



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 988**

51 Int. Cl.:
C07D 453/02 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07824574 .3**
96 Fecha de presentación : **13.11.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2094694**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.09.2009**

54 Título: **Derivados de quinclidina de ácido(hetero)arilcicloheptanocarboxílico como antagonistas del receptor muscarínico.**

30 Prioridad: **14.11.2006 US 865667 P**
11.12.2006 US 869384 P

73 Titular/es: **ASTRAZENECA AB.**
151 85 Södertälje, SE

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.05.2011

72 Inventor/es: **Ford, Rhonan;**
Mather, Andrew y
Mete, Antonio

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.05.2011

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 357 988 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

La presente invención se refiere a alquilésteres de aminoalcoholes policíclicos sustituidos con cicloalquilo, a un procedimiento para su preparación, a las composiciones farmacéuticas que los contienen, a un procedimiento para preparar composiciones farmacéuticas, su uso en terapia y a los intermedios de uso en su preparación.

5 Los receptores muscarínicos son una familia de receptores acoplados a la proteína G (GPCR) que tiene cinco miembros M_1 , M_2 , M_3 , M_4 y M_5 . De los cinco subtipos muscarínicos, tres (M_1 , M_2 y M_3) se conoce que ejercen efectos fisiológicos en el tejido del pulmón humano.

10 Los nervios para simpáticos son la ruta principal de la vasoconstricción refleja en las vías respiratorias humanas y median en el tono de las vías aéreas liberando acetilcolina sobre los receptores muscarínicos. El tono de las vías aéreas aumenta en pacientes con trastornos respiratorios tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), y por esta razón se han desarrollado antagonistas de los receptores muscarínicos para su uso en el tratamiento de las enfermedades de las vías respiratorias. Los antagonistas de los receptores muscarínicos, llamados a menudo anticolinérgicos en la práctica clínica, han obtenido una amplia aceptación como terapia de primera línea para individuos con COPD, y su uso se ha revisado de forma extensiva en la bibliografía (p. ej. Lee et al, Current Opinion in Pharmacology 2001,1, 223-229).

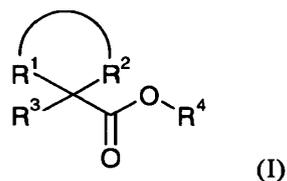
15 Cuando se usan para tratar trastornos respiratorios, los antagonistas de los receptores muscarínicos se administran típicamente por inhalación. Sin embargo, cuando se administran mediante inhalación, a menudo una proporción significativa del antagonista del receptor muscarínico es absorbida en la circulación sistémica, dando como resultado efectos secundarios reportados tales como la boca seca. Adicionalmente, la mayoría de los antagonistas muscarínicos tienen una duración relativamente corta de acción, lo que requiere que sean administrados varias veces al día. Tal régimen de dosificación diario múltiple no solo es inconveniente para el paciente sino que también crea un riesgo significativo de tratamiento inadecuado debido al no cumplimiento del paciente asociado con la repetición frecuente de un calendario de dosificación.

20 Por lo tanto, permanece una necesidad de nuevos compuestos que sean capaces de bloquear los receptores muscarínicos. En particular, existe la necesidad de nuevos antagonistas muscarínicos que tengan potencia elevada y efectos secundarios sistémicos reducidos cuando se administran por inhalación. Además, existe la necesidad de nuevos antagonistas muscarínicos que presenten una duración de acción larga cuando se dosifican por inhalación y que sean susceptibles de dosificarse una o dos veces al día.

30 El documento WO 98/04517 describe ésteres de arilciclopropano, arilciclobutano, arilciclopentano y arilciclohexano carboxílicos que tienen actividad antimuscarínica sobre el músculo liso de la vejiga urinaria. La síntesis y propiedades colinolíticas de ésteres de hidroxiquinuclidina con ácidos alifáticos, alifáticos-aromáticos y aromáticos ha sido descrita por Mikhlina et al (Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal Vol.15, No. 8. págs 51-55 (1981)).

El documento WO 2006/048225 describe derivados de dibenzociclohepteno con propiedades similares.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



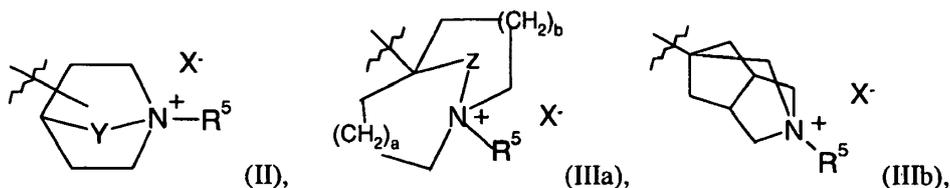
35

donde

40 R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están ambos directamente unidos forman un anillo carbocíclico alifático de 7 miembros que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-6})$, $N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$ y $\text{alquilo } C_{1-6}$ en el que $\text{alquilo } C_{1-6}$ puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo;

