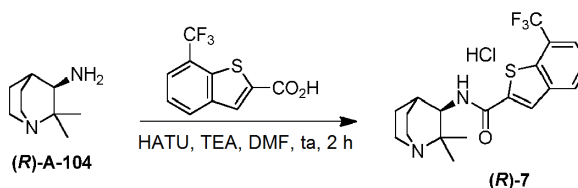


- 25 Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (S)-6** a partir de ácido benzofuran-5-carboxílico (52 mg, 0,32 mmoles) y el **compuesto (S)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 21-51 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

- 30 Clorhidrato de (*S*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzofuran-5-carboxamida (**compuesto (S)-6**) (35 mg, 36 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,97 min, pureza: 98,28 %; LCMS (B): t_R=0,156 min., 299,2 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,18 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,82 (dd, J₁=8,8 Hz, J₂=2,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J=1,6 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,76-3,67 (m, 2H), 3,38-3,33 (m, 2H), 2,41-2,39 (m, 1H), 2,28-2,26 (m, 1H), 2,19-2,10 (m, 2H), 1,96-1,89 (m, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,50 (s, 3H).

Ejemplo 7*:

- 35 Preparación de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(trifluorometil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-7)

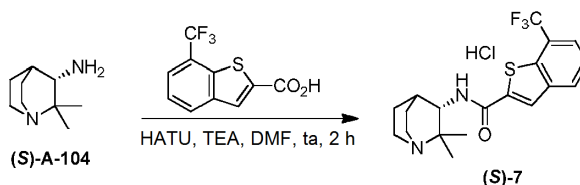


Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-7** a partir de ácido 7-(trifluorometil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico (80 mg, 1,9 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 2 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella

Venusil ASB C18 150×21,2 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 15-45 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

- 5 Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-7**) (39 mg, 31 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,49 min, pureza: 98,99 %; LCMS (T): t_R=2,323 min., 383,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): 8,30 (s, 1H), 8,22 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,67-7,63 (t, J=7,2 Hz, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,75-3,69 (m, 2H), 3,40-3,36 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,20-2,13 (m, 2H), 2,00-1,94 (m, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,53 (s, 3H).

Preparación de (*S*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida ((**S**)-7)

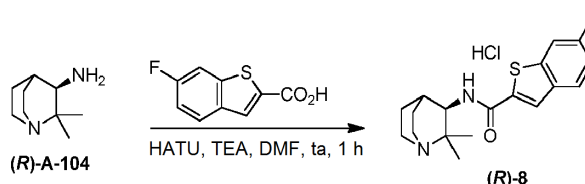


- 10 Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (S)-7** a partir de ácido 7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (80 mg, 1,9 mmoles) y el **compuesto (S)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 2 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×21,2 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 15-45 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

- 15 Clorhidrato de (*S*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (S)-7**) (46 mg, 37 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=3,31 min, pureza: 98,39 %; LCMS (G): t_R=2,772 min., 383,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,28 (s, 1H), 8,21 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,67-7,63 (t, J=8,0 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,79-3,69 (m, 2H), 3,40-3,37 (m, 2H), 2,47-2,43 (m, 1H), 2,32-2,31 (m, 1H), 2,21-1,94 (m, 3H), 1,78 (s, 3H), 1,52 (s, 3H).

20 Ejemplo 8*:

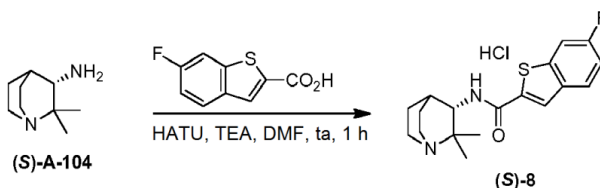
Preparación de clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida ((**R**)-8)



- 25 Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-8** a partir de ácido 6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (76 mg, 0,39 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 1 hora. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×21,2 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 18-48 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

- 30 Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-8**) (30 mg, 25 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,66 min, pureza: 98,54 %; LCMS (B): t_R=0,648 min., 333,2 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,15 (s, 1H), 7,95 (dd, J=8,8 Hz, 1H), 7,73 (dd, J=8,8 Hz, 1H), 7,26 (td, J=9,2 Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,78-3,68 (m, 2H), 3,39-3,30 (m, 2H), 2,46-2,43 (m, 1H), 2,30-2,29 (m, 1H), 2,20-2,12 (m, 2H), 1,99-1,93 (m, 1H), 1,76 (s, 3H), 1,50 (s, 3H).

Preparación de clorhidrato de (*S*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida ((**S**)-8)

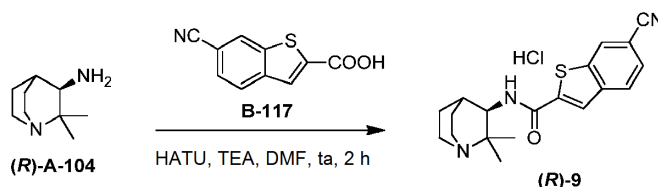


- 35 Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (S)-8** a partir de ácido 6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (76 mg, 0,39 mmoles) y el **compuesto (S)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 1 hora. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×21,2 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 26-56 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*S*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-fluorobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (S)-8**) (60 mg, 50 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=3,38 min, pureza: 98,22 %; LCMS (A): tR=1,422 min., 333,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,14 (s, 1H), 7,95 (dd, J=8,8 Hz, 1H), 7,73 (dd, J=8,8 Hz, 1H), 7,27 (td, J=9,2 Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,77-3,68 (m, 2H), 3,39-3,33 (m, 2H), 2,43-2,42 (m, 1H), 2,30-2,29 (m, 1H), 2,20-2,12 (m, 2H), 1,99-1,93 (m, 1H), 1,76 (s, 3H), 1,50 (s, 3H).

Ejemplo 9*:

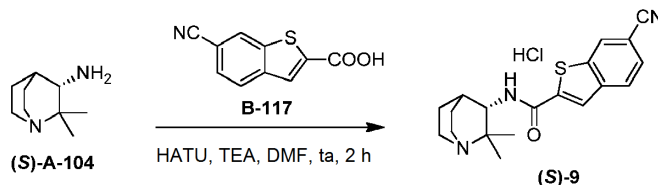
Preparación de clorhidrato de (*R*)-6-ciano-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-9)



Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-9** a partir del **compuesto B-117** (66 mg, 0,32 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 2 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 27-57 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-6-ciano-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-9**) (31 mg, 28 % de rendimiento) como un sólido amarillo: cSFC analítica (A) tR=3,07 min, pureza: 98,89 %; LCMS (T): tR=1,977 min., 340,5 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,45 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,10 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,73 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,78-3,69 (m, 2H), 3,40-3,37 (m, 2H), 2,48-2,43 (m, 1H), 2,31-2,20 (m, 1H), 2,19-2,13 (m, 2H), 2,08-1,94 (m, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,52 (s, 3H).

Preparación de clorhidrato de (*S*)-6-ciano-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida ((*S*)-9)

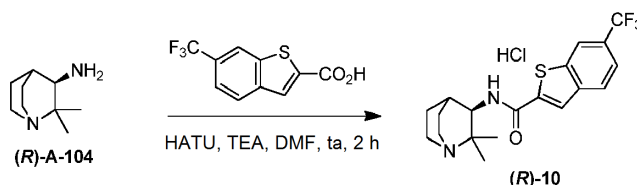


Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (S)-9** a partir del **compuesto B-117** (66 mg, 0,32 mmoles) y el **compuesto (S)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 2 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 27-57 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*S*)-6-ciano-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (S)-9**) (20 mg, 18 % de rendimiento) como un sólido amarillo: cSFC analítica (A) tR=4,30 min, pureza: 97,74 %; LCMS (R): tR=0,781 min., 340,5 m/z (M+1); ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 10,49 (s, 1H), 8,82 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,53 (s, 2H), 8,16 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,83 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,12 (d, J=7,2 Hz, 1H), 3,18 (m, 3H), 2,34 (m, 2H), 2,11-2,02 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,41 (s, 3H).

Ejemplo 10*:

Preparación de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-(trifluorometil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-10)

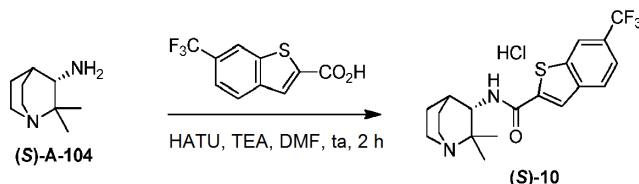


Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-10** a partir de ácido 6-(trifluorometil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico (80 mg, 1,9 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 2 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×21,2 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 15-45 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-(trifluorometil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-10**) (32 mg, 26 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=2,44 min, pureza: 98,49 %;

LCMS (T): tR=2,345 min., 383,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): 8,37 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,13 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,79-3,68 (m, 2H), 3,40-3,36 (m, 2H), 2,47-2,44 (m, 1H), 2,31-2,21 (m, 1H), 2,20-2,13 (m, 2H), 2,12-1,94 (m, 1H), 1,76 (s, 3H), 1,52 (s, 3H).

Preparación de (S)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida ((S)-10)

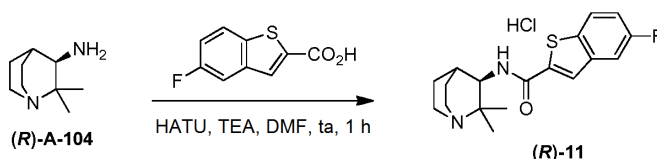


Si siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (S)-10** a partir de ácido 6-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (80 mg, 1,9 mmoles) y el **compuesto (S)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×21,2 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 15-45 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (S)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (S)-10**) (41 mg, 33 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=3,52 min, pureza: 97,90 %; LCMS (G): tR=2,850 min., 383,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): 8,37 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,13 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,78-3,69 (m, 2H), 3,40-3,36 (m, 2H), 2,48-2,44 (m, 1H), 2,31-2,21 (m, 1H), 2,20-2,13 (m, 2H), 2,12-1,94 (m, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,52 (s, 3H).

Ejemplo 11*:

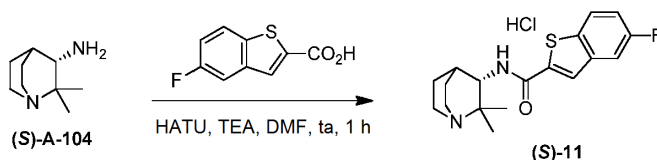
Preparación de clorhidrato de (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida ((R)-11)



Si siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-11** a partir de ácido 5-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (76 mg, 0,39 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 1 hora. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×21,2 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 18-48 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-11**) (60 mg, 50 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=2,62 min, pureza: 98,90 %; LCMS (B): tR=0,644 min., 333,2 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,47 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,96 (dd, J=8,8 Hz, 1H), 7,65 (dd, J=9,2 Hz, 1H), 7,30 (td, J=9,2 Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,75-3,68 (m, 2H), 3,38-3,30 (m, 2H), 2,44-2,42 (m, 1H), 2,30-2,29 (m, 1H), 2,20-2,12 (m, 2H), 1,99-1,93 (m, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,51 (s, 3H).

Preparación de clorhidrato de (S)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida ((S)-11)

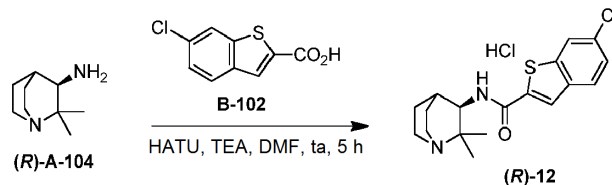


Si siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (S)-11** a partir de ácido 5-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (76 mg, 0,39 mmoles) y el **compuesto (S)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 1 hora. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×21,2 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 26-56 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (S)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (S)-11**) (70 mg, 58 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=3,08 min, pureza: 97,88 %; LCMS (B): tR=0,695 min., 333,2 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,48 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,96 (dd, J=8,8 Hz, 1H), 7,65 (dd, J=9,2 Hz, 1H), 7,30 (td, J=8,8 Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,78-3,68 (m, 2H), 3,40-3,32 (m, 2H), 2,44-2,42 (m, 1H), 2,30-2,29 (m, 1H), 2,20-2,12 (m, 2H), 1,99-1,93 (m, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,51 (s, 3H).

Ejemplo 12*:

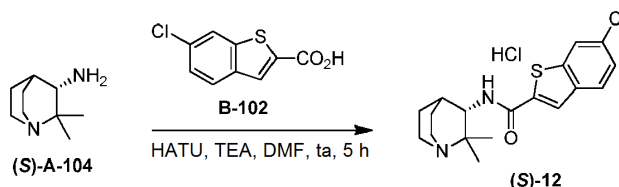
Preparación de clorhidrato de (*R*)-6-cloro-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-12)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (*R*)-12** a partir del **compuesto B-102** (66 mg, 0,31 mmoles) y el **compuesto (*R*)-A-104** (40 mg, 0,26 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×21,2 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 25-55 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-6-cloro-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (*R*)-12**) (45 mg, 45 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=3,01 min, pureza: 99,84 %; LCMS (B): t_R=0,705 min., 349,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,13 (s, 1H), δ 8,01 (d, J=4 Hz, 1H), 7,90 (d, J=8 Hz, 1H), 7,45 (dd, J₁=8 Hz, J₂=4 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,72-3,69 (m, 2H), 3,37-3,35 (m, 2H), 2,41-2,40 (m, 1H), 2,28-2,26 (m, 1H), 2,17-2,10 (m, 2H), 1,97-1,94 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,48 (s, 3H).

Preparación de clorhidrato de (*S*)-6-cloro-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida ((*S*)-12)

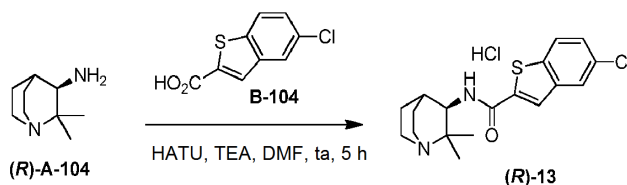


Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (*S*)-12** a partir del **compuesto B-102** (66 mg, 0,31 mmoles) y el **compuesto (*S*)-A-104** (40 mg, 0,26 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 29-59 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*S*)-6-cloro-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (*S*)-12**) (46 mg, 46 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=3,78 min, pureza: 98,88 %; LCMS (R): t_R=0,890 min., 348,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,15 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,90 (d, J=8 Hz, 1H), 7,44 (dd, J=4 Hz, J=8 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,75-3,66 (m, 2H), 3,34-3,31 (m, 2H), 2,42-2,41 (m, 1H), 2,28-2,27 (m, 1H), 2,17-2,10 (m, 2H), 1,97-1,94 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,49 (s, 3H).

Ejemplo 13*:

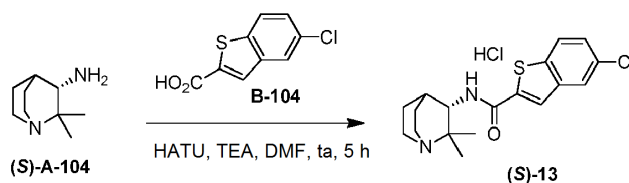
Preparación de clorhidrato de (*R*)-5-cloro-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-13)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **Compuesto (*R*)-13** a partir del **compuesto B-104** (68 mg, 0,32 mmoles) y el **compuesto (*R*)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 27-57 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-5-cloro-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (*R*)-13**) (59 mg, 47 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,98 min, pureza: 97,23 %; LCMS (A): t_R=1,629 min., 349,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,09 (s, 1H), 7,95-7,91 (m, 2H), 7,45 (dd, J₁=8,8 Hz, J₂=1,2 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,75-3,66 (m, 2H), 3,37-3,32 (m, 2H), 2,44-2,41 (m, 1H), 2,28-2,26 (m, 1H), 2,17-2,10 (m, 2H), 1,97-1,91 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,49 (s, 3H).

Preparación de clorhidrato de (*S*)-5-cloro-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida ((*S*)-13)

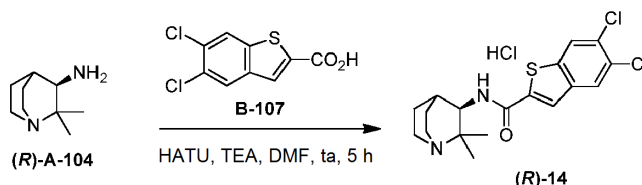


Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (S)-13** a partir del **compuesto B-104** (68 mg, 0,32 mmoles) y el **compuesto (S)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 27-57 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (S)-5-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (S)-13**) (33 mg, 29 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=3,59 min, pureza: 98,95 %; LCMS (B): tR=0,720 min., 349,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,12 (s, 1H), 7,95-7,91 (m, 2H), 7,45 (dd, J₁=8,8 Hz, J₂=2,0 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,75-3,67 (m, 2H), 3,37-3,34 (m, 2H), 2,46-2,42 (m, 1H), 2,28-2,27 (m, 1H), 2,18-2,08 (m, 2H), 1,97-1,91 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,50 (s, 3H).

Ejemplo 14*:

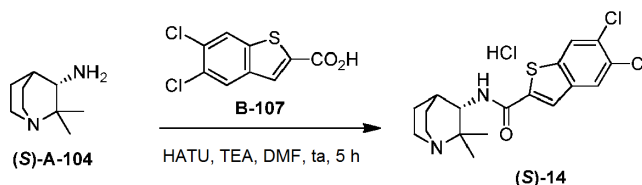
Preparación de clorhidrato de (R)-5,6-dicloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida ((**R**)-14)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-14** a partir del **compuesto B-107** (77 mg, 0,31 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (40 mg, 0,26 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×21,2 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 25-55 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (R)-5,6-dicloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-14**) (47 mg, 43 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=3,30 min, pureza: 99,85 %; LCMS (B): tR=0,749 min., 382,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,19 (s, 1H), δ 8,11 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,73-3,66 (m, 2H), 3,38-3,33 (m, 2H), 2,41-2,40 (m, 1H), 2,28-2,26 (m, 1H), 2,17-2,10 (m, 2H), 1,97-1,95 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,48 (s, 3H).

Preparación de clorhidrato de (S)-5,6-dicloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida ((**S**)-14)

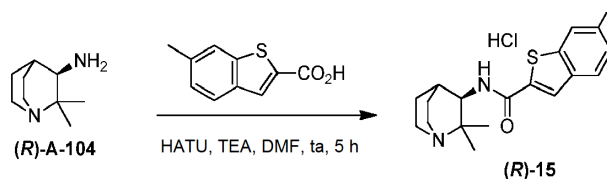


Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (S)-14** a partir del **compuesto B-107** (77 mg, 0,31 mmoles) y el **compuesto (S)-A-104** (40 mg, 0,26 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 24-54 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (S)-5,6-dicloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (S)-14**) (40 mg, 38 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=3,86 min, pureza: 98,88 %; LCMS (R): tR=0,956 min., 382,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,20 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,73-3,70 (m, 2H), 3,37-3,34 (m, 2H), 2,45-2,44 (m, 1H), 2,30-2,29 (m, 1H), 2,19-2,12 (m, 2H), 1,99-1,97 (m, 1H), 1,76 (s, 3H), 1,51 (s, 3H).

Ejemplo 15*:

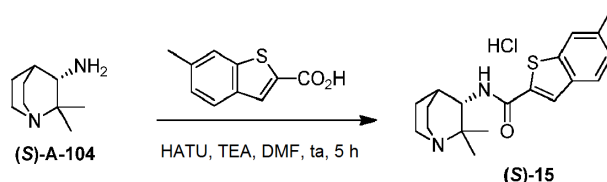
Preparación de clorhidrato de (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida ((**R**)-15)



Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-15** a partir de ácido 6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (60 mg, 0,31 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (40 mg, 0,26 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×21,2 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 26-56 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-15**) (43 mg, 45 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,98 min, pureza: 99,54 %; LCMS (B): t_R=0,688 min., 328,2 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,08 (s, 1H), δ 7,80 (d, J=8 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,28 (d, J=8 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,76-3,66 (m, 2H), 3,37-3,34 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,41-2,40 (m, 1H), 2,27-2,26 (m, 1H), 2,17-2,10 (m, 2H), 1,97-1,94 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,48 (s, 3H).

Preparación de clorhidrato de (*S*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida ((**S**)-15)

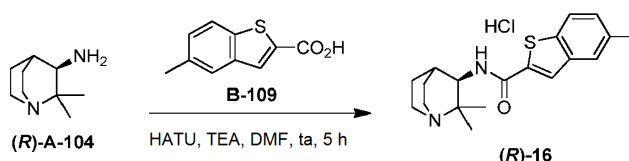


Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (S)-15** a partir de ácido 6-clorobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (60 mg, 0,31 mmoles) y el **compuesto (S)-A-104** (40 mg, 0,26 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 24-54 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*S*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (S)-15**) (40 mg, 42 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=3,45 min, pureza: 99,45 %; LCMS (R): t_R=0,861 min., 328,2 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,09 (s, 1H), 7,80 (d, J=8 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,28 (d, J=8 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,73-3,69 (m, 2H), 3,37-3,34 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,41-2,40 (m, 1H), 2,27-2,26 (m, 1H), 2,17-2,10 (m, 2H), 1,97-1,90 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,49 (s, 3H).

Ejemplo 16*:

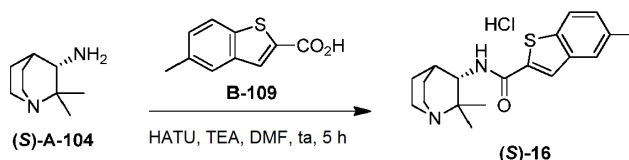
Preparación de clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida ((**R**)-16)



Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-16** a partir del **compuesto B-109** (60 mg, 0,31 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (40 mg, 0,26 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×21,2 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 18-48 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-16**) (35 mg, 37 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,99 min, pureza: 99,11 %; LCMS (B): t_R=0,687 min., 328,2 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,07 (s, 1H), 7,80 (d, J=8 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,32 (d, J=8 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,72-3,66 (m, 2H), 3,38-3,34 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,28-2,27 (m, 1H), 2,17-2,10 (m, 2H), 1,97-1,94 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,49 (s, 3H).

Preparación de clorhidrato de (*S*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida ((**S**)-16)

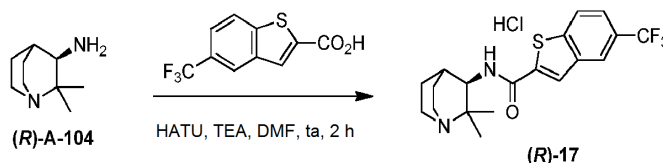


Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (S)-16** a partir del **compuesto B-109** (60 mg, 0,31 mmoles) y el **compuesto (S)-A-104** (40 mg, 0,26 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 27-57 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

- 5 Clorhidrato de (*S*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (S)-16**) (31 mg, 33 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=3,68 min, pureza: 99,80 %; LCMS (R): t_R=0,866 min., 328,2 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,06 (s, 1H), 7,80 (d, J=8 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,32 (d, J=8 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,73-3,69 (m, 2H), 3,38-3,34 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,28-2,27 (m, 1H), 2,17-2,10 (m, 2H), 1,97-1,94 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,49 (s, 3H).

10 Ejemplo 17*:

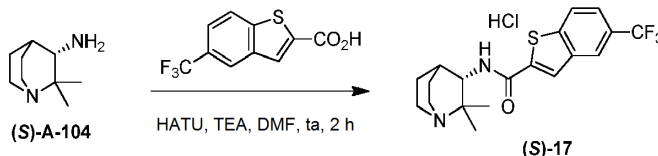
Preparación de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-(trifluorometil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-17)



- 15 Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-17** a partir de ácido 5-(trifluorometil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico (80 mg, 1,9 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 2 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×21,2 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 15-45 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

- 20 Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-(trifluorometil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-17**) (58 mg, 46 % de rendimiento) como un sólido amarillo: cSFC analítica (A) t_R=2,17 min, pureza: 98,14 %; LCMS (T): t_R=0,741 min., 383,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): 8,28 (s, 2H), 8,18 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,78-3,69 (m, 2H), 3,40-3,36 (m, 2H), 3,45-3,44 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,21-2,11 (m, 2H), 2,01-1,94 (m, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,52 (s, 3H).

Preparación de (*S*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-(trifluorometil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida ((*S*)-17)

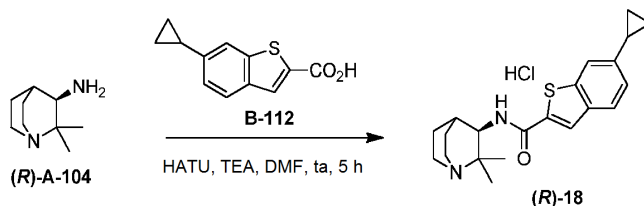


- 25 Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (S)-17** a partir de ácido 5-(trifluorometil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico (80 mg, 1,9 mmoles) y el **compuesto (S)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 2 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×21,2 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 15-45 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

- 30 Clorhidrato de (*S*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-(trifluorometil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (S)-17**) (32 mg, 26 % de rendimiento) como un sólido amarillo: cSFC analítica (A) t_R=2,49 min, pureza: 97,08 %; LCMS (B): t_R=0,724 min., 383,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): 8,28 (s, 2H), 8,18 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,79-3,69 (m, 2H), 3,40-3,36 (m, 2H), 3,48-3,45 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,31-2,13 (m, 2H), 2,00-1,94 (m, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,52 (s, 3H).

35 Ejemplo 18*:

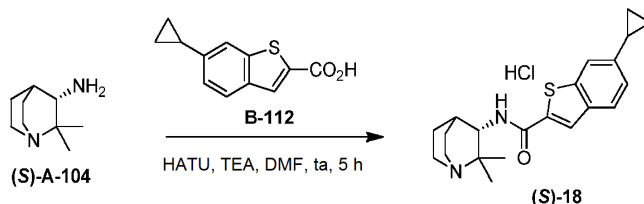
Preparación de clorhidrato de (*R*)-6-ciclopropil-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-18)



Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-18** a partir del **compuesto B-112** (68 mg, 0,31 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (40 mg, 0,26 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×21,2 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 26-56 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

- 5 Clorhidrato de (*R*)-6-ciclopropil-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-18**) (36 mg, 36 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=3,19 min, pureza: 99,84 %; LCMS (B): t_R=0,726 min., 354,2 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,07 (s, 1H), δ 7,78 (d, J=8 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,17 (d, J=8 Hz, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,73-3,66 (m, 2H), 3,37-3,34 (m, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,27-2,26 (m, 1H), 2,16-2,06 (m, 3H), 2,05-1,94 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,07-1,03 (m, 2H), 0,81-0,78 (m, 2H).

- 10 Preparación de clorhidrato de (*S*)-6-ciclopropil-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida ((**S**)-18)

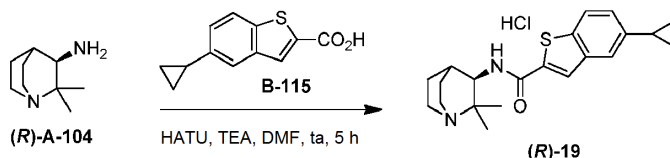


Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (S)-18** a partir del **compuesto B-112** (68 mg, 0,31 mmoles) y el **compuesto (S)-A-104** (40 mg, 0,26 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 25-55 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

- 15 Clorhidrato de (*S*)-6-ciclopropil-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (S)-18**) (34 mg, 34 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=3,74 min, pureza: 99,91 %; LCMS (R): t_R=0,920 min., 354,2 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,07 (s, 1H), δ 7,78 (d, J=8 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,17 (dd, J₁=4 Hz, J₂=8 Hz, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,75-3,66 (m, 2H), 3,37-3,34 (m, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,27-2,26 (m, 1H), 2,14-2,05 (m, 3H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,07-1,03 (m, 2H), 0,81-0,78 (m, 2H).

Ejemplo 19*:

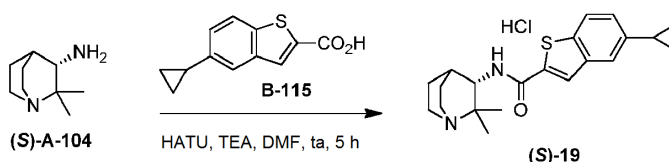
Preparación de clorhidrato de (*R*)-5-ciclopropil-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida ((**R**)-19)



- 25 Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-19** a partir del **compuesto B-115** (68 mg, 0,31 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (40 mg, 0,26 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×21,2 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 27-57 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

- 30 Clorhidrato de (*R*)-5-ciclopropil-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-19**) (46 mg, 45 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=3,25 min, pureza: 100 %; LCMS (B): t_R=0,728 min., 354,2 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,05 (s, 1H), δ 7,89 (d, J=8 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,21 (d, J₁=8 Hz, J₂=1,6 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,70-3,69 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,28-2,27 (m, 1H), 2,14-2,06 (m, 3H), 2,05-1,94 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,04-1,01 (m, 2H), 0,77-0,74 (m, 2H).

- 35 Preparación de clorhidrato de (*S*)-5-ciclopropil-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida ((**S**)-19)



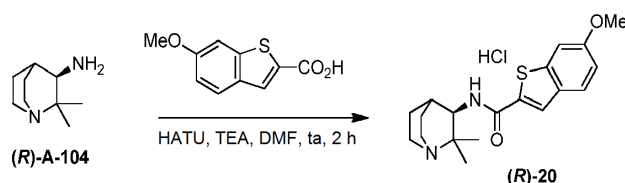
Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (S)-19** a partir del **compuesto B-115** (68 mg, 0,31 mmoles) y el **compuesto (S)-A-104** (40 mg, 0,26 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto

se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 18-48 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

- 5 Clorhidrato de (S)-5-ciclopropil-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (S)-19**) (44 mg, 43 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=3,80 min, pureza: 99,95 %; LCMS (R): t_R=0,922 min., 354,2 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,04 (s, 1H), δ 7,89 (d, J=8 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,21 (d, J₁=8 Hz, J₂=1,6 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,73-3,66 (m, 2H), 3,73-3,34 (m, 2H), 2,41-2,39 (m, 1H), 2,28-2,27 (m, 1H), 2,14-2,06 (m, 3H), 2,05-1,94 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,04-1,00 (m, 2H), 0,77-0,74 (m, 2H).

Ejemplo 20*:

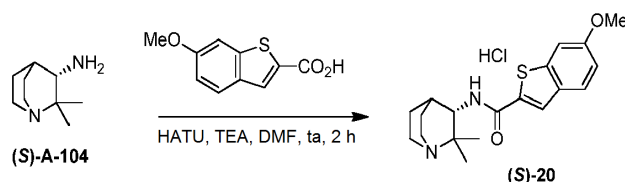
- 10 Preparación de (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida ((**R**)-20)



- 15 Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-20** a partir de ácido 6-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (67 mg, 0,32 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 2 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×21,2 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 15-45 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

- 20 Clorhidrato de (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-20**) (45 mg, 41 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,95 min, pureza: 98,73 %; LCMS (T): t_R=2,050 min., 345,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): 8,32 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,80 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,09-7,06 (dd, J₁=2,4 Hz, J₂=8,8 Hz, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,77-3,68 (m, 2H), 3,39-3,29 (m, 2H), 2,46-2,43 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,18-2,12 (m, 2H), 1,99-1,92 (m, 1H), 1,76 (s, 3H), 1,50 (s, 3H).

Preparación de (S)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida ((**S**)-20)

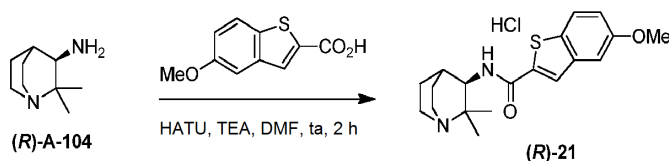


- 25 Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (S)-20** a partir de ácido 6-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (67 mg, 0,32 mmoles) y el **compuesto (S)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 2 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×21,2 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 15-45 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

- 30 Clorhidrato de (S)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (S)-20**) (25 mg, 23 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=3,34 min, pureza: 97,60 %; LCMS (B): t_R=0,634 min., 345,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): 8,31 (d, J=7,2 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,80 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,08 (dd, J₁=8,8 Hz, J₂=2,4 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,78-3,68 (m, 2H), 3,39-3,34 (m, 2H), 2,46-2,41 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,19-2,12 (m, 2H), 1,99-1,92 (m, 1H), 1,76 (s, 3H), 1,50 (s, 3H).

Ejemplo 21*:

- 35 Preparación de (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida ((**R**)-21)

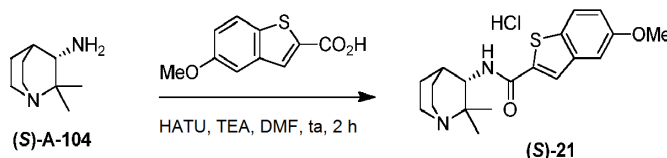


Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-21** a partir de ácido 5-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (67 mg, 0,32 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 2

horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×21,2 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 15-45 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-21**) (22 mg, 20 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,98 min, pureza: 94,47 %; LCMS (B): t_R=0,664 min., 345,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): 8,42 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,10-8,06 (m, 1H), 7,81 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,16-7,13 (dd, J₁=8,8 Hz, J₂=2,0 Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,75-3,69 (m, 2H), 3,39-3,36 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,30-2,19 (m, 1H), 2,16-2,08 (m, 2H), 1,99-1,93 (m, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,51 (s, 3H).

Preparación de (*S*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida ((**S**)-21)

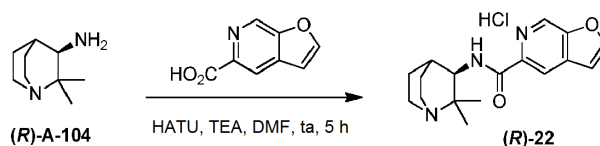


Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (S)-21** a partir de ácido 5-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (67 mg, 0,32 mmoles) y el **compuesto (S)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 2 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×21,2 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 15-45 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*S*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (S)-21**) (19 mg, 17 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=3,40 min, pureza: 97,93 %; LCMS (B): t_R=0,664 min., 345,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): 8,42 (d, J=7,2 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,80 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,14 (dd, J₁=8,8 Hz, J₂=2,4 Hz, 1H), 4,27 (d, J=6,8 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,75-3,70 (m, 2H), 3,39-3,37 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,30-2,18 (m, 1H), 2,18-2,09 (m, 2H), 2,08-1,93 (m, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,52 (s, 3H).

Ejemplo 22*:

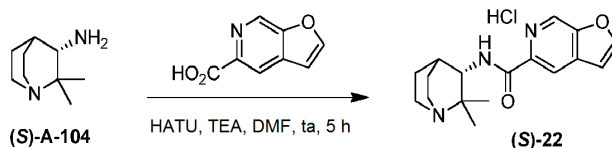
Preparación de clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida ((**R**)-22)



Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-22** a partir de ácido furo[2,3-c]piridin-5-carboxílico (53 mg, 0,32 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: Phenomenex Synergi C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 4 µm; fase móvil: 5-35 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de TFA, v/v)], se trató con ácido clorhídrico 0,2 M y se liofilizó dando:

Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida (**compuesto (R)-22**) (40 mg, 41 % de rendimiento) como un sólido amarillo: cSFC analítica (H) t_R=2,49 min, pureza: 100 %; LCMS (L): t_R=2,148 min., 300,0 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 9,24 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,51 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J=1,6 Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,77-3,71 (m, 2H), 3,40-3,34 (m, 2H), 2,49-2,45 (m, 1H), 2,33-2,32 (m, 1H), 2,19-2,12 (m, 2H), 2,01-1,95 (m, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,54 (s, 3H).

Preparación de clorhidrato de (*S*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida ((**S**)-22)

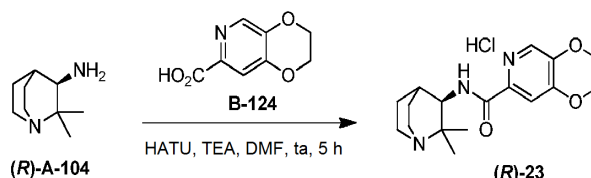


Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (S)-22** a partir de ácido furo[2,3-c]piridin-5-carboxílico (53 mg, 0,32 mmoles) y el **compuesto (S)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: Phenomenex Synergi C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 4 µm; fase móvil: 5-35 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de TFA, v/v)], se trató con ácido clorhídrico 0,2 M y se liofilizó dando:

Clorhidrato de (*S*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)furo[2,3-*c*]piridin-5-carboxamida (**compuesto (S)-22**) (30 mg, 33 % de rendimiento) como un sólido amarillo: cSFC analítica (H) tR=3,40 min, pureza: 97,76 %; LCMS (L): tR=2,116 min., 300,0 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 9,10 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,35 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J=1,6 Hz, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,77-3,71 (m, 2H), 3,40-3,34 (m, 2H), 2,40-2,39 (m, 1H), 2,31-2,30 (m, 1H), 2,21-2,09 (m, 2H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,51 (s, 3H).

Ejemplo 23*:

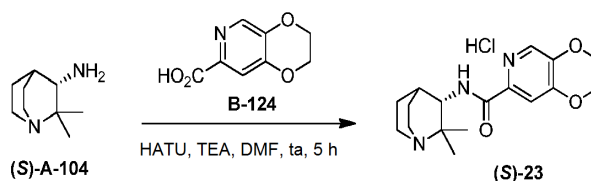
Preparación de clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-carboxamida (**(R)-23**)



Si siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-23** a partir del **compuesto B-124** (59 mg, 0,32 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Phenomenex Synergi C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 10 µm; fase móvil: 5-40 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-carboxamida (**compuesto (R)-23**) (55 mg, 53 % de rendimiento) como un sólido amarillo: cSFC analítica (H) tR=3,36 min, pureza: 95,72 %; LCMS (M): tR=0,929 min., 318,0 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,45 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 4,67-4,65 (m, 2H), 4,57-4,55 (m, 2H), 4,29 (s, 1H), 3,76-3,69 (m, 2H), 3,40-3,36 (m, 2H), 2,47-2,44 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,19-2,12 (m, 2H), 1,99-1,93 (m, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,51 (s, 3H).

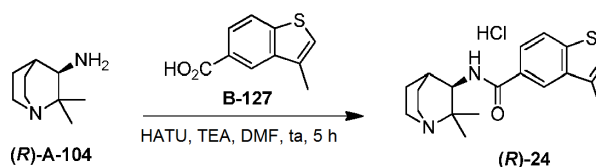
Preparación de clorhidrato de (*S*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-carboxamida (**(S)-23**)



Si siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (S)-23** a partir del **compuesto B-124** (47 mg, 0,26 mmoles) y el **compuesto (S)-A-104** (40 mg, 0,26 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Phenomenex Synergi C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 10 µm; fase móvil: 5-40 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*S*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-carboxamida (**compuesto (S)-23**) (50 mg, 61 % de rendimiento) como un sólido amarillo: cSFC analítica (H) tR=3,67 min, pureza: 98,64 %; LCMS (M): tR=0,916 min., 318,0 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,45 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 4,65-4,63 (m, 2H), 4,54-4,52 (m, 2H), 4,27 (s, 1H), 3,74-3,67 (m, 2H), 3,38-3,34 (m, 2H), 2,45-2,40 (m, 1H), 2,28-2,27 (m, 1H), 2,17-2,11 (m, 2H), 1,97-1,91 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,49 (s, 3H).

Ejemplo 24*: clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-3-metilbenzo[*b*]tiofeno-5-carboxamida (**(R)-24**)

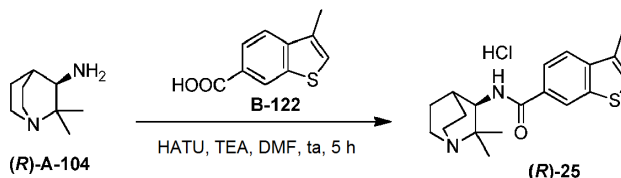


Si siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-24** a partir del **compuesto B-127** (62 mg, 0,32 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Phenomenex Synergi C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 10 µm; fase móvil: 20-50 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-3-metilbenzo[*b*]tiofeno-5-carboxamida (**compuesto (R)-24**) (65 mg, 61 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (B) tR=2,87 min, pureza: 98,24 %; LCMS (B): tR=0,658 min., 329,2 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,28 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J=8,4 Hz,

1H), 7,83 (d, $J_1=8,4$ Hz, $J_2=1,2$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,77-3,67 (m, 2H), 3,38-3,34 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,52-2,41 (m, 1H), 2,40-2,29 (m, 1H), 2,19-2,11 (m, 2H), 1,97-1,90 (m, 1H), 1,79 (s, 3H), 1,51 (s, 3H).

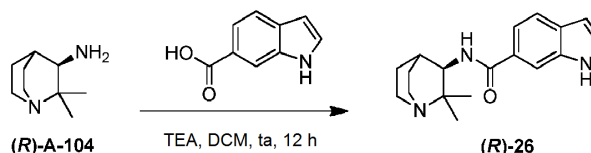
Ejemplo 25*: (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-3-metilbenzo[b]tiofeno-6-carboxamida ((*R*)-25)



5 Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-25** a partir del **compuesto B-122** (69 mg, 0,36 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Phenomenex Synergi C18 150×30mm, tamaño de partículas: 10 µm; fase móvil: 14-44 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

10 Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-3-metilbenzo[b]tiofeno-6-carboxamida (**compuesto (R)-25**) (30 mg, 25 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=2,96 min, pureza: 97,81 %; LCMS (B): tR=0,663 min., 329,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (DMSO, 400 MHz): δ 10,40 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,41 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,91-7,85 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 4,14 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 3,52-3,49 (m, 2H), 3,23-3,11 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,42-2,34 (m, 1H), 2,12-2,03 (m, 2H), 1,94-1,88 (m, 1H), 1,76-1,69 (m, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,41 (s, 3H).

Ejemplo 26*: (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1H-indol-6-carboxamida ((*R*)-26)

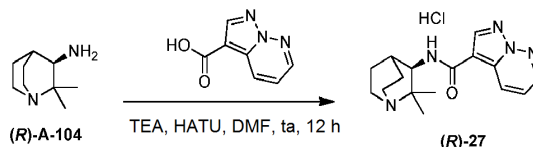


15 Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-26** a partir de ácido 1H-indol-6-carboxílico y el **compuesto (R)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 12 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-A; columna: Phenomenex Gemini C18 150×25 mm, tamaño de partículas: 10 µm; fase móvil: 28-58 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de NH₃·H₂O, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó nuevamente dando:

20 Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1H-indol-6-carboxamida (**compuesto (R)-26**) (20 mg, 21 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR: 3,17 min, pureza: 96 %; LCMS (P): tR=1,672 min., 298,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,93 (s, 1H), 7,64 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,51-7,49 (m, 1H), 7,42 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,39-3,35 (m, 2H), 2,84-2,82 (m, 2H), 2,07-2,05 (m, 1H), 1,96 (s, 1H), 1,88-1,83 (m, 2H), 1,58-1,56 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).

Ejemplo 27*:

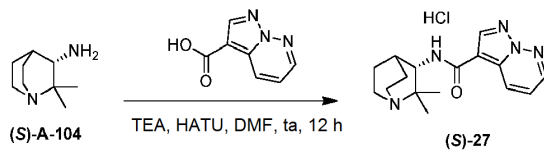
Preparación de clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)pirazolo[1,5-b]piridazin-3-carboxamida ((*R*)-27)



30 Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-27** a partir de ácido pirazolo[1,5-b]piridazin-3-carboxílico (50 mg, 0,31 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (47 mg, 0,31 mmoles), con un tiempo de reacción de 12 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 16-46 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

35 Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)pirazolo[1,5-b]piridazin-3-carboxamida (**compuesto (R)-27**) (30 mg, 33 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (B) tR = 3,40 min, pureza: 99,40 %; LCMS (N): tR=1,485 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 300,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,71 (s, 1H), 8,66 (dd, $J_1=8,8$ Hz, $J_2=1,6$ Hz, 1H), 8,53 (dd, $J_1=4,4$ Hz, $J_2=2,0$ Hz, 1H), 7,43-7,40 (m, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,74-3,67 (m, 2H), 3,37-3,31 (m, 2H), 2,45-2,42 (m, 1H), 2,27-2,25 (m, 1H), 2,17-2,14 (m, 2H), 1,97-1,90 (m, 1H), 1,76 (m, 3H), 1,49 (m, 3H).

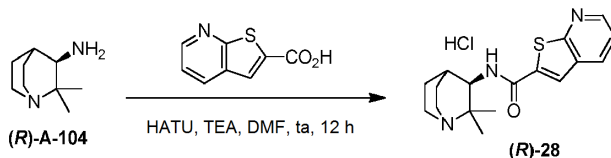
Preparación de clorhidrato de (*S*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)pirazolo[1,5-b]piridazin-3-carboxamida ((*S*)-27)



5 tamaño de partículas: 5 μm ; fase móvil: 16-46 % de acetonitrilo en H_2O (añadir 0,5 % de HCl , v/v)] dando:

10 3,37-3,31 (m, 2H), 2,45-2,40 (m, 1H), 2,27-2,24 (m, 1H), 2,17-2,06 (m, 2H), 1,96-1,90 (m, 1H), 1,76 (m, 3H), 1,48 (m, 3H).

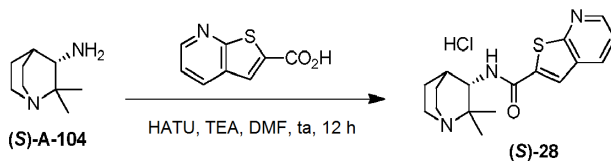
Ejemplo 28*:

Preparación de clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida ((*R*)-**28**)

15 Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-28** a partir de ácido tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico (58 mg, 0,32 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 12 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: Phenomenex Synergi C18 150x30 mm, tamaño de partículas: 4 µm; fase móvil: 4-34 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de TFA, v/v)], se trató con disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó dando:

20 Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida (**compuesto (*R*)-28**) (45 mg, 39 % de rendimiento) como un sólido amarillo: cSFC analítica (A) t_R=3,006 min, pureza: 98,57 %; LCMS (X): t_R=1,517 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 316,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,79 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,60 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,69 (d, d=8,4 Hz, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,78-3,71 (m, 2H), 3,40-3,36 (m, 2H), 2,50-2,45 (m, 1H), 2,32-2,31 (m, 1H), 2,21-2,10 (m, 2H), 2,00-1,94 (m, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,53 (s, 3H).

25 Preparación de clorhidrato de (S)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida ((S)-28)

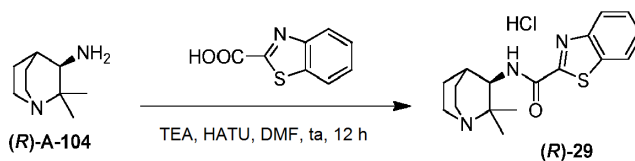


30 150×30 mm, tamaño de partículas: 4 µm; fase móvil: 4-34 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de TFA, v/v)], se trató con disolución 0.2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó dando:

35 J=8,0 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,68 (t, d=8,4 Hz, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,78-3,70 (m, 2H), 3,40-3,36 (m, 2H), 2,50-2,45 (m, 1H), 2,32-2,31 (m, 1H), 2,21-2,10 (m, 2H), 2,00-1,94 (m, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,53 (s, 3H).

Ejemplo 29*:

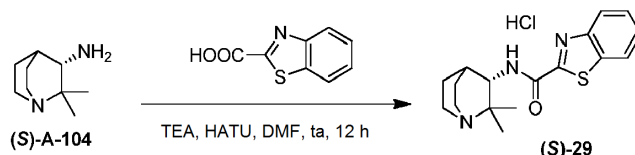
Preparación de clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[d]tiazol-2-carboxamida ((*R*)-**29**)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-29** a partir de ácido benzo[d]tiazol-2-carboxílico (58 mg, 0,33 mmoles) y el **(R)-A-104** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 12 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 16-46 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[d]tiazol-2-carboxamida (**compuesto (R)-29**) (40 mg, 39 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (D) t_R = 2,93 min, pureza: 99,32 %; LCMS (X): t_R=1,793 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 316,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,17-8,10 (m, 2H), 7,65-7,56 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,72-3,69 (m, 2H), 3,39-3,33 (m, 2H), 2,40-2,39(m, 1H), 2,31-2,20 (m, 1H), 2,18-2,08 (m, 2H), 2,00-1,94 (m, 1H), 1,76 (m, 3H), 1,52 (m, 3H).