45 R^3 representa fenilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, SH , $S(O)_0-2R^9$, $NR^{10}R^{11}$, $S(O)_2NR^{12}R^{13}$, $C(O)NR^{14}R^{15}$, $C(O)_2R^{16}$, $NR^{17}S(O)_2R^{18}$, $NR^{19}C(O)R^{20}$, $NR^{21}C(O)_2R^{22}$, $NR^{23}C(O)NR^{24}R^{25}$, OR^{26} y $\text{alquilo } C_{1-6}$ en el que $\text{alquilo } C_{1-6}$ puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-6})$ y $N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$;

R^4 representa un grupo de fórmula (II) o (IIIa) o (IIIb);



donde

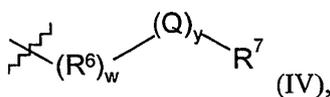
Y es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y la sustitución sobre el anillo en el grupo (II) puede ser en las posiciones 3 o 4;

a es 1 ó 2;

5 b es 1 ó 2;

Z es $-\text{CH}_2-$;

R^5 representa un grupo de fórmula (IV)



donde

10 w es 0 o 1;

R^6 representa alquileo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , NH_2 , $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$ y $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$;

cuando w es 0, y es 0; cuando w es 1, y es 0 o 1;

15 Q representa O, $\text{S}(\text{O})_{0-2}$, NR^8 , $-\text{CONR}^8$, $-\text{SO}_2\text{NR}^8$, $-\text{NR}^8\text{CO}-$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{HC}=\text{CH}-$ o etileno; R^7 representa un grupo cíclico Cyc^1 o un grupo alquilo C_{1-4} en el que el grupo alquilo C_{1-4} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , NH_2 , $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, un grupo cíclico Cyc^2 y $-\text{OCyc}^2$; y R^7 puede representar adicionalmente hidrógeno cuando Q representa O, NR^8 , $-\text{CONR}^8$, $-\text{SO}_2\text{NR}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{HC}=\text{CH}-$ o etileno;

20 Cyc^1 y Cyc^2 cada uno representa independientemente arilo, heteroarilo, un anillo carbocíclico alifático de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, SH , $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^9$, $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $\text{NR}^{17}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$, $\text{NR}^{19}\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$, $\text{NR}^{21}\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{22}$, $\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, OR^{26} , fenilo y alquilo C_{1-6} en el que el fenilo o alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , NH_2 , $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$ y $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$;

25 R^8 representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^9 y R^{18} cada uno independientemente representa alquilo C_{1-6} , en el que el alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , NH_2 , $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$ y $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$; y

30 R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} y R^{26} cada uno representa independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} , en el que el alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , NH_2 , $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$ y $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$; o cualquiera de R^{10} y R^{11} , R^{12} y R^{13} , R^{14} y R^{15} o R^{24} y R^{25} , junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos pueden formar un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros, pudiendo dicho anillo estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo y alquilo C_{1-6} , en el que el alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo;

35 y X representa un anión de un ácido mono o polivalente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmula (I) comprenden un anión X asociado con la carga positiva sobre el átomo de nitrógeno cuaternario. El anión X puede ser cualquier anión de un ácido mono o polivalente farmacéuticamente aceptable (p. ej.

bivalente). En una realización de la invención X puede ser un anión de un ácido mineral, por ejemplo cloro, bromo, yodo, sulfato, nitrato o fosfato; o un anión de un ácido orgánico adecuado, por ejemplo acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato o napadisilato (naftaleno-1,5-disulfonato) (p.ej. emínapadisilato).

- 5 Debe entenderse que determinados compuestos de la presente invención pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo, hidratadas, así como sin solvatar. Se sobreentiende que la presente invención incluye todas de dichas formas solvatadas. Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas estereoisómeras. Se entenderá que la invención comprende todos los isómeros geométricos y ópticos de los compuestos de fórmula (I) y sus mezclas incluidos los racematos. Los tautómeros y sus mezclas también forman un aspecto de la presente invención.
- 10 En el contexto de la presente memoria el término 'Heteroarilo' denota sistemas de anillo aromático que comprenden al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre e incluye anillos heteroaromáticos monocíclicos y bicíclicos. Ejemplos de anillos de heteroarilo de 5 a 6 miembros según la presente invención incluyen tienilo, furanilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, tiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo y triazolilo. Ejemplos de anillos heteroaromáticos bicíclicos incluyen sistemas de anillo bicíclicos condensados en donde ambos anillos son aromáticos o, alternativamente, un anillo es aromático y el otro anillo no es aromático. En los sistemas de anillo bicíclicos condensados en 6,6 o 6,5 en donde un anillo es aromático y el otro anillo no es aromático, el anillo no aromático puede estar sustituido con oxo (=O) de manera que en el anillo se forma una funcionalidad cetona, amida o urea. A menos que se indique otra cosa, los grupos heteroarilo pueden estar unidos mediante un carbono o nitrógeno. Ejemplos de anillos de heteroarilo de 5 a 6 miembros según la presente invención incluyen tienilo, furanilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, tiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo y triazolilo. Ejemplos de anillos heteroaromáticos bicíclicos incluyen indolilo, indazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo y quinoxalinilo.

25 El término 'anillo heterocíclico alifático' denota anillos monocíclicos y bicíclicos no aromáticos que comprenden al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos de anillos heterocíclicos alifáticos de 4 a 8 miembros según la presente invención incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, homopiperazinilo, homopiperidinilo y azetidínilo.

30 Arilo denota anillos carbocíclicos aromáticos, por ejemplo fenilo o naftilo. El término 'anillo carbocíclico alifático' denota anillos carbocíclicos no aromáticos, tanto monocíclicos como bicíclicos. Ejemplos de anillos carbocíclicos alifáticos de 3 a 8 miembros son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El término cicloalquilo denota anillos carbocíclicos monocíclicos saturados. Los grupos cicloalquilo son monocíclicos, por ejemplo ciclopropilo o ciclohexilo. Halógeno es, por ejemplo, flúor, cloro o bromo.

35 A menos que se indique otra cosa, en el contexto de la presente memoria restos y grupos alquilo pueden ser de cadena lineal o ramificada e incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo; *iso*-propilo o *terc*-butilo. El término alquileo denota grupos alquilo bivalentes, p. ej. $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$. En el contexto de la presente memoria, los grupos alquileo pueden incorporar anillos cicloalquilo, p. ej. un ejemplo de alquileo C_4 es

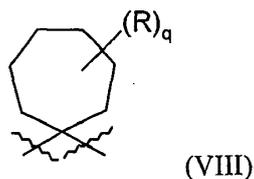


40 En el contexto de la presente memoria, cuando se indica que un grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, el grupo puede estar sustituido o sin sustituir; cuando está sustituido, el grupo estará generalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes. En general, un resto hidroxilo no estará unido a un átomo de carbono que es adyacente a un átomo de nitrógeno.

45 En una realización de la invención R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están ambos directamente unidos forman un anillo cicloalquilo de 7 miembros, en el que el anillo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , NH_2 , $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$ y alquilo C_{1-4} en el que el alquilo C_{1-4} puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo;

En una realización de la invención, R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están ambos unidos directamente forman un anillo cicloalquilo de 7 miembros, en el que el anillo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo y alquilo C_{1-4} .

50 En una realización de la invención, R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están ambos directamente unidos forman un grupo de fórmula (VIII)



5 en donde q es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y cada R representa independientemente halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂ y alquilo C₁₋₄, en el que el alquilo C₁₋₄ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo. Cuando el anillo cicloalquilo está sustituido con más de un sustituyente R, los átomos de carbono en el anillo cicloalquilo pueden llevar opcionalmente uno o dos sustituyentes. En un aspecto adicional de esta realización t q es 0, 1 o 2; y cada R representa independientemente halógeno, hidroxilo o alquilo C₁₋₄. En un aspecto todavía adicional de esta realización, q es 0.

10 En una realización de la invención R³ representa fenilo o tienilo, en el que el fenilo o tienilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, OCF₃ y alquilo C₁₋₄, en el que el alquilo C₁₋₄ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo. En un aspecto adicional de esta realización, R³ representa fenilo o tienilo, en el que fenilo o tienilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, OMe, CF₃ y OCF₃. En un aspecto más adicional de esta realización, R³ representa un fenilo sin sustituir o tienilo sin sustituir.

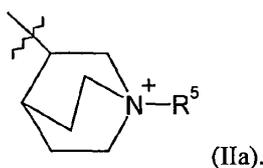
15 En una realización de la invención R³ representa fenilo, en el que el fenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, OCF₃ y alquilo C₁₋₄, en el que el alquilo C₁₋₄ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo. En un aspecto adicional de esta realización, R³ representa fenilo, en el que fenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, OMe, CF₃ y OCF₃. En un aspecto más adicional de esta realización, R³ representa un fenilo sin sustituir.

En una realización de la invención, R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que ambos están directamente unidos forman un anillo cicloalquilo sin sustituir de 7 miembros, y R³ representa fenilo sin sustituir.

En una realización de la invención, R⁴ representa un grupo de fórmula (II).

25 En una realización de la invención, R⁴ representa un grupo de fórmula (II), Y es -CH₂- o -CH₂CH₂-, y la sustitución sobre el anillo en el grupo (II) está en la posición 3.

En una realización de la invención, R⁴ representa un grupo de fórmula (IIa),



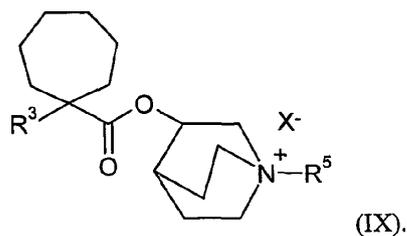
En una realización de la invención, R⁴ representa un grupo de fórmula (IIIa).

30 En una realización de la invención, R⁴ representa un grupo de fórmula (IIIa), a es 1, y b es 1.

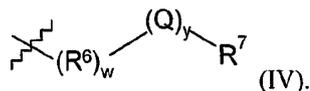
En una realización de la invención, R⁴ representa un grupo de fórmula (IIIb).