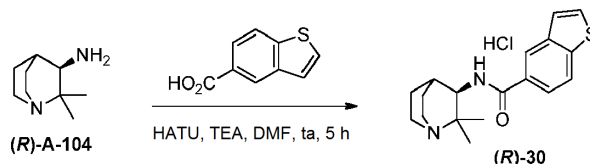
Preparación de clorhidrato de (*S*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[d]tiazol-2-carboxamida ((**S**)-29)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (S)-29** a partir de ácido benzo[d]tiazol-2-carboxílico (50 mg, 0,31 mmoles) y el **compuesto (S)-A-104** (47 mg, 0,20 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 16-46 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*S*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[d]tiazol-2-carboxamida (**compuesto (S)-29**) (44 mg, 48 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (D) t_R = 3,38 min, pureza: 98,29 %; LCMS (X): t_R=1,781 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 316,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,17-8,11 (m, 2H), 7,66-7,56 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,76-3,70 (m, 2H), 3,37-3,34 (m, 2H), 2,40-2,39(m, 1H), 2,31-2,21 (m, 1H), 2,20-2,11 (m, 2H), 2,00-1,94 (m, 1H), 1,75 (m, 3H), 1,52 (m, 3H).

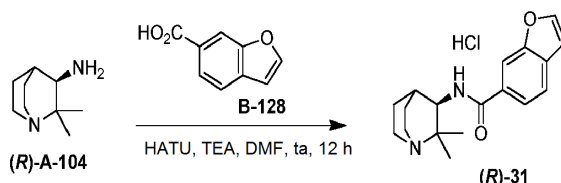
Ejemplo 30*: clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-5-carboxamida ((**R**)-30)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-30** a partir de ácido benzo[b]tiofeno-5-carboxílico (60 mg, 0,34 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Phenomenex Synergi C18 150×30mm, tamaño de partículas: 4 µm; fase móvil: 15-45 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-5-carboxamida (**compuesto (R)-30**) (30 mg, 28 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,998 min, pureza: 96,86 %; LCMS (J): t_R=1,355 min., 315,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,39 (s, 1H), 8,05 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J=5,6 Hz, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,75-3,60 (m, 2H), 3,28-3,25 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,18-2,12 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,51 (s, 3H).

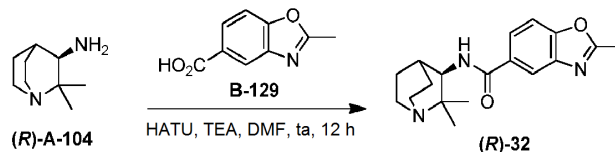
Ejemplo 31*: clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzofuran-6-carboxamida ((**R**)-31)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-31** a partir del **compuesto B-128** (53 mg, 0,32 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 12 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Phenomenex Synergi C18 150×30mm, tamaño de partículas: 10 µm; fase móvil: 12-42 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

- 5 Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzofuran-6-carboxamida (**compuesto (R)-31**) (46 mg, 42 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,52 min, pureza: 97,64 %; LCMS (B): t_R=0,115 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 299,2; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,05 (s, 1H), 7,93 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,78-7,72 (m, 2H), 6,94 (d, J=1,2 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,75-3,66 (m, 2H), 3,37-3,31 (m, 2H), 2,39-2,38 (m, 1H), 2,27-2,26 (m, 1H), 2,18-2,10 (m, 2H), 1,96-1,89 (m, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,49 (s, 3H).

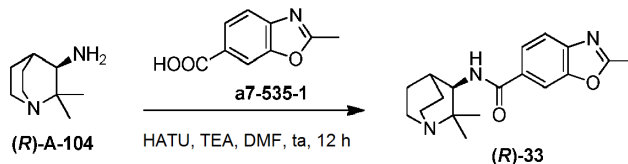
10 **Ejemplo 32***: (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2-metilbenzo[d]oxazol-5-carboxamida ((*R*)-32)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-32** a partir del **compuesto B-129** (69 mg, 0,39 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 12 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-C; columna: Phenomenex Gemini C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 35-65 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de NH₃·H₂O, v/v)] dando:

- 15 (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2-metilbenzo[d]oxazol-5-carboxamida (**compuesto (R)-32**) (30 mg, 30 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,44 min, pureza: 96,08 %; LCMS (J): t_R=0,995 min., 314,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,10 (s, 1H), 7,87-7,85 (m, 1H), 7,67 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,33-3,33 (m, 2H), 2,85-2,85 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,09-2,09 (m, 1H), 1,97-1,86 (m, 3H), 1,67-1,64 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

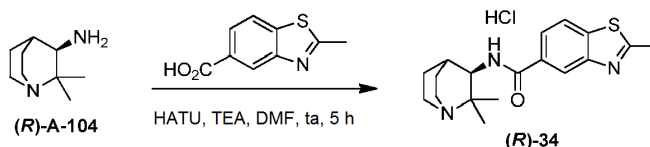
20 **Ejemplo 33***: (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2-metilbenzo[d]oxazol-6-carboxamida ((*R*)-33)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-33** a partir del **compuesto B-130** (60 mg, 0,34 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (52 mg, 0,34 mmoles), con un tiempo de reacción de 12 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-C; columna: Phenomenex Gemini C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 35-65 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de NH₃·H₂O, v/v)] dando:

- 25 (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2-metilbenzo[d]oxazol-6-carboxamida (**compuesto (R)-33**) (40 mg, 38 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,42 min, pureza: 97,31 %; LCMS (J): t_R=0,986 min., 314,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,05 (s, 1H), 7,86-7,84 (m, 1H), 7,70 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,33-3,33 (m, 2H), 2,81-2,75 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,02-2,02 (m, 1H), 1,91-1,91 (m, 1H), 1,82-1,80 (m, 2H), 1,53-1,50 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,29 (s, 3H).

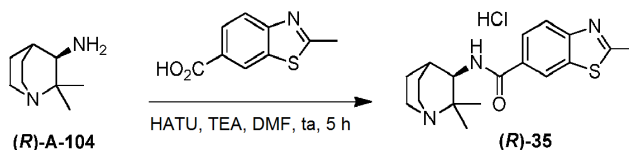
30 **Ejemplo 34***: clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2-metilbenzo[d]tiazol-5-carboxamida ((*R*)-34)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-34** a partir de ácido 2-metilbenzo[d]tiazol-5-carboxílico (63 mg, 0,32 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 16-46 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

- 35 Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2-metilbenzo[d]tiazol-5-carboxamida (**compuesto (R)-34**) (35 mg, 33 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,85 min, pureza: 94,01 %; LCMS (K): t_R=1,217 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 330,0; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,39 (s, 1H), 8,08 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,88 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,78-3,68 (m, 2H), 3,38-3,31 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,39-2,38 (m, 1H), 2,28-2,27 (m, 1H), 2,18-2,07 (m, 2H), 1,99-1,90 (m, 1H), 1,78(s, 3H), 1,51 (s, 3H).

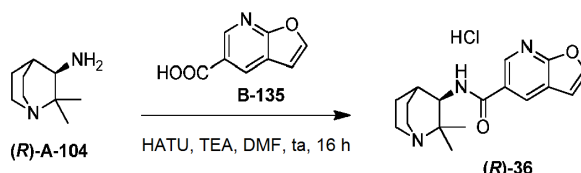
Ejemplo 35*: clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2-metilbenzo[d]tiazol-6-carboxamida ((*R*)-35)



Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-35** a partir de ácido 2-metilbenzo[d]tiazol-6-carboxílico (62 mg, 0,32 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: Phenomenex Synergi C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 4 µm; fase móvil: 8-38 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de TFA, v/v)], se trató con HCl y entonces se liofilizó dando:

Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2-metilbenzo[d]tiazol-6-carboxamida (**compuesto (*R*)-35**) (70 mg, 59 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,81 min, pureza: 97,50 %; LCMS (K): t_R=1,192 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 330,0; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,49 (s, 1H), 7,98 (m, 2H), 4,28 (s, 1H), 3,74-3,69 (m, 2H), 3,35-3,31 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,42-2,38 (m, 1H), 2,26-2,27 (m, 1H), 2,09-2,19 (m, 1H), 1,89-1,96 (m, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,50 (s, 3H).

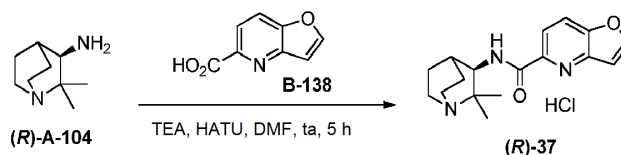
Ejemplo 36*: (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)furo[2,3-*b*]piridin-5-carboxamida ((*R*)-36)



Seguindo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-36** a partir del **compuesto B-135** (53 mg, 0,32 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 16 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-H; columna: welch Xtimate C18 150x30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 20-50 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de NH₃·H₂O, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)furo[2,3-*b*]piridin-5-carboxamida (**compuesto (*R*)-36**) (20 mg, 19 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=2,95 min, pureza: 100 %; LCMS (J): tR=1,17 min., 300,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): 8,73 (d, J=2 Hz, 1H), 8,52 (d, J=2 Hz, 1H), 8,02 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,05 (d, J=2,4 Hz, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,40-3,34 (m, 2H), 2,88-2,78 (m, 2H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,96-1,91 (m, 1H), 1,88-1,83 (m, 2H), 1,58-1,50 (m, 4H), 1,32 (s, 3H).

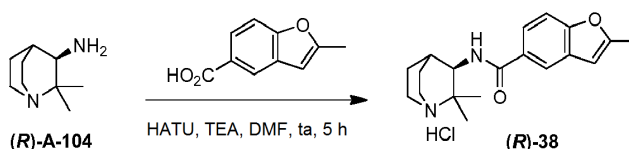
Ejemplo 37*: clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)furo[3,2-*b*]piridin-5-carboxamida ((*R*)-37)



Siguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-37** a partir del **compuesto B-138** (53 mg, 0,33 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 16-46 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)furo[3,2-*b*]piridin-5-carboxamida (**compuesto (*R*)-37**) (45 mg, 46 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=2,30 min, pureza: 97,55 %; LCMS (M): tR=0,918 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 300,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,34 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,25 (s, 2H), 7,20 (d, J=2,4 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,74-3,73 (m, 2H), 3,38-3,31 (m, 2H), 2,38-2,31 (m, 1H), 2,30-2,29 (m, 1H), 2,19-2,12 (m, 2H), 2,02-1,99 (m, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,51 (s, 3H).

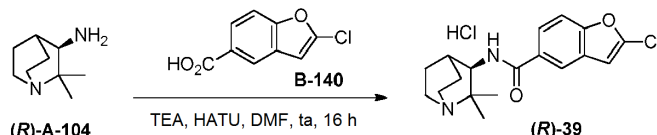
Ejemplo 38*: clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2-metilbenzofuran-5-carboxamida ((*R*)-**38**)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-38** a partir de ácido 2-metilbenzofuran-5-carboxílico (60 mg, 0,34 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: YMC-pack ODS-AQ 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 25-55 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

- 5 Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2-metilbenzofuran-5-carboxamida (**compuesto (R)-38**) (20 mg, 17 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,46 min, pureza: 98,28 %; LCMS (B): t_R=0,601 min., 313,2 m/z (M+1); ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 10,70 (s, 1H), 8,35 (d, J=8,0, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,74 (c, 1H), 7,57 (d, J=8,8, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,12 (d, J=7,2, 1H), 3,50-3,43 (m, 2H), 3,19-3,08 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,39-2,38 (m, 1H), 2,08-2,01 (m, 2H), 1,93-1,87 (m, 1H), 1,70-1,64 (m, 4H), 1,40 (s, 3H).

10 **Ejemplo 39***: clorhidrato de (*R*)-2-cloro-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzofuran-5-carboxamida ((*R*)-39)

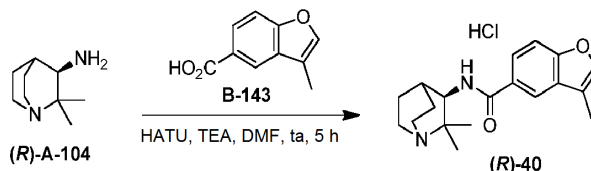


Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-39** a partir del **compuesto B-140** (0,11 g, 0,57 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (80 mg, 0,52 mmoles), con un tiempo de reacción de 16 horas.

- 15 El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 10 µm; fase móvil: 15-45 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

- 20 Clorhidrato de (*R*)-2-cloro-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzofuran-5-carboxamida (**compuesto (R)-39**) (18 mg, 10 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,51 min, pureza: 98,66 %; LCMS (S): t_R=1,24 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 333,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,11 (s, 1H), 7,85 (dd, J₁=8,4 Hz, J₁=1,2 Hz 1H), 7,60 (d, J₁=8,8 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,77-3,70 (m, 2H), 3,39-3,36 (m, 1H), 3,35-3,29 (m, 1H), 2,43-2,38 (m, 1H), 2,28-2,27 (m, 1H), 2,20-2,12 (m, 2H), 1,97-1,91 (m, 1H), 1,79 (s, 3H), 1,51 (s, 3H).

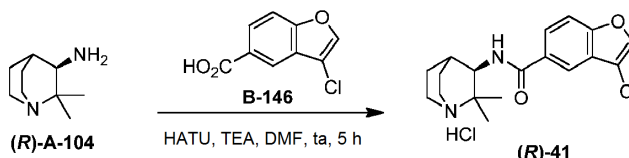
Ejemplo 40*: clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-3-metilbenzofuran-5-carboxamida ((*R*)-40)



- 25 Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-40** a partir del **compuesto B-143** (69 mg, 0,39 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Phenomenex Synergi C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 10 µm; fase móvil: 10-40 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

- 30 Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-3-metilbenzofuran-5-carboxamida (**compuesto (R)-40**) (61 mg, 54 % de rendimiento) como un sólido amarillo: cSFC analítica (A) t_R=2,51 min, pureza: 99,57 %; LCMS (B): t_R=0,609 min., 313,2 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,14 (d, J=4 Hz, 1H), δ 7,83 (d, J₁=8 Hz, J₂=4 Hz, 1H), 7,65 (d, J=4 Hz, 1H), 7,54 (d, J=8 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,73-3,70 (m, 2H), 3,35-3,34 (m, 2H), 2,41-2,40 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,31-2,28 (m, 1H), 2,18-2,11 (m, 2H), 1,97-1,90 (m, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,50 (s, 3H).

Ejemplo 41*: clorhidrato de (*R*)-3-cloro-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzofuran-5-carboxamida ((*R*)-41)

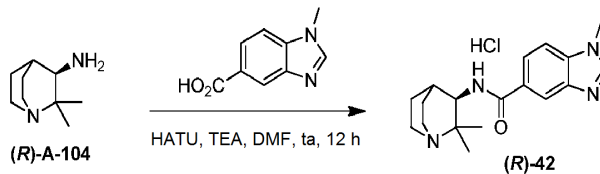


- 35 Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-41** a partir del **compuesto B-146** (66 mg, 0,34 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Phenomenex Synergi C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 4 µm; fase móvil: 15-45 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

- 40 Clorhidrato de (*R*)-3-cloro-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzofuran-5-carboxamida (**compuesto (R)-41**) (20 mg, 17 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,48 min, pureza: 97,53 %; LCMS (B): t_R=0,622 min., 333,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,18 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,95

(d, J=8,8, 1H), 7,67 (d, J=8,8, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,75-3,68 (m, 2H), 3,40-3,35 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,29-2,10 (m, 2H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,80 (s, 3H), 1,53 (s, 3H).

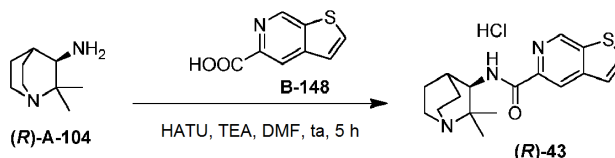
Ejemplo 42*: clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida ((*R*)-42)



5 Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (*R*)-42** a partir de ácido 1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico (64 mg, 0,34 mmoles) y el **compuesto (*R*)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 12 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×21,2 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 15-45 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

10 Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (**compuesto (*R*)-42**) (20 mg, 17 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=3,43 min, pureza: 100,00 %; LCMS (J): t_R=0,976 min., 313,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 9,57 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,23 (d, J=8,8, 1H), 8,08 (d, J=8,8, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,76-3,72 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,32-2,31 (m, 1H), 2,20-2,11 (m, 2H), 2,01-1,93 (m, 1H), 1,80 (s, 3H), 1,55 (s, 3H).

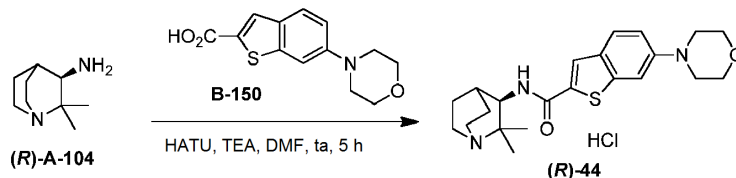
15 **Ejemplo 43*:** (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)tieno[2,3-*c*]piridin-5-carboxamida ((*R*)-43)



20 Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (*R*)-43** a partir del **compuesto B-148** (70 mg, 0,39 mmoles) y el **compuesto (*R*)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-A; columna: Phenomenex Synergi C18 150×25 mm, tamaño de partículas: 10 µm; fase móvil: 30-60 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de NH₃·H₂O, v/v)]. Los sólidos resultantes se disolvieron en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizaron nuevamente dando:

25 Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)tieno[2,3-*c*]piridin-5-carboxamida (**compuesto (*R*)-43**) (35 mg, 31 % de rendimiento) como un sólido amarillo: cSFC analítica (A) t_R=2,93 min, pureza: 99,60 %; LCMS (B): t_R=0,583 min., 316,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 9,60 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,84 (d, J=5,2Hz, 1H), 7,95 (d, J=5,6Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,80-3,75 (m, 2H), 3,42-3,36 (m, 2H), 2,51-2,50 (m, 1H), 2,36-2,35 (m, 1H), 2,29-2,16 (m, 2H), 2,03-1,97 (m, 1H), 1,81 (s, 3H), 1,57 (s, 3H).

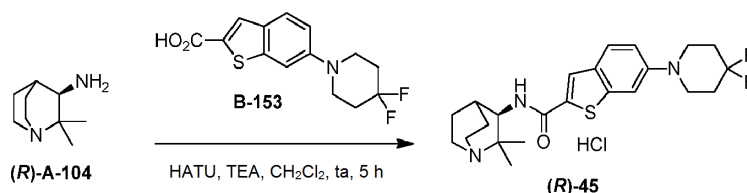
Ejemplo 44*: clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-morfolinobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-44)



30 Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (*R*)-44** a partir del **compuesto B-150** (85 mg, 0,33 mmoles) y el **compuesto (*R*)-A-104** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: YMC-pack ODS-AQ C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 20-50 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de TFA, v/v)]. Las fracciones combinadas se trataron con ácido clorhídrico 0,2 M y se liofilizaron dando:

35 Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-morfolinobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (*R*)-44**) (47 mg, 33 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=3,74 min, pureza: 98,92 %; LCMS (K): t_R=1,328 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 400,1; ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 10,42 (s, 1H), 8,42 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,78 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,21 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,08 (d, J=7,6 Hz, 1H), 3,78 (m, 4H), 3,49 (m, 2H), 3,23 (t, J=4,4 Hz, 4H), 3,16-3,14 (m, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,92-1,86 (m, 1H), 1,72-1,66 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,39 (s, 3H).

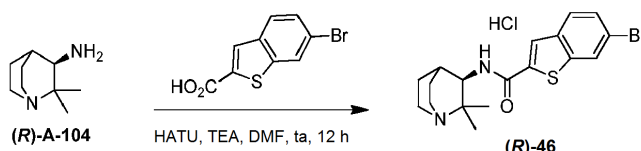
Ejemplo 45*: clorhidrato de (*R*)-6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-45)



5 Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (*R*)-45** a partir del **compuesto B-153** (70 mg, 0,24 mmoles) y el **compuesto (*R*)-A-104** (44 mg, 0,28 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Innoval C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 9-39 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de TFA, v/v)]. La disolución se trató con disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó dando:

10 Clorhidrato de (*R*)-6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (*R*)-45**) (38 mg, 34 % de rendimiento) como un sólido amarillo: cSFC analítica (A) t_R=3,41 min, pureza: 100 %; LCMS (N): t_R=2,761 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 434,1; ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10,45 (s, 1H), 8,43 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,77 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,24 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,08 (d, J=7,2 Hz, 1H), 3,58-3,44 (m, 6H), 3,18-3,10 (m, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,11-1,86 (m, 7H), 1,76-1,60 (m, 4H), 1,38 (s, 3H).

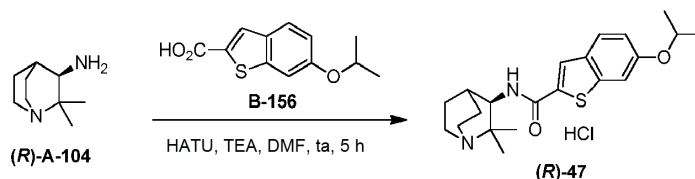
15 **Ejemplo 46*:** clorhidrato de (*R*)-6-bromo-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-46)



20 Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (*R*)-46** a partir de ácido 6-bromobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico (83 mg, 0,32 mmoles) y el **compuesto (*R*)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 12 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Phenomenex Synergi C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 10 µm; fase móvil: 14-44 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

25 Clorhidrato de (*R*)-6-bromo-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (*R*)-46**) (55 mg, 43 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=3,19 min, pureza: 100 %; LCMS (B): t_R=0,714 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 393,0; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,16 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,83 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,58 (dd, J₁=8,8 Hz, J₂=1,6 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,73-3,66 (m, 2H), 3,36-3,31 (m, 2H), 2,41-2,40 (m, 1H), 2,27-2,26 (m, 1H), 2,17-2,10 (m, 2H), 1,96-1,94 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,48 (s, 3H).

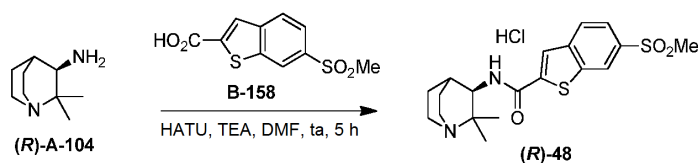
Ejemplo 47*: clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-isopropoxibenzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-47)



30 Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (*R*)-47** a partir del **compuesto B-156** (77 mg, 0,33 mmoles) y el **compuesto (*R*)-A-104** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: YMC-pack ODS-AQ C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 30-60 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de TFA, v/v)]. Las fracciones combinadas se trataron con disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó dando:

35 Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-isopropoxibenzo[*b*]thophene-2-carboxamida (**compuesto (*R*)-47**) (63 mg, 48 % de rendimiento) como un sólido amarillo: cSFC analítica (A) t_R=2,92 min, pureza: 98,15 %; LCMS (N): t_R=2,367 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 373,0; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,02 (s, 1H), 7,76 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,02 (d, J=8,8 Hz, 2,0 Hz, 1H), 4,74-4,65 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,74-3,64 (m, 2H), 3,36-3,30 (m, 2H), 2,40-2,38 (m, 1H), 2,26-2,25 (m, 1H), 2,16-2,08 (m, 2H), 1,95-1,89 (m, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,35 (d, J=6,0 Hz, 6H).

40 **Ejemplo 48*:** clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-(metilsulfonil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-48)

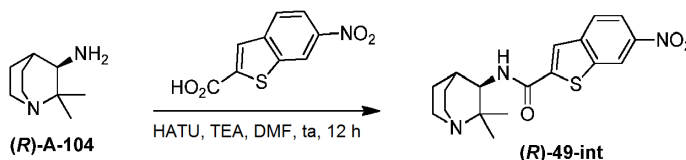


Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-48** a partir del **compuesto B-158** (83 mg, 0,32 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: YMC-pack ODS-AQ 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 11-44 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de TFA, v/v)]. Las fracciones combinadas se trataron con HCl 0,2 N y se liofilizaron dando:

Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-(metilsulfonil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-48**) (35 mg, 25 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=3,27 min, pureza: 100 %; LCMS (M): t_R=1,003 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 393,0; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,62 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,16 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,97 (dd, J₁=8,4 Hz, J₂=1,2 Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,74-3,68 (m, 2H), 3,38-3,31 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,43 (m, 1H), 2,30-2,29 (m, 1H), 2,18-2,08 (m, 2H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,76 (s, 3H), 1,51 (s, 3H).

Ejemplo 49*:

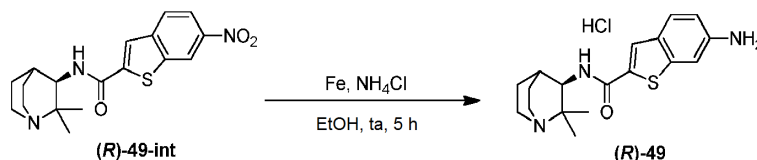
Preparación de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-nitrobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-49-int)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-49-int** a partir de ácido 6-nitrobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (72 mg, 0,32 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 12 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Phenomenex Synergi C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 10 µm; fase móvil: 10-40 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

(*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-nitrobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-49-int**) (45 mg, 39 % de rendimiento) como un sólido blanco.

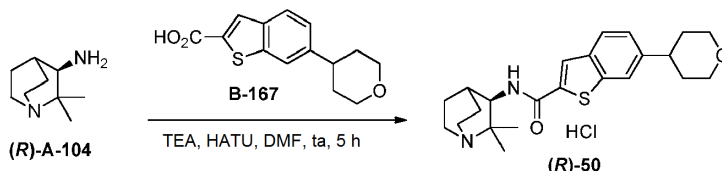
Preparación de clorhidrato de (*R*)-6-amino-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-49)



A una mezcla de **compuesto (R)-49-int** (40 mg, 0,11 mmoles) en EtOH (6 mL) se añadió hierro (31 mg, 0,56 mmoles) y NH₄Cl acuoso saturado (3 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 5 horas. Al finalizar, la mezcla se filtró. El filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Phenomenex Synergi C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 4 µm; fase móvil: 10-40 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-6-amino-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-49**) (25 mg, 68 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (C) t_R=2,24 min, pureza: 100 %; LCMS (M): t_R=0,812 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 330,0; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,22 (s, 1H), 8,04 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,37 (dd, J₁=8,4 Hz, J₂=1,6 Hz, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,73-3,71 (m, 2H), 3,38-3,31 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,28-2,27 (m, 1H), 2,17-2,16 (m, 2H), 1,97-1,1 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,50 (s, 3H).

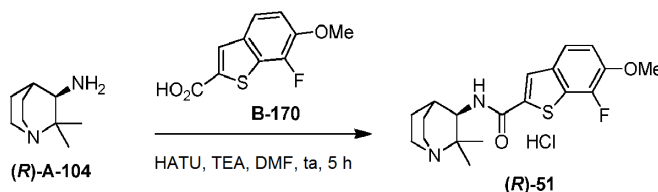
Ejemplo 50*: clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-50)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-50** a partir del **compuesto B-167** (54 mg, 0,33 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 16-46 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

5 Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-50**) (50 mg, 51 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=3,50 min, pureza: 98,16 %; LCMS (Y): t_R=0,750 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 399,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,13 (s, 1H), 7,86 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,36-7,34 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,07-4,04 (m, 2H), 3,72-3,67 (m, 2H), 3,61-3,55 (m, 2H), 3,36-3,31 (m, 2H), 2,94-2,93 (m, 1H), 2,42-2,31 (m, 1H), 2,26-2,25 (m, 1H), 2,15-2,12 (m, 2H), 1,96-1,81 (m, 5H), 1,74 (s, 3H), 1,50 (s, 3H).

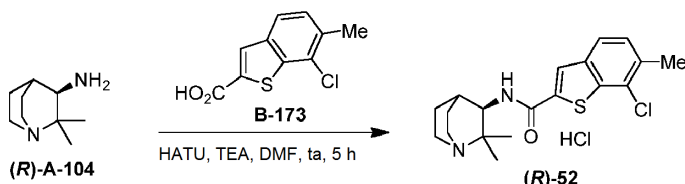
Ejemplo 51*: clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-fluoro-6-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-51)



15 Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-51** a partir del **compuesto B-170** (73 mg, 0,32 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: YMC-pack ODS-AQ 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 20-50 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de TFA, v/v)]. Las fracciones combinadas se trataron con HCl 0,2 N y se liofilizaron dando:

20 Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-fluoro-6-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-51**) (25 mg, 19 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,947 min, pureza: 92,25 %; LCMS (Y): t_R=0,849 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 363,0; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,10 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,33 (t, J=8,0 Hz, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,71-3,66 (m, 2H), 3,33 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 2,40-2,39 (m, 1H), 2,27-2,26 (m, 1H), 2,26-1,97 (m, 2H), 1,94-1,90 (m, 1H), 1,74 (m, 3H), 1,48 (s, 3H).

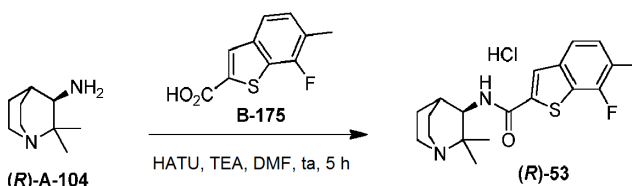
25 **Ejemplo 52***: clorhidrato de (*R*)-7-cloro-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-52)



30 Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-52** a partir del **compuesto B-173** (73 mg, 0,32 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: YMC-pack ODS-AQ 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 25-55 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de TFA, v/v)]. Las fracciones combinadas se trataron con HCl 0,2 N y se liofilizaron dando:

35 Clorhidrato de (*R*)-7-cloro-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-52**) (25 mg, 19 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=3,026 min, pureza: 97,65 %; LCMS (Y): t_R=0,885 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 363,0; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,15 (s, 1H), 7,77 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,73-3,69 (m, 2H), 3,36-3,34 (m, 1H), 3,31-3,28 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,28 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,17-2,11 (m, 2H), 2,10-1,94 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,48 (s, 3H).

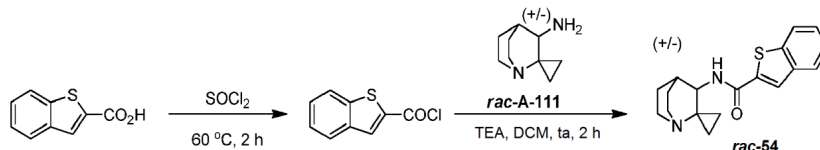
Ejemplo 53*: clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-fluoro-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-53)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-53** a partir del **compuesto B-175** (68 mg, 0,32 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Phenomenex Synergi C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 4 µm; fase móvil: 19-49 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

- 5 Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-fluoro-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-53**) (40 mg, 32 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,728 min, pureza: 96,99 %; LCMS (Y): t_R=0,800 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 347,0; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,14 (d, J=3,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,33 (t, J=7,6 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,73-3,66 (m, 2H), 3,37-3,31 (m, 2H), 2,42-2,41 (m, 4H), 2,28-2,27 (m, 1H), 2,18-2,10 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,49 (s, 3H).

10 **Ejemplo 54:** (+/-)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**rac-54**)



Seguendo el procedimiento general A, se preparó **rac-54** a partir de ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico y **rac-A-111** (1,32 g, 8,6 mmoles). El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-A; columna: Phenomenex Gemini C18 150×25 mm, tamaño de partículas: 10 µm; fase móvil: 30-60 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de NH₃ · H₂O, v/v)] dando **rac-54** (1,6 g, 70 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 313,1.

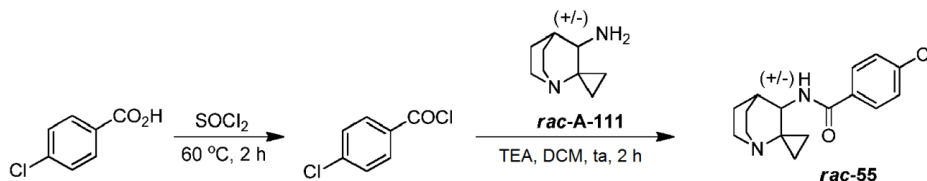
Separación quiral:

Se separó **rac-54** (0,70 g, 0,22 mmoles) en 5 mL de metanol por SFC (Instrumento: SFC 80; columna: OD-10 µm; fase móvil: 60 % de metanol (0,01 % de NH₃ · H₂O) en CO₂) según el procedimiento general A dando:

- 20 Clorhidrato de *N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida-enantiómero 1 (**compuesto 54a**) (0,33 g, 47 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=3,15 min, pureza: 99,77 %; LCMS (W): t_R=0,990 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 313,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,18 (s, 1H), 7,94-7,91 (m, 2H), 7,48-7,43 (m, 2H), 4,57 (d, J=2,4 Hz, 1H), 3,74-3,58 (m, 1H), 3,57-3,42 (m, 3H), 2,44-2,43 (m, 1H), 2,35-1,95 (m, 4H), 1,40-1,18 (m, 4H); y

- 25 clorhidrato de *N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida-enantiómero 2 (**compuesto 54b**) (0,33 g, 47 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,44 min, pureza: 99,79 %; LCMS (W): t_R=0,986 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 313,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,17 (s, 1H), 7,94-7,91 (m, 2H), 7,48-7,43 (m, 2H), 4,57 (d, J=2,4 Hz, 1H), 3,74-3,57 (m, 1H), 3,56-3,42 (m, 3H), 2,45-2,43 (m, 1H), 2,35-1,98 (m, 4H), 1,40-1,18 (m, 4H).

Ejemplo 55: (+/-)-4-cloro-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzamida (**rac-55**)



Seguendo el procedimiento general A, se preparó **rac-55** a partir de ácido 4-clorobenzoico y **rac-A-111** (0,45 g, 2,5 mmoles). El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-A; columna: Phenomenex Gemini C18 150×25 mm, tamaño de partículas: 10 µm; fase móvil: 30-60 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de NH₃ · H₂O, v/v)] dando **rac-55** (0,36 g, 49 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 291,2.

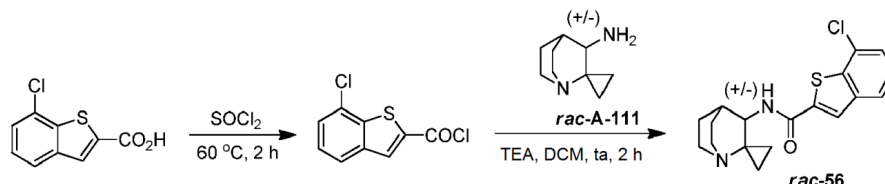
35 Separación quiral:

Se separó **rac-55** (0,12 g, 0,41 mmoles) en 3 mL de metanol por SFC (Instrumento: SFC 80; columna: OD-250×30mm, D.I., 10 µm; fase móvil: 40 % etanol (0,01 % de NH₃ · H₂O) en CO₂) según el procedimiento general A dando:

- 40 Clorhidrato de 4-cloro-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzamida-enantiómero 1 (**compuesto 55a**) (60 mg, 50 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R: 2,39 min, pureza: 98,47 %; LCMS (M): t_R=0,888 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 291,0; ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 10,16 (s, 1H), 8,55 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,57 (d, J=8,8 Hz, 2H), 4,36 (d, J=5,6 Hz, 1H), 3,52-3,28 (m, 3H), 2,25-1,74 (m, 5H), 1,31-1,26 (m, 3H), 1,03-0,97 (m, 2H); y

clorhidrato de 4-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzamida-enantiómero 2 (**compuesto 55b**) (60 mg, 50 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR: 1,85 min, pureza: 99,15 %; LCMS (M): tR=0,898 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 291,0; ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10,54 (s, 1H), 8,56 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,55 (d, J=8,8 Hz, 2H), 4,35 (dd, J₁=8,0Hz, J₂=2,8Hz, 1H), 3,54-3,23 (m, 3H), 2,25-1,70 (m, 5H), 1,34-1,30 (m, 3H), 1,03-0,94 (m, 2H).

Ejemplo 56: (+/-)-7-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**rac-56**)



Si siguiendo el procedimiento general A, se preparó **rac-56** a partir de ácido 7-clorobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico y **rac-A-111** (0,14 g, 0,93 mmoles). El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-A; columna: Phenomenex Gemini C18 150×25 mm, tamaño de partículas: 10 μm; fase móvil: 45-75 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de NH₃ · H₂O, v/v)] dando **rac-56** (0,15 g, 46 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 347,1.

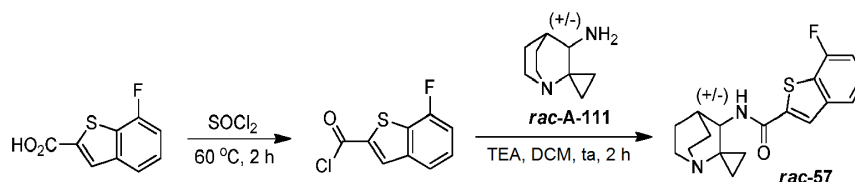
Separación quiral:

Se separó **rac-56** (0,15 g, 0,43 mmoles) en 5 mL de metanol por SFC (Instrumento: SFC 80; columna: Chiralpak OD-H 250×30 mm D.I., 10 μm; fase móvil: 55 % etanol (0,01 % de NH₃ · H₂O) en CO₂) según el procedimiento general A. Los compuestos no se trataron con HCl sino que se aislaron como bases libres:

7-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida-enantiómero 1 (**compuesto 56a**) (62 mg, 41 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=2,59 min, pureza: 100 %; LCMS (G): tR=2,699 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 347,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,17 (s, 1H), 7,87 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,50-7,42 (m, 2H), 4,21 (d, J=1,6 Hz, 1H), 3,28-3,25 (m, 1H), 3,08-3,07 (m, 1H), 2,93-2,85 (m, 2H), 2,11 (m, 1H), 2,01-1,93 (m, 1H), 1,87-1,84 (m, 2H), 1,61-1,53 (m, 1H), 0,91-0,87 (m, 2H), 0,78-0,75 (m, 1H), 0,70-0,64 (m, 1H); y

7-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida-enantiómero 2 (**compuesto 56b**) (62 mg, 41 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (B) tR=3,71 min, pureza: 99,79 %; LCMS (G): tR=2,697 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 347,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,19 (s, 1H), 7,88 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 4,23 (d, J=2,0 Hz, 1H), 3,29-3,28 (m, 1H), 3,11-3,07 (m, 1H), 2,97-2,87 (m, 2H), 2,14-2,13 (m, 1H), 2,03-1,96 (m, 1H), 1,90-1,86 (m, 2H), 1,63-1,55 (m, 1H), 0,95-0,89 (m, 2H), 0,80-0,77 (m, 1H), 0,72-0,70 (m, 1H)..

Ejemplo 57: (+/-)-7-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**rac-57**)



Si siguiendo el procedimiento general A, se preparó **rac-57** a partir de ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico y **rac-A-111** (0,22 g, 1,4 mmoles). El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-C; columna: Phenomenex Gemini C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 μm; fase móvil: 35-65 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de NH₃ · H₂O, v/v)] dando **rac-57** (0,16 g, 34 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 331,0.

Separación quiral:

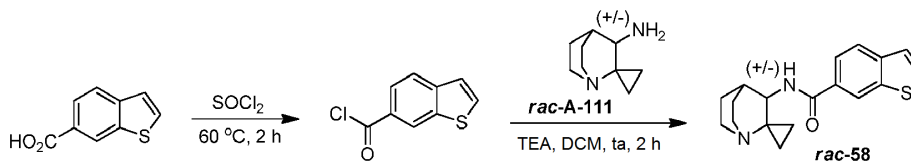
Se separó **rac-57** (0,16 g, 0,48 mmoles) en 3 mL de metanol por SFC (Instrumento: SFC 80; columna: AD-10 μm; fase móvil: 30 % de metanol (0,01 % de NH₃ · H₂O) en CO₂) según el procedimiento general A dando:

Clorhidrato de 7-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida-enantiómero 1 (**compuesto 57a**) (0,02 g, 13 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR: 2,22 min, pureza: 99,96 %; LCMS (N): tR: 1,994 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 331,0; ¹H-RMN (MeOD, 400 MHz): δ 8,27 (d, J=3,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J=8 Hz, 1H), 7,46-7,40 (m, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 4,56 (d, J=3,6 Hz, 1H), 3,79-3,72 (m, 1H), 3,56-3,54 (m, 1H), 3,49-3,40 (m, 2H), 2,43-2,42 (m, 1H), 2,38-2,33 (m,

1H), 2,20-2,13 (m, 2H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,45-1,39 (m, 1H), 1,35-1,34 (m, 1H), 1,26-1,24 (m, 1H), 1,18-1,15 (m, 1H); y

clorhidrato de 7-fluoro-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida-enantiómero 2 (**compuesto 57b**) (0,02 g, 13 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR: 3,11 min, pureza: 98,46 %; LCMS (N): tR: 2,101 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 331,0; ¹H-RMN (MeOD, 400 MHz): δ 8,23 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,76 (d, J=8 Hz, 1H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 4,57 (d, J=2,4 Hz, 1H), 3,76-3,71 (m, 1H), 3,58-3,57 (m, 1H), 3,49-3,42 (m, 2H), 2,46-2,44 (m, 1H), 2,38-2,33 (m, 1H), 2,23-2,17 (m, 2H), 2,00-1,95 (m, 1H), 1,39-1,36 (m, 1H), 1,29-1,27 (m, 1H), 1,26-1,24 (m, 1H), 1,21-1,19 (m, 1H).

Ejemplo 58: (+/-)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-6-carboxamida (**rac-58**)



Si siguiendo el procedimiento general A, se preparó **rac-58** a partir de ácido benzo[b]tiofeno-6-carboxílico y **rac-A-111** (0,15 g, 0,99 mmoles). El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-A; columna: Phenomenex Gemini C18 150×25 mm, tamaño de partículas: 10 µm; fase móvil: 25-55 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de NH₃ · H₂O, v/v)] dando **rac-58** (70 mg, 23 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 313,2.

Separación quiral:

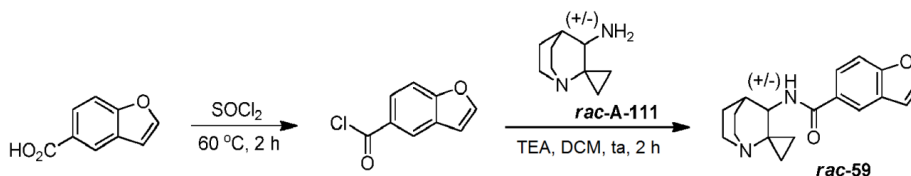
Se separó **rac-58** (70 mg, 0,22 mmoles) en 3 mL de metanol por SFC (Instrumento: SFC 80; columna: Chiralpak OD-H 250×30 mm D.I., 10 µm; fase móvil: 50 % etanol (0,01 % de NH₃ · H₂O) en CO₂) según el procedimiento general A. Los compuestos no se trataron con HCl sino que se aislaron como las bases libres:

N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-6-carboxamida-enantiómero 1 (**compuesto 58a**) (20 mg, 29 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=2,55 min, pureza: 100 %; LCMS (G): tR=2,230 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 313,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,40 (s, 1H), 7,92 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,81-7,76 (m, 2H), 7,45 (d, J=5,6 Hz, 1H), 4,23 (d, J=2,0 Hz, 1H), 3,27-3,21 (m, 1H), 3,08-3,06 (m, 1H), 2,90-2,84 (m, 2H), 2,12-2,11 (m, 1H), 2,00-1,94 (m, 1H), 1,90-1,84 (m, 2H), 1,58-1,51 (m, 1H), 0,91-0,85 (m, 2H), 0,75-0,66 (m, 2H); y

N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-6-carboxamida-enantiómero 2 (**compuesto 58b**) (19 mg, 27 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=3,32 min, pureza: 98,60 %; LCMS (G): tR=2,225 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 313,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,40 (s, 1H), 7,92 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,81-7,76 (m, 2H), 7,45 (d, J=5,6 Hz, 1H), 4,23 (d, J=1,6 Hz, 1H), 3,28-3,23 (m, 1H), 3,11-3,06 (m, 1H), 2,90-2,84 (m, 2H), 2,12-2,11 (m, 1H), 1,99-1,94 (m, 1H), 1,89-1,80 (m, 2H), 1,58-1,54 (m, 1H), 0,91-0,85 (m, 2H), 0,77-0,66 (m, 2H).

Ejemplo 59:

Preparación de (+/-)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-5-carboxamida (**rac-59**)



Si siguiendo el procedimiento general A, se preparó **rac-59** a partir de ácido benzofuran-5-carboxílico y **rac-A-111** (0,19 g, 1,2 mmoles). El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-A; columna: Phenomenex Gemini C18 150×25 mm, tamaño de partículas: 10 µm; fase móvil: 22-52 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de NH₃ · H₂O, v/v)] dando **rac-59** (0,10 g, 27 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 297,2.

Separación quiral:

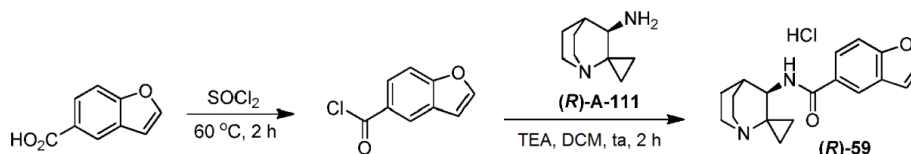
Se separó **rac-59** (0,10 g, 0,34 mmoles) en 4 mL de metanol por SFC (Instrumento: SFC 80; columna: Chiralpak AD-H 250×30 mm D.I., 10 µm; fase móvil: 30 % etanol (0,01 % de NH₃ · H₂O) en CO₂) según el procedimiento general A. Los compuestos no se trataron con HCl sino que se aislaron como las bases libres:

N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-5-carboxamida-enantiómero 1 (**compuesto 59a**) (38 mg, 38 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (G) tR=2,28 min,

pureza: 99,03 %; LCMS (G): tR=2,010 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 297,2; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,11 (s, 1H), 7,85 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,26-3,21 (m, 1H), 3,07-3,04 (m, 1H), 2,91-2,84 (m, 2H), 2,11-2,10 (m, 1H), 1,99-1,94 (m, 1H), 1,86-1,80 (m, 2H), 1,58-1,50 (m, 1H), 0,90-0,85 (m, 2H), 0,74-0,65 (m, 2H); y

N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-5-carboxamida-enantiómero 2 (**compuesto 59b**) (37 mg, 37 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (G) tR=2,55 min, pureza: 97,24 %; LCMS (G): tR=2,008 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 297,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,11 (s, 1H), 7,85 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,26-3,21 (m, 1H), 3,07-3,04 (m, 1H), 2,91-2,84 (m, 2H), 2,11-2,10 (m, 1H), 1,96-1,94 (m, 1H), 1,86-1,80 (m, 2H), 1,58-1,50 (m, 1H), 0,90-0,85 (m, 2H), 0,74-0,65 (m, 2H).