En una realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (IX),

en donde R³ representa fenilo o tienilo y R⁵ y X son como se definen en la fórmula (I)



En los compuestos de fórmula (I), R⁵ representa un grupo de fórmula (IV)



En una realización de la invención w es 0 e y es 0.

- 5 En una realización de la invención w es 1 y R⁶ representa alquileo C₁₋₄.
 En una realización de la invención w es 1, R⁶ representa alquileo C₁₋₄, e y es 0.
 En una realización de la invención, w es 1, R⁶ representa alquileo C₁₋₄, y es 1 y Q representa O, -CONH- o -C(O)O-.
 En una realización de la invención, w es 1, R⁶ representa alquileo C₁₋₄, y es 1 y Q representa O o -CONH-.
 En una realización de la invención, w es 1, R⁶ representa alquileo C₁₋₄, y es 1 y Q representa -CONH- o -C(O)O-.
- 10 En una realización de la invención, R⁷ representa un grupo cíclico Cyc¹ o un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un grupo cíclico Cyc².
 En una realización de la invención Cyc¹ y Cyc² representan fenilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros, en el que el fenilo o el heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄); N(alquilo C₁₋₄)₂, OCF₃, fenilo y alquilo C₁₋₄, en el que el fenilo o alquilo C₁₋₄ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo. Ejemplos de grupos heteroarilo de 5 a 6 miembros según esta realización incluyen isoxazolilo y furanilo.
- 15 En una realización de la invención Cyc¹ representa fenilo, naftilo, un heteroarilo de 5 a 6 miembros o un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros, en el que el fenilo, naftilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros o anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, OCF₃, fenilo y alquilo C₁₋₄, en el que el fenilo o alquilo C₁₋₄ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo. Ejemplos de grupos heteroarilo de 5 a 6 miembros según esta realización incluyen isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo y furanilo. Ejemplos de anillos heterocíclicos alifáticos de 4 a 8 miembros según esta realización incluyen pirrolidinilo y morfolinilo.
- 20 En una realización de la invención Cyc² representa fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, en el que fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, OCF₃, fenilo y alquilo C₁₋₄, en el que fenilo o alquilo C₁₋₄ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo. Ejemplos de grupos heteroarilo de 5 a 6 miembros según esta realización incluyen isoxazolilo y furanilo.
- 25 En una realización de la invención, R⁵ representa alquilo C₁₋₄, en el que el alquilo C₁₋₄ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, fenilo, naftilo, furanilo, tienilo y fenoxi, en el que el grupo alcoxi C₁₋₄, fenilo, naftilo, furanilo, tienilo o fenoxi puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxi C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, OCF₃ y alquilo C₁₋₄, en el que alquilo C₁₋₄ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo.
- 30 En una realización de la invención, R⁵ representa alquilo C₁₋₄, en el que alquilo C₁₋₄ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, fenilo, furanilo y fenoxi, en el que el grupo fenilo, furanilo o fenoxi puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, OCF₃ y alquilo C₁₋₄, en el que alquilo C₁₋₄ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo.
- 35 En una realización de la invención, R⁵ representa alquilo C₁₋₄, en el que alquilo C₁₋₄ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, fenilo, furanilo y fenoxi, en el que el grupo fenilo, furanilo o fenoxi puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, OCF₃ y alquilo C₁₋₄, en el que alquilo C₁₋₄ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo.
- 40 En una realización de la invención, R⁵ representa alquilo C₁₋₄, en el que alquilo C₁₋₄ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, fenilo, furanilo y fenoxi, en el que el grupo fenilo, furanilo o fenoxi puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, OCF₃ y alquilo C₁₋₄, en el que alquilo C₁₋₄ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo.

4)2, OCF₃ y alquilo C₁₋₄, en el que el alquilo C₁₋₄ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo.

En una realización de la invención, R⁵ representa alquilo C₁₋₄ en el que el alquilo C₁₋₄ puede estar opcionalmente sustituido con fenilo, furanilo o fenoxi, en el que el grupo fenilo, furanilo o fenoxi puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, OMe, CF₃ y OCF₃.

En una realización de la invención, R⁵ representa

-alquileo C₁₋₄-Q-R⁷;

en donde Q es O, -CONH- o -C(O)O-;

R⁷ representa hidrógeno, Cyc¹ o un grupo alquilo C₁₋₄, en el que el grupo alquilo C₁₋₄ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, fenilo y fenoxi, en el que fenilo y fenoxi puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxi C₁₋₄ y OCF₃; y

Cyc¹ representa fenilo, un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros o un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, fenilo y alquilo C₁₋₄, en el que el fenilo y alquilo C₁₋₄ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo.

En una realización de la invención, R⁵ representa -alquileo C₁₋₄-Q-Cyc¹;

en donde Q es -CONH-; y Cyc¹ es un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, fenilo y alquilo C₁₋₄, en el que el fenilo o alquilo C₁₋₄ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo. Ejemplos de un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros según esta realización incluyen isoxazolilo, pirazinilo y piridazinilo.

En una realización de la invención, R⁵ representa -CH₂-Q-Cyc¹;

en donde Q es -CONH-; y Cyc¹ es un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, fenilo y alquilo C₁₋₄, en el que el fenilo o alquilo C₁₋₄ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo. Ejemplos de un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros según esta realización incluyen isoxazolilo, pirazinilo y piridazinilo.

En una realización de la invención, R⁵ representa -CH₂-Q-Cyc¹;

en donde Q es -CONH-; y Cyc¹ es un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄. Ejemplos de un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros según esta realización incluyen isoxazolilo, pirazinilo y piridazinilo.

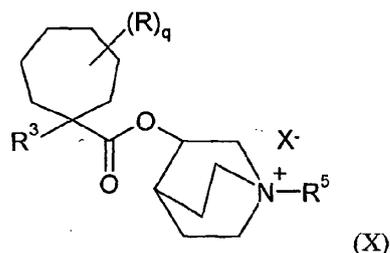
En una realización de la invención, R⁵ representa -alquileo C₁₋₄-Q-Cyc¹;

en donde Q es -CONH-; Cyc¹ es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo C₁₋₄. Un ejemplo de un heteroarilo de 5 miembros según esta realización es isoxazolilo.

En una realización de la invención, R⁸ es hidrógeno.

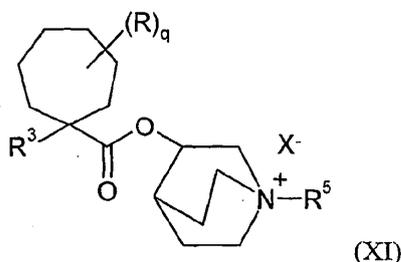
En una realización de la invención, R⁹ y R¹⁸ cada uno independientemente representa alquilo C₁₋₄, en el que el alquilo C₁₋₄ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo. En una realización de la invención, R⁹ y R¹⁸ cada uno independientemente representa alquilo C₁₋₄.

En una realización de la invención R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵ y R²⁶ cada uno independientemente representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄, en el que alquilo C₁₋₄ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo. En una realización de la invención, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵ y R²⁶ cada uno independientemente representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄. Un aspecto adicional de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (X)



- 5 en la que q es 0, 1 ó 2; cada R representa independientemente halógeno, hidroxilo o alquilo C₁₋₄; R³ representa fenilo, en el que fenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, OMe, CF₃ y OCF₃; R⁵ representa alquilo C₁₋₄ en el que el alquilo C₁₋₄ puede estar opcionalmente sustituido con fenilo, furanilo o fenoxi, en el que el grupo fenilo, furanilo o fenoxi puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, OMe, CF₃ y OCF₃. y X representa un anión de un ácido mono o polivalente farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto adicional de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (XI):

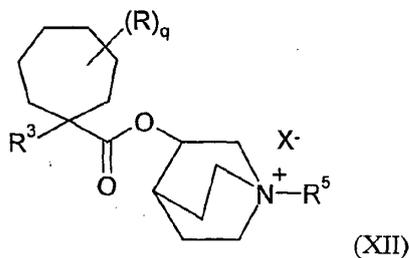


- 10 en la que q es 0, 1 ó 2; cada R representa independientemente halógeno, hidroxilo o alquilo C₁₋₄; R³ representa fenilo, en el que el fenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, OMe, CF₃ y OCF₃;

- 15 R⁵ representa alquilo C₁₋₄, en el que el alquilo C₁₋₄ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, fenilo, naftilo, furanilo, tienilo y fenoxi, en el que el grupo alcoxi C₁₋₄, fenilo, naftilo, furanilo, tienilo o fenoxi puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxi C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, OCF₃ y alquilo C₁₋₄, en el que el alquilo C₁₋₄ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo.

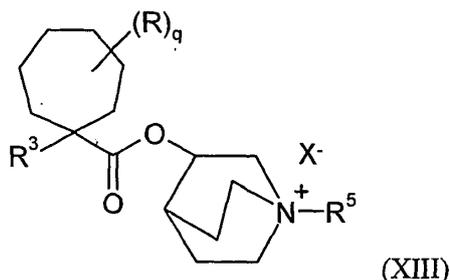
y X representa un anión de un ácido mono o polivalente farmacéuticamente aceptable.