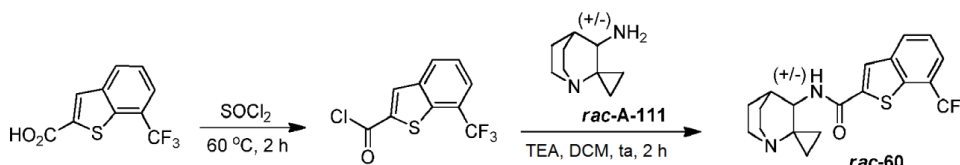
Preparación de clorhidrato de (*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-5-carboxamida (**(R)-59**)



Se agitó una mezcla de ácido benzofuran-5-carboxílico (0,25 g, 1,5 mmoles) en cloruro de tionilo (3 mL) a 60 °C durante 2 horas. Al finalizar, la disolución se concentró a vacío dando el cloruro de ácido, que se usó directamente sin más purificación. Este material (1,1 eq) se añadió a una mezcla de **compuesto (R)-A-111** (0,20 g, 1,3 mmoles) y trietilamina (0,27 g, 2,6 mmoles) en diclorometano (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 horas. Al finalizar, la reacción se filtró, y el filtrado resultante se concentró y se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Phenomenex Synergi C18 150x30 mm, tamaño de partículas: 4 µm; fase móvil: 4-34 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-5-carboxamida (**compuesto (R)-59**) (0,22 g, 57 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=2,05 min, pureza: 97,22 %; LCMS (Z): tR=1,424 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 297,0; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,17 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,81 (dd, J₁=8,4 Hz, J₂=1,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J=1,2 Hz, 1H), 4,58 (d, J=2,4 Hz, 1H), 3,70-3,68 (m, 1H), 3,57-3,56 (m, 1H), 3,46-3,42 (m, 2H), 2,46-2,44 (m, 1H), 2,32-2,31 (m, 1H), 2,22-2,18 (m, 2H), 1,99-1,98 (m, 1H), 1,42-1,39 (m, 1H), 1,30-1,20 (m, 3H).

Ejemplo 60: (+/-)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**rac-60**)



Siguiendo el procedimiento general A, se preparó **rac-60** a partir de ácido 7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico y **rac-A-111** (0,10 g, 0,65 mmoles). El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-C; columna: Phenomenex Gemini C18 150x30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 35-65 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de NH₃ · H₂O, v/v)] dando **rac-60** (0,18 g, 72 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 381,4.

Separación quiral:

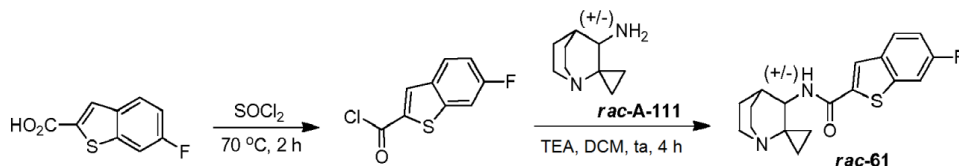
Se separó **rac-60** (0,18 g, 0,47 mmoles) en 3 mL de etanol por SFC (Instrumento: SFC 80; columna: Chiralpak OD-H 250 x 25 mm D.I., 10 µm; fase móvil: 60 % etanol (0,1 % de NH₃ · H₂O) en CO₂) según el procedimiento general A. Los compuestos no se trataron con HCl sino que se aislaron como las bases libres:

N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida-enantiómero 1 (**compuesto 60a**) (86 mg, 48 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=2,00 min, pureza: 99,80 %; LCMS (J): tR=1,470 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 381,4; ¹H-RMN (CD₃OD-d₄, 400 MHz): δ 8,25 (s, 1H), 8,19 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,63 (t, J=7,2 Hz, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,10-3,08 (m, 1H), 2,95-2,85 (m, 2H), 2,13 (s, 1H), 2,00-1,87 (m, 3H), 1,58 (m, 1H), 0,91 (m, 2H), 0,82-0,69 (m, 2H); y

N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida-enantiómero 2 (**compuesto 60b**) (78 mg, 43 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=3,18 min, pureza: 99,89 %; LCMS (J): tR=1,470 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 381,4; ¹H-RMN (CD₃OD-d₄, 400

MHz): δ 8,24 (s, 1H), 8,18 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,63 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,28-3,26 (m, 1H), 3,11-3,06 (m, 1H), 2,95-2,84 (m, 2H), 2,13 (s, 1H), 2,06-1,86 (m, 3H), 1,62-1,58 (m, 1H), 0,9-0,76 (m, 2H), 0,70-0,65 (m, 2H).

Ejemplo 61: (+/-)-6-fluoro-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**rac-61**)



Siguiendo el procedimiento general A, se preparó **rac-61** a partir de ácido 6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico y **rac-A-111** (0,20 g, 1,3 mmoles). El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-A; columna: Phenomenex Gemini C18 150×25 mm, tamaño de partículas: 10 μ m; fase móvil: 40-70 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de NH₃ · H₂O, v/v)] dando **rac-61** (0,16 g, 40 % de rendimiento) como un sólido verde.

Separación quiral:

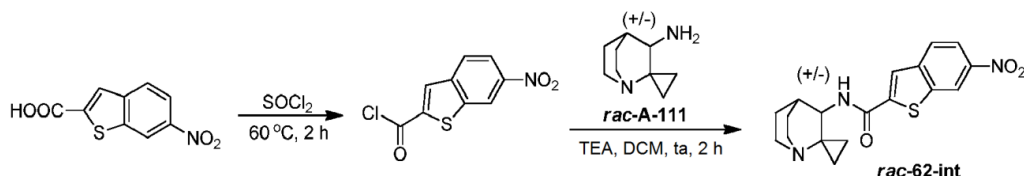
Se separó **rac-61** (0,16 g, 0,48 mmoles) en 3 mL de metanol por SFC (Instrumento: SFC 80; columna: Chiralpak OD-H 250×25 mm D.L., 10 μ m; fase móvil: 50 % etanol (0,01 % de NH₃ · H₂O) en CO₂) según el procedimiento general A. Los compuestos no se trataron con HCl sino que se aislaron como las bases libres:

6-fluoro-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida-enantiómero 1 (**compuesto 61a**) (50 mg, 31 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) $t_R=2,17$ min, pureza: 99,53 %; LCMS (J): $t_R=1,287$ min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 331,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,11 (s, 1H), 7,92 (dd, $J_1=8,8$ Hz, $J_2=5,6$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,24 (td, $J=8,8$ Hz, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,28-3,26 (m, 1H), 3,10-3,08 (m, 1H), 2,95-2,89 (m, 2H), 2,12 (s, 1H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,89-1,85 (m, 2H), 1,62-1,55 (m, 1H), 0,94-0,88 (m, 2H), 0,78-0,76 (m, 1H), 0,75-0,68 (m, 1H); y

6-fluoro-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida-enantiómero 2 (**compuesto 61b**) (50 mg, 31 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) $t_R=3,24$ min, pureza: 99,79 %; LCMS (J): $t_R=1,285$ min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 331,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,11 (s, 1H), 7,93 (dd, $J_1=8,8$ Hz, $J_2=5,2$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,24 (td, $J=8,8$ Hz, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,30-3,27 (m, 1H), 3,11-3,09 (m, 1H), 2,97-2,86 (m, 2H), 2,12 (s, 1H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,90-1,86 (m, 2H), 1,63-1,59 (m, 1H), 0,95-0,89 (m, 2H), 0,79-0,78 (m, 1H), 0,72-0,69 (m, 1H).

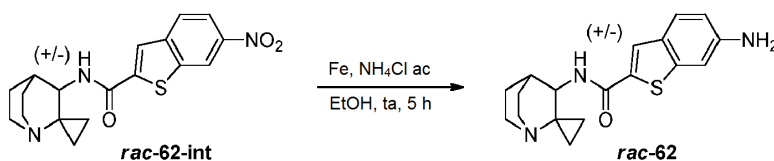
Ejemplo 62:

Preparación de (+/-)-6-nitro-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**rac-62-int**)



Siguiendo el procedimiento general A, se preparó **rac-62-int** a partir de ácido 6-nitrobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico y **rac-A-111** (0,29 g, 1,9 mmoles). El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-C; columna: Phenomenex Gemini C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 μ m; fase móvil: 35-65 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de NH₃ · H₂O, v/v)] dando **rac-62-int** (0,39 g, 57 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 358,0.

Preparación de (+/-)-6-amino-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**rac-62**)



A una mezcla de **rac-62-int** (0,39 g, 54 mmoles) en etanol (200 mL) se añadió hierro en polvo (0,43 g, 7,6 mmoles) y disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Al

finalizar, el producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-C; columna: Phenomenex Gemini C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 35-65 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de NH₃ · H₂O, v/v)] dando **rac-62** (0,10 g, 28 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 328,2.

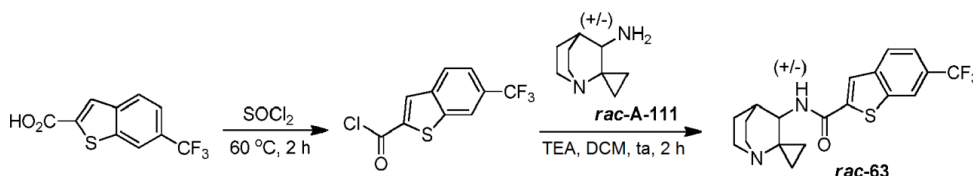
Separación quiral:

- 5 Se separó **rac-62** (0,10 g, 0,30 mmoles) en 3 mL de metanol por SFC (Instrumento: SFC 80; columna: AD-10 µm; fase móvil: 30 % de metanol (0,01 % de NH₃ · H₂O) en CO₂) según el procedimiento general A dando:

10 clorhidrato de 6-amino-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida-enantiómero 1 (**compuesto 62a**) (20 mg, 20 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (F) tR=3,15 min, pureza: 99,67 %; LCMS (N): tR=1,289 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 328,0; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,35 (s, 1H), 8,09 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,47 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 3,83-3,76 (m, 1H), 3,56-3,52 (m, 1H), 3,49-3,39 (m, 2H), 2,43-2,35 (m, 2H), 2,20-2,14 (m, 2H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,45-1,36 (m, 2H), 1,27-1,25 (m, 1H), 1,15-1,12 (m, 1H); y

15 clorhidrato de 6-amino-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida-enantiómero 2 (**compuesto 62b**) (20 mg, 20 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (F) tR=3,94 min, pureza: 96,35 %; LCMS (N): tR=1,279 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 328,0; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,29 (s, 1H), 8,11 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,46 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,57 (s, 1H), 3,78-3,74 (m, 1H), 3,58-3,49 (m, 1H), 3,47-3,41 (m, 2H), 2,46-2,43 (m, 1H), 2,36-2,30 (m, 1H), 2,23-2,16 (m, 2H), 2,01-1,98 (m, 1H), 1,42-1,38 (m, 1H), 1,31-1,24 (m, 2H), 1,20-1,17 (m, 1H).

20 **Ejemplo 63:** (+/-)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-6-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**rac-63**)



25 Siguiendo el procedimiento general A, se preparó el **compuesto rac-63** a partir de ácido 6-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico y **rac-A-111** (0,10 g, 0,65 mmoles). El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-C; columna: Phenomenex Gemini C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 35-65 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de NH₃ · H₂O, v/v)] dando **rac-63** (0,16 g, 64 % de rendimiento) como un sólido blanco.

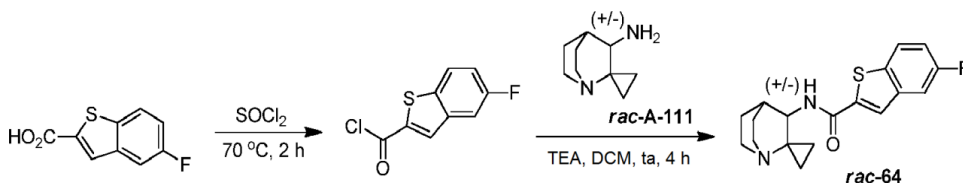
Separación quiral:

30 Se separó el **racemato rac-63** (0,16 g, 0,26 mmoles) en 3 mL de etanol por SFC (Instrumento: SFC 80; columna: Chiralpak OD-H 250×25 mm D.L., 10 µm; fase móvil: 60 % etanol (0,1 % de NH₃ · H₂O) en CO₂) según el procedimiento general A. Los compuestos no se trataron con HCl sino que se aislaron como las bases libres:

35 *N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-6-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida-enantiómero 1 (**compuesto 63a**) (62 mg, 62 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=1,95 min, pureza: 99,08 %; LCMS (J): tR=1,415 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 381,4; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,31 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,07 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,08-3,07 (m, 1H), 2,94-2,84 (m, 2H), 2,20 (s, 1H), 2,12-1,85 (m, 3H), 1,58 (m, 1H), 0,91-0,69 (m, 4H); y

40 *N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-6-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida-enantiómero 2 (**compuesto 63b**) (33 mg, 21 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=3,53 min, pureza: 99,77 %; LCMS (J): tR=1,41 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 381,4; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,34 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,09 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,28-3,25 (m, 1H), 3,09-3,08 (m, 1H), 2,96-2,87 (m, 2H), 2,13 (s, 1H), 2,03-1,82 (m, 3H), 1,62-1,55 (m, 1H), 0,94-0,89 (m, 2H), 0,79-0,67 (m, 2H).

Ejemplo 64: (+/-)-5-fluoro-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**rac-64**)



Seguendo el procedimiento general A, se preparó **rac-64** a partir de ácido 5-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico y **rac-A-111** (0,20 g, 1,3 mmoles), con un tiempo de reacción de 4 horas en la segunda etapa. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-A; columna: Phenomenex Gemini C18 150×25 mm, tamaño de partículas: 10 µm; fase móvil: 38-68 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de NH₃ · H₂O, v/v)] dando **rac-64** (0,16 g, 40 % de rendimiento) como un sólido marrón.

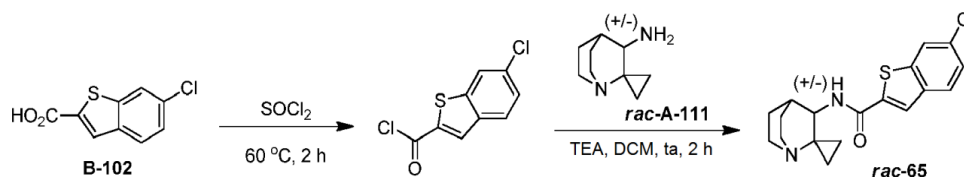
Separación quiral:

Se separó **rac-64** (0,16 g, 0,48 mmoles) en 3 mL de metanol por SFC (Instrumento: SFC 80; columna: Chiralpak OD-H 250×25 mm D.I., 10 µm; fase móvil: 35 % de metanol (0,01 % de NH₃ · H₂O) en CO₂) según el procedimiento general A. Los compuestos no se trataron con HCl sino que se aislaron como las bases libres:

5-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida-enantiómero 1 (**compuesto 64a**) (70 g, 44 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,17 min, pureza: 99,74 %; LCMS (J): t_R=1,282 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 331,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,08 (s, 1H), 7,94 (dd, J₁=8,8 Hz, J₂=4,8 Hz, 1H), 7,63 (dd, J=9,6 Hz, 1H), 7,27 (td, J=8,8 Hz, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,30-3,26 (m, 1H), 3,09-3,08 (m, 1H), 2,95-2,88 (m, 2H), 2,11 (s, 1H), 2,02-1,96 (m, 1H), 1,89-1,85 (m, 2H), 1,62-1,54 (m, 1H), 0,93-0,88 (m, 2H), 0,78-0,77 (m, 1H), 0,70-0,67 (m, 1H); y

5-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida-enantiómero 2 (**compuesto 64b**) (80 g, 50 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,88 min, pureza: 99,75 %; LCMS (J): t_R=1,282 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 331,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,08 (s, 1H), 7,94 (dd, J₁=8,8 Hz, J₂=4,8 Hz, 1H), 7,63 (dd, J=9,2 Hz, 1H), 7,27 (td, J=9,2 Hz, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,30-3,26 (m, 1H), 3,12-3,08 (m, 1H), 2,96-2,88 (m, 2H), 2,12 (s, 1H), 2,03-1,97 (m, 1H), 1,89-1,85 (m, 2H), 1,62-1,59 (m, 1H), 0,94-0,88 (m, 2H), 0,79-0,78 (m, 1H), 0,71-0,68 (m, 1H).

Ejemplo 65: (+/-)-6-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**rac-65**)



Seguendo el procedimiento general A, se preparó **rac-65** a partir del **compuesto B-102** y **rac-A-111** (0,21 g, 1,4 mmoles). El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-A; columna: Phenomenex Gemini C18 150×25 mm, tamaño de partículas: 10 µm; fase móvil: 36-66 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de NH₃ · H₂O, v/v)] dando **rac-65** (0,25 g, 51 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 347,1.

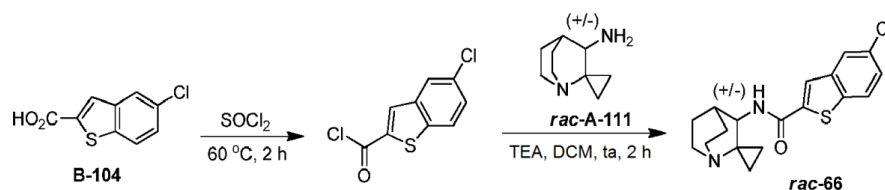
Separación quiral:

Se separó **rac-65** (0,25 g, 0,72 mmoles) en 5 mL de etanol por SFC (Instrumento: SFC 80; columna: Chiralpak OD-H 250×30 mm D.I., 10 µm; fase móvil: 60 % etanol (0,01 % de NH₃ · H₂O) en CO₂) según el procedimiento general A dando:

6-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida-enantiómero 1 clorhidrato (**compuesto 65a**) (0,10 g, 40 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,51 min, pureza: 100 %; LCMS (B): t_R=0,700 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 347,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,14 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,92 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, J₁=8,4 Hz, J₂=1,6 Hz, 1H), 4,59 (d, J=2,4 Hz, 1H), 3,75-3,71 (m, 1H), 3,61-3,60 (m, 1H), 3,52-3,45 (m, 2H), 2,47-2,46 (m, 1H), 2,36-2,33 (m, 1H), 2,26-2,18 (m, 2H), 2,03-2,00 (m, 1H), 1,40-1,35 (m, 1H), 1,29-1,21 (m, 3H); y

6-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida-enantiómero 2 Clorhidrato de (**compuesto 65b**) (0,10 g, 40 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=3,77 min, pureza: 100 %; LCMS (B): t_R=0,696 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 347,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,17 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,921 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, J₁=8,4 Hz, J₂=1,6 Hz, 1H), 4,58 (d, J=2,0 Hz, 1H), 3,74-3,73 (m, 1H), 3,60-3,59 (m, 1H), 3,50-3,43 (m, 2H), 2,47-2,46 (m, 1H), 2,36-2,34 (m, 1H), 2,25-2,18 (m, 2H), 2,05-2,01 (m, 1H), 1,39-1,37 (m, 1H), 1,31-1,17 (m, 3H).

Ejemplo 66: (+/-)-5-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**rac-66**)



Seguendo el procedimiento general A, se preparó **rac-66** a partir del **compuesto B-104** y **rac-A-111** (0,20 g, 1,3 mmoles). El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-C; columna: Phenomenex Gemini C18 150x30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 35-65 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de NH₃ · H₂O, v/v)] dando **rac-66** (0,21 g, 64 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 347,0.

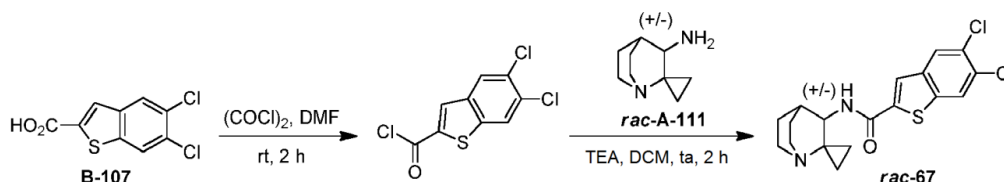
Separación quiral:

Se separó **rac-66** (0,21 g, 0,58 mmoles) en 3 mL de metanol por SFC (Instrumento: SFC 80; columna: AD-10 µm; fase móvil: 30 % de metanol (0,01 % de NH₃ · H₂O) en CO₂) según el procedimiento general A dando:

Clorhidrato de 5-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida-enantiómero 1 (**compuesto 66a**) (40 mg, 19 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (E) tR=2,60 min, pureza: 100 %; LCMS (N): tR=2,253 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 346,9; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,09 (s, 1H), 7,94-7,91 (m, 2H), 7,45 (dd, J₁=8,8 Hz, J₂=2,0 Hz, 1H), 4,57 (d, J=1,2 Hz, 1H), 3,72-3,70 (m, 1H), 3,58-3,57 (m, 1H), 3,49-3,42 (m, 2H), 2,45-2,43 (m, 1H), 2,34-2,22 (m, 1H), 2,21-2,17 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,37-1,34 (m, 1H), 1,28-1,19 (m, 3H).

Clorhidrato de 5-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida-enantiómero 1 (**compuesto 66b**) (90 mg, 42 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (E) tR=3,22 min, pureza: 99,12 %; LCMS (N): tR=2,230 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 347,0; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,09 (s, 1H), 7,94-7,91 (m, 2H), 7,45 (dd, J₁=8,4 Hz, J₂=2,0 Hz, 1H), 4,57 (d, J=2,8 Hz, 1H), 3,72-3,70 (m, 1H), 3,58-3,57 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 2H), 2,46-2,43 (m, 1H), 2,34-2,33 (m, 1H), 2,21-2,16 (m, 2H), 2,00-1,95 (m, 1H), 1,38-1,34 (m, 1H), 1,30-1,15 (m, 3H).

Ejemplo 67: (+/-)-5,6-dicloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**rac-67**)



A una disolución de **compuesto B-107** (0,18 g, 0,73 mmoles) en diclorometano (5 mL) a 0 °C se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,17 g, 1,3 mmoles), seguido por *N,N*-dimetilformamida (1 gota). La disolución se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Al finalizar, la disolución se concentró a vacío dando el cloruro de ácido, que se usó directamente sin más purificación para preparar **rac-67** de **rac-A-111** (0,10 g, 0,66 mmoles) según el procedimiento general A. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-C; columna: Waters Xterra C18 150x30mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 36-66 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de NH₃ · H₂O, v/v)] dando **rac-67** (0,15 g, 60 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 381,1.

Separación quiral:

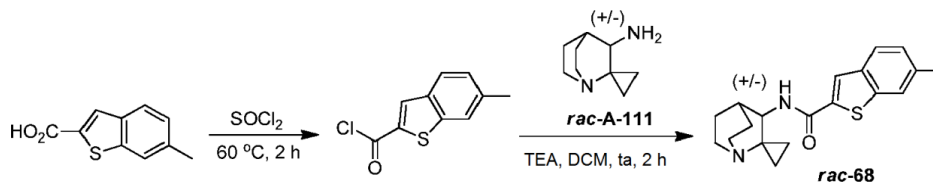
Se separó **rac-67** (0,15 g, 0,39 mmoles) en 3 mL de metanol por SFC (Instrumento: SFC 80; columna: Chiralpak OD-H 250x30 mm D.I., 10 µm; fase móvil: 60 % de metanol (0,01 % de NH₃ · H₂O) en CO₂) según el procedimiento general A dando:

Clorhidrato de 5,6-dicloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida-enantiómero 1 (**compuesto 67a**) (65 mg, 43 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (E) tR=2,75 min, pureza: 99,83 %; LCMS (B): tR=0,740 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 381,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,19 (s, 1H), 8,14-8,10 (m, 2H), 4,58 (s, 1H), 3,73-3,52 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 3,55-3,40 (m, 2H), 2,47-2,46 (m, 1H), 2,38-2,33 (m, 1H), 2,25-2,19 (m, 2H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,41-1,38 (m, 1H), 1,29-1,22 (m, 3H); y

clorhidrato de 5,6-dicloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida-enantiómero 2 (**compuesto 67b**) (0,65 mg, 43 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (E) tR=3,29 min, pureza: 99,85 %; LCMS (B): tR=0,740 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 381,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,19 (s, 1H), 8,12-8,11 (m, 2H), 4,58 (s, 1H), 3,72-3,53 (m, 1H), 3,52-3,49 (m, 1H), 3,47-

3,42 (m, 2H), 2,47-2,46 (m, 1H), 2,38-2,33 (m, 1H), 2,25-2,19 (m, 2H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,39-1,37 (m, 1H), 1,30-1,20 (m, 3H).

Ejemplo 68: (+/-)-6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (*rac*-68)



Seguendo el procedimiento general A, se preparó *rac*-68 a partir de ácido 6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico y *rac*-A-111 (0,10 g, 0,67 mmoles). El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-C; columna: Waters Xterra C18 150×30mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 35-64 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de NH₃ · H₂O, v/v)] dando *rac*-68 (0,12 g, 57 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 327,0.

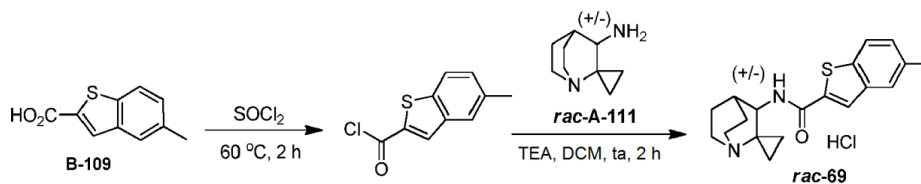
Separación quiral:

Se separó *rac*-68 (0,12 g, 0,37 mmoles) en 3 mL de metanol por SFC (Instrumento: SFC 80; columna: Chiralpak AD-H 250×30 mm D.I., 10 µm; fase móvil: 40 % de metanol (0,01 % de NH₃ · H₂O) en CO₂) según el procedimiento general A dando:

Clorhidrato de 6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida-enantiómero 1 (**compuesto 68a**) (50 mg, 42 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=2,496 min, pureza: 99,28 %; LCMS (Z): tR=1,623 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 327,0; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,09 (s, 1H), 7,83-7,81 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,31-7,29 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,77-3,70 (m, 1H), 3,62-3,52 (m, 1H), 3,49-3,42 (m, 2H), 2,50-2,46 (m, 4H), 2,39-2,33 (m, 1H), 2,25-2,16 (m, 2H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,41-1,31 (m, 1H), 1,29-1,17 (m, 3H); y

clorhidrato de 6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida-enantiómero 2 (**compuesto 68b**) (50 mg, 42 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=3,082 min, pureza: 97,83 %; LCMS (Z): tR=1,606 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 327,0; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,10 (s, 1H), 7,83-7,81 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,31-7,29 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,76-3,69 (m, 1H), 3,60-3,49 (m, 1H), 3,47-3,42 (m, 2H), 2,51-2,46 (m, 4H), 2,39-2,33 (m, 1H), 2,25-2,16 (m, 2H), 2,05-2,02 (m, 1H), 1,38-1,35 (m, 1H), 1,31-1,20 (m, 3H).

Ejemplo 69: (+/-)-5-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (*rac*-69)



Seguendo el procedimiento general A, se preparó *rac*-69 a partir del compuesto B-109 y *rac*-A-111 (0,24 g, 1,6 mmoles). El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-A; columna: Phenomenex Gemini C18 150×25 mm, tamaño de partículas: 10 µm; fase móvil: 44-74 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de NH₃ · H₂O, v/v)] dando *rac*-69 (0,20 g, 64 %) como un sólido amarillo. CL-EM: (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 327,1.

Separación quiral:

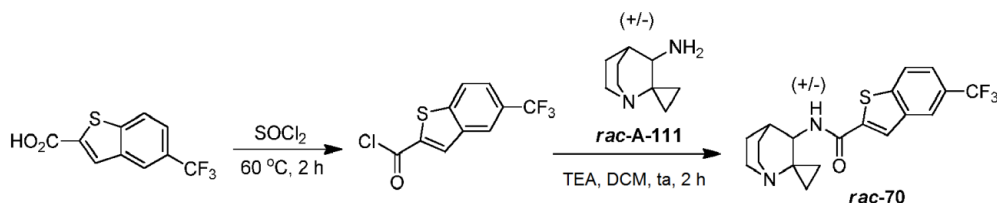
Se separó *rac*-69 (0,20 g, 0,61 mmoles) en 5 mL de metanol por SFC (Instrumento: SFC 80; columna: OD-250×30mm, D.I., 10 µm; fase móvil: 50 % de metanol (0,01 % de NH₃ · H₂O) en CO₂) según el procedimiento general A dando:

Clorhidrato de 5-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida-enantiómero 1 (**compuesto 69a**) (55 mg, 28 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=2,483 min, pureza: 100,00 %; LCMS (B): tR=0,686 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 327,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,10-8,09 (m, 1H), 7,81 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,33 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,75-3,59 (m, 1H), 3,59-3,59 (m, 1H), 3,48-3,44 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,45-2,45 (m, 1H), 2,36-2,33 (m, 1H), 2,24-2,19 (m, 2H), 2,01-2,00 (m, 1H), 1,42-1,40 (m, 1H), 1,31-1,19 (m, 3H); y

clorhidrato de 5-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida-enantiómero 2 (**compuesto 69b**) (25 mg, 13 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A)

tR=3,099 min, pureza: 98,88 %; LCMS (B): tR=0,661 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 327,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,09-8,09 (m, 1H), 7,81 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,33 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,75-3,73 (m, 1H), 3,59-3,59 (m, 1H), 3,58-3,44 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,46-2,45 (m, 1H), 2,36-2,36 (m, 1H), 2,25-2,18 (m, 2H), 2,01-2,00 (m, 1H), 1,42-1,40 (m, 1H), 1,31-1,19 (m, 3H).

5 **Ejemplo 70:** (+/-)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-5-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**rac-70**)



10 Siguiendo el procedimiento general A, se preparó **rac-70** a partir de ácido 5-(trifluorometil)benzo[b] tiofeno-2-carboxílico y **rac-A-111** (0,10 g, 0,65 mmoles). El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-C; columna: Phenomenex Gemini C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 35-65 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de NH₃ · H₂O, v/v)] dando **rac-70** (0,18 g, 72 % de rendimiento) como un sólido blanco.

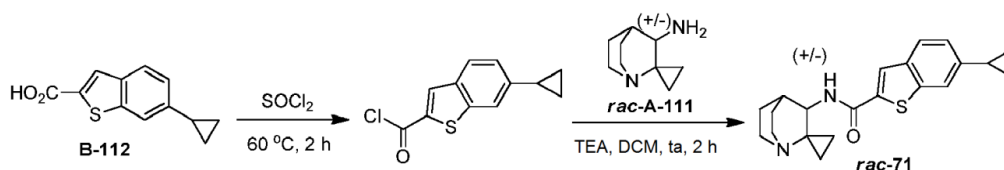
Separación quiral:

15 Se separó **rac-70** (0,12 g, 0,32 mmoles) en 3 mL de etanol por SFC (Instrumento: SFC 80; columna: Chiralpak OD-H 250×25 mm D.I., 10 µm; fase móvil: 40 % etanol (0,1 % de NH₃ · H₂O) en CO₂) según el procedimiento general A dando:

20 Clorhidrato de N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-5-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida-enantiómero 1 (**compuesto 70a**) (54 mg, 45 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=1,87 min, pureza: 100 %; LCMS (J): tR=1,415 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 381,4; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,26 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,15 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,40-3,22 (m, 1H), 3,20-3,18 (m, 1H), 3,06-2,98 (m, 2H), 2,21-2,18 (m, 1H), 2,10-1,92 (m, 2H), 1,71-1,63 (m, 1H), 1,03-0,96 (m, 1H), 0,88-0,78 (m, 2H); y

25 clorhidrato de N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-5-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida-enantiómero 2 (**compuesto 70b**) (60 mg, 50 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=2,59 min, pureza: 100 %; LCMS (J): tR=2,63 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 381,4; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,26 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,15 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,73-7,70 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,42-3,37 (m, 1H), 3,24-3,21 (m, 1H), 3,09-3,00 (m, 2H), 2,22-2,21 (m, 1H), 2,10-1,94 (m, 3H), 1,74-1,66 (m, 1H), 1,05-0,99 (m, 2H), 0,91-0,80 (m, 2H).

30 **Ejemplo 71:** (+/-)-6-ciclopropil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**rac-71**)



35 Siguiendo el procedimiento general A, se preparó **rac-71** a partir del **compuesto B-112** y **rac-A-111** (0,14 g, 0,89 mmoles). El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-A; columna: Phenomenex Gemini C18 150×25 mm, tamaño de partículas: 10 µm; fase móvil: 44-74 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de NH₃ · H₂O, v/v)] dando **rac-71** (0,20 g, 64 %) como un sólido blanco. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 353,1.

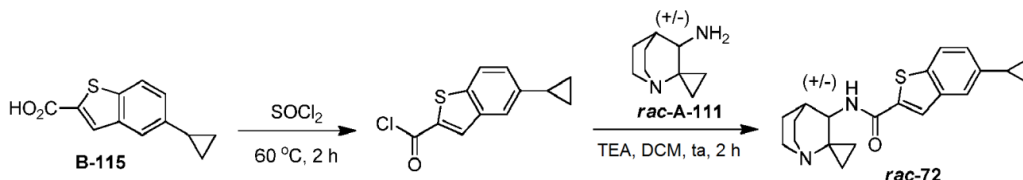
Separación quiral:

40 Se separó **rac-71** (0,20 g, 0,57 mmoles) en 5 mL de metanol por SFC (Instrumento: SFC 80; columna: OD-250×30mm, D.I., 10 µm; fase móvil: 50 % de metanol (0,01 % de NH₃ · H₂O) en CO₂) según el procedimiento general A dando:

Clorhidrato de 6-ciclopropil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida-enantiómero 1 (**compuesto 71a**) (0,10 g, 50 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (B) tR=2,796 min, pureza: 100,00 %; LCMS (M): tR=1,111 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 353,0; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,05 (s, 1H), 7,78 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,16 (d, J=8,4 Hz, 1,4 Hz, 1H), 4,57 (d, J=2,4 Hz, 1H), 3,74-3,43 (m, 4H), 2,44-2,03 (m, 6H), 1,36-1,04 (m, 6H), 0,80-0,76 (m, 2H), y

clorhidrato de 6-ciclopropil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida-enantiómero 2 (**compuesto 71b**) (0,10 g, 50 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (B) tR=3,478 min, pureza: 99,43 %; LCMS (M): tR=1,114 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 353,0; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,05 (s, 1H), 7,78 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,16 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,55 (d, J=2,4 Hz, 1H), 3,46-3,43 (m, 4H), 2,43-2,03 (m, 6H), 1,30-1,03 (m, 6H), 0,79-0,77 (m, 2H).

Ejemplo 72: (+/-)-5-ciclopropil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**rac-72**)



Siguiendo el procedimiento general A, se preparó **rac-72** a partir del **compuesto B-115** y **rac-A-111** (0,14 g, 0,89 mmoles). El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-A; columna: Phenomenex Gemini C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 4 µm; fase móvil: 35-65 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de TFA, v/v)] dando **rac-72** (0,10 g, 31 %) como un sólido blanco. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 353,1.

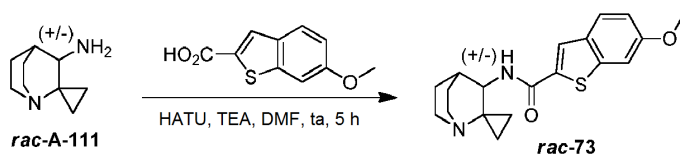
Separación quiral:

Se separó **rac-72** (0,10 g, 0,28 mmoles) en 3 mL de metanol por SFC (Instrumento: SFC 80; columna: OD-250×30mm, D.I., 10 µm; fase móvil: 50 % de metanol (0,01 % de NH₃ · H₂O) en CO₂) según el procedimiento general A dando:

Clorhidrato de 5-ciclopropil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida-enantiómero 1 (**compuesto 72a**) (50 mg, 50 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR: 2,70 min, pureza: 100,00 %; LCMS (B): tR=0,728 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 353,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,08 (s, 1H), 7,80 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,23-7,21 (dd, J=8,8 Hz, 1,2 Hz, 1H), 4,58 (d, J=2,4 Hz, 1H), 3,73-3,44 (m, 4H), 2,46-2,07 (m, 6H), 1,39-1,03 (m, 4H), 0,78-0,76 (m, 2H); y

clorhidrato de 5-ciclopropil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida-enantiómero 2 (**compuesto 72b**) (50 mg, 50 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR: 3,32 min, pureza: 99,22 %; LCMS (B): tR=0,734 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 353,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,08 (d, J=9,2 Hz, 3,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,22 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,74-3,41 (m, 4H), 2,45-2,07 (m, 6H), 1,29-1,03 (m, 4H), 0,78-0,76 (m, 2H).

Ejemplo 73: (+/-)-6-metoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**rac-73**)



A una mezcla de ácido 6-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (0,30 g, 1,4 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (2,8 mL) se añadió hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (0,66 g, 1,7 mmoles), seguido por **rac-A-111** (0,22 g, 1,4 mmoles) y trietilamina (0,29 g, 2,8 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Al finalizar, la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó 4 veces con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-A; columna: Phenomenex Gemini C18 150×25 mm, tamaño de partículas: 10 µm; fase móvil: 36-66 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de NH₃ · H₂O, v/v)] dando el **racemato rac-73** (0,13 g, 26 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Separación quiral:

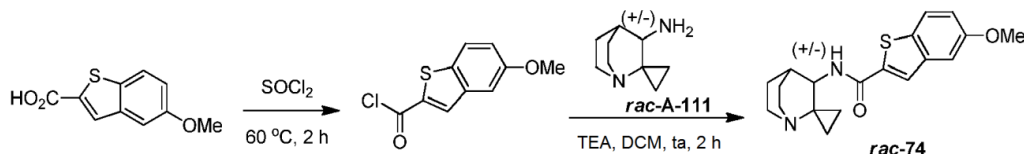
Se separó **rac-73** (0,13 g, 0,38 mmoles) en 3 mL de metanol por SFC (Instrumento: SFC 80; columna: Chiralpak OD-H 250×25 mm D.I., 10 µm; fase móvil: 50 % etanol (0,01 % de NH₃ · H₂O) en CO₂) según el procedimiento general A dando:

Clorhidrato de 6-metoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida-enantiómero 1 (**compuesto 73a**) (70 mg, 49 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=2,61 min, pureza: 100 %; LCMS (J): tR=1,265 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 343,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,04 (s, 1H), 7,79 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,06 (dd, J=8,8 Hz, 1H), 4,34 (s, 1H),

3,90 (s, 3H), 3,44-3,42 (m, 1H), 3,28-3,25 (m, 1H), 3,12-3,04 (m, 2H), 2,23-2,22 (m, 1H), 2,15-2,10 (m, 1H), 2,00-1,97 (m, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,08-1,01 (m, 2H), 0,95-0,86 (m, 2H); y

clorhidrato de 6-metoxi-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida-enantiómero 2 (**compuesto 73b**) (70 mg, 49 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=3,26 min, pureza: 99,63 %; LCMS (J): tR=1,278 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 343,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,06 (s, 1H), 7,79 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,06 (dd, J=8,8 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,57-3,56 (m, 1H), 3,41-3,40 (m, 1H), 3,28-3,25 (m, 2H), 2,33-2,31 (m, 1H), 2,23-2,21 (m, 1H), 2,11-2,05 (m, 2H), 1,86-1,84 (m, 1H), 1,23-1,20 (m, 1H), 1,14-1,10 (m, 2H), 1,08-1,00 (m, 1H).

Ejemplo 74: (+/-)-5-metoxi-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**rac-74**)



Seguendo el procedimiento general A, se preparó **rac-74** a partir de ácido 5-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico y **rac-A-111** (0,10 g, 0,65 mmoles). El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-C; columna: Phenomenex Gemini C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 35-65 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de NH₃ · H₂O, v/v)] dando **rac-74** (0,12 g, 54 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Separación quiral:

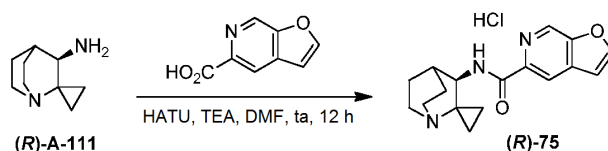
Se separó **rac-74** (0,10 g, 0,29 mmoles) en 3 mL de etanol por SFC (Instrumento: SFC 80; columna: Chiralpak OD-H 250×25 mm D.I., 10 µm; fase móvil: 45 % etanol (0,1 % de NH₃ · H₂O) en CO₂) según el procedimiento general A dando:

Clorhidrato de 5-metoxi-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida-enantiómero 1 (**compuesto 74a**) (80 mg, 67 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=2,56 min, pureza: 99,60 %; LCMS (G): tR=2,231 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 343,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,06 (s, 1H), 7,79 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,13 (dd, J₁=2,4 Hz, J₂=8,8 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,75-3,72 (m, 1H), 3,60-3,45 (m, 3H), 2,47-2,36 (m, 2H), 2,25-2,19 (m, 2H), 1,37-1,36 (m, 1H), 1,28-1,21 (m, 3H); y

clorhidrato de 5-metoxi-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida-enantiómero 2 (**compuesto 74b**) (12 mg, 10 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=3,03 min, pureza: 99,49 %; LCMS (B): tR=0,656 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 343,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,08 (s, 1H), 7,79 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,14 (dd, J₁=2,8 Hz, J₂=8,8 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,78-3,60 (m, 1H), 3,59-3,44 (m, 3H), 2,46-2,45 (m, 1H), 2,37-2,19 (m, 3H), 2,03-2,00 (m, 1H), 1,41-1,39 (m, 1H), 1,31-1,20 (m, 3H).

Ejemplo 75:

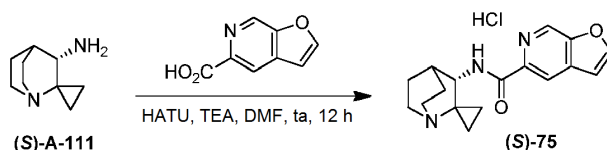
Preparación de clorhidrato de (*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)furo[2,3-*c*]piridin-5-carboxamida (**(R)-75**)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-75** a partir de ácido furo[2,3-*c*]piridin-5-carboxílico (54 mg, 0,33 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 12 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 16-46 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % HCL, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)furo[2,3-*c*]piridin-5-carboxamida (**compuesto (R)-75**) (77 mg, 79 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (H) tR=2,39 min, pureza: 99,53 %; LCMS (X): tR=1,513 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 298,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 9,22 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,50 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J=1,2 Hz, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,80-3,79 (m, 1H), 3,59-3,58 (m, 1H), 3,52-3,41 (m, 2H), 2,50-2,49 (m, 1H), 2,42-2,36 (m, 1H), 2,25-2,16 (m, 2H), 2,05-2,02 (m, 1H), 1,45-1,40 (m, 1H), 1,34-1,29 (m, 2H), 1,21-1,19 (m, 1H).

Preparación de clorhidrato de (*S*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)furo[2,3-*c*]piridin-5-carboxamida ((**S**)-**75**)

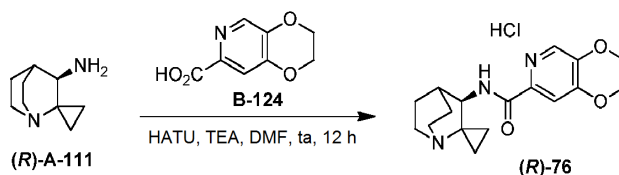


Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto 498-SBA** a partir de ácido furo[2,3-*c*]piridin-5-carboxílico (30 mg, 0,20 mmoles) y el **compuesto (S)-A-111** (0,30 g, 0,20 mmoles), con un tiempo de reacción de 12 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 16-46 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % HCL, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*S*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)furo[2,3-*c*]piridin-5-carboxamida (**compuesto (S)-75**) (50 mg, 85 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (H) t_R=3,04 min, pureza: 99,45 %; LCMS (X): t_R=1,528 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 333,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 9,21 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,49 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,80-3,78 (m, 1H), 3,60-3,59 (m, 1H), 3,52-3,41 (m, 2H), 2,50-2,49 (m, 1H), 2,42-2,36 (m, 1H), 2,25-2,16 (m, 2H), 2,05-2,01 (m, 1H), 1,43-1,38 (m, 1H), 1,34-1,28 (m, 2H), 1,22-1,17 (m, 1H).

Ejemplo 76:

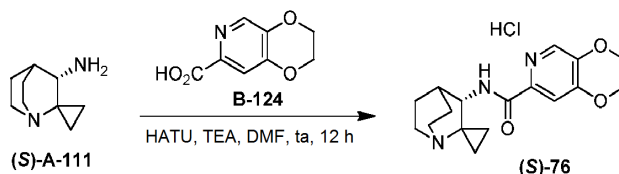
Preparación de clorhidrato de (*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-carboxamida ((**R**)-**76**)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-76** a partir del **compuesto B-124** (60 mg, 0,33 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 12 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 16-46 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % HCL, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-carboxamida (**compuesto (R)-76**) (30 mg, 29 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (G) t_R = 2,73 min, pureza: 99,87 %; LCMS (X): t_R=1,464 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 316,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,42 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 4,64-4,63 (m, 2H), 4,62-4,60 (m, 1H), 4,54-4,52 (m, 2H), 3,78-3,70 (m, 1H), 3,57-3,56 (m, 1H), 3,49-3,39 (m, 2H), 2,46-2,43 (m, 1H), 2,32-2,29 (m, 1H), 2,22-2,16 (m, 2H), 2,00-1,94 (m, 1H), 1,43-1,37 (m, 1H), 1,31-1,24 (m, 2H), 1,17-1,16 (m, 1H).

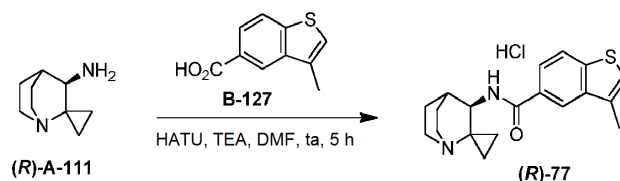
Preparación de clorhidrato de (*S*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-carboxamida ((**S**)-**76**)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (S)-76** a partir del **compuesto B-124** (30 mg, 0,20 mmoles) y el **compuesto (S)-A-111** (0,30 g, 0,20 mmoles), con un tiempo de reacción de 12 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 16-46 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % HCL, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*S*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-*c*]piridin-7-carboxamida (**compuesto (S)-76**) (50 mg, 85 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (G) t_R = 2,88 min, pureza: 99,21 %; LCMS (X): t_R=1,464 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 316,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,42 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 4,65-4,63 (m, 2H), 4,62-4,60 (m, 1H), 4,54-4,52 (m, 2H), 3,75-3,73 (m, 1H), 3,57-3,56 (m, 1H), 3,49-3,40 (m, 2H), 2,45-2,44 (m, 1H), 2,34-2,30 (m, 1H), 2,22-2,14 (m, 2H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,43-1,39 (m, 1H), 1,37-1,25 (m, 2H), 1,18-1,15 (m, 1H).

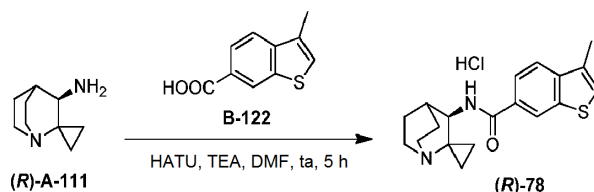
Ejemplo 77: clorhidrato de (*R*)-3-metil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-5-carboxamida ((*R*)-77)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **Compuesto (*R*)-77** a partir del **compuesto B-127** (63 mg, 0,32 mmoles) y el **compuesto (*R*)-A-111** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Phenomenex Synergi C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 10 µm; fase móvil: 20-50 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % HCL, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-3-metil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-5-carboxamida (**compuesto (*R*)-77**) (60 mg, 56 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=2,62 min, pureza: 97,93 %; C LCMS (B): tR=0,664 min., 327,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,28 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,82 (dd, J₁=8,4 Hz, J₂=1,6 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,63 (d, J=2,0 Hz, 1H), 3,71-3,69 (m, 1H), 3,60-3,59 (m, 1H), 3,50-3,43 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,52-2,47 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,26-2,18 (m, 2H), 2,00-1,99 (m, 1H), 1,41-1,38 (m, 1H), 1,29-1,19 (m, 3H).