- 20 Un aspecto adicional de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (XII):



- 25 en la que q es 0, 1 ó 2; cada R representa independientemente halógeno, hidroxilo o alquilo C₁₋₄; R³ representa fenilo, en el que el fenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, OMe, CF₃ y OCF₃; R⁵ representa -alquileo C₁₋₄-Q-Cyc¹; en donde Q es -CONH-; Cyc¹ es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo C₁₋₄; y X representa un anión de un ácido mono o polivalente farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto adicional de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (XIII):



en la que q es 0, 1 ó 2; cada R representa independientemente halógeno, hidroxilo o alquilo C₁₋₄; R³ representa fenilo, en el que el fenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, OMe, CF₃ y OCF₃;

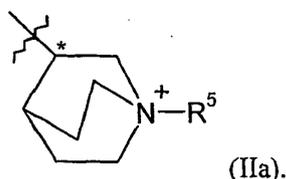
5 R⁵ representa -alquileo C₁₋₄-Q-R⁷;

Q es O, -CONH- o -C(O)O-;

10 R⁷ representa hidrógeno, Cyc¹ o un grupo alquilo C₁₋₄, en el que el grupo alquilo C₁₋₄ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, fenilo y fenoxi, en el que fenilo y fenoxi puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxi C₁₋₄ y OCF₃; y

15 Cyc¹ representa fenilo, un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros o un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, fenilo y alquilo C₁₋₄, en el que el fenilo y alquilo C₁₋₄ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo; y X representa un anión de un ácido mono o polivalente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente invención en donde R⁴ representa un grupo de fórmula (IIa) contienen un centro quiral en la posición 3 sobre el anillo de quinuclidinilo, es decir, en la posición marcada con un asterisco (*) en la representación de la fórmula (IIa) en la presente memoria a continuación.



20 En una realización de la presente invención, R⁴ representa un grupo de fórmula (IIa) en donde la configuración estereoquímica en la posición 3 del anillo de quinuclidinilo es (R), según se designa mediante el sistema Cahn-Ingold-Prelog. El estereoisómero (R) de esta realización puede estar presente como una mezcla con el estereoisómero (S). Por ejemplo, el estereoisómero (R) puede estar presente en una mezcla racémica (1:1) con el estereoisómero (S). Sin embargo, un aspecto adicional de esta realización proporciona un compuesto ópticamente puro de fórmula (I) en donde

25 R⁴ representa un grupo de fórmula (IIa) y en donde la configuración estereoquímica en la posición 3 del anillo de quinuclidinilo es (R).

En el contexto de la presente memoria, el término ópticamente puro se define en términos de exceso enantiomérico (e.e.), que se calcula a partir de la relación de la diferencia entre las cantidades de los respectivos enantiómeros presentes y la suma de estas cantidades, expresado como un porcentaje. Para ilustrar, una preparación que contiene

30 95% de un enantiómero y 5% de otro enantiómero tiene un exceso enantiomérico (e.e.) de 90% [es decir (95-5)/(95+5) x 100]. Un compuesto ópticamente puro según la presente invención tiene un e.e. de al menos 90%. En una realización de la invención, un compuesto ópticamente puro tiene un e.e. de al menos 95%. En una realización adicional de la invención, un compuesto ópticamente puro tiene un e.e. de al menos 98%.

35 En una realización adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IX) como se define en la presente memoria anteriormente, en donde la configuración estereoquímica en la posición 3 del anillo de quinuclidinilo es (R). En un aspecto adicional de esta realización, el compuesto de fórmula (IX) es ópticamente puro.

En una realización adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (X) como se define en la presente memoria anteriormente, en donde la configuración estereoquímica en la posición 3 del anillo de quinuclidinilo es (R). En un aspecto adicional de esta realización, el compuesto de fórmula (X) es ópticamente puro.

En una realización adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (XI) como se define en la presente memoria anteriormente, en donde la configuración estereoquímica en la posición 3 del anillo de quinuclidinilo es (R). En un aspecto adicional de esta realización, el compuesto de fórmula (XI) es ópticamente puro.

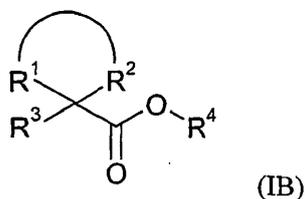
5 En una realización adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (XII) como se define en la presente memoria anteriormente, en donde la configuración estereoquímica en la posición 3 del anillo de quinuclidinilo es (R). En un aspecto adicional de esta realización, el compuesto de fórmula (XII) es ópticamente puro.

En una realización adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (XIII) como se define en la presente memoria anteriormente, en donde la configuración estereoquímica en la posición 3 del anillo de quinuclidinilo es (R). En un aspecto adicional de esta realización, el compuesto de fórmula (XIII) es ópticamente puro.

10 En una realización de la presente invención, R⁵ no representa metilo. En una realización de la presente invención, R⁵ no represente metilo o bencilo sin sustituir.

En una realización de la presente invención, R⁵ no represente metilo, bencilo sin sustituir o bencilo sustituido.