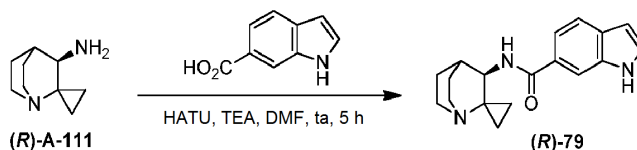
Ejemplo 78: (*R*)-3-metil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-6-carboxamida ((*R*)-78)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **Compuesto (*R*)-78** a partir del **compuesto B-122** (69 mg, 0,36 mmoles) y el **compuesto (*R*)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Phenomenex Synergi C18 150×30mm, tamaño de partículas: 10 µm; fase móvil: 20-50 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % HCL, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-3-metil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-6-carboxamida (**compuesto (*R*)-78**) (30 mg, 25 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=2,58 min, pureza: 97,59 %; LCMS (B): tR=0,643 min., 327,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,42 (s, 1H), 8,46 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,62 (d, J=2Hz, 1H), 3,72-3,70 (m, 1H), 3,61-3,60 (m, 1H), 3,52-3,42 (m, 2H), 2,54-2,50 (m, 4H), 2,34-2,20 (m, 3H), 2,04-2,01 (m, 1H), 1,40-1,37 (m, 1H), 1,30-1,22 (m, 3H).

Ejemplo 79: (*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1*H*-indol-6-carboxamida ((*R*)-79)

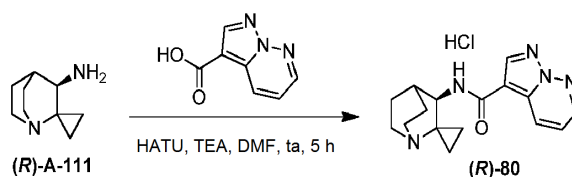


Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (*R*)-79** a partir del ácido 1*H*-indol-6-carboxílico (53 mg, 0,33 mmoles) y el **compuesto (*R*)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-A; columna: Phenomenex Gemini C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 10 µm; fase móvil: 25-55 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de NH₃ · H₂O, v/v)] dando:

(*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1*H*-indol-6-carboxamida (**compuesto (*R*)-79**) (24 mg, 25 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=2,77 min, pureza: 97,84 %; LCMS (G): tR=2,234min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ =296,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400MHz): δ 7,92 (s, 1H), 7,63 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,50 (dd, J=8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J=2,8 Hz, 1H), 6,53 (d, J=2,8 Hz, 1H), 4,24 (d, J=1,6 Hz, 1H), 3,33-3,23 (m, 1H), 3,10-3,08 (m, 1H), 2,93-2,86 (m, 2H), 2,12 (d, J=3,2 Hz, 1H), 2,02-1,90 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 2H), 1,57 (m, 1H), 0,93-0,87 (m, 2H), 0,79-0,70 (m, 2H).

Ejemplo 80:

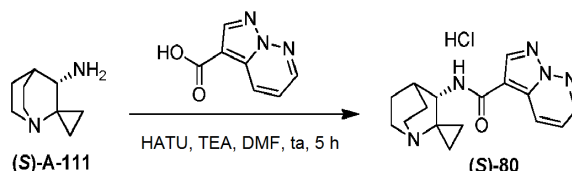
Preparación de clorhidrato de (*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)pirazolo[1,5-*b*]piridazin-3-carboxamida ((*R*)-80)



5 Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-80** a partir de ácido pirazolo[1,5-b]piridazin-3-carboxílico (53 mg, 0,33 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 16-46 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

10 Clorhidrato de (R)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)pirazolo[1,5-b]piridazin-3-carboxamida (**compuesto (R)-80**) (30 mg, 31 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (G) tR = 3,73 min, pureza: 96,63 %; LCMS (X): tR = 1,319 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 298,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,69 (s, 1H), 8,63 (dd, J₁ = 9,4 Hz, J₂ = 2,0 Hz, 1H), 8,53-8,51 (dd, J₁ = 4,4 Hz, J₂ = 2,0 Hz, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 4,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,69-3,58 (m, 1H), 3,57-3,47 (m, 1H), 3,45-3,41 (m, 2H), 2,44-2,42 (m, 1H), 2,36-2,30 (m, 1H), 2,23-2,18 (m, 2H), 2,00-1,97 (m, 1H), 1,39-1,34 (m, 1H), 1,26-1,20 (m, 3H).

Preparación de clorhidrato de (S)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)pirazolo[1,5-b]piridazin-3-carboxamida (**(S)-80**)

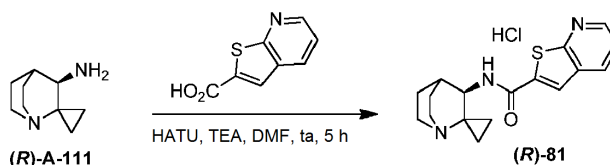


15 Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (S)-80** a partir de ácido pirazolo[1,5-b]piridazin-3-carboxílico (50 mg, 0,31 mmoles) y el **compuesto (S)-A-111** (47 mg, 0,31 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 16-46 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % HCl, v/v)] dando:

20 Clorhidrato de (S)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)pirazolo[1,5-b]piridazin-3-carboxamida (**compuesto (S)-80**) (30 mg, 33 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (G) tR = 2,98 min, pureza: 99,29 %; LCMS (X): tR = 1,309 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 298,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,69 (s, 1H), 8,63 (dd, J₁ = 9,4 Hz, J₂ = 2,0 Hz, 1H), 8,52 (dd, J₁ = 4,4 Hz, J₂ = 2,0 Hz, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 4,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,73-3,72 (m, 1H), 3,57-3,47 (m, 1H), 3,45-3,41 (m, 2H), 2,44-2,42 (m, 1H), 2,36-2,29 (m, 1H), 2,24-2,18 (m, 2H), 2,00-1,96 (m, 1H), 1,39-1,34 (m, 1H), 1,23-1,17 (m, 3H).

25 Ejemplo 81:

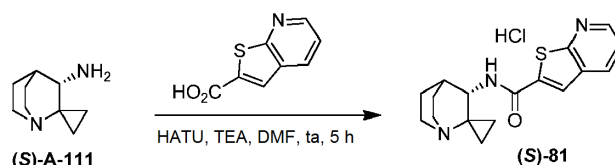
Preparación de clorhidrato de (R)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)tieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida (**(R)-81**)



30 Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-81** a partir de ácido tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico (59 mg, 0,33 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: Phenomenex Synergi C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 4 µm; fase móvil: 8-38 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de TFA, v/v)], se trató con disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó dando:

35 Clorhidrato de (R)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)tieno[2,3-b]piridin-2-carboxamida (**compuesto (R)-81**) (43 mg, 42 % de rendimiento) como un sólido amarillo: cSFC analítica (A) tR = 2,62 min, pureza: 97,29 %; LCMS (U): tR = 1,124 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 314,0; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,72 (d, J = 4,8, 1,2 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,77-3,73 (m, 1H), 3,59-3,58 (m, 1H), 3,50-3,43 (m, 2H), 2,47-2,45 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,24-2,17 (m, 2H), 2,01-1,99 (m, 1H), 1,40-1,36 (m, 1H), 1,31-1,28 (m, 2H), 1,26-1,20 (m, 1H).

40 **Preparación de clorhidrato de (S)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)tieno[2,3-b] piridin-2-carboxamida ((S)-81)**

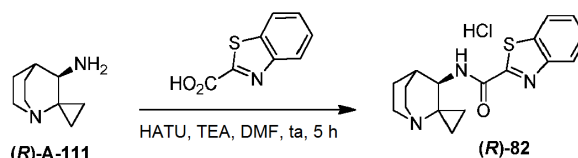


Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (S)-81** a partir de ácido tieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico (47 mg, 0,26 mmoles) y el **compuesto (S)-A-111** (40 mg, 0,26 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: Phenomenex Synergi C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 4 µm; fase móvil: 8-38 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de TFA, v/v)], se trató con disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó dando:

Clorhidrato de (*S*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)tieno[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida (**compuesto (S)-81**) (50 mg, 61 % de rendimiento) como un sólido amarillo: cSFC analítica (A) t_R=3,52 min, pureza: 97,73 %; LCMS (U): t_R=1,127 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 314,0; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,85-8,84 (m, 1H), 8,75 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,80 (d, J=8,4, 5,2 Hz, 1H), 4,59 (d, J=2,4 Hz, 1H), 3,79-3,75 (m, 1H), 3,58-3,57 (m, 1H), 3,50-3,43 (m, 2H), 2,46-2,36 (m, 2H), 2,23-2,17 (m, 2H), 2,03-1,96 (m, 1H), 1,40-1,39 (m, 1H), 1,35-1,28 (m, 2H), 1,18-1,17 (m, 1H).

Ejemplo 82:

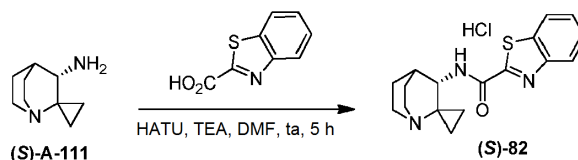
Preparación de clorhidrato de (*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[d]tiazol-2-carboxamida (**(R)-82**)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-82** a partir de ácido benzo[d]tiazol-2-carboxílico (59 mg, 0,33 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-H; columna: YMC-pack ODS-AQ 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 14-44 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de TFA, v/v)], se trató con ácido clorhídrico 0,2 M y se liofilizó dando:

Clorhidrato de (*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[d]tiazol-2-carboxamida (**compuesto (R)-82**) (58 mg, 56 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,10 min, pureza: 97,31 %; LCMS (V): t_R=2,478 min., 314,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,17 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,11 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,64 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,58 (t, J=7,6 Hz, 1H), 4,60 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 3,80-3,77 (m, 1H), 3,60-3,59 (m, 1H), 3,52-3,41 (m, 2H), 2,49-2,48 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,26-2,18 (m, 2H), 2,01-1,97 (m, 1H), 1,40-1,37 (m, 1H), 1,31-1,20 (m, 3H).

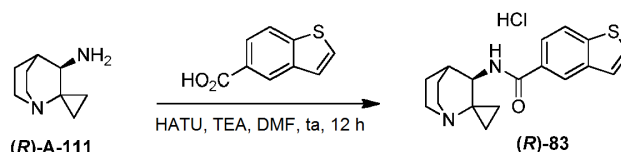
Preparación de clorhidrato de (*S*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[d]tiazol-2-carboxamida (**(S)-82**)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (S)-82** a partir de ácido benzo[d]tiazol-2-carboxílico (47 mg, 0,26 mmoles) y el **compuesto (S)-A-111** (40 mg, 0,26 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-H; columna: YMC-pack ODS-AQ 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 14-44 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de TFA, v/v)], se trató con ácido clorhídrico 0,2 M y se liofilizó dando:

Clorhidrato de (*S*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[d]tiazol-2-carboxamida (**compuesto (S)-82**) (40 mg, 49 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,27 min, pureza: 97,78 %; LCMS (V): t_R=2,469 min., 314,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,17 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,11 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,64 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,58 (t, J=7,6 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,78-3,74 (m, 1H), 3,60-3,59 (m, 1H), 3,52-3,44 (m, 2H), 2,49-2,48 (m, 1H), 2,36-2,34 (m, 1H), 2,25-2,14 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,40-1,35 (m, 1H), 1,34-1,20 (m, 3H).

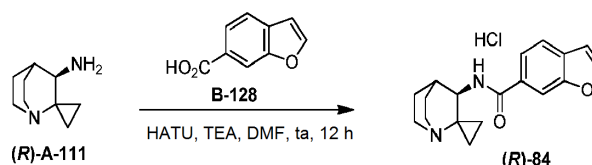
Ejemplo 83: clorhidrato de (*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-5-carboxamida ((*R*)-83)



5 Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el compuesto (***R***)-83 a partir de ácido benzo[b]tiofeno-5-carboxílico (64 mg, 0,36 mmoles) y el **compuesto (*R*)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 12 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Phenomenex Synergi C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 10 µm; fase móvil: 5-35 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % HCL, v/v)] dando:

10 Clorhidrato de (*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-5-carboxamida (**compuesto (*R*)-83**) (15 mg, 15 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (B) t_R=2,57 min, pureza: 98,14 %; LCMS (C): t_R=1,267 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 313,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,38(s, 1H), 8,04 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J=5,2 Hz, 1H), 4,62(s, 1H), 3,72-3,68 (m, 1H), 3,60-3,51 (m, 1H), 3,50-3,33 (m, 2H), 2,49-2,48 (m, 1H), 2,38-2,17 (m, 3H), 2,01 (m, 1H), 1,42-1,38 (m, 1H), 1,30-1,20 (m, 3H).

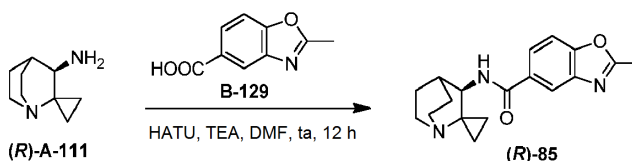
15 **Ejemplo 84:** clorhidrato de (*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-6-carboxamida ((*R*)-84)



20 Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (*R*)-84** a partir del **compuesto B-128** (53 mg, 0,33 mmoles) y el **compuesto (*R*)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 12 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Phenomenex Synergi C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 10 µm; fase móvil: 3-33 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % HCL, v/v)] dando:

25 Clorhidrato de (*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-6-carboxamida (**compuesto (*R*)-84**) (45 mg, 41 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,11 min, pureza: 97,07 %; LCMS (R): t_R=0,417., 297,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,04 (s, 1H), 7,93 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 6,96 (d, J=1,2 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,69-3,65 (m, 1H), 3,56-3,55 (m, 1H), 3,46-3,38 (m, 2H), 2,44 (d, J=3,2 Hz, 1H), 2,33-2,26 (m, 3H), 1,96 (s, 1H), 1,35-1,25 (m, 1H), 1,24-1,17 (m, 1H).

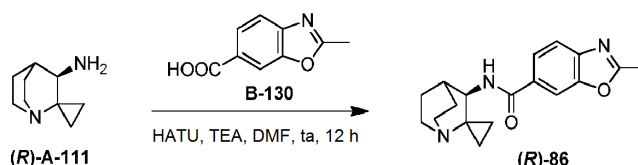
Ejemplo 85: (*R*)-2-metil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[d]oxazol-5-carboxamida ((*R*)-85)



30 Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (*R*)-85** a partir del **compuesto B-129** (0,069 g, 0,39 mmoles) y el **compuesto (*R*)-A-111** (0,051 g, 0,34 mmoles), con un tiempo de reacción de 12 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-C; columna: Phenomenex Gemini C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 35-65 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de NH₃ H₂O, v/v)] dando:

35 (*R*)-2-metil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[d]oxazol-5-carboxamida (**compuesto (*R*)-85**) (0,030 g, 29 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,04 min, pureza: 97,63 %; LCMS (J): t_R=0,970 min., 312,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,10 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,65(d, J=8,4 Hz, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,27-3,23 (m, 1H), 3,09-3,07 (m, 1H), 2,92-2,85 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,12-2,12 (m, 1H), 2,00-1,85 (m, 3H), 1,56-1,56 (m, 1H), 0,91-0,87 (m, 2H), 0,76-0,68 (m, 2H).

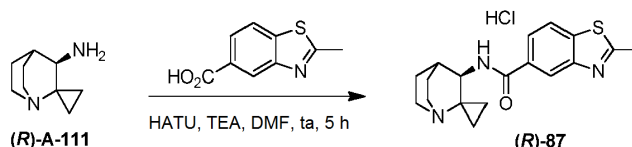
Ejemplo 86: (*R*)-2-metil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[d]oxazol-6-carboxamida ((*R*)-86)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-86** a partir del **compuesto B-130** (0,060 g, 0,34 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (0,052 g, 0,34 mmoles), con un tiempo de reacción de 12 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-C; columna: Phenomenex Gemini C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 35-65 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de NH₃ H₂O, v/v)] dando:

(R)-2-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[d]oxazol-6-carboxamida (**compuesto (R)-86**) (0,040 g, 38 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,14 min, pureza: 97,62 %; LCMS (J): t_R=0,960 min., 312,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,05 (s, 1H), 7,87-7,84 (m, 1H), 7,70 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,24-4,23 (s, 1H), 3,25-3,23 (m, 1H), 3,09-3,09 (m, 1H), 2,92-2,83 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,13-2,12 (m, 1H), 2,00-1,85 (m, 3H), 1,57-1,57 (m, 1H), 0,91-0,87 (m, 2H), 0,76-0,68 (m, 2H).

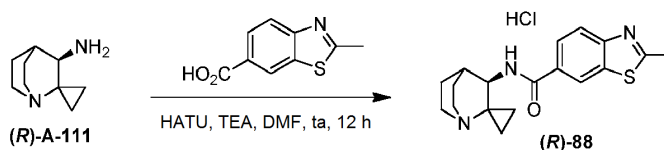
Ejemplo 87: clorhidrato de (R)-2-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[d]tiazol-5-carboxamida ((R)-87)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-87** a partir de ácido 2-metilbenzo[d]tiazol-5-carboxílico (63 mg, 0,33 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: Phenomenex Synergi C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 4 µm; fase móvil: 8-38 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de TFA, v/v)], se trató con HCl y se liofilizó dando:

Clorhidrato de (R)-2-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[d]tiazol-5-carboxamida (**compuesto (R)-87**) (50 mg, 42 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,34 min, pureza: 97,73 %; LCMS (K): t_R=1,210 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 328,0; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,39 (s, 1H), 8,09 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,91 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,72-3,71 (m, 1H), 3,61-3,60 (m, 1H), 3,50-3,43 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,49-2,48 (m, 1H), 2,37-2,16 (m, 3H), 2,05-2,00 (m, 1H), 1,44-1,41 (m, 1H), 1,32-1,22 (m, 3H).

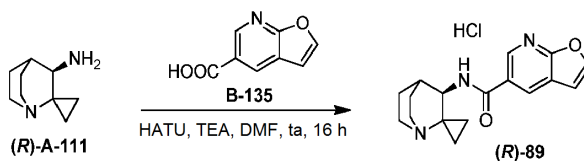
Ejemplo 88: clorhidrato de (R)-2-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[d]tiazol-6-carboxamida ((R)-88)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-88** a partir de ácido 2-metilbenzo[d]tiazol-6-carboxílico (63 mg, 0,33 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 12 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: Phenomenex Synergi C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 4 µm; fase móvil: 8-38 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de TFA, v/v)], se trató con HCl 0,2 N y se liofilizó dando:

Clorhidrato de (R)-2-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[d]tiazol-6-carboxamida (**compuesto (R)-88**) (48 mg, 40 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,50 min, pureza: 97,89 %; LCMS (K): t_R=1,164 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 328,0; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,58 (s, 1H), 8,06-7,99 (m, 2H), 4,58 (s, 1H), 3,72-3,58 (m, 1H), 3,57-3,48 (m, 1H), 3,46-3,41 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,47-2,46 (m, 1H), 2,33-2,30 (m, 1H), 2,24-2,17 (m, 2H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,42-1,41 (m, 1H), 1,33-1,20 (m, 3H).

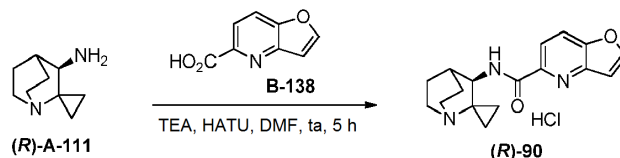
Ejemplo 89: (R)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)furo[2,3-b]piridin-5-carboxamida ((R)-89)



5 Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-89** a partir del **compuesto B-135** (54 mg, 0,33 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 16 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-A; columna: Phenomenex Gemini C18 150×25 mm, tamaño de partículas: 10 µm; fase móvil: 15-45 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de NH₃ · H₂O, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó nuevamente dando:

10 Clorhidrato de (*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)furo[2,3-*b*]piridin-5-carboxamida (**compuesto (R)-89**) (40 mg, 38 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,75 min, pureza: 100 %; LCMS (J): t_R=1,27 min., 298,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): 8,76 (d, J=2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,03 (d, J=2 Hz, 1H), 7,07 (d, J=2,4 Hz, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,59-3,49 (m, 2H), 3,40-3,37 (m, 2H), 2,04-2,42 (m, 1H), 2,28-2,11 (m, 3H), 1,92 (m, 1H), 1,29-1,12 (m, 4H).

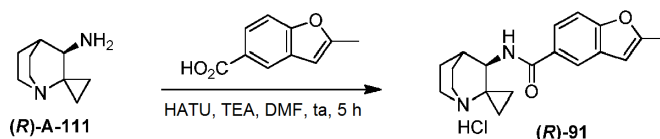
Ejemplo 90: clorhidrato de (*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)furo[3,2-*b*]piridin-5-carboxamida (**(R)-90**)



15 Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-90** a partir del **compuesto B-138** (54 mg, 0,33 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 16-46 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

20 Clorhidrato de (*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)furo[3,2-*b*]piridin-5-carboxamida (**compuesto (R)-90**) (50 mg, 51 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=1,94 min, pureza: 98,64 %; LCMS (M): t_R=0,899 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 298,0; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,34 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,26 (m, 2H), 8,21 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,77-3,75 (m, 1H), 3,59-3,58 (m, 1H), 3,50-3,44 (m, 2H), 2,47-2,46 (m, 1H), 2,39-2,33 (m, 1H), 2,22-2,19 (m, 2H), 2,02-1,99 (m, 1H), 1,32-1,30 (m, 1H), 1,26-1,11 (m, 3H).

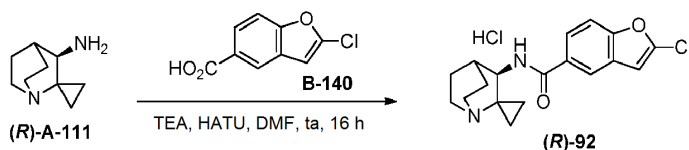
25 **Ejemplo 91:** clorhidrato de (*R*)-2-metil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-5-carboxamida (**(R)-91**)



30 Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-91** a partir de ácido 2-metilbenzofuran-5-carboxílico (60 mg, 0,34 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: YMC-pack ODS-AQ 150×30mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 18-48 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

35 Clorhidrato de (*R*)-2-metil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-5-carboxamida (**compuesto (R)-91**) (15 mg, 13 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,103 min, pureza: 97,71 %; LCMS (B): t_R=0,640 min., 311,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,02 (s, 1H), 7,73 (d, J=8,4, 1H), 7,49 (d, J=8,4, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,69-3,61 (m, 1H), 3,60-3,59 (m, 2H), 3,50-3,44 (m, 2H), 2,47-2,46 (m, 4H), 2,33-2,19 (m, 3H), 2,01-1,99 (m, 1H), 1,40-1,36 (m, 1H), 1,27-1,20 (m, 3H).

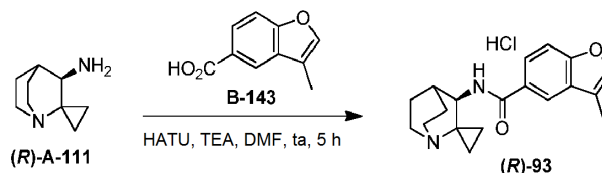
Ejemplo 92: clorhidrato de (*R*)-2-cloro-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-5-carboxamida (**(R)-92**)



Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-92** a partir del **compuesto B-140** (71 mg, 0,36 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 16 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 10 µm; fase móvil: 15-45 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-2-cloro-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-5-carboxamida (**compuesto (R)-92**) (23 mg, 21 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R: 2,10 min, pureza: 97,99 %; LCMS (S): t_R=0,89 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 331,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,10 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,83 (dd, J₁=8,8 Hz, J₂=1,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J=1,6 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,59 (d, J=2 Hz, 1H), 3,71-3,50 (m, 2H), 3,48-3,44 (m, 2H), 2,53-2,46 (m, 1H), 2,33-2,18 (m, 3H), 2,02-1,99 (m, 1H), 1,42-1,38 (m, 1H), 1,30-1,20 (m, 3H).

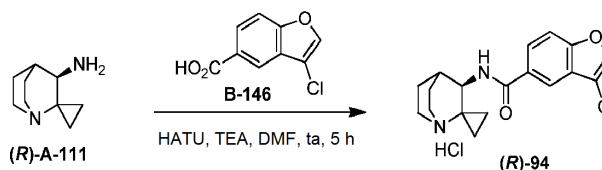
Ejemplo 93: clorhidrato de (*R*)-3-metil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-5-carboxamida (**(R)-93**)



Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-93** a partir del **compuesto B-143** (69 mg, 0,39 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Phenomenex Synergi C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 10-40 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-3-metil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-5-carboxamida (**compuesto (R)-93**) (47 mg, 41 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,06 min, pureza: 99,42 %; LCMS (B): t_R=0,606 min., 311,2 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,13 (d, J=4 Hz, 1H), δ 7,81 (dd, J₁=8 Hz, J₂=4 Hz, 1H), 7,64 (d, J=4 Hz, 1H), 7,53 (d, J=8 Hz, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,59-3,58 (m, 1H), 3,48-3,46 (m, 1H), 3,45-3,43 (m, 1H), 2,46-2,45 (m, 1H), 2,31 (m, 4H), 2,24-2,18 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,40-1,35 (m, 1H), 1,27-1,20 (m, 1H).

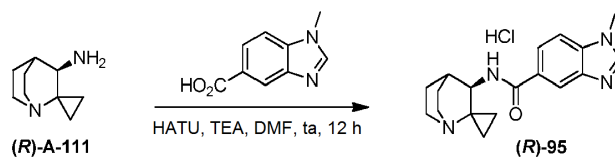
Ejemplo 94: clorhidrato de (*R*)-3-cloro-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-5-carboxamida (**(R)-94**)



Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **Compuesto (R)-94** a partir del **compuesto B-146** (64 mg, 0,34 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Phenomenex Synergi C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 10 µm; fase móvil: 10-40 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-3-cloro-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-5-carboxamida (**compuesto (R)-94**) (20 mg, 17 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,09 min, pureza: 97,90 %; LCMS (B): t_R=0,622 min., 331,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,19-8,18 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,94 (d, J=8,8, 1H), 7,67 (d, J=8,8, 1H), 3,71-3,60 (m, 2H), 3,51-3,41 (s, 2H), 2,49-2,48 (m, 1H), 2,37-2,19 (m, 3H), 2,01 (m, 1H), 1,40-1,20 (m, 5H).

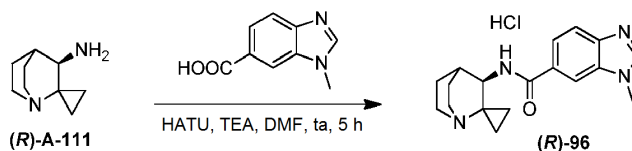
Ejemplo 95: clorhidrato de (*R*)-1-metil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (**(R)-95**)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-95** a partir de ácido 1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico (60 mg, 0,34 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (52 mg, 0,34 mmoles), con un tiempo de reacción de 12 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×21,2 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 15-45 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-1-metil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-bicyclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (**compuesto (R)-95**) (20 mg, 19 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=3,01 min, pureza: 97,72 %; LCMS (O): t_R=1,726 min., 311,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 9,40 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,16 (d, J=8,8, 1H), 8,02 (d, J=8,8, 1H), 4,18 (s, 3H), 3,78-3,75 (m, 1H), 3,61-3,60 (m, 1H), 3,51-3,44 (m, 2H), 2,50-2,49 (m, 1H), 2,37-2,35 (m, 1H), 2,27-2,21 (m, 2H), 2,02-1,97 (m, 1H), 1,44-1,41 (m, 1H), 1,34-1,22 (m, 3H).

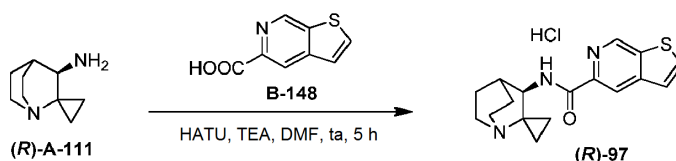
Ejemplo 96: (*R*)-1-metil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-bicyclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxamida (**(R)-96**)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-96** a partir de ácido 1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico (58 mg, 0,33 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-H; columna: welch Xtimate C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 15-45 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de NH₃ · H₂O, v/v)]. Los sólidos resultantes se disolvieron en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizaron nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-1-metil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-bicyclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxamida (**compuesto (R)-96**) (40 mg, 39 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,96 min, pureza: 96,48 %; LCMS (C): t_R=2,633 min., 311,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 9,53 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,19 (d, J=8,8Hz, 1H), 7,97 (d, J=8,8Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,52-3,42 (m, 2H), 2,50-2,40 (m, 2H), 2,25-2,18 (m, 2H), 2,05-2,02 (m, 1H), 1,45-1,41 (m, 1H), 1,36-1,31 (m, 2H), 1,24-1,21 (m, 1H).

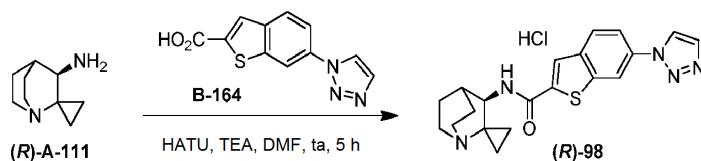
Ejemplo 97: (*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-bicyclo[2.2.2]octan]-3'-il)tieno[2,3-*c*]piridin-5-carboxamida (**(R)-97**)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-97** a partir del **compuesto B-148** (71 mg, 0,39 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-A; columna: Phenomenex Synergi C18 150×25 mm, tamaño de partículas: 10 µm; fase móvil: 27-57 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de NH₃ · H₂O, v/v)]. Los sólidos resultantes se disolvieron en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizaron nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-bicyclo[2.2.2]octan]-3'-il)tieno[2,3-*c*]piridin-5-carboxamida (**compuesto (R)-97**) (40 mg, 35 % de rendimiento) como un sólido amarillo: cSFC analítica (A) t_R=2,42 min, pureza: 98,60 %; LCMS (J): t_R=1,454 min., 314,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 9,46 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,43 (d, J=5,2Hz, 1H), 7,83 (d, J=5,2Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,82-3,80 (m, 1H), 3,62-3,54 (m, 1H), 3,52-3,44 (m, 1H), 2,40-2,29 (m, 1H), 2,28-2,21 (m, 2H), 2,19-2,05 (m, 1H), 1,43-1,41 (m, 1H), 1,33-1,29 (m, 1H), 1,26-1,23 (m, 1H).

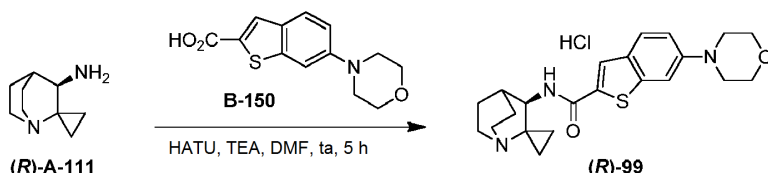
Ejemplo 98: clorhidrato de (*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-bicyclo[2.2.2]octan]-3'-il)-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**(R)-98**)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-98** a partir del **compuesto B-164** (80 mg, 0,33 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 16-46 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-98**) (31 mg, 25 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=3,33 min, pureza: 100 %; LCMS (M): tR=0,986 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 380,0; ¹H-RMN (D₂O, 400 MHz): δ 8,30 (d, J=0,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,83-7,81 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,56 (dd, J₁=8,8 Hz, J₂=2,0 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,57-3,51 (m, 2H), 3,39-3,28 (m, 2H), 2,33-2,32 (m, 1H), 2,19-2,06 (m, 2H), 2,00-1,91 (m, 1H), 1,19-1,14 (m, 2H), 1,09-1,05 (m, 2H).

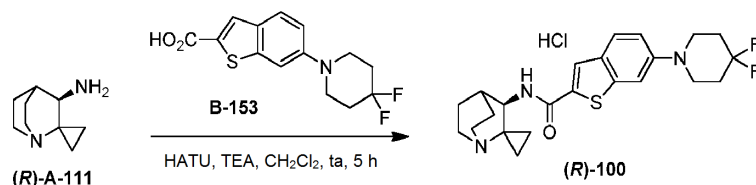
Ejemplo 99: clorhidrato de (*R*)-6-morfolino-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**(R)-99**)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-99** a partir del **compuesto B-150** (86 mg, 0,33 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-H; columna: Waters Xbridge C18 150×20 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 52-70 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de NH₃ H₂O, v/v)]. Los sólidos resultantes se disolvieron en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizaron nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-6-morfolino-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-99**) (18 mg, 13 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=3,38 min, pureza: 97,39 %; LCMS (L): tR=2,827 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 398,1; ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 10,40 (s, 1H), 8,56 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,78 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,19 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,35 (d, J=6,0 Hz, 1H), 3,76 (t, J=4,4 Hz, 4H), 3,60 (m, 2H), 3,35-3,22 (m, 6H), 2,25 (m, 2H), 2,00-1,97 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,36-1,23 (m, 2H), 1,04-0,96 (m, 2H).

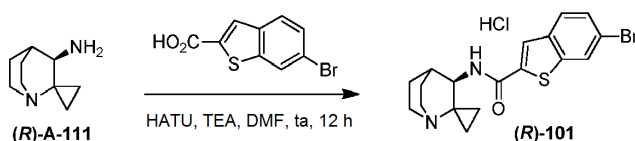
Ejemplo 100: clorhidrato de (*R*)-6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**(R)-100**)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-100** a partir del **compuesto B-153** (70 mg, 0,24 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (43 mg, 0,28 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-D; columna: Boston Symmetrix C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 25-55 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de FA, v/v)]. Las fracciones combinadas se trataron con disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizaron dando:

Clorhidrato de (*R*)-6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-100**) (21 mg, 19 % de rendimiento) como un sólido amarillo: cSFC analítica (A) tR=3,04 min, pureza: 97,13 %; LCMS (X): tR=2,301 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 432,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,23 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,03 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,54 (d, J=2,0 Hz, 1H), 3,81 (t, J=5,6 Hz, 4H), 3,74-3,72 (m, 1H), 3,56-3,54 (m, 1H), 3,47-3,29 (m, 2H), 2,51-2,42 (m, 5H), 2,34 (m, 1H), 2,19-2,16 (m, 2H), 2,00-1,96 (m, 1H), 1,41-1,36 (m, 1H), 1,31-1,25 (m, 2H), 1,22-1,08 (m, 1H).

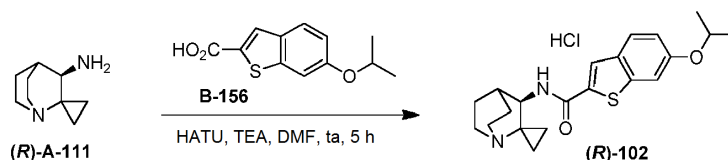
Ejemplo 101: clorhidrato de (*R*)-6-bromo-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-101)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-101** a partir de ácido 6-bromobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico (84 mg, 0,33 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 12 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Phenomenex Synergi C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 10 µm; fase móvil: 18-48 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-6-bromo-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-101**) (63 mg, 45 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=2,70 min, pureza: 98,09 %; LCMS (Y): tR=0,797 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 392,9; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,15-8,14 (m, 2H), 7,84 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,57 (dd, J₁=8,4, J₂=1,6, 2H), 4,56 (s, 1H), 3,71-3,58 (m, 1H), 3,58-3,57 (m, 1H), 3,50-3,31 (m, 2H), 2,45-2,44 (m, 1H), 2,37-2,34 (m, 1H), 2,23-2,14 (m, 2H), 2,00-1,99 (m, 1H), 1,38-1,35 (m, 1H). 1,28-1,15 (m, 3H).

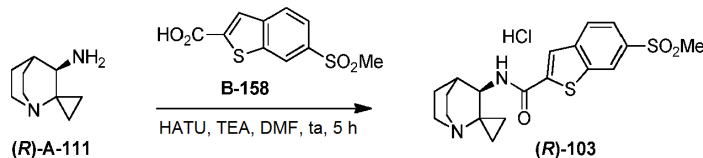
Ejemplo 102: clorhidrato de (*R*)-6-isopropoxi-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-102)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-102** a partir del **compuesto B-156** (78 mg, 0,33 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-A; columna: Phenomenex Gemini C18 150×25 mm, tamaño de partículas: 10 µm; fase móvil: 40-70 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de NH₃ · H₂O, v/v)]. Los sólidos resultantes se disolvieron en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizaron nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-6-isopropoxi-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-102**) (33 mg, 25 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=2,44 min, pureza: 98,84 %; LCMS (N): tR=2,381 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 371,0; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,05 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,01 (dd, J=8,8, 2,0 Hz, 1H), 4,73-4,65 (m, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,75-3,68 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,49-3,38 (m, 2H), 2,42 (s, 1H), 2,36-2,31 (m, 1H), 2,20-2,15 (m, 2H), 2,01-1,94 (m, 1H), 1,35-1,34 (m, 7H), 1,29-1,17 (m, 3H).

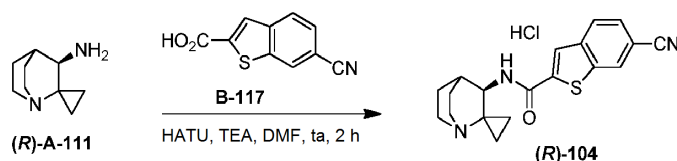
Ejemplo 103: clorhidrato de (*R*)-6-(metilsulfonil)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-103)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-103** a partir del **compuesto B-158** (84 mg, 0,33 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: YMC-pack ODS-AQ 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 11-41 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de TFA, v/v)]. Las fracciones combinadas se trataron con HCl 0,2 N y se liofilizaron dando:

Clorhidrato de (*R*)-6-(metilsulfonil)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-103**) (30 mg, 21 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=2,94 min, pureza: 100 %; LCMS (M): tR=1,016 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 391,0; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,64 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,16 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,97 (dd, J₁=8,4 Hz, J₂=1,2 Hz, 1H), 4,59 (d, J=2,4 Hz, 1H), 3,72-3,71 (m, 1H), 3,59-3,51 (m, 1H), 3,49-3,44 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,47-2,46 (m, 1H), 2,35-2,32 (m, 1H), 2,24-2,17 (m, 2H), 2,01-2,00 (m, 1H), 1,39-1,35 (m, 1H), 1,29-1,20 (m, 3H).

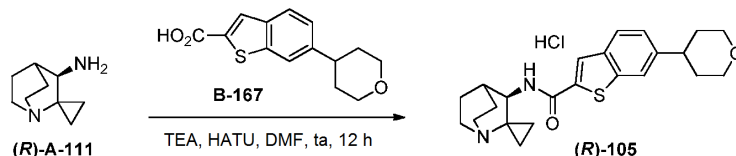
Ejemplo 104: (*R*)-6-ciano-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-104)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (*R*)-104** a partir del **compuesto B-117** (67 mg, 0,33 mmoles) y el **compuesto (*R*)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 2 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×21,2 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 15-45 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-6-ciano-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (*R*)-104**) (39 mg, 35 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,63 min, pureza: 100 %; LCMS (B): t_R=0,617 min., 338,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): 8,42 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,09 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,72-7,70 (dd, J₁=1,2 Hz, J₂=8,4Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,79-3,75 (m, 1H), 3,62-3,45 (m, 3H), 2,48-2,35 (m, 2H), 2,25-2,16 (m, 2H), 2,06-2,02 (m, 1H), 1,42-1,20 (m, 4H).

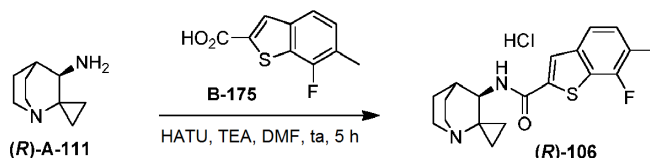
Ejemplo 105: clorhidrato de (*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-6-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-105)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (*R*)-105** a partir del **compuesto B-167** (86 mg, 0,33 mmoles) y el **compuesto (*R*)-A-104** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 12 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 16-46 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-6-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (*R*)-105**) (44 mg, 31 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R: 3,04 min, pureza: 97,73 %; LCMS (Y): t_R: 0,747 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 397,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,14 (s, 1H), 7,85 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H), 4,54 (d, J=2,4 Hz, 1H), 4,06-4,03 (m, 2H), 3,74-3,69 (m, 1H), 3,60-3,52 (m, 3H), 3,43-3,38 (m, 2H), 2,97-2,89 (m, 1H), 2,42-2,31 (m, 2H), 2,19-2,16 (m, 2H), 1,98 (s, 1H), 1,86-1,79 (m, 4H), 1,41-1,38 (m, 1H), 1,32-1,22 (m, 2H), 1,16-1,14 (m, 1H).

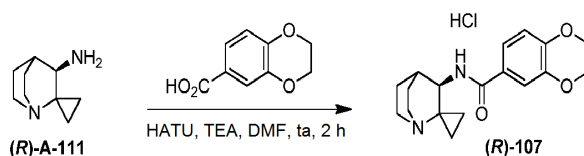
Ejemplo 106: clorhidrato de (*R*)-7-fluoro-6-metil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-106)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (*R*)-106** a partir del **compuesto B-175** (69 mg, 0,33 mmoles) y el **compuesto (*R*)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Phenomenex Synergi C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 4 µm; fase móvil: 19-49 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-7-fluoro-6-metil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (*R*)-106**) (85 mg, 68 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,273 min, pureza: 96,72 %; LCMS (Y): t_R=0,807 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 345,0; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,13 (d, J=3,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,33 (t, J=8,0 Hz, 1H), 4,57 (d, J=2 Hz, 1H), 3,71-3,70 (m, 1H), 3,59-3,50 (m, 1H), 3,48-3,43 (m, 2H), 2,42-2,41 (m, 4H), 2,34-2,32 (m, 1H), 2,23-2,18 (m, 2H), 2,00-1,99 (m, 1H), 1,38-1,33 (m, 1H), 1,27-1,20 (m, 3H).

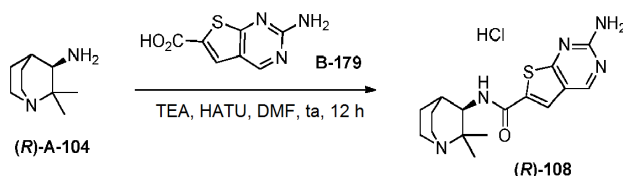
Ejemplo 107: (*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-2,3-dihidrobenczo[*b*][1,4]dioxino-6-carboxamida ((*R*)-107)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-107** a partir de ácido 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxino-6-carboxílico (36 mg, 0,33 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 2 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×21,2 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 15-45 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxino-6-carboxamida (**compuesto (R)-107**) (58 mg, 56 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,28 min, pureza: 98,41 %; LCMS (W): t_R=0,817 min., 315,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): 7,40 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,93 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,32-4,29 (m, 4H), 3,73-3,41 (m, 4H), 2,41-2,16 (m, 4H), 1,98-1,93 (m, 1H), 1,43-1,14 (m, 4H).

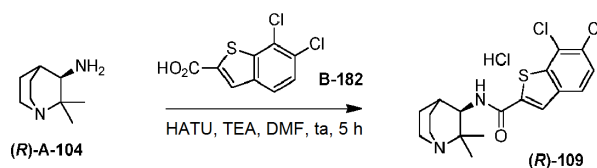
Ejemplo 108*: clorhidrato de (*R*)-2-amino-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida ((*R*)-108)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-108** a partir del **compuesto B-179** (60 mg, 0,31 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (47 mg, 0,31 mmoles), con un tiempo de reacción de 12 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-C; columna: Phenomenex Gemini C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 35-65 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de NH₃ · H₂O, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-2-amino-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida (**compuesto (R)-108**) (50 mg, 49 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=3,42 min, pureza: 99,14 %; LCMS (M): t_R=0,812 min., 332,0 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 9,01 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,75-3,70 (m, 2H), 3,39-3,30 (m, 2H), 2,49-2,48 (m, 1H), 2,29-2,28 (m, 1H), 2,18-2,12 (m, 2H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,51 (s, 3H).

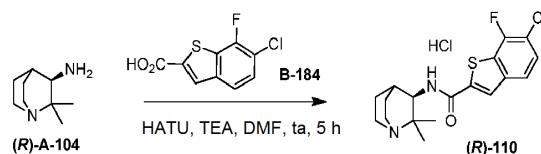
Ejemplo 109*: clorhidrato de (*R*)-6,7-dicloro-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-109)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-109** a partir del **compuesto B-182** (120 mg, 0,49 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (75 mg, 0,49 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-D; columna: Boston Symmetrix ODS-R C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 25-55 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,225 % de FA, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-6,7-dicloro-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-109**) (82 mg, 40 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=3,22 min, pureza: 97,50 %; LCMS (H): t_R=1,786 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 383,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,19 (s, 1H), 7,87 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,77-3,67 (m, 2H), 3,38-3,31 (m, 2H), 2,42-2,41 (m, 1H), 2,28 (d, J=2,8 Hz, 1H), 2,19-2,12 (m, 2H), 2,11-1,96 (m, 1H), 1,76 (s, 3H), 1,50 (s, 3H).

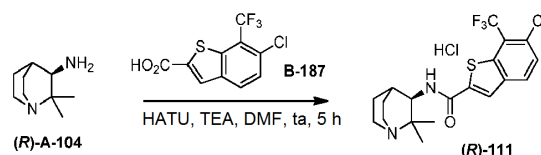
Ejemplo 110*: clorhidrato de (*R*)-6-cloro-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-fluorobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-110)



Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-110** a partir del **compuesto B-184** (120 mg, 0,52 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (80 mg, 0,52 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: YMC-pack ODS-AQ 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 29-59 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de TFA, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-6-cloro-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-fluorobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-110**) (70 mg, 33 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,946 min, pureza: 97,54 %; LCMS (Y): t_R=0,746 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺=367,0; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,20 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,54 (dd, J₁=8 Hz, J₂=6,8 Hz, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,75-3,67 (m, 2H), 3,38-3,35 (m, 2H), 2,42-2,41 (m, 1H), 2,28-2,27 (m, 1H), 2,18-2,09 (m, 2H), 1,95-1,91 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,49 (s, 3H).

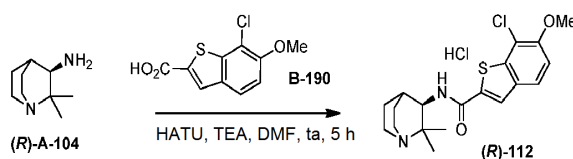
Ejemplo 111*: clorhidrato de (*R*)-6-cloro-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(trifluorometil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**(R)-111**)



Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-111** a partir del **compuesto B-187** (146 mg, 0,52 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (80 mg, 0,52 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: YMC-Actus Pro C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 30-60 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,1 % de TFA, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-6-cloro-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(trifluorometil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-111**) (116 mg, 49 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,87 min, pureza: 97,89 %; LCMS (H): t_R=1,766 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 417,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,24 (s, 1H), 8,14 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,75-3,66 (m, 2H), 3,37-3,32 (m, 2H), 2,41-2,39 (m, 1H), 2,27 (d, J=2,8 Hz, 1H), 2,17-2,10 (m, 2H), 1,97-1,80 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,49 (s, 3H).

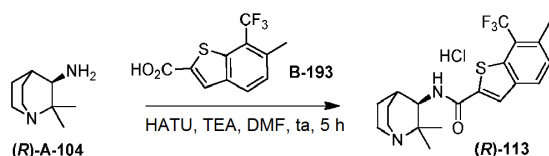
Ejemplo 112*: clorhidrato de (*R*)-7-cloro-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metoxibenzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**(R)-112**)



Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-112** a partir del **compuesto B-190** (126 mg, 0,52 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (80 mg, 0,52 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: YMC-pack ODS-AQ 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 24-54 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de TFA, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-7-cloro-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metoxibenzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-112**) (116 mg, 53 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=3,267 min, pureza: 97,66 %; LCMS (Y): t_R=0,716 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 379,0; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,12 (s, 1H), 7,86 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,76-3,66 (m, 2H), 3,37-3,36 (m, 2H), 2,41-2,40 (m, 1H), 2,27-2,26 (m, 1H), 2,18-2,04 (m, 2H), 1,94-1,90 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,49 (s, 3H).

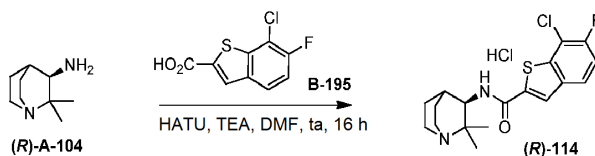
Ejemplo 113*: clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metil-7-(trifluorometil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**(R)-113**)



Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-113** a partir del **compuesto B-193** (0,12 g, 0,45 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (70 mg, 0,45 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: YMC-Actus Pro C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 28-58 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de TFA, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metil-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-113**) (0,12 g, 69 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,59 min, pureza: 97,70 %; LCMS (DD): t_R=0,861 min., 397,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,49 (d, J=7,6 Hz, 0,5H), 8,19 (s, 1H), 8,04 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,72-3,70 (m, 2H), 3,38-3,33 (m, 2H), 2,64 (d, J=2,0 Hz, 3H), 2,42-2,41 (m, 1H), 2,28-2,27 (m, 1H), 2,18-2,06 (m, 2H), 1,97-1,91 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,50 (s, 3H).

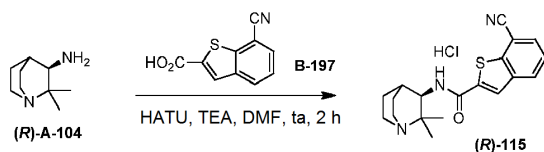
Ejemplo 114*: clorhidrato de (*R*)-7-cloro-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-114)



Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-114** a partir del **compuesto B-195** (0,11 g, 0,49 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 16 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 27-57 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-7-cloro-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-114**) (0,40 g, 31 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,906 min, pureza: 98,17 %; LCMS (M): t_R=1,095 min., 367,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,22 (s, 1H), 7,93 (dd, J₁=8,4 Hz, J₂=4 Hz, 1H), 7,42 (t, J=9,2 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,75-3,68 (m, 2H), 3,40-3,33 (m, 2H), 2,43-2,42 (m, 1H), 2,30 (s, 1H), 2,20-2,12 (m, 2H), 2,00-1,93 (m, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,51 (s, 3H).

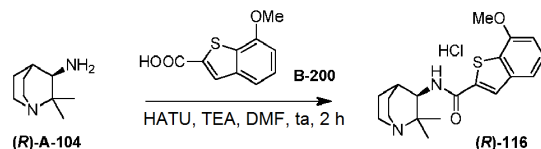
Ejemplo 115*: clorhidrato de (*R*)-7-ciano-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-115)



Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-115** a partir del **compuesto B-197** (como una mezcla con **compuesto B-198**) (80 mg, 0,39 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (60 mg, 0,39 mmoles), con un tiempo de reacción de 2 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 27-57 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-7-ciano-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-115**) (15 mg, 32 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,30 min, pureza: 99,66 %; LCMS (M): t_R=0,973 min., 340,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,59 (d, J=7,2 Hz, 1H), δ 8,30 (s, 1H), 7,26 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,94 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,64 (t, J=8,0 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,79-3,69 (m, 2H), 3,40-3,36 (m, 1H), 2,45-2,44 (m, 1H), 2,31-2,13 (m, 4H), 2,00-1,94 (m, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,52 (s, 3H).

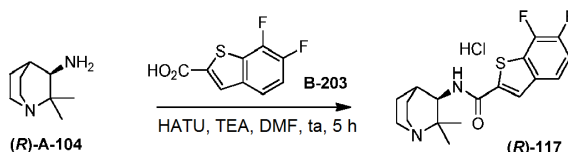
Ejemplo 116*: clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-116)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-116** a partir del **compuesto B-200** (67 mg, 0,32 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 2 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 27-57 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

- 5 Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-116**) (72 mg, 65 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=3,35 min, pureza: 99,66 %; LCMS (M): t_R=0,992 min., 345,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,13 (s, 1H), 7,53 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,44 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,01 (d, J=3,6 Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,78-3,68 (m, 2H), 3,39-3,36 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 2,47-2,42 (m, 1H), 2,30-2,29 (m, 3H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,51 (s, 3H).

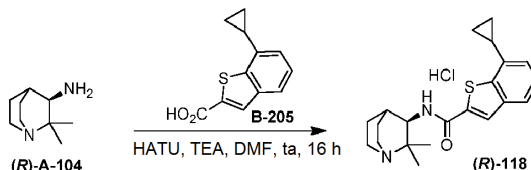
10 **Ejemplo 117***: clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6,7-difluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-117)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-117** a partir del **compuesto B-203** (60 mg, 0,34 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×21,2 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 15-45 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

- 15 Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6,7-difluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-117**) (60 mg, 46 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,66 min, pureza: 96,66 %; LCMS (B): t_R=0,702 min., 350,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,21 (d, J=3,2, 1H), 7,79-7,76 (m, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,75-3,69 (m, 2H), 3,40-3,37 (m, 2H), 2,49-2,42 (m, 1H), 2,30 (d, J=2,8, 1H), 2,19-2,09 (m, 2H), 1,99-1,93 (m, 1H), 1,768 (s, 3H), 1,51 (s, 3H).

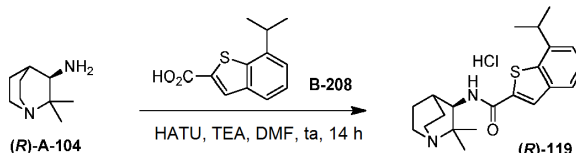
Ejemplo 118*: clorhidrato de (*R*)-7-ciclopropil-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-118)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-118** a partir del **compuesto B-205** (0,12 g, 0,54 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (70 mg, 0,45 mmoles), con un tiempo de reacción de 16 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: YMC-Actus Pro C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 24-54 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de TFA, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó nuevamente dando:

- 25 Clorhidrato de (*R*)-7-ciclopropil-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-118**) (75 mg, 42 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=3,228 min, pureza: 100 %; LCMS (B): t_R=0,711 min., 355,2 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,45 (d, J=7,2 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,76 (d, J= Hz, 1H), 7,39 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J=7,2 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,77-3,69 (m, 2H), 3,40-3,37 (m, 2H), 2,44-2,43 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,20-2,11 (m, 2H), 1,99-1,93 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,52 (s, 3H).

Ejemplo 119*: clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-isopropilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-119)

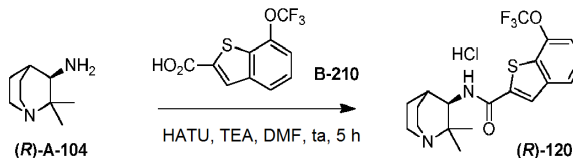


- 35 Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-119** a partir del **compuesto B-208** (0,11 g, 0,52 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (80 mg, 0,52 mmoles), con un tiempo de reacción de 14 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Phenomenex Synergi C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 27-57 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

- 40 Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-isopropilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-119**) (0,10 g, 49 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (B) t_R=2,765 min, pureza: 97,44 %; LCMS (DD): t_R=0,836 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 357,2; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,46-8,44 (m, 1H), 7,18

(m, 1H), 7,79-7,77 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,47-7,39 (m, 2H), 4,28 (s, 1H), 3,78-3,68 (m, 2H), 3,40-3,35 (m, 2H), 3,28-3,23 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,16-2,11 (m, 2H), 2,09-1,93 (m, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,43 (s, 3H).

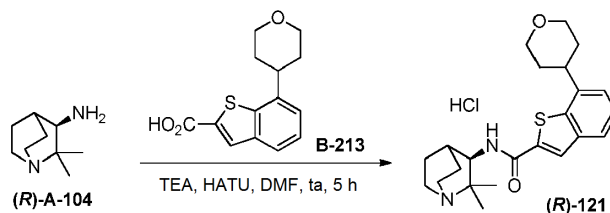
Ejemplo 120*: clorhidrato de (*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(trifluorometoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-120)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (*R*)-120** a partir del **compuesto B-210** (136 mg, 0,26 mmoles) y el **compuesto (*R*)-A-104** (80 mg, 0,26 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: YMC-Actus Pro C18 150×30, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 25-55 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,1 % de TFA, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(trifluorometoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (*R*)-120**) (130 mg, 57 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=2,346 min, pureza: 98,01 %; LCMS (B): tR=0,733 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ =399,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,23 (s, 1H), 7,94 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,76-3,67 (m, 2H), 3,38-3,33 (m, 2H), 2,42-2,41 (m, 1H), 2,29-2,28 (m, 1H), 2,19-2,10 (m, 2H), 1,99-1,95 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,50 (s, 3H).

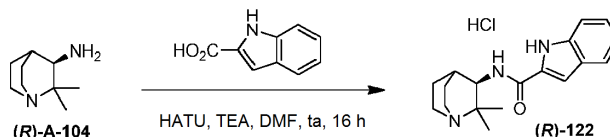
Ejemplo 121*: clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-121)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (*R*)-121** a partir del **compuesto B-213** (119 mg, 0,45 mmoles) y el **compuesto (*R*)-A-104** (70 mg, 0,45 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 19-49 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (*R*)-121**) (60 mg, 33 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR: 3,12 min, pureza: 99,87 %; LCMS (B): tR: 0,585 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 399,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,17 (s, 1H), 7,80 (dd, J₁=7,6 Hz, J₂=0,8 Hz, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,39 (d, J=6,8 Hz, 1H), 4,27 (dd, J₁=4,8 Hz, J₂=1,2 Hz, 1H), 4,12-4,08 (m, 2H), 3,72-3,62 (m, 4H), 3,49-3,31 (m, 2H), 3,28-3,13 (m, 1H), 2,45-2,41 (m, 1H), 2,28-2,26 (m, 1H), 2,14-2,03 (m, 2H), 2,00-1,91 (m, 5H), 1,75 (s, 3H), 1,49 (m, 3H).

Ejemplo 122*: clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1*H*-indol-2-carboxamida ((*R*)-122)

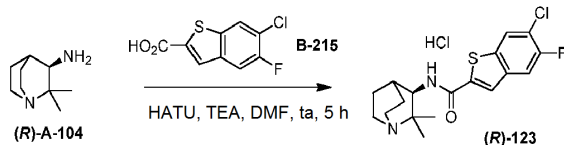


Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (*R*)-122** a partir del ácido 1*H*-indol-2-carboxílico (80 mg, 0,50 mmoles) y el **compuesto (*R*)-A-104** (70 mg, 0,45 mmoles), con un tiempo de reacción de 16 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-A; columna: Phenomenex Gemini C18 250×50, tamaño de partículas: 10 µm; fase móvil: 30-60 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de NH₃ · H₂O, v/v)]. Los sólidos resultantes se disolvieron en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizaron nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1*H*-indol-2-carboxamida (**compuesto (*R*)-122**) (50 mg, 37 % de rendimiento) como un sólido amarillo: cSFC analítica (A) tR=2,99 min, pureza: 98,13 %; LCMS (G): tR=2,280 min., 298,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,66-7,64 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,48-7,46 (d,

J=8,4 Hz, 1H), 7,29-7,24 (m, 2H), 7,12-7,08 (t, J=7,2Hz, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,77-3,69 (m, 2H), 3,39-3,36 (m, 2H), 2,48-2,44 (m, 1H), 2,28-2,27 (m, 1H), 2,20-2,11 (m, 2H), 1,99-1,93 (m, 1H), 1,77 (s, 1H) 1,51 (s, 2H).

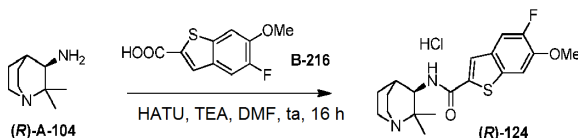
Ejemplo 123*: clorhidrato de (*R*)-6-cloro-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-123)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (*R*)-123** a partir del **compuesto B-215** (0,13 g, 0,54 mmoles) y el **compuesto (*R*)-A-104** (70 mg, 0,45 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-D; columna: Boston Green ODS C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 42-72 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,225 % de FA, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-6-cloro-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (*R*)-123**) (73 mg, 40 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,98 min, pureza: 96,51 %; LCMS (B): t_R=0,708 min., 367,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,12-8,09 (m, 2H), 7,79-7,76 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,72-3,69 (m, 2H), 3,34-3,31 (m, 2H), 2,39 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,14-2,12 (m, 2H), 1,97-1,96 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,47 (s, 3H).

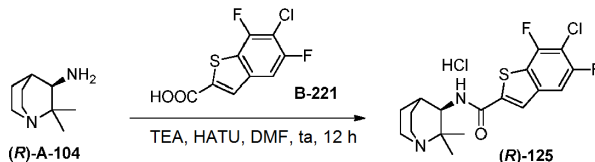
Ejemplo 124*: clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-fluoro-6-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-124)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (*R*)-124** a partir del **compuesto B-216** (120 mg, 0,53 mmoles) y el **compuesto (*R*)-A-104** (82 mg, 0,53 mmoles), con un tiempo de reacción de 16 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Phenomenex Synergi C18 250×21,2 mm, tamaño de partículas: 4 µm; fase móvil: 15-45 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,05 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5-fluoro-6-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (*R*)-124**) (150 mg, 71 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,54 min, pureza: 97,70 %; LCMS (B): t_R=0,646 min., 363,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,04 (s, 1H), 7,65-7,61 (m, 2H), 4,26 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,80-3,68 (m, 2H), 3,39-3,36 (m, 2H), 2,42-2,41 (m, 1H), 2,29-2,28 (d, J=2,8Hz, 1H), 2,19-2,12 (m, 2H), 1,99-1,93 (m, 1H), 1,76 (s, 3H), 1,50 (m, 3H).

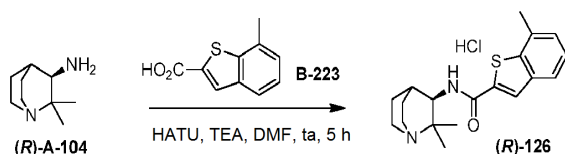
Ejemplo 125*: clorhidrato de (*R*)-6-cloro-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5,7-difluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-125)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (*R*)-125** a partir del **compuesto B-221** (70 mg, 0,28 mmoles) y el **compuesto (*R*)-A-104** (43 mg, 0,28 mmoles), con un tiempo de reacción de 12 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: YMC-Actus Pro C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 25-55 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de TFA, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-6-cloro-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5,7-difluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (*R*)-125**) (55 mg, 46 % de rendimiento) como un sólido amarillo: cSFC analítica (A) t_R=2,960 min, pureza: 98,11 %; LCMS (FF): t_R=2,570 min., 385,0 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,22-8,21 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,73-7,71 (dd, J₁=8,8 Hz, J₂=1,2 Hz, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,75-3,69 (m, 2H), 3,39-3,31 (m, 2H), 2,44-2,43 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,20-2,13 (m, 2H), 2,13-1,94 (m, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,51 (s, 3H).

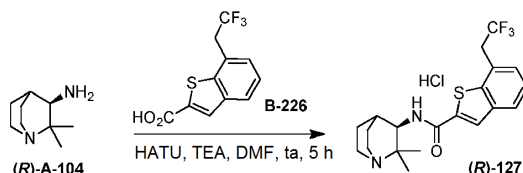
Ejemplo 126*: clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-126)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-126** a partir del **compuesto B-223** (98 mg, 0,52 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (80 mg, 0,52 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: YMC-Actus Pro C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 29-59 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,1 % de TFA, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-126**) (70 mg, 37 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=3,023 min, pureza: 98,27 %; LCMS (B): t_R=0,674 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺=329,2; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,16 (s, 1H), 7,77 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,38 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J=7,2 Hz, 1H), 4,27 (d, J=4,0 Hz, 1H), 3,73-3,67 (m, 2H), 3,38-3,34 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,42-2,41 (m, 1H), 2,28-2,27 (m, 1H), 2,18-2,10 (m, 2H), 2,04-1,91 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,50 (s, 3H).

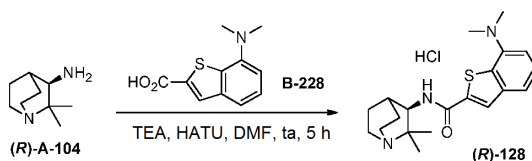
Ejemplo 127*: clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(2,2,2-trifluoroetil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-127)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-127** a partir del **compuesto B-226** (84 mg, 0,32 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: YMC-Actus Pro C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 25-55 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,1 % de TFA, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(2,2,2-trifluoroetil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-127**) (69 mg, 54 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (C) t_R=0,71 min, pureza: 98,06 %; LCMS (DD): t_R=0,806 min., 397,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,49 (d, J=7,2 Hz, 0,1H), 8,21 (s, 1H), 7,95 (dd, J₁=6,4 Hz, J₂=2,8 Hz, 1H), 7,51-7,48 (m, 2H), 4,27 (s, 1H), 3,81 (c, J=11,2 Hz, 2H), 3,73-3,67 (m, 2H), 3,38-3,33 (m, 2H), 2,44-2,41 (m, 1H), 2,29-2,28 (m, 1H), 2,17-2,10 (m, 2H), 1,98-1,91 (m, 1H), 1,76 (s, 3H), 1,50 (s, 3H).

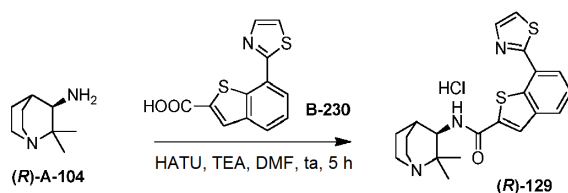
Ejemplo 128*: clorhidrato de (*R*)-7-(dimetilamino)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-128)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-128** a partir del **compuesto B-228** (149 mg, en bruto) y **compuesto (R)-A-104** (104 mg, 0,67 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 19-49 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-7-(dimetilamino)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamid (**compuesto (R)-128**) (44 mg, 15 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=3,32 min, pureza: 99,66 %; LCMS (FF): t_R=2,186 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 358,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,43 (s, 1H), 8,12 (d, J=8 Hz, 1H), 8,75 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,68-7,64 (m, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,75-3,69 (m, 2H), 3,48 (s, 6H), 3,36-3,30 (m, 2H), 2,48-2,47 (m, 1H), 2,30-2,29 (m, 1H), 2,18-2,11 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,76 (s, 3H), 1,52 (m, 3H).

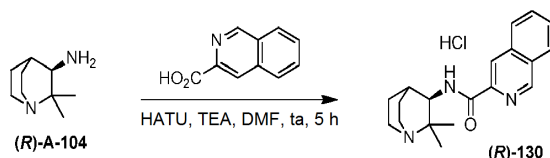
Ejemplo 129*: clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(tiazol-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-129)



Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-129** a partir del **compuesto B-230** (119 mg, 0,45 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (70 mg, 0,45 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Phenomenex Synergi C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 4 µm; fase móvil: 20-50 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,05 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(tiazol-2-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-129**) (70 mg, 35 % de rendimiento) como un sólido amarillo: cSFC analítica (C) tR=2,054 min, pureza: 100 %; LCMS (EE): tR=2,895 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ =398,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,22 (s, 1H), 8,09-8,014 (m, 3H), 7,70 (d, J=3,6 Hz, 1H), 7,59 (t, J=8,0 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,74-3,68 (m, 2H), 3,38-3,34 (m, 2H), 2,44-2,43 (m, 1H), 2,30-2,29 (m, 1H), 2,19-2,10 (m, 2H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,52 (s, 3H).

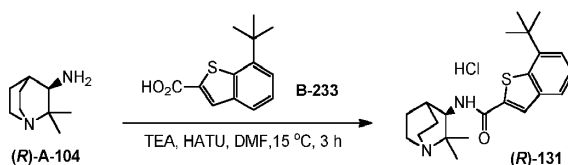
Ejemplo 130*: clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)isoquinolin-3-carboxamida ((*R*)-130)



Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-130** a partir de ácido isoquinolin-3-carboxílico (90 mg, 0,52 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (80 mg, 0,52 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: YMC-Actus Pro C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 10-40 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,1 % de TFA, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)isoquinolin-3-carboxamida (**compuesto (R)-130**) (130 mg, 72 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=2,741 min, pureza: 100 %; LCMS (B): tR=0,575 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ =310,2; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 9,69 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,52 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,37 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,22 (t, J=8,0 Hz, 1H), 8,08 (t, J=8,0 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,76-3,73 (m, 2H), 3,41-3,37 (m, 2H), 2,54-2,47 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,22-2,14 (m, 2H), 2,03-1,96 (m, 1H), 1,80 (s, 3H), 1,56 (s, 3H).

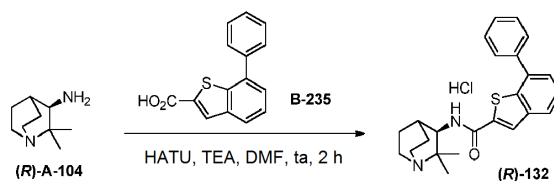
Ejemplo 131*: clorhidrato de (*R*)-7-(terc-butil)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-131)



Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-131** a partir del **compuesto B-233** (96 mg, 0,49 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (63 mg, 0,41 mmoles), con un tiempo de reacción de 3 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: Phenomenex Synergi C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 4 µm; fase móvil: 32-62 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,1 % de TFA, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en ácido clorhídrico 0,2 N y se liofilizó nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-7-(terc-butil)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-131**) (90 mg, 45 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=2,71 min, pureza: 96,96 %; LCMS (FF): tR=2,668 min., 371,2 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,45 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,81 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,78-3,69 (m, 2H), 3,40-3,35 (m, 2H), 2,47-2,30 (m, 1H), 2,20-1,93 (m, 4H), 1,74 (s, 3H), 1,59 (s, 1H), 1,52 (s, 3H).

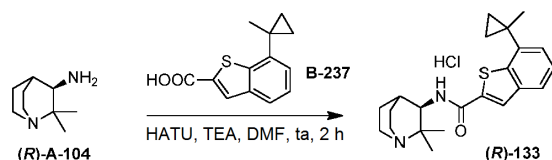
Ejemplo 132*: clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-fenilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-132)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **Compuesto (R)-132** a partir del **compuesto B-235** (99 mg, 0,39 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (60 mg, 0,39 mmoles), con un tiempo de reacción de 2 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 27-57 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-fenilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-132**) (70 mg, 46 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=3,57 min, pureza: 100 %; LCMS (Y): t_R=0,754 min., 391,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,44 (d, J=7,2 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,94 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J=7,2 Hz, 2H), 7,60-7,46 (m, 5H), 4,27 (s, 1H), 3,83-3,69 (m, 2H), 3,40-3,37 (m, 1H), 2,46-2,42 (m, 1H), 2,30-2,12 (m, 3H), 1,99-1,93 (m, 1H), 1,76 (s, 3H), 1,50 (s, 3H).

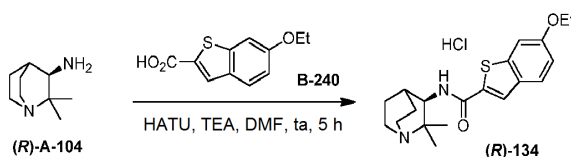
Ejemplo 133*: clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(1-metilciclopropil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-133)



Se preparó el **compuesto (R)-133** a partir de **B-237** (90 mg, 0,39 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (60 mg, 0,39 mmoles) usando el procedimiento general B con un tiempo de reacción de 2 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 27-57 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(1-metilciclopropil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-133**) (62 mg, 47 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,76 min, pureza: 98,18 %; LCMS (GG): t_R=2,298 min., 369,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,42 (d, J=7,2 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,80 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 4,29 (s, 1H), 3,79-3,69 (m, 2H), 3,40-3,37 (m, 1H), 2,47-2,42 (m, 1H), 2,31-2,30 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 3H), 2,00-1,94 (m, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 0,96-0,92 (m, 2H), 0,89-0,86 (m, 2H).

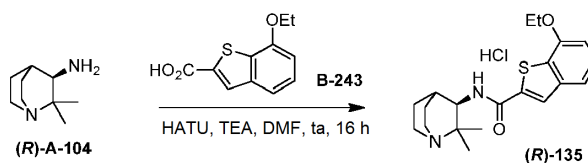
Ejemplo 134*: clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-etoxibenzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-134)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-134** a partir del **compuesto B-240** (115 mg, 0,52 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (80 mg, 0,52 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: Phenomenex Synergi C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 4 µm; fase móvil: 25-55 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,1 % de TFA, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-etoxibenzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-134**) (70 mg, 34 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R = 3,13 min, pureza: 96,60 %; LCMS (EE): t_R = 2,861 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 359,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,05 (s, 1H), 7,77 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,03 (dd, J=8,8, 2,0 Hz, 1H), 4,24-4,23 (m, 1H), 4,11 (c, J=6,8 Hz, 2H), 3,74-3,65 (m, 2H), 3,36-3,33 (m, 2H), 2,40-2,39 (m, 1H), 2,25 (d, J=2,8 Hz, 1H), 2,16-2,10 (m, 2H), 2,08-1,93 (m, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,42 (t, J=6,8 Hz, 3H).

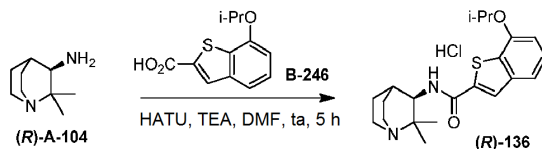
Ejemplo 135*: clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-etoxibenzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-135)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-135** a partir del **compuesto B-243** (101 mg, 0,45 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (117 mg, 0,45 mmoles), con un tiempo de reacción de 16 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: YMC-Actus Pro C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 25-55 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-etoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-135**) (80 mg, 41 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=3,37 min, pureza: 99,52 %; LCMS (GG): tR=2,096 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ =359,2; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): 8,10 (s, 1H), 7,49 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,38 (m, 1H), 6,97 (d, J=7,6 Hz, 1H), 4,29-4,23 (m, 3H), 3,72-3,66 (m, 2H), 3,37-3,33 (m, 2H), 2,41-2,39 (m, 1H), 2,27-2,26 (m, 1H), 2,17-2,09 (m, 2H), 1,96-1,901 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,51-1,47 (m, 6H).

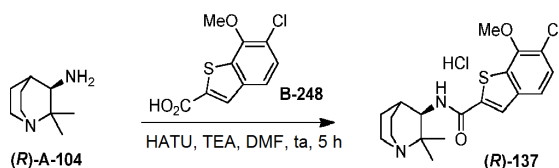
Ejemplo 136*: clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-isopropoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-136)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-136** a partir del **compuesto B-246** (107 mg, 0,45 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (70 mg, 0,45 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-I; columna: Phenomenex Synergi C18 150×30mm, tamaño de partículas: 4 µm; fase móvil: 28-58 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,1 % de TFA, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-isopropoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-136**) (101 mg, 54 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=2,970 min, pureza: 98,63 %; LCMS (EE): tR=3,041 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ =373,2; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,09 (s, 1H), 7,49 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,38 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J=7,6 Hz, 1H), 4,87-4,81 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,76-3,67 (m, 2H), 3,38-3,31 (m, 2H), 2,44-2,40 (m, 1H), 2,28-2,27 (m, 1H), 2,19-2,10 (m, 2H), 1,97-1,91 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,41 (s, 3H).

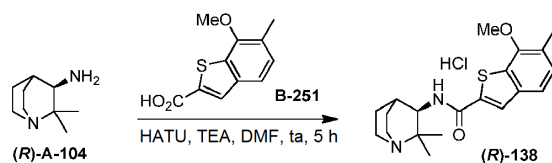
Ejemplo 137*: clorhidrato de (*R*)-6-cloro-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-137)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-137** a partir del **compuesto B-248** (110 mg, 0,45 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (70 mg, 0,45 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: YMC-Actus Pro C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 38-68 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,1 % de TFA, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-6-cloro-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-137**) (72 mg, 38 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=2,982 min, pureza: 98,64 %; LCMS (FF): tR=2,455 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ =379,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,13 (s, 1H), 7,66 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,76-3,66 (m, 2H), 3,38-3,33 (m, 2H), 2,42-2,39 (m, 1H), 2,28-2,27 (m, 1H), 2,17-2,09 (m, 2H), 2,04-1,91 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,48 (s, 3H).

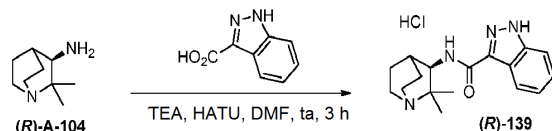
Ejemplo 138*: clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-138)



5 Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-138** a partir del **compuesto B-251** (0,10 g, 0,45 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (70 mg, 0,45 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: Phenomenex Synergi C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 4 µm; fase móvil: 27-57 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,1 % de TFA, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó nuevamente dando:

10 Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-metoxi-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-138**) (0,11 g, 59 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,89 min, pureza: 97,99 %; LCMS (EE): t_R=2,864 min., 359,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,41 (d, J=7,2 Hz, 0,6H), 8,12 (s, 1H), 7,58 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,76-3,66 (m, 2H), 3,37-3,34 (m, 2H), 2,45-2,41 (m, 4H), 2,27-2,26 (m, 1H), 2,18-2,08 (m, 2H), 1,97-1,90 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,49 (s, 3H).

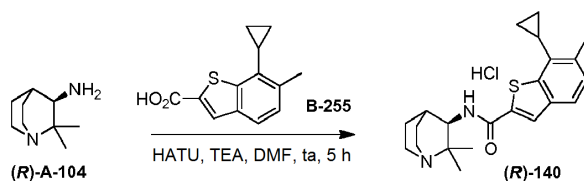
Ejemplo 139*: clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida ((*R*)-139)



15 Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-139** a partir de ácido 1H-indazol-3-carboxílico d (0,10 g, 0,64 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (90 mg, 0,58 mmoles), con un tiempo de reacción de 3 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: YMC-Actus Pro C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 7-37 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,1 % de TFA, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó nuevamente dando:

20 Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida (**compuesto (R)-139**) (62 mg, 29 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,54 min, pureza: 97,71 %; LCMS (FF): t_R=2,004 min, 299,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,23 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,47 (t, J=7,4 Hz, 1H), 7,31 (t, J=7,5 Hz, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,79-3,71 (m, 2H), 3,41-3,36 (m, 2H), 2,39-2,29 (m, 2H), 2,22-2,14 (m, 2H), 2,01-1,95 (m, 1H), 1,80 (s, 3H), 1,54 (s, 3H).

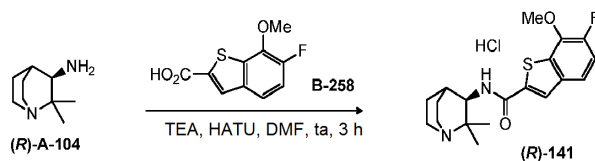
25 **Ejemplo 140***: clorhidrato de (*R*)-7-ciclopropil-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-140)



30 Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-140** a partir del **compuesto B-255** (0,14 g, 0,58 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (90 mg, 0,58 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: Phenomenex Synergi C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 4 µm; fase móvil: 30-60 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,1 % de TFA, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó nuevamente dando:

35 Clorhidrato de (*R*)-7-ciclopropil-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-140**) (0,14 g, 67 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=3,19 min, pureza: 100 %; LCMS (FF): t_R=2,536 min., 369,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,36 (d, J=7,2 Hz, 0,5H), 8,08 (s, 1H), 7,68 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,76-3,67 (m, 2H), 3,37-3,34 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,42-2,41 (m, 1H), 2,27-2,26 (m, 1H), 2,17-2,06 (m, 3H), 1,97-1,90 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,17-1,12 (m, 2H), 0,82-0,78 (m, 2H).

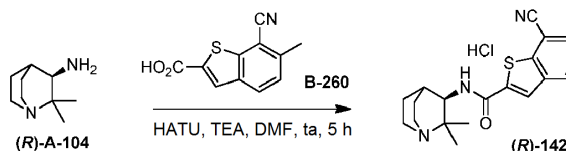
40 **Ejemplo 141***: clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-fluoro-7-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-141)



5 Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-141** a partir del **compuesto B-258** (132 mg, 0,58 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (90 mg, 0,58 mmoles), con un tiempo de reacción de 3 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Phenomenex Synergi C18 250×21,2 mm, tamaño de partículas: 4 µm; fase móvil: 25-55 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,05 % de HCl, v/v)] dando:

10 Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-fluoro-7-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-141**) (119 mg, 56 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,71 min, pureza: 98,06 %; LCMS (FF): t_R=2,356 min., 363,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,11 (s, 1H), 7,60 (dd, J₁=8,4 Hz, J₂=4,0 Hz, 1H), 7,27 (dd, J₁=12 Hz, J₂=8,4 Hz, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,12 (d, J= 2,4 Hz, 3H), 3,72-3,65 (m, 2H), 3,38-3,28 (m, 2H), 2,40-2,38 (m, 1H), 2,27-2,25 (m, 1H), 2,15-2,10 (m, 2H), 1,97-1,93 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,47 (s, 3H).

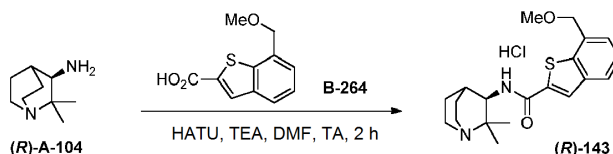
Ejemplo 142*: clorhidrato de (*R*)-7-ciano-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-142)



15 Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-142** a partir del **compuesto B-260** (0,11 g, 0,52 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (80 mg, 0,52 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: Welch Ultimate AQ-C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 25-55 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,1 % de TFA, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en ácido clorhídrico 0,2 M y se liofilizó nuevamente dando:

20 Clorhidrato de (*R*)-7-ciano-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-142**) (0,13 g, 71 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=3,05 min, pureza: 100 %; LCMS (GG): t_R=2,065 min., 354,2 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,53 (d, J=7,2 Hz, 0,6H), 8,22 (s, 1H), 8,09 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,76-3,67 (m, 2H), 3,38-3,33 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,46-2,41 (m, 1H), 2,29-2,28 (m, 1H), 2,18-2,10 (m, 2H), 1,98-1,91 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,50 (s, 3H).

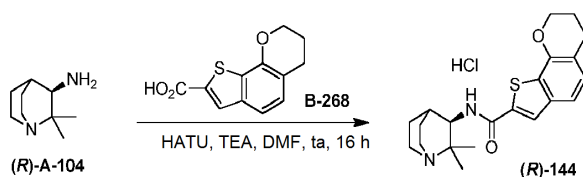
25 **Ejemplo 143***: clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(metoximetil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-143)



30 Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-143** a partir del **compuesto B-264** (0,13 g, 0,58 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (90 mg, 0,58 mmoles), con un tiempo de reacción de 2 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 27-57 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

35 Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(metoximetil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-143**) (135 mg, 64 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=1,12 min, pureza: 100 %; LCMS (Y): t_R=2,205 min., 359,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,41 (d, J=7,2 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,92-7,89 (m, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,28 (d, J=6,8 Hz, 1H), 3,78-3,69 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,40-3,36 (m, 2H), 2,43-2,30 (m, 1H), 2,29-2,20 (m, 1H), 2,19-2,13 (m, 2H), 2,12-1,96 (m, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,50 (s, 3H).

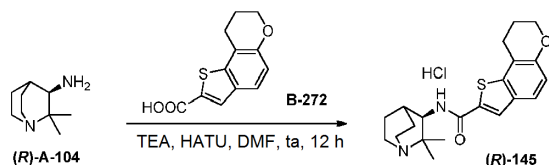
Ejemplo 144*: (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-3,4-dihidro-2H-tieno[3,2-h]cromeno-8-carboxamida ((*R*)-144)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-144** a partir del **compuesto B-268** (122 mg, 0,52 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (80 mg, 0,52 mmoles), con un tiempo de reacción de 16 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Phenomenex Synergi C18 150*30mm, tamaño de partículas: 4 µm; fase móvil: 23-43 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,05 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-3,4-dihidro-2H-tieno[3,2-*h*]cromeno-8-carboxamida (**compuesto (R)-144**) (150 mg, 71 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=3,62 min, pureza: 100,00 %; LCMS (FF): t_R=2,391 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 371,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,06 (s, 1H), 7,41-7,39 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,17-7,15 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,39-4,36 (t, J=5,2 Hz, 2H), 4,26 (s, 1H), 3,77-3,68 (m, 2H), 3,39-3,36 (m, 2H), 2,94-2,91 (t, J=6,4 Hz, 2H), 2,45-2,40 (m, 1H), 2,29-2,28 (m, 1H), 2,19-2,10 (m, 4H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,76 (s, 3H), 1,50 (s, 3H).

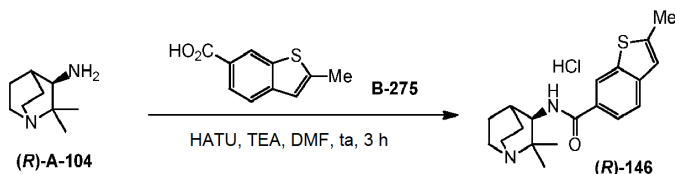
Ejemplo 145*: clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-8,9-dihidro-7H-tieno[2,3-*f*]cromeno-2-carboxamida ((*R*)-145)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-145** a partir del **compuesto B-272** (0,14 g, 0,58 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (90 mg, 0,58 mmoles), con un tiempo de reacción de 12 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: YMC-Actus Pro C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 25-55 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de TFA, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-8,9-dihidro-7H-tieno[2,3-*f*]cromeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-145**) (70 mg, 32 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=3,308 min, pureza: 96,94 %; LCMS (GG): t_R=2,058 min., 371,2 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,09 (s, 1H), 7,66-7,64 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,94-6,92 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,29-4,26 (m, 3H), 3,74-3,68 (m, 2H), 3,39-3,30 (m, 2H), 2,89-2,86 (m, 2H), 2,43-2,42 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,19-2,14 (m, 4H), 1,99-1,92 (m, 1H), 1,76 (s, 3H), 1,51 (s, 3H).

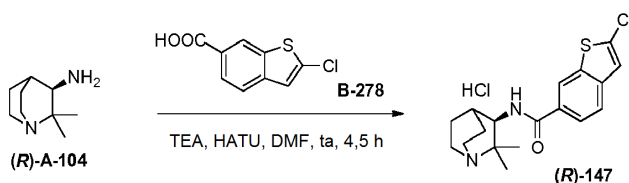
Ejemplo 146*: clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2-metilbenzo[*b*]tiofeno-6-carboxamida ((*R*)-146)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-146** a partir del **compuesto B-275** (123 mg, 0,64 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (90 mg, 0,58 mmoles), con un tiempo de reacción de 3 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: Welch Ultimate AQ-C18 150 × 30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 20-50 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,1 % de TFA, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en ácido clorhídrico 0,2 N y se liofilizó nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2-metilbenzo[*b*]tiofeno-6-carboxamida (**compuesto (R)-146**) (110 mg, 49 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,79 min, pureza: 98,20 %; LCMS (GG): t_R=1,946 min., 329,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,33 (s, 1H), 7,81-7,76 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,74-3,67 (m, 2H), 3,39-3,29 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,43-2,07 (m, 4H), 1,97-1,90 (m, 1H), 1,79 (s, 3H), 1,51 (s, 3H).

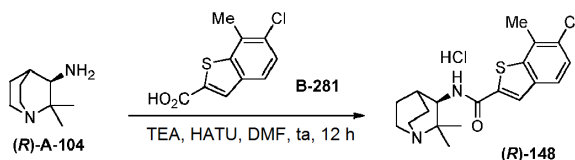
Ejemplo 147*: clorhidrato de (*R*)-2-cloro-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[*b*]tiofeno-6-carboxamida ((*R*)-147)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-147** a partir del **compuesto B-278** (69 mg, 0,32 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (50 mg, 0,32 mmoles), con un tiempo de reacción de 4,5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Phenomenex Synergi C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 4 µm; fase móvil: 25-45 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,05 % de HCl, v/v)]. La disolución resultante se liofilizó dando:

Clorhidrato de (*R*)-2-cloro-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[*b*]tiofeno-6-carboxamida ((*R*)-147) (62 mg, 49 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,85 min, pureza: 98,63 %; LCMS (FF): t_R=2,278 min., 349,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (D₂O, 400 MHz): δ 8,02 (s, 1H), 7,67-7,65 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,57-7,55 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,62-3,55 (m, 2H), 3,27- 3,18 (m, 2H), 2,17 (s, 2H), 2,05-2,03 (m, 2H), 1,99-1,83 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,39 (s, 3H).

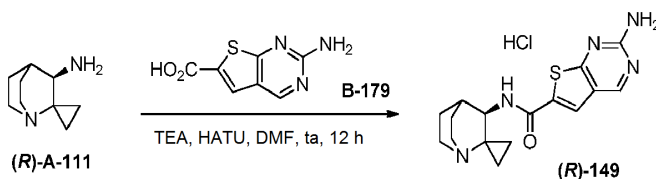
Ejemplo 148*: clorhidrato de (*R*)-6-cloro-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-148)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-148** a partir del **compuesto B-281** (0,15 g, 0,64 mmoles) y el **compuesto (R)-A-104** (90 mg, 0,58 mmoles), con un tiempo de reacción de 12 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: YMC-Actus Pro C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 25-55 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de TFA, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en ácido clorhídrico 0,2 M y se liofilizó nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-6-cloro-*N*-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-148**) (70 mg, 30 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,921 min, pureza: 97,21 %; LCMS (FF): t_R=2,508 min., 363,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,17 (s, 1H), 7,78-7,75 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,49-7,47 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,78-3,69 (m, 2H), 3,40-3,35 (m, 2H), 2,63 (m, 3H), 2,42 (m, 1H), 2,30-2,29 (m, 1H), 2,19-2,12 (m, 2H), 1,99-1,96 (m, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,51 (s, 3H).

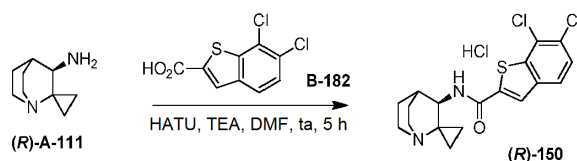
Ejemplo 149: clorhidrato (*R*)-2-amino-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il) tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxamida ((*R*)-149)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-149** a partir del **compuesto B-179** (60 mg, 0,31 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (47 mg, 0,31 mmoles), con un tiempo de reacción de 12 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-C; columna: Phenomenex Gemini C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 35-65 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de NH₃·H₂O, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-2-amino-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carboxamida (**compuesto (R)-149**) (40 mg, 40 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=3,24 min, pureza: 99,00 %; LCMS (J): t_R=0,880 min., 330,0 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 9,04-9,04 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 4,56 (m, 1H), 3,81 (s, 1H), 3,58-3,33 (m, 3H), 2,44-2,37 (m, 2H), 2,21-2,19 (m, 2H), 2,01-1,99 (m, 1H), 1,43-1,27 (m, 3H), 1,19-1,16 (m, 1H).

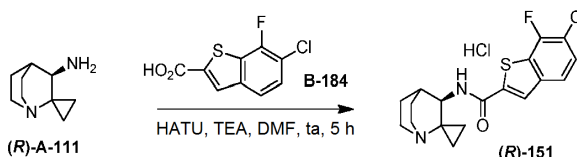
Ejemplo 150: clorhidrato de (*R*)-6,7-dicloro-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-150)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-150** a partir del **compuesto B-182** (97 mg, 0,39 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (60 mg, 0,39 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-D; columna: Boston Symmetrix ODS-R C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 25-55 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,225 % de FA, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-6,7-dicloro-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-150**) (42 mg, 26 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=2,73 min, pureza: 100 %; LCMS (H): tR=1,791 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 381,0; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,21 (s, 1H), 7,86 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,56 (d, J=2,4 Hz, 1H), 3,75-3,71 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,48-3,42 (m, 2H), 2,45 (d, J=2,8 Hz, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,24-2,16 (m, 2H), 1,99-1,98 (m, 1H), 1,41-1,38 (m, 1H), 1,36-1,26 (m, 2H), 1,25-1,19 (m, 1H).

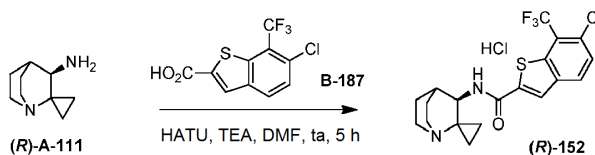
Ejemplo 151: clorhidrato de (*R*)-6-cloro-7-fluoro-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**(R)-151**)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-151** a partir del **compuesto B-184** (76 mg, 0,33 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: YMC-pack ODS-AQ 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 32-62 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de TFA, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-6-cloro-7-fluoro-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-151**) (60 mg, 45 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=2,418 min, pureza: 99,26 %; LCMS (Y): tR=0,819 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 364,9; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,17 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,54 (dd, J₁=8,4 Hz, J₂=7,2 Hz, 1H), 4,58 (d, J=2,4 Hz, 1H), 3,70-3,69 (m, 1H), 3,59-3,52 (m, 1H), 3,51-3,44 (m, 2H), 2,47-2,46 (m, 1H), 2,34-2,31 (m, 1H), 2,24-2,18 (m, 2H), 2,04-2,00 (m, 1H), 1,38-1,34 (m, 1H), 1,28-1,22 (m, 3H).

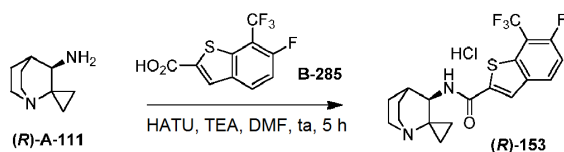
Ejemplo 152: clorhidrato de (*R*)-6-cloro-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(trifluorometil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**(R)-152**)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-152** a partir del **compuesto B-187** (110 mg, 0,39 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (60 mg, 0,39 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: YMC-Actus Pro C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 30-60 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,1 % de TFA, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-6-cloro-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(trifluorometil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-152**) (72 mg, 40 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=2,34 min, pureza: 98,48 %; LCMS (H): tR=1,773 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 415,0; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,25 (s, 1H), 8,13 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,57 (d, J=2,4 Hz, 1H), 3,74-3,72 (m, 1H), 3,58-3,57 (m, 1H), 3,50-3,42 (m, 2H), 2,45 (d, J=2,8 Hz, 1H), 2,34-2,33 (m, 1H), 2,22-2,17 (m, 2H), 2,03-1,99 (m, 1H), 1,42-1,37 (m, 1H), 1,31-1,21 (m, 2H), 1,20-1,19 (m, 1H).

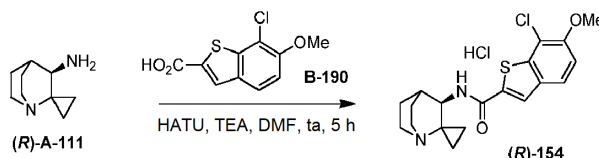
Ejemplo 153: clorhidrato de (*R*)-6-fluoro-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(trifluorometil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**(R)-153**)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-153** a partir del **compuesto B-285** (87 mg, 0,33 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: P YMC-Actus Pro C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 25-55 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de TFA, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-6-fluoro-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-153**) (95 mg, 72 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=2,07 min, pureza: 98,22 %; LCMS (A): tR=1,686 min., 399,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,24-8,21 (m, 2H), 7,47 (t, J=10,0 Hz, 1H), 4,58 (d, J=2,0 Hz, 1H), 3,71-3,69 (m, 1H), 3,59-3,58 (m, 1H), 3,52-3,43 (m, 2H), 2,46-2,45 (m, 1H), 2,34-2,31 (m, 1H), 2,24-2,17 (m, 2H), 2,01-1,96 (m, 1H), 1,38-1,34 (s, 1H), 1,28-1,17 (s, 3H).