En una realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (IB),

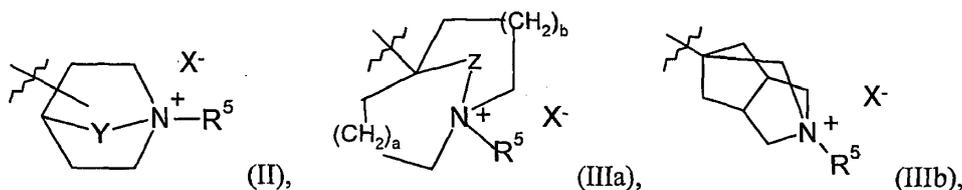


15 donde

R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están ambos directamente unidos forman un anillo carbocíclico alifático de 7 miembros que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂ y alquilo C₁₋₆ de los que alquilo C₁₋₆ puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo;

20 R³ representa fenilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, SH, S(O)₀₋₂R⁹, NR¹⁰R¹¹, S(O)₂NR¹²R¹³, C(O)NR¹⁴R¹⁵, C(O)₂R¹⁶, NR¹⁷S(O)₂R¹⁸, NR¹⁹C(O)R²⁰, NR²¹C(O)₂R²², NR²³C(O)NR²⁴R²⁵, OR²⁶ y alquilo C₁₋₆ de los que alquilo C₁₋₆ puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆) y N(alquilo C₁₋₆)₂;

25 R⁴ representa un grupo de fórmula (II) o (IIIa) o (IIIb);



donde

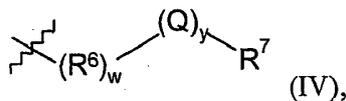
Y es -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂- y la sustitución sobre el anillo en el grupo (II) puede estar en las posiciones 3 o 4;

a es 1 ó 2;

30 b es 1 ó 2;

Z es -CH₂-;

R⁵ representa un grupo de fórmula (IV)



donde

w es 0 o 1;

5 R^6 representa alquileo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , NH_2 , NH (alquilo C_{1-6}) y N (alquilo C_{1-6})₂;

cuando w es 0, y es 0; cuando w es 1, y es 0 o 1;

Q representa O, $S(O)_{0-2}$, NR^8 , $-CONR^8-$, $-SO_2NR^8-$, $-NR^8CO-$, $-NR^8SO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-C=C-$ o etileno;

10 R^7 representa un grupo cíclico Cyc^1 o un grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , NH_2 , NH (alquilo C_{1-4}), N (alquilo C_{1-4})₂ y un grupo cíclico Cyc^2 ;

15 Cyc^1 y Cyc^2 representan arilo, heteroarilo, un anillo carbocíclico alifático de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, SH , $S(O)_0-2R^9$, $NR^{10}R^{11}$, $S(O)_2NR^{12}R^{13}$, $C(O)NR^{14}R^{15}$, $C(O)_2R^{16}$, $NR^{17}S(O)_2R^{18}$, $NR^{19}C(O)R^{20}$, $NR^{21}C(O)_2R^{22}$, $NR^{23}C(O)NR^{24}R^{25}$, OR^{26} , fenilo y alquilo C_{1-6} del os que fenilo o alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , NH_2 , NH (alquilo C_{1-6}) y N (alquilo C_{1-6})₂;

R^8 representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

20 R^9 y R^{18} cada uno independientemente representa alquilo C_{1-6} , en el que alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , NH_2 , NH (alquilo C_{1-6}) y N (alquilo C_{1-6})₂; y

25 R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} y R^{26} cada uno representa independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} , en el que alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , NH_2 , NH (alquilo C_{1-6}) y N (alquilo C_{1-6})₂; o cualquiera de R^{10} y R^{11} , R^{12} y R^{13} , R^{14} y R^{15} o R^{24} y R^{25} , junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos pueden formar un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros, pudiendo dicho anillo estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo y alquilo C_{1-6} , en el que alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo;

y X representa un anión de un ácido mono o polivalente farmacéuticamente aceptable.

30 Para los compuestos de fórmula (IB), las realizaciones de la invención incluyen aquellas en las que cada uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 , son como se definen anteriormente en la presente memoria en realizaciones de la invención relativas a compuestos de fórmula (I).

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula (I) se selecciona de:

35 (3R)-1-metil-3-[[[1-fenilcicloheptil]carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,

(3R)-1-(3-fenoxipropil)-3-[[[1-fenilcicloheptil]carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,

(3R)-1-[2-(Isoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-3-[[[1-fenilcicloheptil]carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,

(3R)-1-(4-Fluorobencil)-3-[[[1-fenilcicloheptil]carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,

(3R)-1-Bencil-3-[[[1-fenilcicloheptil]carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,

(3R)-3-[[[1-fenilcicloheptil]carbonil]oxi]-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,

40 (3R)-1-(3,4-Difluorobencil)-3-[[[1-fenilcicloheptil]carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,

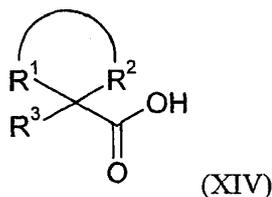
(3R)-3-[[[1-fenilcicloheptil]carbonil]oxi]-1-[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,

(3R)-1-(3-Metoxibencil)-3-[[[1-fenilcicloheptil]carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,