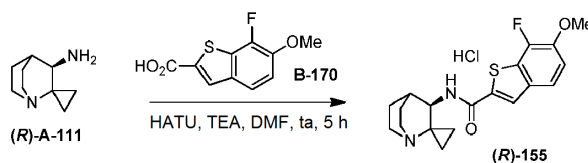
Ejemplo 154: clorhidrato de (*R*)-7-cloro-6-metoxi-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**(R)-154**)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-154** a partir del **compuesto B-190** (96 mg, 0,39 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (60 mg, 0,39 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: YMC-pack ODS-AQ 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 24-54 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de TFA, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-7-cloro-6-metoxi-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-154**) (30 mg, 18 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=2,855 min, pureza: 97,05 %; LCMS (Y): tR=0,720 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ =377,0; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,11 (s, 1H), 7,86 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,74-3,70 (m, 1H), 3,59-3,58 (m, 1H), 3,50-3,43 (m, 2H), 2,45-2,44 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,24-2,17 (m, 2H), 2,16-2,00 (m, 1H), 1,38-1,33 (m, 1H), 1,26-1,21 (m, 3H).

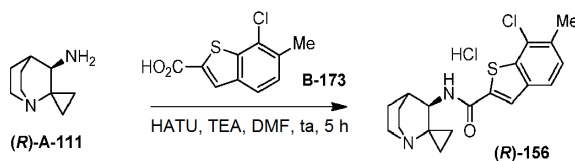
Ejemplo 155: clorhidrato de (*R*)-7-fluoro-6-metoxi-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**(R)-155**)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-155** a partir del **compuesto B-170** (74 mg, 0,33 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: YMC-pack ODS-AQ 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 29-59 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de TFA, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-7-fluoro-6-metoxi-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-155**) (40 mg, 31 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=2,535 min, pureza: 98,25 %; LCMS (Y): tR=0,768 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ =361,0; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,11 (d, J=3,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,34 (t, J=8,4 Hz, 1H), 4,56 (d, J=2,4 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,70-3,61 (m, 1H), 3,59-3,58 (m, 1H), 3,48-3,43 (m, 2H), 2,45-2,44 (m, 1H), 2,34-2,33 (m, 1H), 2,24-2,16 (m, 2H), 2,00-1,96 (m, 1H), 1,38-1,34 (m, 1H), 1,27-1,20 (m, 3H).

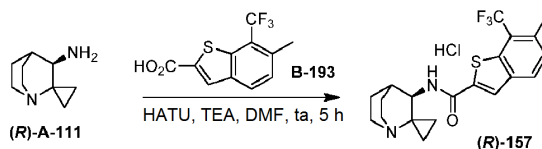
Ejemplo 156: clorhidrato de (*R*)-7-cloro-6-metil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**(R)-156**)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-156** a partir del **compuesto B-173** (74 mg, 0,33 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: YMC-pack ODS-AQ 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 33-63 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de TFA, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-7-cloro-6-metil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-156**) (55 mg, 42 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (B) tR=2,594 min, pureza: 97,66 %; LCMS (B): tR=0,737 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ =361,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,13 (s, 1H), 7,77 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,57 (d, J=3,2 Hz, 1H), 3,74-3,70 (m, 1H), 3,59-3,50 (m, 1H), 3,48-3,43 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,46-2,45 (m, 1H), 2,37-2,34 (m, 1H), 2,24-2,15 (m, 2H), 2,00-1,99 (m, 1H), 1,38-1,34 (m, 1H), 1,27-1,19 (m, 3H).

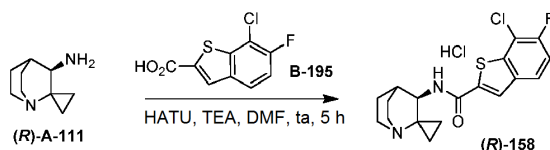
Ejemplo 157: clorhidrato de (*R*)-6-metil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**(R)-157**)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-157** a partir del **compuesto B-193** (85 mg, 0,33 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-A; columna: Phenomenex Gemini C18 250×50 mm, tamaño de partículas: 10 µm; fase móvil: 41-71 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de NH₃·H₂O, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-6-metil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-157**) (50 mg, 35 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=2,12 min, pureza: 97,64 %; LCMS (DD): tR=0,829 min., 395,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,21 (s, 1H), 8,06 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,59 (d, J=2,0 Hz, 1H), 3,78-3,74 (m, 1H), 3,61-3,59 (m, 1H), 3,52-3,42 (m, 2H), 2,66 (d, J=2,0 Hz, 3H), 2,47-2,46 (m, 1H), 2,39-2,34 (m, 1H), 2,26-2,18 (m, 2H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,41-1,37 (m, 1H), 1,31-1,20 (m, 3H).

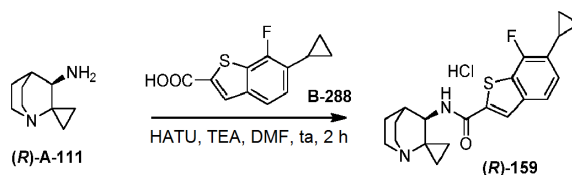
Ejemplo 158: clorhidrato de (*R*)-7-cloro-6-fluoro-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**(R)-158**)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-158** a partir del **compuesto B-195** (91 mg, 0,39 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 16 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 26-56 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-7-cloro-6-fluoro-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-158**) (30 mg, 23 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=2,412 min, pureza: 100 %; LCMS (J): tR=1,471 min., 365,0 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,72 (d, J=6,4 Hz, 1H), 8,228 (s, 1H), 7,94 (dd, J1=8,8 Hz, J2=4,4 Hz, 1H), 7,42 (t, J=8,8 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,63-3,53 (m, 1H), 3,50-3,45 (m, 2H), 2,48-2,47 (m, 1H), 2,39-2,36 (m, 1H), 2,26-2,16 (m, 2H), 2,05-2,02 (m, 1H), 1,40-1,37 (m, 1H), 1,30-1,20 (m, 3H).

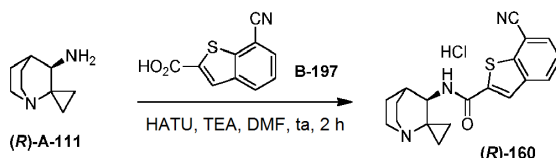
Ejemplo 159: clorhidrato de (*R*)-6-ciclopropil-7-fluoro-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**(R)-159**)



5 Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-159** a partir del **compuesto B-288** (78 mg, 0,33 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 2 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 27-57 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-6-ciclopropil-7-fluoro-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tieno-2-carboxamida (**compuesto (R)-159**) (68 mg, 56 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,55 min, pureza: 97,97 %; LCMS (M): t_R=1,139 min., 371,2 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,12 (d, J=3,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,05 (t, J=7,2 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,73-3,61 (m, 1H), 3,40-3,42 (m, 3H), 2,47-2,46 (m, 1H), 2,30-2,18 (m, 4H), 1,38-1,23 (m, 4H), 1,12-1,10 (m, 2H), 0,86-0,84 (m, 2H).

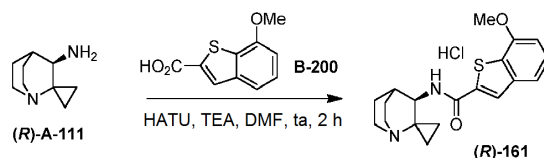
Ejemplo 160: clorhidrato de (*R*)-7-ciano-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tieno-2-carboxamida (**(R)-160**)



15 Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-160** a partir del **compuesto B-197** (como una mezcla con **compuesto B-198**) (80 mg, 0,39 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (59 mg, 0,39 mmoles), con un tiempo de reacción de 2 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 27-57 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

20 Clorhidrato de (*R*)-7-ciano-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tieno-2-carboxamida (**compuesto (R)-160**) (19 mg, 32 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,52 min, pureza: 100 %; LCMS (M): t_R=0,860 min., 338,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): 8,25 (d, J=10,4 Hz, 2H), 7,92 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,63 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,64 (t, J=8,0 Hz, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,42-3,37 (m, 1H), 3,25-3,22 (m, 1H), 3,13-3,06 (m, 2H), 2,24 (s, 1H), 2,14-1,93 (m, 3H), 1,73 (m, 1H), 1,14-0,85 (m, 4H).

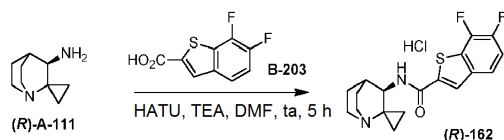
25 **Ejemplo 161:** clorhidrato de (*R*)-7-metoxi-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tieno-2-carboxamida (**(R)-161**)



30 Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-161** a partir del **compuesto B-200** (68 mg, 0,33 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 2 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 27-57 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

35 Clorhidrato de (*R*)-7-metoxi-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tieno-2-carboxamida (**compuesto (R)-161**) (79 mg, 71 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,84 min, pureza: 98,72 %; LCMS (M): t_R=0,993 min., 343,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,15 (s, 1H), 7,53 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,42 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,01 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,77-3,59 (m, 1H), 3,59-3,41 (m, 3H), 2,46-2,33 (m, 2H), 2,25-2,18 (m, 2H), 2,04-2,00 (m, 1H), 1,41-1,20 (m, 4H).

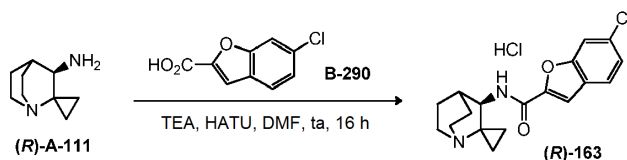
Ejemplo 162: clorhidrato de (*R*)-6,7-difluoro-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tieno-2-carboxamida (**(R)-162**)



5 Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-162** a partir del **compuesto B-203** (60 mg, 0,34 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×21,2 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 15-45 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

10 Clorhidrato de (*R*)-6,7-difluoro-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-162**) (20 mg, 18,2 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,14 min, pureza: 97,6 %; LCMS (DD): t_R=0,803 min., 348,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,21 (d, *J*=3,6, 1H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 4,59 (d, *J*=2,8, 1H), 3,73-3,72 (m, 1H), 3,3,61-3,60 (m, 1H), 3,54-3,42 (m, 2H), 2,47 (d, *J*=2,8, 1H), 2,36-2,33 (m, 1H), 2,26-2,19 (m, 2H), 1,98 (s, 1H), 1,42-1,36 (s, 1H), 1,30-1,21 (m, 3H).

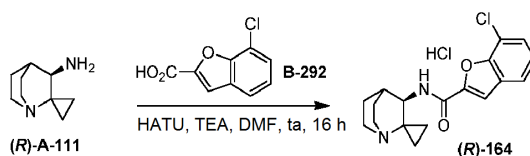
Ejemplo 163: clorhidrato de (*R*)-6-cloro-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-2-carboxamida (**(R)-163**)



15 Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-163** a partir del **compuesto B-290** (77 mg, 0,39 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 16 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Phenomenex Synergi C18 250×21,2 mm, tamaño de partículas: 4 µm; fase móvil: 10-40 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,05 % de HCl, v/v)] dando:

20 Clorhidrato de (*R*)-6-cloro-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-2-carboxamida (**compuesto (R)-163**) (50 mg, 46 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,05 min, pureza: 98,40 %; LCMS (H): t_R=2,503 min, 331,0 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,74 (d, *J* = 1H), 7,70 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,37 (dd, *J*₁=8,5 Hz, *J*₂=1,8 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,76-3,75 (m, 1H), 3,59-3,33 (m, 3H), 2,44 (m, 1H), 2,32-2,14 (m, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,35-1,18 (m, 4H).

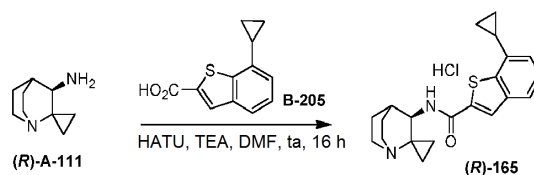
25 **Ejemplo 164:** clorhidrato de (*R*)-7-cloro-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-2-carboxamida (**(R)-164**)



30 Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-164** a partir del **compuesto B-292** (77 mg, 0,39 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 16 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 26-56 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

35 Clorhidrato de (*R*)-7-cloro-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-2-carboxamida (**compuesto (R)-164**) (40 mg, 33 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=1,935 min, pureza: 98,61 %; LCMS (J): t_R=1,341 min., 331,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,72 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,54 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,35 (t, *J*=8 Hz, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,80-3,77 (m, 1H), 3,61-3,53 (m, 1H), 3,51-3,44 (m, 2H), 2,49-2,48 (m, 1H), 2,36-2,33 (m, 1H), 2,27-2,19 (m, 2H), 2,03-2,01 (m, 1H), 1,40-1,20 (m, 4H).

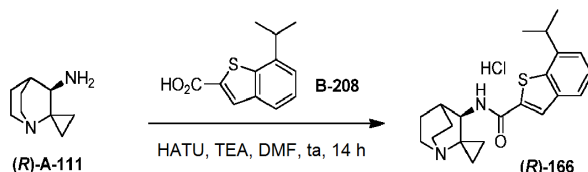
Ejemplo 165: clorhidrato de (*R*)-7-ciclopropil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**(R)-165**)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-165** a partir del **compuesto B-205** (86 mg, 0,39 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 16 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: YMC-Actus Pro C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 25-55 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de TFA, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-7-ciclopropil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-165**) (25 mg, 20 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,710 min, pureza: 98,62 %; LCMS (B): t_R=0,719 min., 353,2 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,19 (s, 1H), 7,77 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,39 (t, J=8 Hz, 1H), 7,15 (d, J=7,2 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,78-3,74 (m, 1H), 3,61-3,59 (m, 1H), 3,50-3,45 (m, 2H), 2,48-2,47 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,25-2,12 (m, 3H), 2,03-2,02 (m, 1H), 1,42-1,40 (m, 1H), 1,31-1,26 (m, 3H), 1,11-1,09 (m, 2H), 0,85-0,83 (m, 2H).

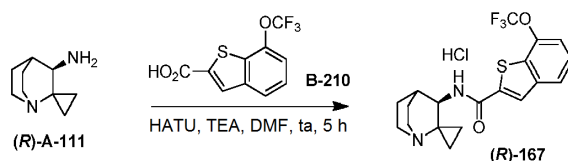
Ejemplo 166: clorhidrato de (*R*)-7-isopropil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**(R)-166**)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-166** a partir del **compuesto B-208** (86 mg, 0,40 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (60 mg, 0,40 mmoles), con un tiempo de reacción de 14 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Phenomenex Synergi C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 27-57 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-7-isopropil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-166**) (80 mg, 52 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (B) t_R=2,297 min, pureza: 97,72 %; LCMS (DD): t_R=0,833 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 355,2; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,17-8,17 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,79-7,77 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,47-7,39 (m, 2H), 4,60-4,60 (d, J=2,0 Hz, 1H), 3,78-3,73 (m, 1H), 3,60-3,49 (m, 1H), 3,48-3,42 (m, 2H), 3,29-3,23 (m, 1H), 2,48-2,47 (m, 1H), 2,39-2,29 (m, 1H), 2,26-2,17 (m, 2H), 2,06-2,01 (m, 1H), 1,44-1,38 (m, 7H), 1,30-1,24 (m, 3H).

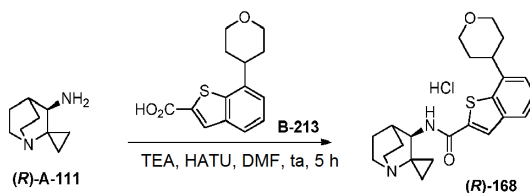
Ejemplo 167: clorhidrato de (*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(trifluorometoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**(R)-167**)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **Compuesto (R)-167** a partir del **compuesto B-210** (103 mg, 0,39 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (60 mg, 0,39 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: YMC-Actus Pro C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 25-55 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,1 % de TFA, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(trifluorometoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-167**) (90 mg, 53 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=1,854 min, pureza: 97,78 %; LCMS (B): t_R=0,723 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 397,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,23 (s, 1H), 7,94 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,54 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J=7,6 Hz, 1H), 4,58 (d, J=2,4 Hz, 1H), 3,72-3,71 (m, 1H), 3,59-3,51 (m, 1H), 3,49-3,40 (m, 2H), 2,46-2,45 (m, 1H), 2,34-2,32 (m, 1H), 2,24-2,17 (m, 2H), 2,04-2,01 (m, 1H), 1,39-1,35 (m, 1H), 1,28-1,19 (m, 3H).

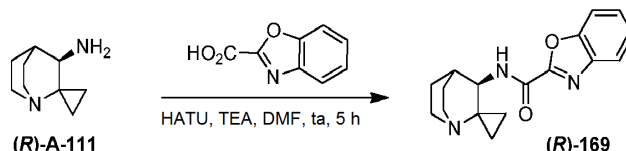
Ejemplo 168: clorhidrato de (*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**(R)-168**)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-168** a partir del **compuesto B-213** (86 mg, 0,33 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 19-49 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-168**) (50 mg, 38 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=2,70 min, pureza: 100 %; LCMS (B): tR=0,570 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 397,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,21 (s, 1H), 7,80 (dd, J₁=3,6 Hz, J₂=0,8 Hz, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,37 (d, J=6,8 Hz, 1H), 4,56 (d, J=2,4 Hz, 1H), 4,11-4,07 (m, 2H), 3,75-3,76 (m, 1H), 3,69-3,64 (m, 2H), 3,61-3,60 (m, 1H), 3,59-3,40 (m, 2H), 3,12-3,08 (m, 1H), 2,45-2,43 (m, 1H), 2,21-2,20 (m, 1H), 2,19-2,17 (m, 2H), 1,98-1,92 (m, 5H), 1,41-1,39 (m, 1H), 1,33-1,25 (m, 2H), 1,23-1,17 (m, 1H).

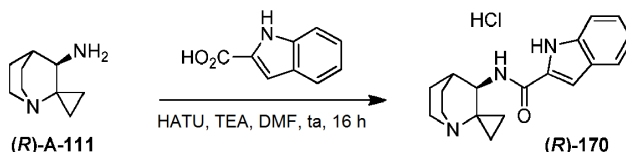
Ejemplo 169: (*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*d*]oxazol-2-carboxamida ((*R*)-169)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-169** a partir del ácido benzo[*d*]oxazol-2-carboxílico (53 mg, 0,33 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-A; columna: Phenomenex Gemini C18 250×50 mm, tamaño de partículas: 10 µm; fase móvil: 16-46 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de NH₃·H₂O, v/v)] dando:

(*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*d*]oxazol-2-carboxamida (**compuesto (R)-169**) (50 mg, 51 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=1,77 min, pureza: 97,86 %; LCMS (J): tR=1,022 min., 298,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,87 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,56 (td, J₁=8,0 Hz, J₂=1,2 Hz, 1H), 7,50 (td, J₁=8,0 Hz, J₂=1,2 Hz, 1H), 4,22 (d, J=2,0 Hz, 1H), 3,23-3,22 (m, 1H), 3,08-3,05 (m, 1H), 2,94-2,86 (m, 2H), 2,15-1,13 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,87-1,83 (m, 2H), 1,58-1,54 (m, 1H), 0,92-0,88 (m, 2H), 0,77-0,74 (m, 1H), 0,70-0,65 (m, 1H).

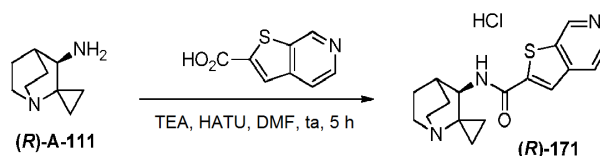
Ejemplo 170: clorhidrato de (*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1*H*-indol-2-carboxamida ((*R*)-170)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-170** a partir de ácido 1*H*-indol-2-carboxílico (70 mg, 0,43 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (60 mg, 0,39 mmoles), con un tiempo de reacción de 16 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-A; columna: Phenomenex Gemini C18 250×50, tamaño de partículas: 10 µm; fase móvil: 30-60 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de NH₃·H₂O, v/v)]. Los sólidos resultantes se disolvieron en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizaron nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1*H*-indol-2-carboxamida (**compuesto (R)-170**) (40 mg, 35 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=2,56 min, pureza: 98,54 %; LCMS (J): tR=1,11 min., 296,2 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,66-7,64 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,48-7,46 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,30-7,24 (m, 2H), 7,11-7,08 (t, J=7,6 Hz, 1H), 4,62-4,61 (d, J=2,0 Hz, 1H), 3,75-3,74 (m, 1H), 3,60-3,59 (m, 1H), 3,51-3,44 (m, 2H), 2,45-2,37 (m, 2H), 2,24-2,18 (m, 2H), 2,04-2,00 (m, 1H), 1,39-1,37 (m, 1H), 1,30-1,16 (m, 3H).

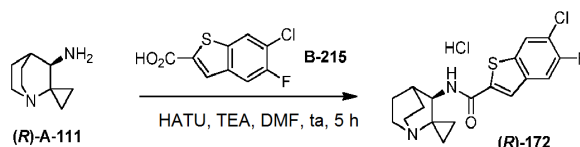
Ejemplo 171: clorhidrato de (*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)tieno[2,3-*c*]piridin-2-carboxamida ((*R*)-171)



5 Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-171** a partir de ácido tieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico (59 mg, 0,33 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 19-49 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)tieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida (**compuesto (R)-171**) (40 mg, 39 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,41 min, pureza: 100 %; LCMS (K): t_R=0,776 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 314,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 9,73 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), δ 8,69 (s, 1H), 8,58 (d, J=6,4 Hz 1H), 4,61 (d, J=2,8 Hz 1H), 3,86-3,81 (m, 1H), 3,60-3,55 (m, 1H), 3,47-3,40 (m, 2H), 2,48-2,37 (m, 2H), 2,24-2,15 (m, 2H), 2,03-1,99 (m, 1H), 1,43-1,30 (m, 3H), 1,18-1,16 (m, 1H).

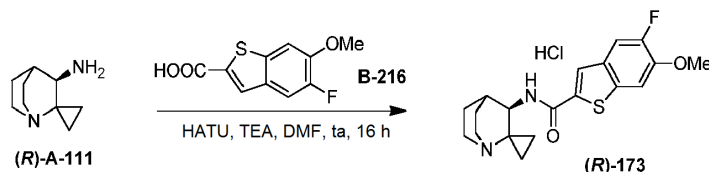
Ejemplo 172: clorhidrato de (*R*)-6-cloro-5-fluoro-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**(R)-172**)



15 Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-172** a partir del **compuesto B-215** (91 mg, 0,39 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-D; columna: Boston Green ODS C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 42-72 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,225 % de FA, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó nuevamente dando:

20 Clorhidrato de (*R*)-6-cloro-5-fluoro-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-172**) (50 mg, 38 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,50 min, pureza: 100 %; LCMS (B): t_R=0,712 min., 365,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,12-8,11 (d, J=6,8 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,79-7,77 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,56-4,55 (m, 1H), 3,69-3,68 (m, 1H), 3,59-3,58 (m, 1H), 3,49-3,44 (m, 2H), 2,45-2,44 (m, 1H), 2,33-2,30 (m, 1H), 2,23-2,16 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,37-1,33 (m, 1H), 1,25-1,18 (m, 3H).

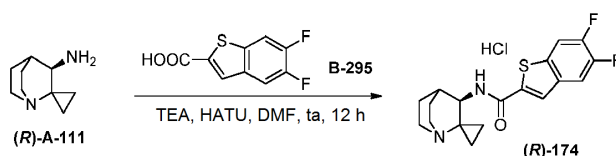
Ejemplo 173: clorhidrato de (*R*)-5-fluoro-6-metoxi-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**(R)-173**)



30 Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-173** a partir del **compuesto B-216** (60 mg, 0,27 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (40 mg, 0,27 mmoles), con un tiempo de reacción de 16 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Phenomenex Synergi C18 250×21,2 mm, tamaño de partículas: 4 µm; fase móvil: 15-45 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,05 % de HCl, v/v)] dando:

35 Clorhidrato de (*R*)-5-fluoro-6-metoxi-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-173**) (80 mg, 76 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,54 min, pureza: 97,70 %; LCMS (B): t_R=0,649 min., 361,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,04 (s, 1H), 7,64-7,61 (m, 2H), 4,57-4,56 (d, J=2,0Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,76-3,72 (m, 1H), 3,60-3,52 (m, 1H), 3,50-3,45 (m, 2H), 2,45-2,44 (m, J=2,8Hz, 1H), 2,35-2,34 (m, 1H), 2,25-2,18 (m, 2H), 2,02-2,01 (m, 1H), 1,41-1,36 (m, 1H), 1,28-1,19 (m, 3H).

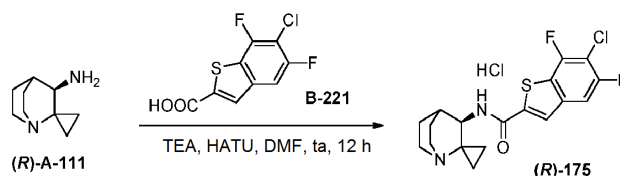
Ejemplo 174: clorhidrato de (*R*)-5,6-difluoro-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**(R)-174**)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-174** a partir del **compuesto B-295** (0,10 g, 0,47 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (71 mg, 0,47 mmoles), con un tiempo de reacción de 12 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-A; columna: Phenomenex Gemini C18 250×50 mm, tamaño de partículas: 10 µm; fase móvil: 40-46 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,05 % amoníaco, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-5,6-difluoro-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-174**) (50 mg, 28 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=2,17 min, pureza: 96,13 %; LCMS (GG): tR=2,016 min., 349,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,14 (s, 1H), 7,93-7,89 (c, 1H), 7,86-7,82 (c, 1H), 4,59-4,57 (m, 1H), 3,77-3,73 (m, 1H), 3,60-3,59 (m, 1H), 3,50-3,45 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,25-2,18 (m, 2H), 2,02-2,01 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,39-1,19 (m, 3H).

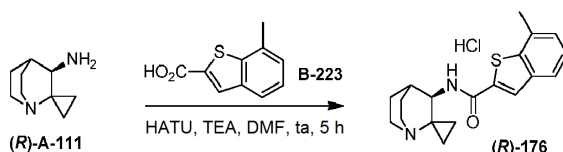
Ejemplo 175: clorhidrato de (*R*)-6-cloro-5,7-difluoro-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**(R)-175**)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-175** a partir del **compuesto B-221** (40 mg, 0,16 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (24 mg, 0,16 mmoles), con un tiempo de reacción de 12 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: YMC-Actus Pro C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 25-55 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de TFA, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en ácido clorhídrico 0,2 M y se liofilizó nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-6-cloro-5,7-difluoro-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-175**) (50 mg, 74 % de rendimiento) como un sólido amarillo: cSFC analítica (A) tR=2,440 min, pureza: 100,00 %; LCMS (GG): tR=2,353 min., 383,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,20 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,76-7,73 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,59 (m, 1H), 3,73-3,71 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,54-3,42 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,38-2,33 (m, 1H), 2,23-2,20 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,39-1,37 (m, 1H), 1,29-1,21 (m, 3H).

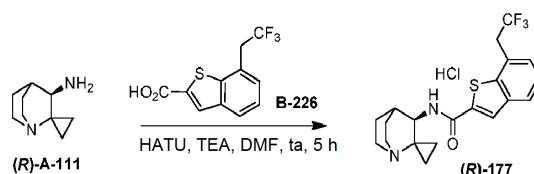
Ejemplo 176: clorhidrato de (*R*)-7-metil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**(R)-176**)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **Compuesto (R)-176** a partir del **compuesto B-223** (51 mg, 0,26 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (40 mg, 0,26 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-H; columna: Waters Xbridge 150×25, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 34-64 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,05 % amoníaco, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-7-metil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-176**) (40 mg, 42 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=2,526 min, pureza: 97,61 %; LCMS (B): tR=0,677 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺=327,2; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,19 (s, 1H), 7,79 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,40 (t, J=7,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J=7,2 Hz, 1H), 4,60 (d, J=3,6 Hz, 1H), 3,78-3,74 (m, 1H), 3,60-3,50 (m, 1H), 3,49-3,45 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,48-2,47 (m, 1H), 2,46-2,37 (m, 1H), 2,26-2,20 (m, 2H), 2,02-2,00 (m, 1H), 1,43-1,37 (m, 1H), 1,30-1,20 (m, 3H).

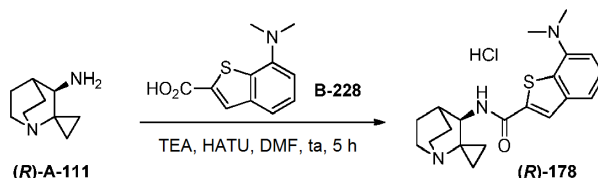
Ejemplo 177: clorhidrato de (*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(2,2,2-trifluoroetil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**(R)-177**)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-177** a partir del **compuesto B-226** (68 mg, 0,26 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (40 mg, 0,26 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-C; columna: Phenomenex Gemini C18 250×50 mm, tamaño de partículas: 10 µm; fase móvil: 42-72 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,05 % de NH₃·H₂O, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(2,2,2-trifluoroetil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-177**) (40 mg, 35 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=2,16 min, pureza: 98,49 %; LCMS (DD): tR=0,790 min., 395,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,20 (s, 1H), 7,99-7,93 (m, 1H), 7,51-7,48 (m, 2H), 4,58 (d, J=3,0 Hz, 1H), 3,81 (c, J=10,8 Hz, 2H), 3,73 (m, 1H), 3,59-3,57 (m, 1H), 3,48-3,40 (m, 2H), 2,46-2,45 (m, 1H), 2,38-2,32 (m, 1H), 2,24-2,17 (m, 2H), 2,03-1,96 (m, 1H), 1,39-1,36 (m, 1H), 1,29-1,20 (m, 3H).

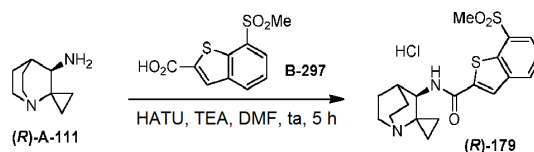
Ejemplo 178: clorhidrato de (*R*)-7-(dimetilamino)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**(R)-178**)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-178** a partir del **compuesto B-228** (110 mg, en bruto) y **compuesto (R)-A-111** (75 mg, 0,49 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 19-49 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-7-(dimetilamino)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-178**) (38 mg, 18 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=2,86 min, pureza: 99,74 %; LCMS (FF): tR=2,147 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 356,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,45 (s, 1H), 8,15 (d, J=8 Hz, 1H), 7,88 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,69-7,65 (m, 1H), 4,59 (d, J=2,4 Hz, 1H), 3,79-3,77 (m, 1H), 3,58-3,57 (m, 1H), 3,49 (s, 6H), 3,48-3,43 (m, 2H), 2,47-2,38 (m, 2H), 2,24-2,17 (m, 2H), 2,00-1,99 (m, 1H), 1,42-1,26 (m, 3H), 1,18-1,16 (m, 1H).

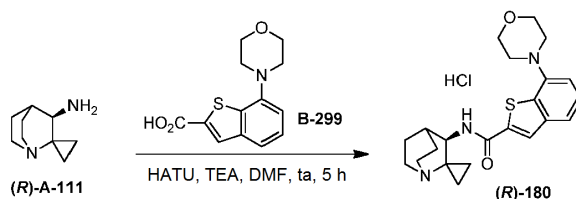
Ejemplo 179: clorhidrato de (*R*)-7-(metilsulfonil)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**(R)-179**)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-179** a partir del **compuesto B-297** (101 mg, 0,39 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (60 mg, 0,39 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-A; columna: Phenomenex Gemini C18 250×50 mm, tamaño de partículas: 10 µm; fase móvil: 23-53 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,05 % amoniaco, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-7-(metilsulfonil)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-179**) (95 mg, 56 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=0,83 min, pureza: 100 %; LCMS (EE): tR=2,449 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 391,0; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,24 (d, J=6,4 Hz, 1H), 8,06 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,68 (t, J=7,6 Hz, 1H), 4,56 (d, J=2,4 Hz, 1H), 3,69-3,68 (m, 1H), 3,57-3,56 (m, 1H), 3,48-3,41 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,44 (d, J=3,2 Hz, 1H), 2,32-2,29 (m, 1H), 2,21-2,16 (m, 2H), 2,01-1,98 (m, 1H), 1,34-1,31 (m, 1H), 1,25-1,18 (m, 3H).

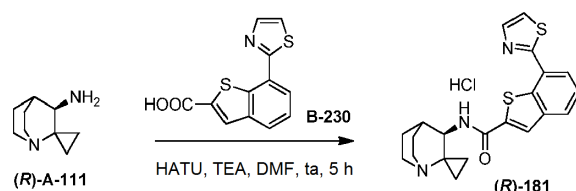
Ejemplo 180: clorhidrato de (*R*)-7-morfolino-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**(R)-180**)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-180** a partir del **compuesto B-299** (104 mg, 0,39 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (60 mg, 0,39 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: YMC-Actus Pro C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 18-48 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,1 % de TFA, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-7-morfolino-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-180**) (30 mg, 18 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,88 min, pureza: 99,09 %; LCMS (Z): t_R=1,424 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 398,2; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,11 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,41 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J=7,2 Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 3,90 (t, J=4,2 Hz, 4H), 3,71-3,69 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,50-3,41 (m, 2H), 3,20 (s, 4H), 2,43 (d, J=2,4 Hz, 1H), 2,32-2,30 (m, 1H), 2,21-2,13 (m, 2H), 2,01-1,97 (m, 1H), 1,36-1,33 (m, 1H), 1,26-1,19 (m, 2H).

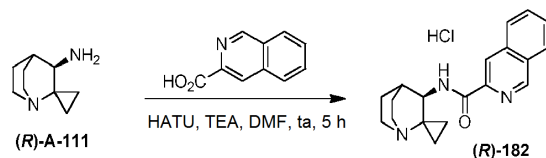
Ejemplo 181: clorhidrato de (*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(tiazol-2-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-181)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-181** a partir del **compuesto B-230** (69 mg, 0,26 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (40 mg, 0,26 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-H; columna: Waters Xbridge 150×25 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 32-62 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,05 % amoniaco, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(tiazol-2-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida- (**compuesto (R)-181**) (60 mg, 53 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=3,965 min, pureza: 100 %; LCMS (GG): t_R=2,138 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ =396,0; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,20 (s, 1H), 8,08-8,03 (m, 3H), 7,68 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,59 (t, J=8,0 Hz, 1H), 4,60 (d, J=2,4 Hz, 1H), 3,77-3,73 (m, 1H), 3,59-3,48 (m, 1H), 3,46-3,44 (m, 2H), 2,48-2,47 (m, 1H), 2,36-2,35 (m, 1H), 2,24-2,17 (m, 2H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,38-1,36 (m, 1H), 1,30-1,22(m, 3H).

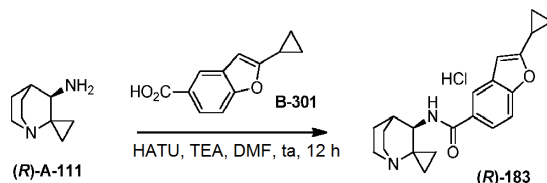
Ejemplo 182: clorhidrato de (*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)isoquinolin-3-carboxamida ((*R*)-182)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-182** a partir del ácido isoquinolin-3-carboxílico (68 mg, 0,39 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (60 mg, 0,39 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: YMC-Actus Pro C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 10-40 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,1 % de TFA, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)isoquinolin-3-carboxamida (**compuesto (R)-182**) (75 mg, 55 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,251 min, pureza: 99,49 %; LCMS (B): t_R=0,562 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ =308,2; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 9,71 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,54 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,40 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,25 (t, J=7,2 Hz, 1H), 8,10 (t, J=7,6 Hz, 1H), 4,70 (d, J=2,0 Hz, 1H), 3,89-3,85 (m, 1H), 3,63-3,62 (m, 1H), 3,56-3,48 (m, 2H), 2,55-2,54 (m, 1H), 2,45-2,43 (m, 1H), 2,29-2,22 (m,2H), 2,09-2,04 (m,1H), 1,46-1,34 (m, 3H), 1,26-1,23 (m, 1H).

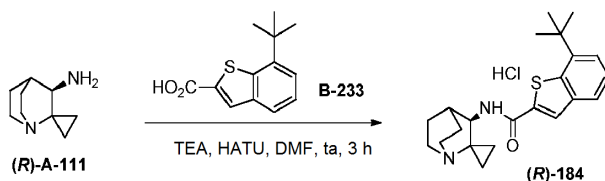
Ejemplo 183: clorhidrato de (*R*)-2-ciclopropil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-5-carboxamida ((*R*)-183)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (*R*)-183** a partir del **compuesto B-301** (66 mg, 0,33 mmoles) y el **compuesto (*R*)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 12 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: YMC-Actus Pro C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 20-50 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,1 % de TFA, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-2-ciclopropil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-5-carboxamida (**compuesto (*R*)-183**) (50 mg, 45 % de rendimiento) como un sólido amarillo: cSFC analítica (A) t_R=2,40 min, pureza: 97,21 %; LCMS (BB): t_R=0,944 min., 337,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,99 (d, J=0,8 Hz, 1H), 7,72-7,69 (dd, J₁=8,4 Hz, J₂=1,6 Hz, 1H), 7,47-7,45 (d, J₁=8,8 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,59-4,58 (d, J=2 Hz, 1H), 3,71-3,69 (m, 1H), 3,60-3,58 (m, 1H), 3,49-3,42 (m, 2H), 2,46-2,45 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,23-2,12 (m, 3H), 1,99 (m, 1H), 1,41-1,40 (m, 1H), 1,27-1,22 (m, 3H), 1,07-1,05 (m, 2H), 1,00-0,98 (m, 2H).

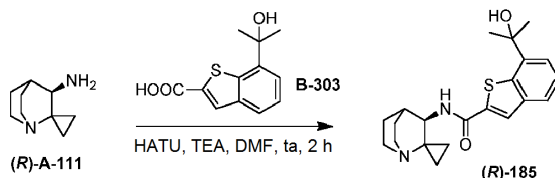
Ejemplo 184: clorhidrato de (*R*)-7-(terc-butil)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-184)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (*R*)-184** a partir del **compuesto B-233** (80 mg, 0,34 mmoles) y el **compuesto (*R*)-A-111** (52 mg, 0,34 mmoles), con un tiempo de reacción de 3 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: Phenomenex Gemini C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 4 µm; fase móvil: 32-62 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,1 % de TFA, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en ácido clorhídrico 0,2 N y se liofilizó nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-7-(terc-butil)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (*R*)-184**) (70 mg, 51 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,25 min, pureza: 98,87 %; LCMS (FF): t_R=2,648 min, 369,2 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,15 (s, 1H), 7,81 (d, J₁=7,6 Hz, 1H), 7,50-7,48 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,77-3,73 (m, 1H), 3,62-3,60 (m, 1H), 3,52-3,43 (m, 2H), 2,48-2,17 (m, 4H), 2,06-2,01 (m, 1H), 1,58 (s, 9H), 1,42-1,36 (m, 1H), 1,30-1,22 (m, 3H).

Ejemplo 185: (*R*)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-185)

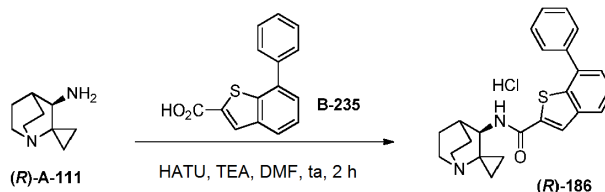


Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (*R*)-185** a partir del **compuesto B-303** (78 mg, 0,33 mmoles) y el **compuesto (*R*)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 2 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-A; columna: Phenomenex Gemini C18 250 × 50 mm, tamaño de partículas: 10 µm; fase móvil: 32-62 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,05 % de NH₃·H₂O, v/v)] dando:

(*R*)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (*R*)-185**) (20 mg, 17 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,63 min, pureza: 95,08 %; LCMS (EE): t_R=2,611 min., 371,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,07 (s, 1H), 7,80 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 4,23 (s, 1H), 3,28-3,26 (m, 1H), 3,13-3,06 (m, 1H), 2,94-

2,87 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 2,03-1,97 (m, 1H), 1,89-1,85 (m, 2H), 1,71 (s, 6H), 1,58 (m, 1H), 0,93-0,87 (m, 2H), 0,80-0,67 (m, 2H).

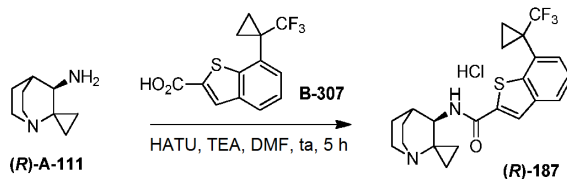
Ejemplo 186: clorhidrato de (*R*)-7-fenil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-186)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (*R*)-186** a partir del **compuesto B-235** (99 mg, 0,39 mmoles) y el **compuesto (*R*)-A-111** (60 mg, 0,39 mmoles), con un tiempo de reacción de 2 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 27-57 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-7-fenil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (*R*)-186**) (70 mg, 46 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=3,19 min, pureza: 98,88 %; LCMS (Y): tR=0,752 min., 389,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): 8,24 (s, 1H), 7,94 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J=7,2 Hz, 2H), 7,59-7,45 (m, 5H), 4,58 (s, 1H), 3,78-3,71 (m, 1H), 3,49-3,48 (m, 1H), 3,46-3,44 (m, 2H), 2,46-2,45 (m, 1H), 2,30-2,12 (m, 3H), 2,04-2,00 (m, 1H), 1,43-1,37 (m, 1H), 1,32-1,30 (m, 2H), 1,27-1,25 (m, 1H).

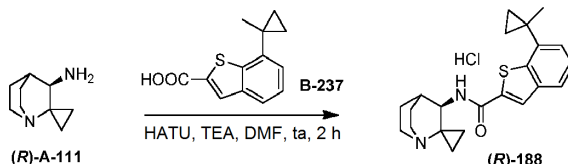
Ejemplo 187: clorhidrato de (*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(1-(trifluorometil)ciclopropil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-187)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (*R*)-187** a partir del **compuesto B-307** (94 mg, 0,33 mmoles) y el **compuesto (*R*)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-A; columna: Phenomenex Gemini C18 250×50 mm, tamaño de partículas: 10 µm; fase móvil: 46-76 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,05 % de NH₃·H₂O, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en ácido clorhídrico 0,2 M y se liofilizó nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(1-(trifluorometil)ciclopropil)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (*R*)-187**) (64 mg, 46 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=2,08 min, pureza: 98,79 %; LCMS (FF): tR=2,597 min., 421,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,71 (d, J=8,0 Hz, 0,1H), 8,19 (s, 1H), 7,95 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,49 (t, J=7,6 Hz, 1H), 4,58 (d, J=2,0 Hz, 1H), 3,76-3,72 (m, 1H), 3,59-3,58 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 2H), 2,46-2,45 (m, 1H), 2,34-2,33 (m, 1H), 2,25-2,17 (m, 2H), 2,01-1,99 (m, 1H), 1,56-1,53 (m, 2H), 1,41-1,35 (m, 1H), 1,28-1,18 (m, 5H).

Ejemplo 188: clorhidrato de (*R*)-7-(1-metilciclopropil)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-188)

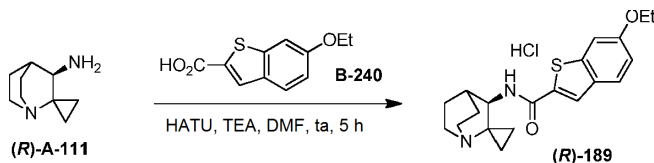


Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (*R*)-188** a partir del **B-237** (76 mg, 0,39 mmoles) y el **compuesto (*R*)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 2 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 27-57 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-7-(1-metilciclopropil)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (*R*)-188**) (29 mg, 24 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=2,30 min, pureza: 95,77 %; LCMS (GG): tR=3,152 min., 367,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD,

400 MHz): δ 8,65 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,80 (d, $J=6,8$ Hz, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 4,60 (s, 1H), 3,78-3,71 (m, 1H), 3,60-3,52 (m, 1H), 3,50-3,44 (m, 2H), 2,48-2,34 (m, 2H), 2,26-2,19 (m, 2H), 2,02-2,01 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,38-1,21 (m, 4H), 0,96-0,93 (m, 2H), 0,88-0,85 (m, 2H).

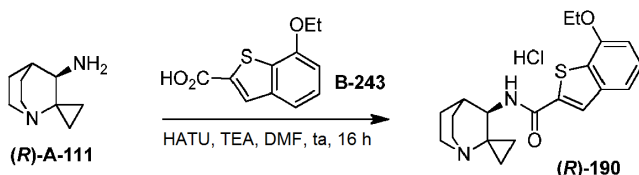
Ejemplo 189: clorhidrato de (*R*)-6-etoxi-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-189)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (*R*)-189** a partir del **compuesto B-240** (88 mg, 0,39 mmoles) y el **compuesto (*R*)-A-111** (60 mg, 0,39 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-A; columna: Phenomenex Gemini C18 250×50 mm, tamaño de partículas: 10 μ m; fase móvil: 34-64 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,05 % amoniaco, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-6-etoxi-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (*R*)-189**) (64 mg, 41 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) $t_R=2,68$ min, pureza: 99,24 %; LCMS (EE): $t_R=2,864$ min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 357,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,01 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J=8,8, 2,0$ Hz, 1H), 4,53 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 4,10 (c, $J=6,8$ Hz, 2H), 3,69-3,67 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,49-3,41 (m, 2H), 2,41 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 2,32-2,29 (m, 1H), 2,20-2,13 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,41 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 1,34-1,31 (m, 1H), 1,24-1,18 (m, 3H).

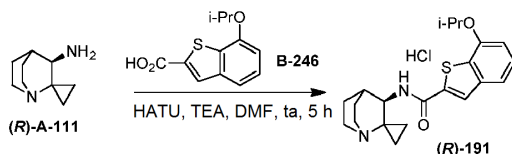
Ejemplo 190: clorhidrato de (*R*)-7-etoxi-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-190)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (*R*)-190** a partir del **compuesto B-243** (73 mg, 0,33 mmoles) y el **compuesto (*R*)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 16 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: YMC-Actus Pro C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 μ m; fase móvil: 25-55 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-7-etoxi-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (*R*)-190**) (22 mg, 19 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) $t_R=2,81$ min, pureza: 99,20 %; LCMS (EE): $t_R=2,914$ min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 357,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,13 (s, 1H), 7,49 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,39-7,34 (m, 1H), 6,95 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 4,56 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 4,25 (dd, $J_1=14$ Hz, $J_2=7,6$ Hz, 2H), 3,76-3,71 (m, 1H), 3,57-3,55 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 2H), 2,44-2,43 (m, 1H), 2,37-2,33 (m, 1H), 2,22-2,15 (m, 2H), 2,02-1,98 (m, 1H), 1,50-1,46 (m, 3H), 1,39-1,38 (m, 1H), 1,31-1,53 (m, 3H).

Ejemplo 191: clorhidrato de (*R*)-7-isopropoxi-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-191)

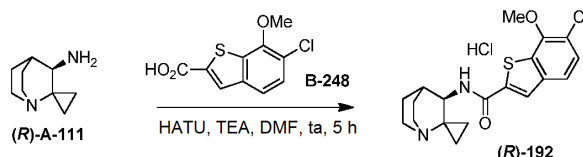


Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **Compuesto (*R*)-191** a partir del **compuesto B-246** (63 mg, 0,26 mmoles) y el **compuesto (*R*)-A-111** (40 mg, 0,26 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Phenomenex Synergi C18 150×30mm, tamaño de partículas: 4 μ m; fase móvil: 23-48 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,05 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-7-isopropoxi-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (*R*)-191**) (32 mg, 30 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) $t_R=2,480$ min, pureza: 96,59 %; LCMS (FF): $t_R=2,502$ min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 371,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400

MHz): δ 8,09 (s, 1H), 7,49 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,38 (t, J=8,0 Hz, 1H), 6,99 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,86-4,80 (m, 1H), 4,57 (d, J=2,8 Hz, 1H), 3,74-3,71 (m, 1H), 3,59-3,57 (m, 1H), 3,50-3,43 (m, 2H), 2,45-2,44 (m, 1H), 2,36-2,34 (m, 1H), 2,24-2,16 (m, 2H), 2,03-1,98 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,38-1,36 (m, 1H), 1,37-1,16 (m, 3H).

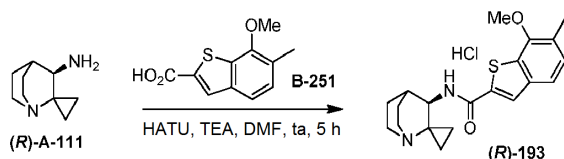
Ejemplo 192: clorhidrato de (*R*)-6-cloro-7-metoxi-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-192)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (*R*)-192** a partir del **compuesto B-248** (64 mg, 0,26 mmoles) y el **compuesto (*R*)-A-111** (40 mg, 0,26 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; Phenomenex Synergi C18 C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 4 μ m; fase móvil: 23-48 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,05 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-6-cloro-7-metoxi-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida- (**compuesto (*R*)-192**) (25 mg, 23 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=2,490 min, pureza: 100 %; LCMS (FF): tR=2,447 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺=377,0; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,16 (s, 1H), 7,67 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,57 (d, J=2,4 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,72-3,71 (m, 1H), 3,59-3,57 (m, 1H), 3,50-3,43 (m, 2H), 2,45-2,44 (m, 1H), 2,37-2,31 (m, 1H), 2,23-2,17 (m, 2H), 2,03-1,99 (m, 1H), 1,38-1,37 (m, 1H), 1,29-1,20 (m, 3H).

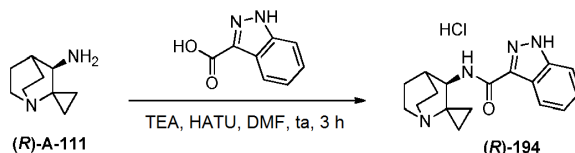
Ejemplo 193: clorhidrato de (*R*)-7-metoxi-6-metil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-193)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (*R*)-193** a partir del **compuesto B-251** (73 mg, 0,33 mmoles) y el **compuesto (*R*)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-A; columna: Phenomenex Gemini C18 250×50 mm, tamaño de partículas: 10 μ m; fase móvil: 33-63 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,05 % de NH₃·H₂O, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-7-metoxi-6-metil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida- (**compuesto (*R*)-193**) (58 mg, 45 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=2,48 min, pureza: 94,50 %; LCMS (EE): tR=2,842 min., 357,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,11 (s, 1H), 7,58 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,56 (d, J=2,8 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,76-3,71 (m, 1H), 3,58-3,57 (m, 1H), 3,49-3,40 (m, 2H), 2,44-2,43 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,34 (m, 1H), 2,23-2,16 (m, 2H), 2,01-1,95 (m, 1H), 1,38-1,36 (m, 1H), 1,28-1,19 (m, 3H).

Ejemplo 194: clorhidrato de (*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-indazol-3-carboxamida ((*R*)-194)

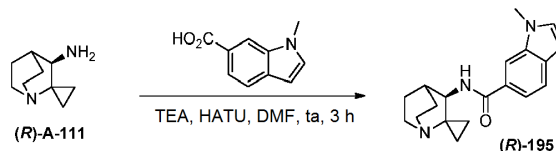


Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (*R*)-194** a partir de ácido 1H-indazol-3-carboxílico (59 mg, 0,33 mmoles) y el **compuesto (*R*)-A-111** (50 mg, 0,36 mmoles), con un tiempo de reacción de 3 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-F; columna: YMC-Actus Pro-C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 μ m; fase móvil: 12-37 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,1 % de TFA, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-indazol-3-carboxamida (**compuesto (*R*)-194**) (40 mg, 41 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=2,27 min, pureza: 98,71 %; LCMS (FF): tR=1,984 min, 297,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,19 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,46 (t, J=7,4 Hz, 1H), 7,29 (t, J=7,6 Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,75-3,72 (m, 1H),

3,62-3,45 (m, 3H), 2,49-2,38 (m, 1H), 2,29-2,21 (m, 3H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,41-1,37 (m, 1H), 1,31-1,21 (m, 3H).

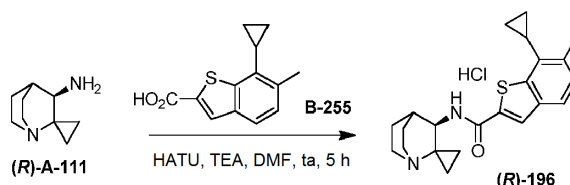
Ejemplo 195: (*R*)-1-metil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-indol-6-carboxamida ((*R*)-195)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (*R*)-195** a partir de ácido 1-metil-1H-indol-6-carboxílico (60 mg, 0,39 mmoles) y el **compuesto (*R*)-A-111** (69 mg, 0,39 mmoles), con un tiempo de reacción de 3 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-C; columna: Phenomenex Gemini C18 250×50 mm, tamaño de partículas: 10 µm; fase móvil: 27-57 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,05 % de NH₃·H₂O, v/v)] dando:

(*R*)-1-metil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-indol-6-carboxamida (**compuesto (*R*)-195**) (60 mg, 32 % de rendimiento) como un sólido amarillo: cSFC analítica (A) tR=2,99 min, pureza: 100,00 %; LCMS (FF): tR=2,071 min, 310,0 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,95 (s, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,55 (dd, J₁=8,0 Hz, J₁=1,2 Hz, 1H), 7,35 (d, J=2,8 Hz, 1H), 6,51 (d, J=2,8 Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,28-3,25 (m, 1H), 3,10-2,87 (m, 3H), 2,14-2,12 (m, 1H), 2,03-1,85 (m, 3H), 1,59-1,53 (m, 1H), 0,92-0,89 (m, 2H), 0,77-0,70 (m, 2H).

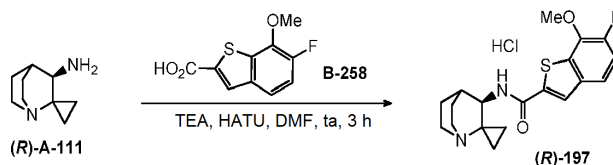
Ejemplo 196: clorhidrato de (*R*)-7-ciclopropil-6-metil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-196)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (*R*)-196** a partir del **compuesto B-255** (76 mg, 0,33 mmoles) y el **compuesto (*R*)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-A; columna: Phenomenex Gemini C18 250×50 mm, tamaño de partículas: 10 µm; fase móvil: 44-74 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,05 % de NH₃·H₂O, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en ácido clorhídrico 0,2 M y se liofilizó nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-7-ciclopropil-6-metil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (*R*)-196**) (59 mg, 49 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=2,79 min, pureza: 98,99 %; LCMS (GG): tR=2,210 min., 367,2 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,08 (s, 1H), 7,67 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,56 (d, J=2,0 Hz, 1H), 3,73-3,72 (m, 1H), 3,58-3,56 (m, 1H), 3,49-3,42 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,44-2,43 (m, 1H), 2,34-2,33 (m, 1H), 2,23-2,15 (m, 2H), 2,06-1,99 (m, 2H), 1,42-1,37 (m, 1H), 1,29-1,12 (m, 5H), 0,81-0,77 (m, 2H).

Ejemplo 197: clorhidrato de (*R*)-6-fluoro-7-metoxi-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-197)

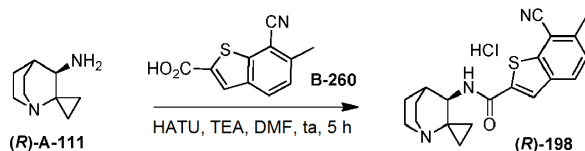


Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (*R*)-197** a partir del **compuesto B-258** (74 mg, 0,33 mmoles) y el **compuesto (*R*)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 3 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Phenomenex Synergi C18 250×21,2 mm, tamaño de partículas: 4 µm; fase móvil: 25-55 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,05 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-6-fluoro-7-metoxi-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida- (**compuesto (*R*)-197**) (55 mg, 42 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=2,27 min, pureza: 100 %; LCMS (GG): tR=1,936 min., 361,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,11 (s, 1H), 7,60 (dd, J₁=8,4 Hz, J₂=4,0 Hz, 1H), 7,27 (dd, J₁=12 Hz, J₂=8,4 Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,12 (d, J= 2,4

Hz, 3H), 3,71 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,49-3,39 (m, 2H), 2,44-2,32 (m, 2H), 2,22-2,16 (m, 2H), 2,00-1,95 (m, 1H), 1,40-1,34 (m, 1H), 1,27-1,17 (m, 3H).

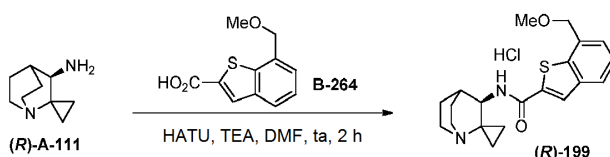
Ejemplo 198: clorhidrato de (*R*)-7-ciano-6-metil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-bicyclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-198)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (*R*)-198** a partir del **compuesto B-260** (64 mg, 0,30 mmoles) y el **compuesto (*R*)-A-111** (45 mg, 0,30 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-A; columna: Phenomenex Gemini C18 250×50 mm, tamaño de partículas: 10 µm; fase móvil: 34-64 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,05 % de NH₃ · H₂O, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en ácido clorhídrico 0,2 M y se liofilizó nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-7-ciano-6-metil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-bicyclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (*R*)-198**) (51 mg, 49 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,56 min, pureza: 97,32 %; LCMS (GG): t_R=2,059 min., 352,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,22 (s, 1H), 8,08 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,57 (d, J=2,4 Hz, 1H), 3,76-3,72 (m, 1H), 3,59-3,57 (m, 1H), 3,51-3,40 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,46-2,45 (m, 1H), 2,38-2,32 (m, 1H), 2,24-2,17 (m, 2H), 2,03-1,96 (m, 1H), 1,40-1,36 (m, 1H), 1,31-1,25 (m, 2H), 1,21-1,19 (m, 1H).

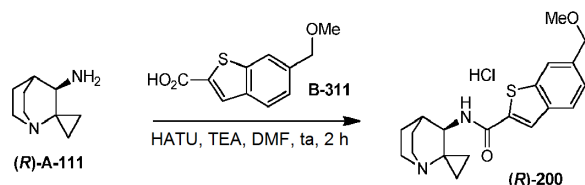
Ejemplo 199: clorhidrato de (*R*)-7-(metoximetil)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-bicyclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-199)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (*R*)-199** a partir del **compuesto B-264** (0,11 g, 0,51 mmoles) y el **compuesto (*R*)-A-111** (70 mg, 0,46 mmoles), con un tiempo de reacción de 1 hora. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-E; columna: Agella Venusil ASB C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 27-57 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,5 % de HCl, v/v)] dando:

Clorhidrato de (*R*)-7-(metoximetil)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-bicyclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (*R*)-199**) (98 mg, 60 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,88 min, pureza: 99 %; LCMS (Y): t_R=2,265 min., 357,2 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,59 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,92-7,89 (m, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,60-4,59 (m, 1H), 3,77-3,72 (m, 1H), 3,61-3,60 (m, 1H), 3,51-3,50 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,47-2,39 (m, 1H), 2,36-2,33 (m, 1H), 2,26-2,20 (m, 2H), 2,19-1,98 (m, 1H), 1,37-1,22 (m, 4H).

Ejemplo 200: clorhidrato de (*R*)-6-(metoximetil)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-bicyclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-200)

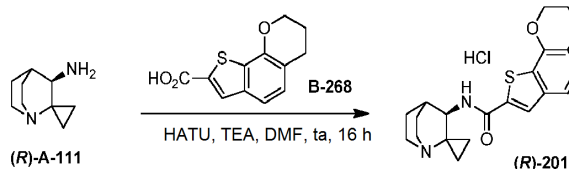


Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (*R*)-200** a partir del **compuesto B-311** (96 mg, 0,43 mmoles) y el **compuesto (*R*)-A-111** (60 mg, 0,39 mmoles), con un tiempo de reacción de 5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-A; columna: Phenomenex Gemini C18 250×50 mm, tamaño de partículas: 10 µm; fase móvil: 31-61 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,05 % amoníaco, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en ácido clorhídrico 0,2 M y se liofilizó otra vez dando:

Clorhidrato de (*R*)-6-(metoximetil)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-bicyclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-2-carboxamida (**compuesto (*R*)-200**) (75 mg, 39 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,64 min, pureza: 98,75 %; LCMS (FF): t_R=2,253 min., 357,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,18 (s, 1H), 7,93-7,91 (m, 2H), 7,43 (d, J=9,2 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,58 (s, 1H), 3,76-3,74 (m, 1H), 3,59-3,57

(m, 1H), 3,52-3,43 (m, 5H), 2,46-2,45 (m, 1H), 2,37-2,34 (m, 1H), 2,24-2,18 (m, 2H), 2,01-1,97 (m, 1H), 1,42-1,39 (m, 1H), 1,34-1,25 (m, 2H), 1,21-1,18 (m, 1H).

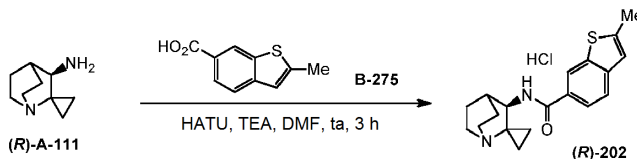
Ejemplo 201: clorhidrato de (*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-3,4-dihidro-2*H*-tieno[3,2-*h*]cromeno-8-carboxamida ((*R*)-201)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (*R*)-201** a partir del **compuesto B-268** (92 mg, 0,39 mmoles) y el **compuesto (*R*)-A-111** (60 mg, 0,39 mmoles), con un tiempo de reacción de 16 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-A; columna: Phenomenex Gemini C18 250×50 mm, tamaño de partículas: 10 µm; fase móvil: 36-66 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,05 % de NH₃ · H₂O, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en ácido clorhídrico 0,2 M y se liofilizó nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-3,4-dihidro-2*H*-tieno[3,2-*h*]cromeno-8-carboxamida (**compuesto (*R*)-201**) (40 mg, 28 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=3,18 min, pureza: 94,85 %; LCMS (GG): t_R=1,978 min., (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 369,1; ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,06 (s, 1H), 7,41-7,39 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,17-7,15 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,58 (d, J=2,4 Hz, 1H), 4,38-4,36 (t, J=5,2 Hz, 2H), 3,73-3,70 (m, 1H), 3,60-3,59 (m, 1H), 3,52-3,43 (m, 2H), 2,94-2,91 (t, J=6,4 Hz, 2H), 2,46-2,45 (m, 1H), 2,38-2,35 (m, 1H), 2,24-2,19 (m, 2H), 2,15-2,11 (m, 2H), 2,10-1,97 (m, 1H), 1,41-1,35 (m, 1H), 1,28-1,19 (m, 3H).

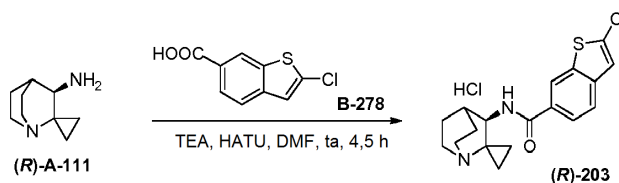
Ejemplo 202: clorhidrato de (*R*)-2-metil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-6-carboxamida ((*R*)-202)



Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (*R*)-202** a partir del **compuesto B-275** (63,13 mg, 0,33 mmoles) y el **compuesto (*R*)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 3 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: Welch Ultimate AQ-C18 150×30 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 22-52 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,1 % de TFA, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en ácido clorhídrico 0,2 M y se liofilizó nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-2-metil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-6-carboxamida (**compuesto (*R*)-202**) (50 mg, 22 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,42 min, pureza: 100,00 %; LCMS (GG): t_R=1,970 min., 327,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,32 (s, 1H), 7,78 (t, J=10 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,74-3,51 (m, 2H), 3,50-3,41 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,47 (m, 1H), 2,36-2,16 (m, 3H), 2,03-2,00 (m, 1H), 1,40-1,21 (m, 4H).

Ejemplo 203: clorhidrato de (*R*)-2-cloro-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-6-carboxamida ((*R*)-203)

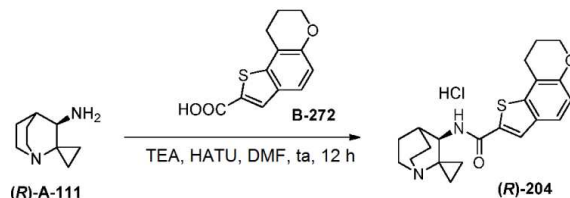


Seguendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (*R*)-203** a partir del **compuesto B-278** (70 mg, 0,33 mmoles) y el **compuesto (*R*)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 4,5 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-A; columna: Phenomenex Gemini C18 250×50 mm, tamaño de partículas: 10 µm; fase móvil: 38-68 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,05 % de NH₃ · H₂O, v/v)]. Los sólidos resultantes se disolvieron en ácido clorhídrico 0,2 M y se liofilizaron nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-2-cloro-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[*b*]tiofeno-6-carboxamida ((*R*)-203) (45 mg, 39 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) t_R=2,47 min, pureza: 99,28 %; LCMS (FF): t_R=2,342 min., 347,0 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,60-8,58 (d,

J=8,0Hz, 0,4H), 8,32 (s, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,41 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,71-3,58 (m, 2H), 3,49-3,41 (m, 2H), 2,46 (s, 1H), 2,31-2,16 (m, 3H), 1,99-1,97 (m, 1H), 1,37-1,35 (m, 1H), 1,26-1,22 (m, 3H).

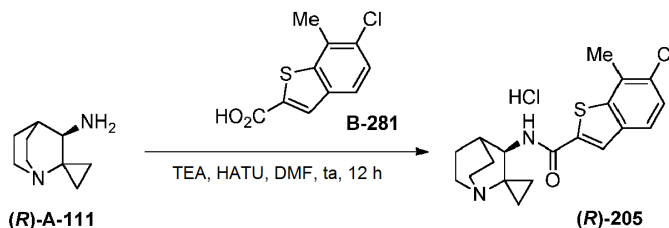
Ejemplo 204: clorhidrato de (*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-8,9-dihidro-7H-tieno[2,3-f]cromeno-2-carboxamida ((*R*)-204)



Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-204** a partir del **compuesto B-272** (77 mg, 0,33 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 12 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: Xtimate C18 150*25 mm, tamaño de partículas: 5 µm; fase móvil: 17-47 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,1 % de TFA, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-8,9-dihidro-7H-tieno[2,3-f]cromeno-2-carboxamida (**compuesto (R)-204**) (30 mg, 23 % de rendimiento) como un sólido amarillo: cSFC analítica (A) tR=2,902 min, pureza: 99,03 %; LCMS (FF): tR=2,372 min., 369,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,09 (s, 1H), 7,66-7,64 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,94-6,92 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,29-4,26 (m, 2H), 3,74-3,73 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,52-3,41 (m, 2H), 2,88-2,85 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 2,33-2,23 (m, 1H), 2,21-2,14 (m, 4H), 2,04-2,01 (m, 1H), 1,39-1,37 (m, 1H), 1,28-1,20 (m, 3H).

Ejemplo 205: clorhidrato de (*R*)-6-cloro-7-metil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida ((*R*)-205)



Siguiendo el procedimiento general B, se preparó el **compuesto (R)-205** a partir del **compuesto B-281** (82 mg, 0,33 mmoles) y el **compuesto (R)-A-111** (50 mg, 0,33 mmoles), con un tiempo de reacción de 12 horas. El producto se purificó por HPLC prep [Instrumento: GX-B; columna: Phenomenex Gemini C18 250*50 mm, tamaño de partículas: 10 µm; fase móvil: 41-71 % de acetonitrilo en H₂O (añadir 0,05 % amoniaco, v/v)]. El sólido resultante se disolvió en disolución 0,2 M de ácido clorhídrico y se liofilizó nuevamente dando:

Clorhidrato de (*R*)-6-cloro-7-metil-*N*-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'il)benzo[b]tiofene-2-carboxamida - (**compuesto (R)-205**) (30 mg, 25 % de rendimiento) como un sólido blanco: cSFC analítica (A) tR=2,539 min, pureza: 100,00 %; LCMS (GG): tR=2,235 min., 361,1 m/z (M+1); ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,17 (s, 1H), 7,78-7,75 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,49-7,47 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,60-4,58 (m, 1H), 3,74-3,73 (m, 1H), 3,59-3,46 (m, 3H), 2,62 (m, 3H), 2,47-2,46 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,26-2,20 (m, 3H), 2,18-2,00 (m, 1H), 1,39-1,37 (m, 1H), 1,30-1,20 (m, 3H).

Ejemplo 206: Siguiendo el procedimiento general B, se prepararon los siguientes compuestos enumerados en la Tabla 2 de modo análogo a los ejemplos precedentes:

Tabla 2:

Compuesto	Nombre de la IUPAC	Condiciones de CL-EM	tR de CL-EM (min)	m/z (M+1)
(<i>S</i>)-139)*	Clorhidrato de (<i>S</i>)- <i>N</i> -(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida	FF	2,977	299,1
(<i>S</i>)-194)	Clorhidrato de (<i>S</i>)- <i>N</i> -(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-indazol-3-carboxamida	EE	2,428	297,1

Compuesto	Nombre de la IUPAC	Condiciones de CL-EM	tR de CL-EM (min)	m/z (M+1)
(R)-206*	Clorhidrato de (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxamida	C	2,174	313,1
(R)-207*	Clorhidrato de (R)-6-(terc-butil)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida	B	0,778	371,3
(R)-208	Clorhidrato de (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida	R	0,728	382,1
(R)-209*	Clorhidrato de (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-(trifluorometoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida	B	0,941	277,0
(R)-210*	(R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-(oxetan-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida	J	1,274	317,2
(R)-211*	Clorhidrato de (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-fluoro-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida	A	1,676	401,1
(R)-212*	Clorhidrato de (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-metoxi-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida	DD	0,805	413,1
(R)-213*	Clorhidrato de (R)-6-ciclopropil-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-fluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida	M	1,136	373,2
(R)-214*	Clorhidrato de (R)-7-cloro-6-ciclopropil-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida	B	0,770	389,1
(R)-215*	Clorhidrato de (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2,3-dihidrobencodioxino-6-carboxamida	M	0,833	317,1
(R)-216*	Clorhidrato de (R)-6-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzofuran-2-carboxamida	H	1,304	333,1
(R)-217*	Clorhidrato de (R)-7-cloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzofuran-2-carboxamida	M	0,979	333,1
(R)-218*	(R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-carboxamida	J	1,196	300,2
(R)-219*	Clorhidrato de (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida	CC	0,867	299,1
(R)-220*	Clorhidrato de (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida	J	1,364	313,2
(R)-221*	Clorhidrato de (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida	Y	0,657	312,1
(R)-222*	Clorhidrato de (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)tieno[2,3-c]piridin-2-carboxamida	K	0,702	316,1
(R)-223*	Clorhidrato de (R)-3,4-dicloro-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzamida	H	1,214	327,1
(R)-224*	Clorhidrato de (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-4-metoxi-3-metilbenzamida	R	0,637	303,2
(R)-225*	Clorhidrato de (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida	M	0,652	300,2
(R)-226*	Clorhidrato de (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-5,6-difluorobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida	GG	2,348	351,1

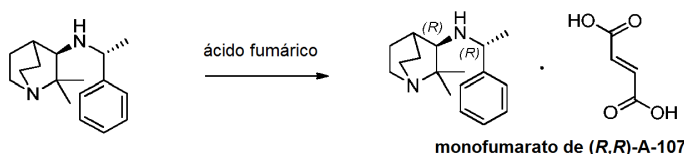
Compuesto	Nombre de la IUPAC	Condiciones de CL-EM	tR de CL-EM (min)	m/z (M+1)
(R)-227*	Clorhidrato de (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(metilsulfonyl)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida	EE	2,447	393,1
(R)-228*	Clorhidrato de (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-morfolinobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida	Z	1,509	400,2
(R)-229*	Clorhidrato de (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)quinolina-3-carboxamida	BB	0,740	310,2
(R)-230*	Clorhidrato de (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)quinolina-7-carboxamida	J	1,14	310,2
(R)-231*	Clorhidrato de (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)quinolina-6-carboxamida	M	0,750	310,9
(R)-232*	Clorhidrato de (R)-2-ciclopropil-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzofuran-5-carboxamida	BB	0,913	339,2
(R)-233*	(R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida	EE	1,832	373,1
(R)-234*	Clorhidrato de (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-(1-(trifluorometil)ciclopropil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida	GG	2,271	423,1
(R)-235*	(R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1H-indol-5-carboxamida	J	1,091	298,2
(R)-236*	Clorhidrato de (R)-6-ciclopropil-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-7-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxamida	GG	2,240	385,2
(R)-237*	Clorhidrato de (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[d]isoxazol-5-carboxamida	EE	2,411	314,1
(R)-238*	Clorhidrato de (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[d]isoxazol-6-carboxamida	FF	1,903	314,1
(R)-239*	Clorhidrato de (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamida	EE	2,680	339,1
(R)-240*	Clorhidrato de (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-3-carboxamida	FF	2,109	313,1
(R)-241*	Clorhidrato de (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida	FF	2,006	300,1
(R)-242*	(R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1-metil-1H-indol-5-carboxamida	FF	2,025	312,2
(R)-243*	(R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-1-metil-1H-indol-6-carboxamida	FF	2,049	312,1
(R)-244*	Clorhidrato de (R)-6-(dimetilamino)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida	FF	1,973	358,1
(R)-245*	Clorhidrato de (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-6-(metoximetil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida	FF	2,260	359,1
(R)-246*	Clorhidrato de (R)-N-(2,2-dimetilquinuclidin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida	FF	2,778	319,1
(R)-247	Clorhidrato de (R)-6-(terc-butil)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida	Z	1,909	369,2

Compuesto	Nombre de la IUPAC	Condiciones de CL-EM	tR de CL-EM (min)	m/z (M+1)
(R)-248	Clorhidrato de (R)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-6-(trifluorometoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida	H	1,722	397,1
(R)-249	(R)-6-(oxetan-3-il)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida	J	1,149	369,2
(R)-250	Clorhidrato de (R)-6-metoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida	DD	0,805	411,1
(R)-251	Clorhidrato de (R)-7-cloro-6-ciclopropil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida	B	0,764	387,1
(R)-252	Clorhidrato de (R)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida	B	0,975	297,1
(R)-253	Clorhidrato de (R)-1-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxamida	B	0,553	311,2
(R)-254	Clorhidrato de (R)-1-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-indol-2-carboxamida	Y	0,672	310,1
(R)-255	Clorhidrato de (R)-3,4-dicloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzamida	H	1,200	325,0
(R)-256	Clorhidrato de (R)-4-metoxi-3-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzamida	R	0,633	301,2
(R)-257	Clorhidrato de (R)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)imidazo[1,2-a]pirazin-6-carboxamida	M	0,653	298,1
(R)-258	Clorhidrato de (R)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)quinolina-3-carboxamida	BB	0,740	308,1
(R)-259	Clorhidrato de (R)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)quinolina-7-carboxamida	J	0,980	308,2
(R)-260	Clorhidrato de (R)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)quinolina-6-carboxamida	J	0,960	308,2
(R)-261	(R)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-indol-5-carboxamida	J	0,968	296,2
(R)-262	Clorhidrato de (R)-6-ciclopropil-7-metoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida	EE	3,018	383,1
(R)-263	Clorhidrato de (R)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[d]isoxazol-5-carboxamida	EE	2,361	312,1
(R)-264	Clorhidrato de (R)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2,22]octan]-3'-il)benzo[d]isoxazol-6-carboxamida	FF	1,901	312,1
(R)-265	Clorhidrato de (R)-2,2-difluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamida	EE	2,668	337,1
(R)-266	Clorhidrato de (R)-1-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2,22]octan]-3'-il)-1H-indazol-3-carboxamida	FF	2,079	311,1

Compuesto	Nombre de la IUPAC	Condiciones de CL-EM	tR de CL-EM (min)	m/z (M+1)
(R)-267	(R)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[d]isoxazol-3-carboxamida	EE	2,423	299,1
(R)-268	(R)-1-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-indol-5-carboxamida	EE	2,475	310,1
(R)-269	Clorhidrato de (R)-6-(dimetilamino)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida	FF	1,971	356,1
(R)-270	Clorhidrato de (R)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida	FF	2,259	317,1

Cristalización experimentos

Ejemplo 207*: monofumarato de (R)-2,2-dimetil-N-((R)-1-feniletil)quinuclidin-3-amina (**monofumarato de (R,R)-A-107**)



Se filtró una disolución de 2,2-dimetil-N-((R)-1-feniletil)quinuclidin-3-amina (41 mg, 0,16 mmoles, mezcla de diaestereoisómeros 1,6/98,4) en acetato de etilo a través de un filtro de PTFE de 20 micrómetros, se concentró y se recogió en dietil éter (4 mL). A continuación, se añadió una disolución 0,8 M de ácido fumárico en dietil éter/metanol (9:1, v/v, 0,16 mmoles, 2,0 mL). Se formó un precipitado aceitoso que se convirtió en pequeñas agujas. Se concentró la mezcla y se recogió en metanol (1 mL). Se añadió acetato de etilo (10 mL), y la mezcla se dejó reposar durante el fin de semana, tiempo durante el cual se formaron cristales. Se descartó el disolvente, y los cristales se lavaron con acetato de etilo (3 x 2 mL) y se secaron a vacío proporcionando **monofumarato de (R,R)-A-107** (57 mg, 96 % de rendimiento) como cristales incoloros. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,41 - 7,26 (m, 4H), 7,26 - 7,16 (m, 1H), 6,42 (s, 2H), 3,69 (c, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,38 - 3,12 (m, 2H), 2,99 - 2,84 (m, 2H), 2,38 - 2,31 (m, 1H), 2,06 - 1,91 (m, 1H), 1,80 - 1,37 (m, 7H), 1,34 (s, 3H), 1,23 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Se realizó difracción de monocristal en un difractómetro de monocristal Nonius KappaCCD usando radiación de Mo Ka monocromada de grafito. Durante la medición, el cristal se enfrió hasta -65 °C. Las imágenes de difracción se integraron usando Eval14. Se corrigieron los datos de intensidad para efectos de Lorentz y de polarización. Se aplicó una corrección de absorción multi-barrido semi-empírica (SADABS).

La estructura se resolvió por SHELXT. Esta solución de estructura muestra que la configuración relativa del cristal es o (*R,R*) o (*S,S*) [y no (*R,S*) o (*S,R*)]. Se realizó refinado con métodos convencionales (refinado contra F² de todas las reflexiones con SHELXL97) con parámetros de desplazamiento anisotrópico para todos los átomos distintos de hidrógeno. Todos los átomos de hidrógeno se dispusieron en posiciones calculadas y se refinaron estando en juego los átomos parentales. El enantiómero derecho (la forma (*R,R*) frente a la forma (*S,S*)) se determinó por el cuidadoso examen de pares de Bijvoet. Este análisis mostró que la gran mayoría del cristal consiste en la forma (*R,R*). Los datos de coordenadas del análisis de rayos X del cristal formado de **monofumarato de (R,R)-A-107** se muestran en la Tabla 3, y su representación 3D se muestra en la Figura 1.

Tabla 3:

Datos de rayos X:				
Celdilla unidad: 11.4272 12.7814 13.9040 90.000 90.000 90.000				
Grupo espacial: P 21 21 21				
C1	0,382346	0,773501	0,978441	
H1	0,441086	0,824985	0,978134	

ES 2 764 660 T3

Datos de rayos X:			
Celdilla unidad: 11.4272 12.7814 13.9040 90.000 90.000 90.000			
Grupo espacial: P 21 21 21			
C2	0,389035	0,691661	1,042997
H2	0,452287	0,687855	1,086078
C3	0,303362	0,615194	1,044778
H3	0,308259	0,559469	1,088714
C4	0,210766	0,621504	0,981519
H4	0,151757	0,570279	0,982616
C5	0,204588	0,703345	0,916269
H5	0,141569	0,706448	0,87291
C6	0,289626	0,780722	0,913757
C7	0,277321	0,871931	0,844143
H7	0,227622	0,848412	0,789977
C8	0,215153	0,963119	0,893086
H8A	0,260032	0,985387	0,948651
H8B	0,137825	0,941095	0,913533
H8C	0,208065	1,020869	0,848199
N9	0,387075	0,91195	0,803634
H09A	0,428529	0,94322	0,851058
C10	0,46518	0,834545	0,761719
H10	0,464917	0,772012	0,803735
C11	0,590972	0,877189	0,757592
H11	0,610167	0,912196	0,819117
C12	0,605827	0,954095	0,67511
H12A	0,68214	0,988741	0,679567
H12B	0,544643	1,007742	0,677811
C13	0,596961	0,892436	0,580212
H13A	0,549106	0,93112	0,533774
H13B	0,67505	0,882408	0,552571
N14	0,541888	0,788327	0,60147
H14A	0,525082	0,757863	0,544574
C15	0,630396	0,723592	0,653638
H15A	0,696563	0,708187	0,611093
H15B	0,595231	0,657155	0,673706

Datos de rayos X:			
Celdilla unidad: 11.4272 12.7814 13.9040 90.000 90.000 90.000			
Grupo espacial: P 21 21 21			
C16	0,673161	0,784434	0,742291
H16A	0,672575	0,738984	0,799054
H16B	0,753323	0,809268	0,731982
C17	0,349716	0,877165	0,605596
H17A	0,271052	0,873601	0,631606
H17B	0,347983	0,859876	0,537681
H17C	0,38031	0,947384	0,613851
C18	0,42793	0,799636	0,658441
C19	0,367159	0,69317	0,659148
H19A	0,416303	0,642605	0,691936
H19B	0,353753	0,67037	0,593525
H19C	0,292837	0,698941	0,692432
O20	0,534838	0,55045	0,500354
O21	0,494626	0,700972	0,428969
C22	0,508916	0,601753	0,429062
C23	0,488106	0,548365	0,334472
H23	0,44921	0,585217	0,28547
C24	0,522344	0,451892	0,317715
H24	0,565229	0,41667	0,365464
C25	0,49606	0,396184	0,226392
O26	0,544441	0,303217	0,223974
H26	0,472243	0,766134	0,334473
O27	0,437705	0,431251	0,163092

También se analizó un gran conjunto de cristales del mismo lote con difracción de polvo, para comprobar la correspondencia entre la estructura cristalina, obtenida por difracción de monocristal, con las características del lote completo de cristales. La difracción de polvo se realizó en un Bruker D8 Advance con un detector Vantec-1 con un ángulo eficaz de aproximadamente 3 grados con un tamaño de etapa de 0,0166 grados. El patrón se midió en modo de reflexión en una geometría de Bragg-Brentano usando un monocromador de Johansson con un cristal de Ge 111 curvado de enfoque. El patrón de difracción se midió a temperatura ambiente (20 °C) usando radiación de Cu Kalfa1 monocromática en el intervalo de 5-50 grados 2theta con ranuras variables, dando como resultado una huella constante de 12 mm.

5

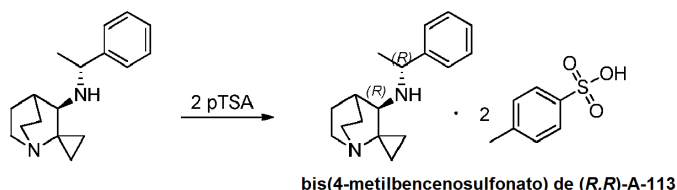
10 Combinación de SXRD y PXRD:

Usando los datos de difracción de monocristal se simuló un patrón de difracción de polvo con radiación Cu Kalfa1 en el intervalo de 5-50 grados 2theta con un tamaño de etapa de 0,02 grados usando el software Mercury. Usando el software Bruker TOPAS, para el patrón de difracción de polvo calculado, los parámetros de la red cristalina se ajustan para compensar la diferencia de temperatura de la difracción de polvo (20 °C) y la difracción de monocristal (-65 °C). Comparando el patrón de polvo calculado corregido con el patrón de polvo medido, los presentes

15

inventores encuentran un ajuste excelente dejando picos de difracción no medidos sin asignar. La medición de los picos de difracción adicionales no correspondientes al patrón de polvo calculado corregido podría indicar la presencia de otras especies químicas / diaestereómero [la forma (*R,S*) o (*S,R*)]. Si estuviera presente una cantidad significativa / sustancial de otro diaestereómero y/o especie, en una fase cristalina separada, esto crearía lo más probablemente nuevos picos de difracción, que los presentes inventores no ven. Por tanto, no existe indicación de que una forma diferente de la forma (*R,R*) esté presente en el lote cristalino.

Ejemplo 208: bis(4-metilbencenosulfonato) de (*R*)-N-((*R*)-1-feniletil)-1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-amina (**bis(4-metilbencenosulfonato) de (*R,R*)-A-113**)



A una disolución de N-((*R*)-1-feniletil)-1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-amina (100 mg, 0,39 mmoles, mezcla de diaestereoisómeros 1,6/98,4) en acetato de etilo se añadió gota a gota una disolución de ácido p-toluenosulfónico monohidratado (148 mg, 0,78 mmoles). La suspensión resultante se calentó hasta reflujo, y se añadió metanol hasta que el precipitado se había disuelto casi completamente. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se dejó reposar durante el fin de semana. El disolvente se decantó, y los cristales se lavaron con acetato de etilo (5 mL) y se secaron a vacío proporcionando el **compuesto bis(4-metilbencenosulfonato) de (*R,R*)-A-113** (180 mg, 77 % de rendimiento) como cristales incoloros. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,46 (s a, 1H), 9,14 (s a, 1H), 8,83 (s a, 1H), 7,64 - 7,53 (m, 2H), 7,53 - 7,37 (m, 7H), 7,19 - 7,10 (m, 4H), 4,60 - 4,38 (m, 1H), 3,91 - 3,72 (m, 1H), 3,61 - 3,21 (m, 4H), 2,72 - 2,58 (m, 1H), 2,30 (s, 6H), 2,08 - 1,80 (m, 4H), 1,53 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,47 - 1,02 (m, 4H). Se realizó el análisis de rayos X del monocristal de (***R,R*-A-113 bis(4-metilbencenosulfonato)**) por la misma técnica que en el Ejemplo 108. Este análisis mostró que la configuración absoluta era la forma (*R,R*). Los datos de coordenadas del análisis de rayos X del cristal formado se muestran en la Tabla 4, y su representación 3D se muestra en la Figura 22.

Tabla 4:

Datos de rayos X:			
Celdilla unidad: 6.3474 7.2244 16.0360 86.00 81.74 83.81			
Grupo espacial: P1			
C01	0,804341	-0,177254	0,629535
H01A	0,698687	-0,24098	0,606455
H01B	0,811861	-0,205502	0,689765
C02	1,008041	-0,143845	0,573222
H02A	1,139692	-0,151702	0,599133
H02B	1,026515	-0,187182	0,51582
C03	0,842241	0,015315	0,594449
N04	0,71927	0,085105	0,524742
H04	0,689495	-0,019784	0,499645
C05	0,84014	0,219849	0,466007
H05A	0,754593	0,270618	0,421916
H05B	0,974034	0,156197	0,438879
C06	0,888221	0,378212	0,517515
H06A	1,042812	0,374087	0,51816
H06B	0,839124	0,498969	0,491477

ES 2 764 660 T3

Datos de rayos X:			
Celdilla unidad: 6.3474 7.2244 16.0360 86.00 81.74 83.81			
Grupo espacial: PI			
C07	0,502405	0,176995	0,559251
H07A	0,423689	0,088676	0,597585
H07B	0,419399	0,216624	0,512973
C08	0,534685	0,345601	0,606488
H08A	0,461284	0,334961	0,664456
H08B	0,473046	0,459735	0,578721
C09	0,773988	0,356413	0,60767
H09	0,794689	0,463512	0,639888
C10	0,875901	0,1761	0,647124
H10	1,031592	0,185032	0,643218
N11	0,788382	0,142702	0,738391
H11A	0,65707	0,09706	0,743984
H11B	0,865823	0,052082	0,759138
C12	0,77872	0,308263	0,793704
H12	0,675254	0,408674	0,774181
C13	0,996841	0,381607	0,784542
H13A	0,998788	0,466616	0,828587
H13B	1,024981	0,446913	0,729781
H13C	1,106018	0,278118	0,789409
C14	0,696056	0,245364	0,883823
C15	0,478603	0,272261	0,911931
H15	0,383874	0,324746	0,874724
C16	0,832113	0,168243	0,939809
H16	0,979931	0,149786	0,921508
C17	0,754286	0,118007	1,022058
H17	0,848507	0,064564	1,059281
C18	0,400266	0,222081	0,994679
H18	0,252585	0,23986	1,013349
C19	0,53849	0,14626	1,049525
H19	0,485334	0,113759	1,105808
S40	0,498256	0,69953	0,398074
O41	0,363831	0,556807	0,432234

ES 2 764 660 T3

Datos de rayos X:			
Celdilla unidad: 6.3474 7.2244 16.0360 86.00 81.74 83.81			
Grupo espacial: PI			
O42	0,5702	0,794389	0,463747
O43	0,670496	0,637166	0,336137
C44	0,335563	0,873233	0,346304
C45	0,148375	0,832254	0,320669
H45	0,102025	0,71279	0,332608
C46	0,3997	1,050889	0,329127
H46	0,527559	1,07927	0,346229
C47	0,028371	0,968926	0,276979
H47	-0,097946	0,939998	0,25878
C48	0,277841	1,186772	0,287149
H48	0,321841	1,307413	0,277075
C49	0,091987	1,146817	0,259878
C50	-0,041675	1,298321	0,215853
H50A	-0,091455	1,397477	0,253841
H50B	-0,163659	1,246965	0,199416
H50C	0,044225	1,347845	0,166019
S55	0,29597	0,82788	0,785536
O56	0,062941	0,851015	0,792039
O57	0,393757	0,673164	0,736701
O58	0,385583	1,00313	0,756908
C60	0,3539	0,773904	0,889816
C61	0,191446	0,767955	0,956468
H61	0,048387	0,79671	0,947195
C62	0,56471	0,732661	0,903811
H62	0,676677	0,737724	0,858718
C63	0,238985	0,719703	1,03692
H63	0,127138	0,715798	1,082109
C64	0,608063	0,684134	0,984687
H64	0,751042	0,655036	0,99401
C65	0,447722	0,677031	1,052338
C66	0,50188	0,626002	1,140419
H66A	0,607394	0,704208	1,152632

Datos de rayos X:			
Celdilla unidad: 6.3474 7.2244 16.0360 86.00 81.74 83.81			
Grupo espacial: PI			
H66B	0,559396	0,496191	1,144137
H66C	0,373575	0,644888	1,180964

Ejemplo 209:**Ensayo de unión a $\alpha 7$ -nAChR humano**

Se determinó la capacidad de los compuestos para desplazar la unión a ligandos radiactivos de $\alpha 7$ -nAChR humano, como una medida de la afinidad de los compuestos por estos canales de iones regulados por ligando. Se realizó el ensayo de unión por competición a [125 I]- α -Bungarotoxina en virtud de un contrato con Cerep Poitiers, Francia, siguiendo los métodos publicados (Sharples et al., J Neurosci. 2000; 20(8):2783-91). Se lavaron brevemente células SH-SY5Y que expresaban establemente los receptores $\alpha 7$ -nicotínicos de acetilcolina humanos, se cultivaron a confluencia en matraces de 175 cm², con PBS templado que contenía (en mM): (NaCl 150, K₂HPO₄ 8, KH₂PO₄ 2, pH 7,4, 37 °C) y se rasparon en tampón fosfato frío. Las células se lavaron por centrifugación durante 3 min a 500 × g y se resuspendieron en 10 mL de tampón fosfato helado. La suspensión se homogeneizó durante 10 s usando una Ultraturax y se centrifugó durante 30 min a 45.000 × g. El sedimento se resuspendió en tampón fosfato (0,5 mL por matraz original). Se incubaron membranas SH-SY5Y (30 µg de proteína) en un volumen total de 2 mL en tampón fosfato 50 mM con [125 I]- α Bgt 0,05 nM y diluciones sucesivas de compuesto de prueba. Se determinó la unión no específica en presencia de α -bungarotoxina (1 µM). Se incubaron muestras durante 120 min a 37 °C. La reacción se terminó por filtración a través de papel de filtro Whatman GFA/E (previamente empapado durante la noche en 0,3 % de polietilenimina en PBS), usando un recolector de células de Brandel. Cada condición se midió por duplicado. Se contaron los filtros para radiactividad usando un contador de centelleo. Los resultados se expresaron como un porcentaje de inhibición de la unión específica de control obtenida en presencia de los compuestos de prueba donde Inhibición (%) = 100 - [(unión específica medida/unión específica de control) × 100].

Se determinaron los valores de Cl₅₀ (concentración que causa una inhibición al 50 % de la unión específica de control) y los coeficientes de Hill (nH) por análisis de regresión no lineal de las curvas de competición generadas con valores duplicados medios usando la ecuación de Hill:

$$Y = D + \left[\frac{A - D}{1 + (C/C_{50})^{nH}} \right]$$

donde Y = unión específica, A = asíntota izquierda de la curva, D = asíntota derecha de la curva, C = concentración de compuesto, C₅₀ = Cl₅₀ y nH = factor de pendiente.

Este análisis se realizó usando software desarrollado en Cerep (software de Hill) y se validó comparando con datos generados por el software comercial SigmaPlot® 4.0 para Windows® (© 1997 por SPSS Inc.). Las constantes de inhibición (K_i) se calcularon usando la ecuación de Cheng Prusoff:

$$K_i = \frac{Cl_{50}}{(1 + L/K_D)}$$

donde L = concentración de radioligando en el ensayo y K_D = afinidad del radioligando por el receptor.

Se usa una representación de Scatchard para determinar K_d. Los resultados se proporcionan en la Tabla 5 (informados como h- $\alpha 7$ K_i (µM)).

Unión por competición a [3 H]BRL 43694 (K_i de h-5HT₃ (µM))

Se realizó el ensayo de unión por competición a [3 H]BRL 43694 en virtud del contrato por Cerep Poitiers, Francia, siguiendo los métodos descritos en Hope, A.G et al., "Characterization of a human 5-hydroxytryptamine₃ receptor type A (h5-HT₃R-AS) subunit stably expressed in HEK 293 cells" Brit. J. Pharmacol., (1996) 118: 1237-1245.

En resumen, se cultivaron hasta la confluencia células de ovario de hámster chino (CHO) que expresaban establemente receptores de serotonina 5-HT₃ humanos, en matraces de 175 cm². Tras la aspiración del medio de cultivo, las células se recogieron por agitación mecánica en PBS helado que contenía (en mM): (NaCl 150, K₂HPO₄

8, KH_2PO_4 2, pH 7,4, 37 °C), se centrifugaron a 4,000 g durante 10 min y posteriormente se guardaron como un sedimento de células a -80 °C. Si se requirió, el sedimento se descongeló y se resuspendió en tampón de homogenización helado (Tris 50 mM, EGTA 5,0 mM, fenilmetilsulfonilfluoruro 0,1 mM, pH 7,6) y se homogeneizó. El homogeneizado se centrifugó a 48,000 g durante 10 minutos a 40 °C. El sedimento resultante se resuspendió en tampón de unión helado que comprendía (en mM): NaCl 140, KCl 2,8, CaCl_2 1,0; MgCl_2 2,0; HEPES 10 (pH 7,4) y se centrifugó como antes. El sedimento se resuspendió en tampón de unión helado y la concentración de proteína se determinó por el método de Lowry et al., "Protein measurement with the Folin phenol reagent", J. Biol. Chem., (1953) 193, 265-275). El homogeneizado de membrana se ajustó a una concentración de proteína de aproximadamente 600 mg/mL en tampón de unión. Se cargaron tubos de ensayo con volúmenes iguales de tampón de unión que contenía [^3H]BRL 43694 y el compuesto de prueba y 0,5 mL de homogeneizado de membrana en un volumen de reacción total de 1 mL. La unión se inició mediante la adición del homogeneizado de membrana y se dejó avanzar durante 120 min a temperatura ambiente. Se separaron radioligando unido y libre mediante la adición de 3 mL de tampón de unión helado y filtración a vacío inmediata a través de filtros de Whatman GF/B previamente empapados (0,1 % (v/v) de polietilimina). Los filtros se lavaron con 2 aplicaciones adicionales x 3 mL de tampón de unión y se contaron para radiactividad usando un contador de centelleo.

Los resultados se expresaron como un porcentaje de inhibición de la unión específica de control obtenida en presencia de los compuestos de prueba donde Inhibición (%) = $100 - [(\text{unión específica medida} / \text{unión específica de control}) \times 100]$.

Se determinaron los valores de CI_{50} (concentración que causa una inhibición al 50 % de la unión específica de control) y los coeficientes de Hill (nH) por análisis de regresión no lineal de las curvas de competición generadas con valores duplicados medios usando la ecuación de Hill

$$Y = D + \left[\frac{A - D}{1 + (C/\text{CI}_{50})^{nH}} \right]$$

donde Y = unión específica, A = asíntota izquierda de la curva, D = asíntota derecha de la curva, C = concentración de compuesto, CI_{50} = CI_{50} y nH = factor de pendiente. Este análisis se realizó usando software desarrollado en Cerep (software de Hill) y se validó comparando con datos generados por el software comercial SigmaPlot® 4.0 para Windows® (© 1997 por SPSS Inc.).

Se calcularon las constantes de inhibición (K_i) usando la ecuación de Cheng Prusoff

$$K_i = \frac{\text{CI}_{50}}{(1 + L/K_D)}$$

donde L = concentración de radioligando en el ensayo y K_D = afinidad del radioligando por el receptor.

Se usa una representación de Scatchard para determinar K_D . Los resultados se proporcionan en la Tabla 5 (informados como K_i de h-5HT₃ (uM)).

Cribado de la electrofisiología de ovocitos (% de ACh a ovocito 10 μM)

Se realizaron estudios de cribado de la electrofisiología de ovocitos en virtud del contrato con HiQScreen, Ginebra, Suiza. Todos los experimentos se llevaron a cabo en $\alpha 7$ -nAChR humanos transitoriamente expresados en ovocitos de *Xenopus laevis* usando el método de expresión de ADNc. Se registraron las corrientes provocadas por acetilcolina u otros ligandos de agonista usando la configuración de pinzamiento de voltaje estándar de dos electrodos (TEVC). Se prepararon ovocitos de *X. laevis* y se inyectaron usando procedimientos convencionales. Brevemente, se recogieron ovarios de hembras de *X. laevis* que fueron profundamente anestesiadas y se les insertó una aguja en el cerebro siguiendo la ley de derechos de animales del cantón de Ginebra. Se aisló un trozo pequeño de ovario para la preparación inmediata mientras que la parte restante se colocó a 4 °C en un disolución estéril de Barth que contenía en mM: NaCl 88, KCl 1, NaHCO_3 2,4, HEPES 10, $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 0,82, $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 0,33, $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 0,41, a pH 7,4, y complementada con 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de kanamicina, 100 unidades/mL de penicilina y 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de estreptomycin. El segundo día tras la disociación, se inyectaron ovocitos con 2 ng de ADNc por ovocito que contenía el gen que codifica las subunidades del receptor $\alpha 7$ -nicotínico de acetilcolina humano usando un inyector automatizado (Hogg et al., 2008). Todos los registros se realizaron a 18 °C y las células se superfundieron con medio OR2 que contenía en mM: NaCl 82,5, KCl 2,5, HEPES 5, $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 2,5, pH 7,4. Las células se mantuvieron a -80 mV. Los datos se filtraron a 10 Hz, se capturaron a 100 Hz y se analizaron usando software de adquisición y análisis de datos patentado ejecutando con Matlab (Mathworks Inc.).

Protocolo experimental y análisis

Después de establecer una corriente transmembranaria inicial, se aplicó acetilcolina (ACh) durante 5 segundos a una concentración de 0,2 mM para establecer una respuesta de corriente provocada por ACh de control. Tras un

periodo de lavado de 90 s en medio OR2 (libre de ACh), las células se expusieron entonces durante 30 s al compuesto de prueba aplicado a 0,01 mM. Se dio inmediatamente el mismo pulso de prueba de ACh de referencia al final de la exposición del compuesto y otra vez después de 90 s de recuperación en medio OR2 (libre de ACh o compuesto de prueba). Todos los datos se determinaron por triplicado. La respuesta provocada por el compuesto de prueba se expresó como un porcentaje de la provocada por ACh:

$$\text{Respuesta (\% de ACh)} = 100 \times (I_{\text{prueba}} / I_{\text{ACh}})$$

donde I_{prueba} es la corriente interior pico medida durante la exposición a 0,01 mM de compuesto de prueba e I_{ACh} es la corriente interior pico medida en presencia de ACh.

Los resultados se proporcionan en la Tabla 5 (informados como el % de ACh @ ovocito 10 μM).

Tabla 5:

Compuesto	Ki de h-a7 (μM)	Ki de h-5HT ₃ (μM)	% de ACh a ovocito 10 μM
1a	0,27	0,66	1470
(R)-1	0,27		401
1b		0,34	2
2a	3,9	>10	246
2b			2
(R)-3	0,11	0,27	304
(S)-3	3,8		22
(R)-4	0,24	0,87	1060
(S)-4	6,7		17
(R)-5	0,62	1,9	282
(S)-5	14		9
(R)-6	0,925	>10	374
(S)-6	>30		2
(R)-7	0,3	3,4	466
(S)-7	14		2
(R)-8	0,83	6,5	480
(S)-8	22		1
(R)-9	17	>10	2
(S)-9	>30		1
(R)-10	23	>10	1
(S)-10	>30		1
(R)-11	0,41	1,7	552
(S)-11	11		9
(R)-12	0,495	>10	765
(S)-12	10		3
(R)-13	3	2,1	132
(S)-13	>30		3

ES 2 764 660 T3

Compuesto	Ki de h-a7 (μM)	Ki de h-5HT ₃ (μM)	% de ACh a ovocito 10 μM
(R)-14	25	>10	3
(S)-14	>30		3
(R)-15	0,38	>10	539
(S)-15	14		3
(R)-16	3,5	2,5	74
(S)-16	>30		2
(R)-17	>30	>10	0
(S)-17	>30		1
(R)-18	0,355	>10	422
(S)-18	16		1
(R)-19	1,2	1,6	149
(S)-19	>30		3
(R)-20	0,33	>10	558
(S)-20	14		5
(R)-21	6,7		73
(S)-21	>30		1
(R)-22	0,39	6,5	456
(S)-22	10		25
(R)-23	9,6	>10	82
(S)-23	>30		0
(R)-24	1,1	0,82	240
(R)-25	9,8		7
(R)-26	1,1		687
(R)-27	>30		0
(S)-27	>30		0
(R)-28	5	>10	321
(S)-28	>30		1
(R)-29	3		448
(S)-29	>30		2
(R)-30	0,94	2,3	396
(R)-31	3,1		294
(R)-32	11		61
(R)-33	>30		6
(R)-34	4,6		159

Compuesto	Ki de h-a7 (μM)	Ki de h-5HT ₃ (μM)	% de ACh a ovocito 10 μM
(R)-35	7,5		6
(R)-36	>30	>10	1
(R)-37	>30		5
(R)-38	1,3		339
(R)-39	0,59		697
(R)-40	1,1		517
(R)-41	0,64		384
(R)-42	>30		0
(R)-43	0,48	1,5	951
(R)-44	>30		1
(R)-45	>30		1
(R)-46	0,46	>10	301
(R)-47	14		1
(R)-48	>30	>10	0
(R)-49	0,55		576
(R)-50	>30		0
(R)-51	1,7	>10	326
(R)-52	0,18	0,64	844
(R)-53	0,38	5,9	576
54a	20	0,44	4,5
54b	0,061	0,39	1319
55a			3
55b	1,9	>10	176
56a	0,037	0,048	1231
56b			0
57a	0,075	0,11	386
57b	11		4
58a	0,11	0,91	235
58b			5
59a	0,25	6,5	823
(R)-59	0,4	6,8	374
59b			27
60a	0,098	1,01	501
60b	21		1

ES 2 764 660 T3

Compuesto	Ki de h-a7 (μM)	Ki de h-5HT ₃ (μM)	% de ACh a ovocito 10 μM
61a	0,22	1,5	1493
61b			1
62a	6,6		35
62b	0,1	3,5	995
63a			3
63b			3
64a	0,2	0,42	511
64b			1
65a	0,18	>10	682
65b	20		1
66a	3,1		2
66b	3,3	0,88	29
67a	>30		1
67b	14	>10	1
68a	0,18	>10	769
68b	4,6		5
69a	2,6	1,3	162
69b	>30		1
70a	16	3,2	2
70b	>30		1
71a	0,21	>10	739
71b	>30		2
72a	0,89	1,5	188
72b	16		1
73a	0,12	>10	1036
73b	21		1
74a	8,2	1,3	32
74b	20		4
(<i>R</i>)-75	0,25	3,3	594
(<i>S</i>)-75	11		14
(<i>R</i>)-76		>10	129
(<i>S</i>)-76	>30		1
(<i>R</i>)-77	0,76	0,66	547
(<i>R</i>)-78	6,3	2,1	31

Compuesto	Ki de h-a7 (μM)	Ki de h-5HT ₃ (μM)	% de ACh a ovocito 10 μM
(R)-79	0,24	0,75	758
(R)-80	>30		0
(S)-80	>30		2
(R)-81	1,5		449
(S)-81	>30		1
(R)-82	1,1		239
(S)-82	>30		2
(R)-83	0,32	2,4	558
(R)-84	1,3	4,7	341
(R)-85	4,3	>10	188
(R)-86	15	>10	67
(R)-87	0,77		341
(R)-88	6,4		133
(R)-89	>30		0
(R)-90	20		3
(R)-91	0,49	>10	653
(R)-92	0,33	>10	532
(R)-93	0,42		516
(R)-94	0,31	1,6	812
(R)-95	>30	>10	0
(R)-96	18		0
(R)-97	0,4	0,43	816
(R)-98	>30		3
(R)-99	>30	>10	1
(R)-100	21		1
(R)-101	0,25	>10	412
(R)-102	10		1
(R)-103	>30		2
(R)-104	7,9		20
(R)-105	20	>10	2
(R)-106	0,15	>10	572
(R)-107	3	>10	414
(R)-108	1,6		
(R)-109	0,11	4	432

Compuesto	Ki de h-a7 (μM)	Ki de h-5HT ₃ (μM)	% de ACh a ovocito 10 μM
(R)-110	0,34	>10	444
(R)-111	0,5	>10	
(R)-112	1,2		234
(R)-113	0,71	>10	
(R)-114	0,42	0,62	703
(R)-115	0,55		215
(R)-116	0,31	0,6	963
(R)-117	1		
(R)-118	0,14	0,23	
(R)-119	0,5		
(R)-120	0,52		
(R)-121	1,1		
(R)-122	1,1		
(R)-123	0,75	>10	
(R)-124	1,6		
(R)-125	1,1	>10	
(R)-126	0,14	0,17	
(R)-127	0,505	1,1	
(R)-128	1,6		
(R)-129	0,32	0,44	
(R)-130	0,52		
(R)-131	0,63		
(R)-132	0,25	0,1	
(R)-133	1,4	0,4	
(R)-134	1,4		
(R)-135	0,58		
(R)-136	0,45		
(R)-137	0,55		
(R)-138	0,56		
(R)-139	0,57		
(S)-139	7,9		
(R)-140	0,38	22	
(R)-141	0,57		
(R)-142	0,64		

ES 2 764 660 T3

Compuesto	Ki de h-a7 (μM)	Ki de h-5HT ₃ (μM)	% de ACh a ovocito 10 μM
(R)-143	0,155	0,74	
(R)-144	0,81		
(R)-145	0,18		
(R)-146	0,57		
(R)-147	0,55		
(R)-148	0,092		
(R)-149	0,79	>10	195
(R)-150	0,0545	2,2	443
(R)-151	0,24	>10	409
(R)-152	0,31	>10	
(R)-153	1,6		114
(R)-154	0,8	6,2	
(R)-155	0,78	>10	513
(R)-156	0,16	0,3	403
(R)-157	0,67		
(R)-158	0,2	0,37	180
(R)-159	1,2	>10	24
(R)-160	0,11	0,26	
(R)-161	0,058	0,66	493
(R)-162	0,79		
(R)-163	0,86	2	446
(R)-164	0,73		266
(R)-165	0,036	0,2	
(R)-166	0,6233	0,325	
(R)-167	0,28	0,895	
(R)-168	1,2		
(R)-169	1,3		
(R)-170	0,81	0,8	
(R)-171	0,9		
(R)-172	0,4452	4,9	
(R)-173	0,565	>10	
(R)-174	1,1		
(R)-175	0,31	>10	
(R)-176	0,13	0,13	

ES 2 764 660 T3

Compuesto	Ki de h-a7 (μ M)	Ki de h-5HT ₃ (μ M)	% de ACh a ovocito 10 μ M
(R)-177	0,315	0,69	
(R)-178	0,78	0,4	
(R)-179	2,3		
(R)-180	1,1		
(R)-181	0,147	0,083	
(R)-182	1,5		
(R)-183	0,62	>10	
(R)-184	0,48	0,11	
(R)-185	1,4		
(R)-186	0,31	0,03	
(R)-187	2,5		
(R)-188	0,54	0,2	
(R)-189	1,2	>10	
(R)-190	0,2	0,29	
(R)-191	0,22	0,16	
(R)-192	0,22	>10	
(R)-193	0,3	6	
(R)-194	0,35	0,079	
(S)-194)	14		
(R)-195	1,5		
(R)-196	0,24	0,61	
(R)-197	0,16	2,8	
(R)-198	0,19	>10	
(R)-199	0,42	0,58	
(R)-200	1,8		
(R)-201	0,15	3,6	
(R)-202	0,16		
(R)-203	0,29	2,3	
(R)-204	0,1	>10	
(R)-205	0,047	2,6	
(R)-206	>30		0
(R)-207	>30		
(R)-208	>30		0
(R)-209	9,8		1

Compuesto	Ki de h-a7 (μM)	Ki de h-5HT ₃ (μM)	% de ACh a ovocito 10 μM
(R)-210	>30		
(R)-211	3,6		100
(R)-212	8,4		
(R)-213	2,7		60
(R)-214	2,5		
(R)-215	12		86
(R)-216	4		184
(R)-217	3	1,1	473
(R)-218	2,7		
(R)-219	15		
(R)-220	>30		
(R)-221	5,4		188
(R)-222	5,4		
(R)-223	4,9		
(R)-224	>30		
(R)-225	>30		
(R)-226	2,7		
(R)-227	5,9		
(R)-228	3,5		
(R)-229	>30		
(R)-230	19		
(R)-231	>30		
(R)-232	2,2		
(R)-233	2,2		
(R)-234	2,9		
(R)-235	6,9		
(R)-236	6,5		
(R)-237	>30		
(R)-238	>30		
(R)-239	>30		
(R)-240	>30		
(R)-241	12		
(R)-242	>30		
(R)-243	2		

Compuesto	Ki de h-a7 (μM)	Ki de h-5HT ₃ (μM)	% de ACh a ovocito 10 μM
(R)-244	8		
(R)-245	4,4		
(R)-246	>30		
(R)-247	>30		
(R)-248	8,2		1
(R)-249	11		
(R)-250	7,6		
(R)-251	3,4		
(R)-252	8,7		
(R)-253	20		
(R)-254	2,2		447
(R)-255	2		
(R)-256	>30		
(R)-257	>30		
(R)-258	>30		
(R)-259	12		
(R)-260	>30		
(R)-261	4		
(R)-262	2,6	>10	
(R)-263	19		
(R)-267	>30		
(R)-265	>30		
(R)-266	>30		
(R)-267	9,6		
(R)-268	10		
(R)-269	6,9		
(R)-270	12		

Ejemplo 210:**Tarea de reconocimiento de objetos novedosos:**

5 La tarea de reconocimiento de objetos novedosos (NOR) es un ensayo de comportamiento comúnmente usado para evaluar la cognición, particularmente la memoria de reconocimiento, en modelos de roedor de trastornos del SNC. Esta prueba se basa en la tendencia espontánea de los roedores a pasar más tiempo explorando un objeto novedoso en comparación con uno familiar. La elección de explorar el objeto novedoso refleja el uso del aprendizaje y la memoria de reconocimiento. El ensayo se usa comúnmente para evaluar posibles agentes terapéuticos para enfermedad de Alzheimer, otras enfermedades neurodegenerativas y trastornos psiquiátricos.

10 **Procedimiento:**

Se alojaron ratas Wistar macho (Harlan Laboratories) que pesaban 350-400 gramos bajo un ciclo de luz invertido y se probaron durante el ciclo oscuro. La prueba se hizo bajo condiciones de luz bajas, medidas para ser ~2-7 lux bajo luz roja. Los animales se habituaron y se pesaron un día antes de la prueba. Durante la habituación, los animales se colocaron en un circo cilíndrico y se dejó que exploraran durante 3 minutos. Se realizó el entrenamiento (T1) aproximadamente 24 horas después, con un conjunto de objetos idénticos puestos en lados opuestos del circo. Se dejó que los animales exploraran los objetos en sesiones de 3 minutos. Los animales fueron dosificados con un tratamiento designado 15-60 minutos antes de la prueba dependiendo del perfil farmacocinético del compuesto antes del comienzo de T1. Se dosificó fármaco o vehículo por vía subcutánea basándose en el peso corporal a 5 mL/kg. La prueba (T2) se hizo 48 horas después de T1. Durante la prueba, se sustituye un objeto familiar por un objeto novedoso. Se dejó que los animales exploraran ambos objetos en sesiones de 3 minutos.

Especificación del equipo:

Se siguieron los animales usando el software de seguimiento Noldus Ethovision XT (EthoVision XT versión: 8.5, Noldus Inc. Wageningen, Los Países Bajos), usando un perímetro de 2 (cm) para cada objeto como zona separada. El circo de prueba consistió en un cilindro, 80 cm de diámetro con paredes de 40 cm de alto de acrílico negro que era opaco y mate. Los objetos fueron formas fabricadas a medida (cono y bala) similares en tamaño global (8 cm de alto x 8 cm de diámetro) y fueron compensados entre grupos de tratamiento.

Análisis de datos y estadística:

Se definió el tiempo de contacto como la cantidad de tiempo (segundos) que un animal pasó dentro del perímetro de 2 cm de un objeto. Todos los animales que tuvieron tiempo de contacto total ≤ 5 segundos se excluyeron del estudio. Se determinó la significación estadística usando una prueba de la U de Mann Whitney y el criterio se estableció a $p < 0,05$.

Resultados:

Olvido natural en una tarea de reconocimiento de objetos en ratas Wistar macho ($n = 8-27$ /grupo). Se administró el compuesto de prueba mediante administración subcutánea 30 minutos antes de T1. Los compuestos de prueba mejoraron el reconocimiento de objetos usando un intervalo de retención de 48 horas (media $\pm$ EEM). $*p < 0,05$ = objeto novedoso (N) frente a familiar (F). Los resultados se ilustran en la Tabla 6.

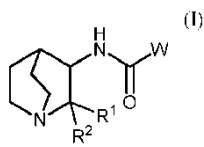
Tabla 6:

Compuesto	Dosis activas (mg/kg)
54b	0,003, 0,01
65a	0,3
68a	0,001
71a	0,01, 0,03
73a	0,0003, 0,003
(R)-1	0,03, 0,3, 1,0
(R)-12	30
(R)-22	0,0001, 0,0003, 0,003
(R)-106	0,03, 0,1

Aunque se han mostrado realizaciones preferidas de la presente invención y descrito en el presente documento, será obvio para aquellos expertos en la materia que tales realizaciones se proporcionan a modo de ejemplo solo. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de la invención y que así se cubran métodos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

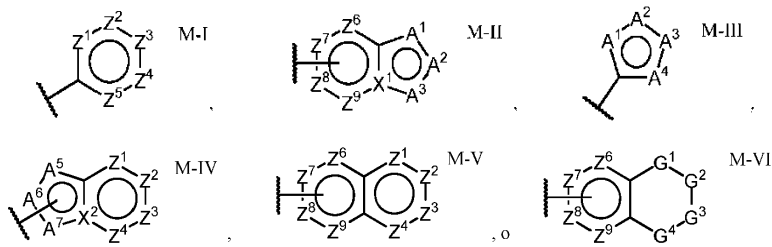
1. Un compuesto de amida de quinuclidina sustituida geminal representado por la fórmula (I):



en donde el resto C(R¹)(R²) forma un carbociclo (de 3-4 miembros), en donde R¹ y R² tomados conjuntamente representan un di-radical alquilo C₂-C₃; en donde el di-radical alquilo C₂-C₃ se puede sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: -D, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, CH₃, CH₂CH₃, =O, -OR³ o -OCF₃;

R³ representa independientemente -H; un radical alquilo C₁-C₄ ramificado o sin ramificar; radical cicloalquilo C₃-C₄; en donde el radical alquilo C₁-C₄ y el radical cicloalquilo C₃-C₄ se pueden sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: -D, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, =O, -OH, -O-alquilo C₁-C₄ o -OCF₃; y

W representa un resto representado por el sistema de anillos M-I, M-II, M-III, M-IV, M-V o M-VI:



en donde:

Z¹, Z², Z³, Z⁴ y Z⁵ representan independientemente N o CR⁴; con la condición de que no más de dos de Z¹, Z², Z³, Z⁴ y Z⁵ sean N;

R⁴ representa independientemente -H; -D; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -NO₂; -OR⁵; -N(R⁵)(R⁶); -SO₂(CH₂)_mR⁵; -(CO)(CH₂)_mR⁵; -(CO)N(R⁵)(R⁶); -OCF₃; un radical alquilo C₁-C₆; un radical haloalquilo C₁-C₆; un radical cicloalquilo C₃-C₆; un radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros); un radical arilo; o un radical heteroarilo; o cuando miembros adyacentes de Z¹, Z², Z³, Z⁴ y Z⁵ son (CR⁴)(CR⁴), (CR⁴)(CR⁴) puede formar un ciclo tal que los sustituyentes R⁴ adyacentes tomados conjuntamente representen un di-radical de heteroalquilo (de 3-6 miembros) con al menos un átomo del anillo del di-radical de heteroalquilo (de 3-6 miembros) seleccionado del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, con la condición de que cuando el al menos un átomo del anillo sea nitrógeno, el nitrógeno se sustituye con -H, un radical alquilo C₁-C₄ ramificado o sin ramificar, un radical cicloalquilo C₃-C₄, -(CO)-alquilo C₁-C₄ ramificado o sin ramificar, o -(SO₂)-alquilo C₁-C₄ ramificado o sin ramificar, en donde el radical alquilo C₁-C₄ y el radical cicloalquilo C₃-C₄ se pueden sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: -D, halógeno, =O, -OH, -O-alquilo C₁-C₄ o -OCF₃, y con la condición adicional de que cuando el al menos un átomo del anillo sea azufre, el azufre se pueda sustituir con 0 o 2 =O; en donde el radical alquilo C₁-C₆, el radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros), el radical arilo, el radical heteroarilo, y la porción de alquilo del di-radical de heteroalquilo (de 3-6 miembros), se pueden sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: -D, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -OR⁵, -(CH₂)_mOR⁵, -N(R⁵)(R⁶), -(CH₂)_mN(R⁵)(R⁶), -SO₂(CH₂)_mR⁵, -(CO)(CH₂)_mR⁵, -(CO)N(R⁵)(R⁶), -OCF₃, un radical alquilo C₁-C₆ ramificado o sin ramificar, un radical cicloalquilo C₃-C₆, un radical hidroxialquilo C₁-C₆, o un radical haloalquilo C₁-C₆;

R⁵ y R⁶ representan independientemente -H; un radical alquilo C₁-C₆ ramificado o sin ramificar; un radical cicloalquilo C₃-C₆; o el resto N(R⁵)(R⁶) forma un ciclo, en donde R⁵ y R⁶ tomados conjuntamente representan un di-radical alquilo C₂-C₆ o un di-radical de heteroalquilo (de 3-6 miembros);

Z⁶, Z⁷, Z⁸ y Z⁹ representan independientemente N o CR⁷; con la condición de que no más de dos de Z⁶, Z⁷, Z⁸ y Z⁹ sean N;

R⁷ representa independientemente -H; -D; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; -NO₂; -OR⁸; -N(R⁸)(R⁹); -SO₂(CH₂)_mR⁸; -(CO)(CH₂)_mR⁸; -(CO)N(R⁸)(R⁹); -OCF₃; un radical alquilo C₁-C₆; un radical haloalquilo C₁-C₆; un radical cicloalquilo C₃-C₆; un radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros); un radical arilo; un radical heteroarilo; o el enlace que une directamente el resto W con el resto carbonilo; en donde el radical alquilo C₁-C₆, el radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros), el radical arilo y el radical heteroarilo se pueden sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: -D, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -OR⁸, -(CH₂)_mOR⁸, -N(R⁸)(R⁹), -(CH₂)_mN(R⁸)(R⁹), -SO₂(CH₂)_mR⁸, -(CO)(CH₂)_mR⁸, -(CO)N(R⁸)(R⁹), -OCF₃, un radical alquilo C₁-C₆ ramificado o sin ramificar, un radical cicloalquilo C₃-C₆, un radical hidroxialquilo C₁-C₆, o un radical haloalquilo C₁-C₆;

R^8 y R^9 representan independientemente -H; un radical alquilo C_1-C_6 ramificado o sin ramificar; un radical cicloalquilo C_3-C_6 ; o el resto $N(R^8)(R^9)$ forma un ciclo, en donde R^8 y R^9 tomados conjuntamente representan un di-radical alquilo C_2-C_6 o un di-radical de heteroalquilo (de 3-6 miembros);

X^1 representa independientemente N o C;

- 5 A^1 , A^2 , A^3 y A^4 representan independientemente N; NR^{10} ; $N(CH_2)_mR^{10}$; O; S; o CR^{11} ; con la condición de que solo uno de A^1 , A^2 , A^3 y A^4 sea NR^{10} , O o S; con la condición adicional de que cuando X^1 sea N, entonces A^1 , A^2 y A^3 representen independientemente N o CR^{11} ;

- 10 R^{10} representa independientemente -H; -D; $-SO_2(CH_2)_mR^{12}$; $-(CO)(CH_2)_mR^{12}$; $-(CO)N(R^{12})(R^{13})$; un radical alquilo C_1-C_6 ; un radical haloalquilo C_1-C_6 ; un radical cicloalquilo C_3-C_6 ; un radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros); un radical arilo; o un radical heteroarilo; en donde el radical alquilo C_1-C_6 , el radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros), el radical arilo y el radical heteroarilo se pueden sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: -D, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-NO_2$, $-OR^{12}$, $-(CH_2)_mOR^{12}$, $-N(R^{12})(R^{13})$, $-(CH_2)_mN(R^{12})(R^{13})$, $-SO_2(CH_2)_mR^{12}$, $-(CO)(CH_2)_mR^{13}$, $-(CO)N(R^{12})(R^{13})$, $-OCF_3$, un radical alquilo C_1-C_6 ramificado o sin ramificar, un radical cicloalquilo C_3-C_6 , un radical hidroxialquilo C_1-C_6 , o un radical haloalquilo C_1-C_6 ;

- 20 R^{11} representa independientemente -H; -D; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; $-NO_2$; $-OR^{12}$; $-N(R^{12})(R^{13})$; $-SO_2(CH_2)_mR^{12}$; $-(CO)(CH_2)_mR^{12}$; $-(CO)N(R^{12})(R^{13})$; $-OCF_3$; un radical alquilo C_1-C_6 ; un radical haloalquilo C_1-C_6 ; un radical cicloalquilo C_3-C_6 ; un radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros); un radical arilo; o un radical heteroarilo; en donde el radical alquilo C_1-C_6 , el radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros), el radical arilo y el radical heteroarilo se pueden sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: -D; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; $-NO_2$; $-OR^{12}$; $-(CH_2)_mOR^{12}$; $-N(R^{12})(R^{13})$; $-(CH_2)_mN(R^{12})(R^{13})$; $-SO_2(CH_2)_mR^{12}$; $-(CO)(CH_2)_mR^{12}$; $-(CO)N(R^{12})(R^{13})$; $-OCF_3$; un radical alquilo C_1-C_6 ramificado o sin ramificar, un radical cicloalquilo C_3-C_6 , o un radical haloalquilo C_1-C_6 ;

- 25 R^{12} y R^{13} representan independientemente -H; un radical alquilo C_1-C_6 ramificado o sin ramificar; un radical cicloalquilo C_3-C_6 ; o el resto $N(R^{12})(R^{13})$ forma un ciclo, en donde R^{12} y R^{13} tomados conjuntamente representan un di-radical alquilo C_2-C_6 o un di-radical de heteroalquilo (de 3-6 miembros);

X^2 representa independientemente N o C;

- 30 A^5 , A^6 y A^7 representan independientemente N; NR^{14} ; $N(CH_2)_mR^{14}$; O; S; o CR^{15} ; con la condición de que solo uno de A^5 , A^6 y A^7 sea NR^{14} , O o S; con la condición adicional de que cuando X^2 sea N, entonces A^5 , A^6 y A^7 representen independientemente N o CR^{15} ;

- 35 R^{14} representa independientemente -H; -D; $-(CH_2)_mN(R^{16})(R^{17})$; $-SO_2(CH_2)_mR^{16}$; $-(CO)(CH_2)_mR^{16}$; $-(CO)N(R^{16})(R^{17})$; un radical alquilo C_1-C_6 ; un radical haloalquilo C_1-C_6 ; un radical cicloalquilo C_3-C_6 ; un radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros); un radical arilo; o el enlace que une directamente el resto W con el resto carbonilo; en donde el radical alquilo C_1-C_6 , el radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros), el radical arilo y el radical heteroarilo se pueden sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: -D, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-NO_2$, $-OR^{16}$, $-(CH_2)_mOR^{16}$, $-N(R^{16})(R^{17})$, $-(CH_2)_mN(R^{16})(R^{17})$, $-SO_2(CH_2)_mR^{16}$, $-(CO)(CH_2)_mR^{16}$, $-(CO)N(R^{16})(R^{17})$, $-OCF_3$, un radical alquilo C_1-C_6 ramificado o sin ramificar, un radical cicloalquilo C_3-C_6 , o un haloalquilo C_1-C_6 ;

- 40 R^{15} representa independientemente -H; -D; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; $-NO_2$; $-OR^{16}$; $-N(R^{16})(R^{17})$; $-SO_2(CH_2)_mR^{16}$; $-(CO)(CH_2)_mR^{16}$; $-(CO)N(R^{16})(R^{17})$; $-OCF_3$; un radical alquilo C_1-C_6 ; un radical haloalquilo C_1-C_6 ; un radical cicloalquilo C_3-C_6 ; un radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros); un radical arilo; un radical heteroarilo; o el enlace que une directamente el resto W con el resto carbonilo; en donde el radical alquilo C_1-C_6 , el radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros), el radical arilo y el radical heteroarilo se pueden sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: -D; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; $-NO_2$; $-OR^{16}$; $-(CH_2)_mOR^{16}$; $-N(R^{16})(R^{17})$; $-(CH_2)_mN(R^{16})(R^{17})$; $-SO_2(CH_2)_mR^{16}$; $-(CO)(CH_2)_mR^{16}$; $-(CO)N(R^{16})(R^{17})$; $-OCF_3$; un radical alquilo C_1-C_6 ramificado o sin ramificar, un radical cicloalquilo C_3-C_6 , o un radical haloalquilo C_1-C_6 ;

R^{16} y R^{17} representan independientemente -H; un radical alquilo C_1-C_6 ramificado o sin ramificar; un radical cicloalquilo C_3-C_6 ; o el resto $N(R^{16})(R^{17})$ forma un ciclo, en donde R^{16} y R^{17} tomados conjuntamente representan un di-radical alquilo C_2-C_6 o un di-radical de heteroalquilo (de 3-6 miembros);

- 50 G^1 , G^2 , G^3 y G^4 representan independientemente $C(R^{18})(R^{18})$; $N(R^{19})$; $-N(CH_2)_mR^{18}$; O; S; SO_2 ; o $(C=O)$; con la condición de que no más de dos de G^1 , G^2 , G^3 y G^4 representen $N(R^{19})$; $-N(CH_2)_mR^{18}$, O; S; SO_2 ; o $(C=O)$;

- 55 R^{18} representa independientemente -H; -D; -F; -Cl; -Br; -I; -CN; $-NO_2$; $-OR^{19}$; $-N(R^{19})(R^{20})$; $-SO_2(CH_2)_mR^{19}$; $-(CO)(CH_2)_mR^{19}$; $-(CO)N(R^{19})(R^{20})$; $-OCF_3$; un radical alquilo C_1-C_6 ; un radical haloalquilo C_1-C_6 ; un radical cicloalquilo C_3-C_6 ; un radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros); un radical arilo; o un radical heteroarilo; en donde el radical alquilo C_1-C_6 , el radical heterocicloalquilo (de 3-6 miembros), el radical arilo y el radical heteroarilo se pueden sustituir con hasta 4 sustituyentes de radical que comprenden: -D, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -

NO₂, -OR¹⁹, -(CH₂)_mOR¹⁹, -N(R¹⁹)(R²⁰), -(CH₂)_mN(R¹⁹)(R²⁰), -SO₂(CH₂)_mR¹⁹, -(CO)(CH₂)_mR¹⁹, -(CO)N(R¹⁹)(R²⁰), -OCF₃, un radical alquilo C₁-C₆ ramificado o sin ramificar, un radical cicloalquilo C₃-C₆, o un radical haloalquilo C₁-C₆; y

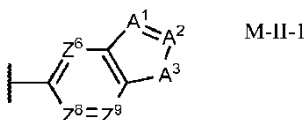
- 5 R¹⁹ y R²⁰ representan independientemente -H; un radical alquilo C₁-C₆ ramificado o sin ramificar; un radical cicloalquilo C₃-C₆; o el resto N(R¹⁹)(R²⁰) forma un ciclo, en donde R¹⁹ y R²⁰ tomados conjuntamente representan un di-radical alquilo C₂-C₆ o un di-radical de heteroalquilo (de 3-6 miembros); o el resto C(R¹⁹)(R²⁰) forma un ciclo, en donde R¹⁹ y R²⁰ tomados conjuntamente representan un di-radical alquilo C₂-C₆ o un di-radical de heteroalquilo (de 3-6 miembros);

m representa independientemente un número entero desde 1 hasta 6;

- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde W representa el resto representado por el sistema de anillos M-II.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde M-II representa un resto representado por el sistema de anillos M-II-1:



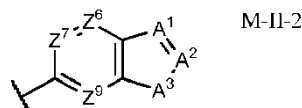
- 15 en donde:

Z⁶, Z⁸ y Z⁹ representan independientemente CR⁷;

A¹ y A² representan independientemente N o CR¹¹; y

A³ representa NR¹⁰; O; o S.

- 20 4. El compuesto de la reivindicación 2, en donde M-II representa un resto representado por el sistema de anillos M-II-2:



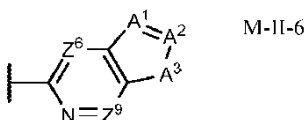
en donde:

Z⁶, Z⁸ y Z⁹ representan independientemente CR⁷;

A¹ y A² representan independientemente N o CR¹¹; y

- 25 A³ representa NR¹⁰; O; o S.

5. El compuesto de la reivindicación 2, en donde M-II representa un resto representado por el sistema de anillos M-II-6:



en donde:

- 30 Z⁶ y Z⁹ representan independientemente CR⁷;

A¹ y A² representan independientemente N o CR¹¹; y

A³ representa NR¹⁰; O; o S.

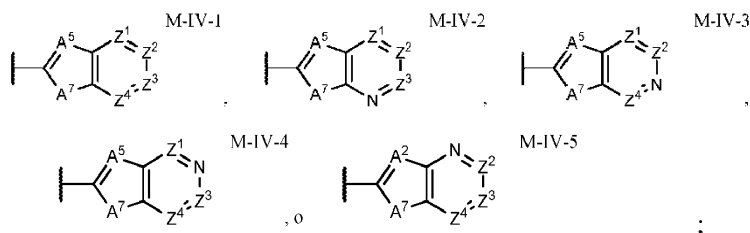
6. El compuesto de la reivindicación 2, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

(R)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-5-carboxamida;

- 35 (R)-2-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzofuran-5-carboxamida;

- (*R*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-1H-indol-6-carboxamida;
 (*R*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-6-carboxamida;
 (*R*)-2-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-6-carboxamida; y
 (*R*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)furo[2,3-c]piridin-5-carboxamida.

- 5 7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde W representa el resto representado por el sistema de anillos M-IV.
 8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde M-IV representa un resto representado por uno de los siguientes:



en donde:

- 10 A⁵ representa N o CR¹⁵; y

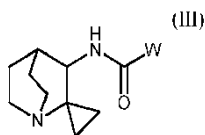
A⁷ representa NR¹⁴; N(CH₂)_mR¹⁴; O; o S.

9. El compuesto de la reivindicación 7, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- (*R*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-6-cloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 15 (*R*)-6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-6-ciclopropil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-6-metoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-6-bromo-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-7-fluoro-6-metil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 20 (*R*)-6,7-dicloro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-6-cloro-7-fluoro-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-7-ciano-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-7-ciclopropil-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(trifluorometoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 25 (*R*)-5-fluoro-6-metoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
 (*R*)-7-etoxi-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida; y
 (*R*)-N-(1'-azaespiro[ciclopropano-1,2'-biciclo[2.2.2]octan]-3'-il)-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida.

10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:

- 30 R¹ y R² tomados conjuntamente representan un di-radical de alquilo C₂ y dicho compuesto se representa por la fórmula (III):



11. Una composición farmacéutica, que comprende:

- i) el compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la reivindicación 1; y
- ii) al menos un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 12. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso en mejorar la cognición de un paciente en necesidad del mismo.

10 13. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso según la reivindicación 12, en donde el paciente padece un deterioro cognitivo, padece una pérdida cognitiva asociada a un deterioro cognitivo, o padece uno o más síntomas asociados a un deterioro cognitivo, en donde el deterioro cognitivo comprende deterioro cognitivo limitado (LCI), deterioro cognitivo leve (MCI), enfermedad de Alzheimer, demencia de un tipo de Alzheimer, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno del pensamiento, síntomas positivos de esquizofrenia, síntomas negativos de esquizofrenia, o esquizofrenia con demencia.

15 14. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso en el tratamiento o mejora del uno o más síntomas asociados a una enfermedad cognitiva y/o un deterioro cognitivo seleccionados del grupo que consiste en deterioro cognitivo limitado (LCI), deterioro cognitivo leve (MCI), enfermedad de Alzheimer, demencia de un tipo de Alzheimer, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno del pensamiento, síntomas positivos de esquizofrenia, síntomas negativos de esquizofrenia y esquizofrenia con demencia en un paciente en necesidad del mismo.

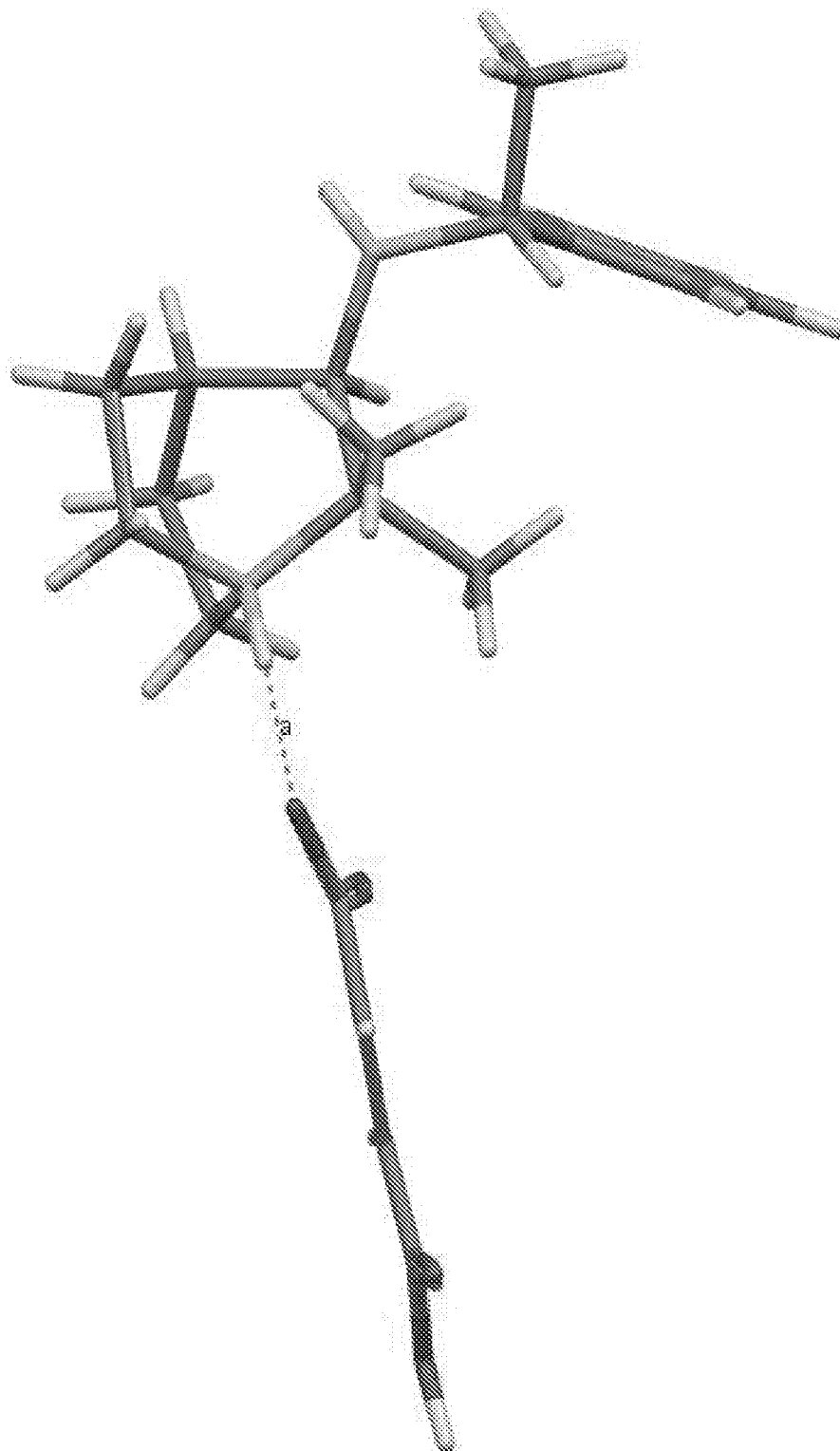


FIGURA 1

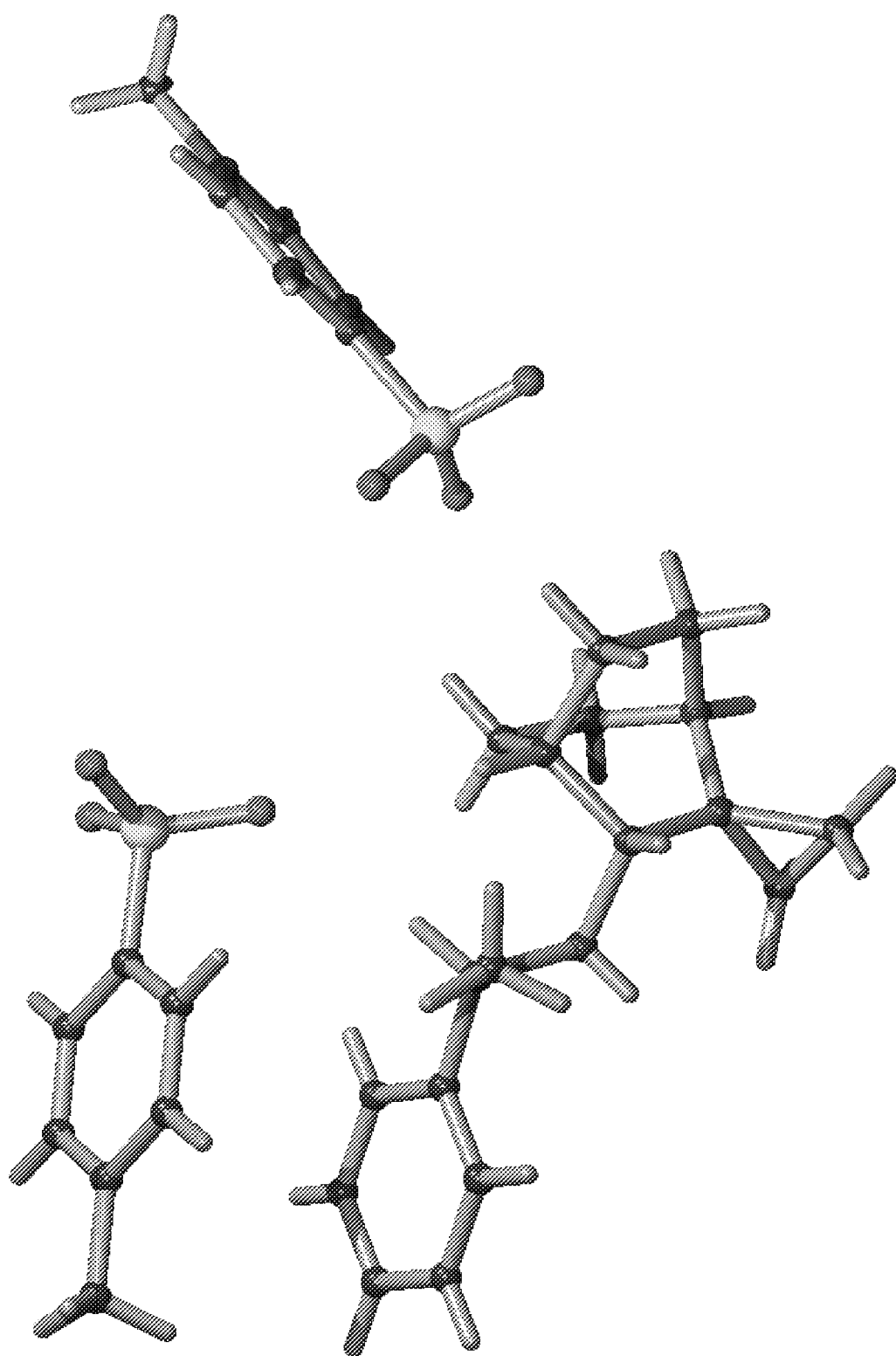


FIGURA 2