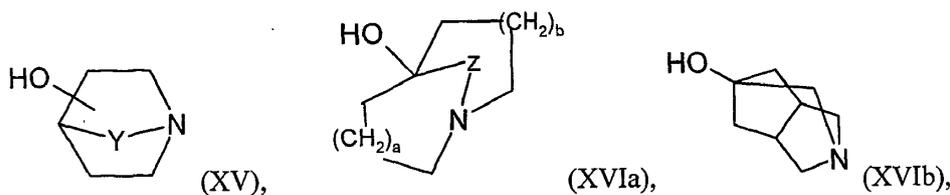
- (3R)-1-(2-fenoxietil)-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
 (3R)-1-[2-(Benciloxi)etil]-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
 (3R)-1-[2-(Isoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-3-[[1-(2-tienilo)cicloheptil]carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
 (3R)-1-[2-Oxo-2-(pirazin-2-ilamino)etil]-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
 5 (3R)-1-[2-Oxo-2-(piridazin-3-ilamino)etil]-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
 (3R)-1-[2-Oxo-2-[(2-fenoxietil)amino]etil]-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
 (3R)-1-[2-[(5-metilisoxazol-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
 (3R)-1-[2-[(6-Cloropiridazin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
 (3R)-1-[2-[(3-Fluorofenil)amino]-2-oxoetil]-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
 10 (3R)-1-[2-(2-naftilo)etil]-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
 (3R)-1-[2-(3-Metoxifenil)etil]-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
 (3R)-1-[2-(5-metil-2-tienilo)etil]-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
 (3R)-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-(2-feniletil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
 (3R)-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-[2-[3-(trifluorometil)fenilo]etil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
 15 (3R)-1-[2-(1,3-Benzodioxol-5-il)etil]-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
 (3R)-1-[2-(4-cianofenil)etil]-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (3R)-1-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
 (3R)-1-[2-[(6-Cloropirazin-2-il)amino]-2-oxoetil]-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
 (3R)-1-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]metil]-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
 20 (3R)-1-[2-[(5-metilpirazin-2-il)amino]-2-oxoetil]-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
 (3R)-1-(Carboximetil)-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
 (3R)-1-[2-(3-Clorofenil)etil]-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
 (3R)-1-(2-Amino-2-oxoetil)-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
 (3R)-1-[2-Oxo-2-[(3-fenilpropil)amino]etil]-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X, y
 25 (3R)-1-[2-(3-Cloro-4-metoxifenil)etil]-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
 (3R)-1-[2-[(3-metilisoxazol-5-il)amino]-2-oxoetil]-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;

en donde X representa un anión de un ácido mono o polivalente farmacéuticamente aceptable. Los aniones farmacéuticamente aceptables según esta realización incluyen cloro, bromo y yodo.

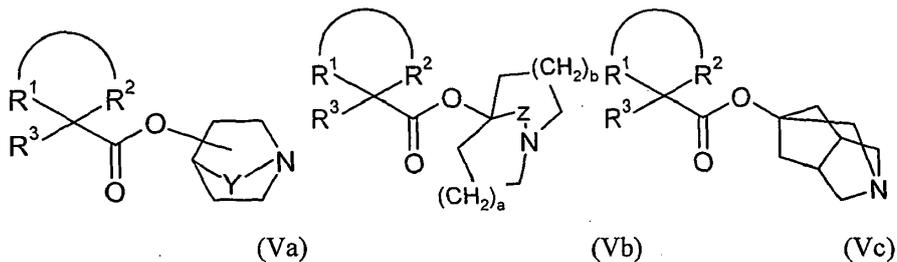
- 30 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIV) en donde R^1 , R^2 y R^3 son como se definen en la fórmula (I), o un éster de alquilo C_{1-6} , anhídrido de ácido o haluro de ácido de los mismos,



con un compuesto de fórmula (XV) o fórmula (XVIa) o fórmula (XVIb), en donde Y, Z, a y b son como se definen en la fórmula (I) y el grupo hidroxilo en (XV) está en la posición 3 o 4



para proporcionar un compuesto de fórmula (Va) o (Vb) o (Vc)



5 en donde R^1 , R^2 y R^3 son como se definen en la reivindicación 1 y subsecuentemente hacer reaccionar (Va) o (Vb) o (Vc) con un compuesto R^5 -LG, en donde LG es un grupo saliente (p. ej. halógeno) y R^5 es como se define en la fórmula (I): y opcionalmente

- convertir el compuesto en un compuesto adicional de fórmula (I),
- formar una sal farmacéuticamente aceptable con un anión de un ácido mono o polivalente.

10 La reacción del compuesto (XIV) (o un éster de alquilo C_{1-6} del mismo) con el compuesto (XV) o (XVIa) o (XVIb) puede ser conducida convenientemente en presencia de un disolvente adecuado tal como heptano, tolueno o diclorometano a una temperatura en el intervalo de 0 a 100°C. En una realización de la invención, el compuesto (XIV) convenientemente puede tomar la forma de un haluro de ácido (p. ej. cloruro) que se puede preparar haciendo reaccionar el ácido con un reactivo adecuado (p.ej. cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo) en un disolvente adecuado tal como diclorometano o tolueno, a una temperatura en el intervalo de 0 a 100°C.

15 La reacción de los compuestos (V) y R^5 -LG puede ser conducida convenientemente en presencia de un disolvente adecuado tal como diclorometano o acetonitrilo a una temperatura en el intervalo de 0 a 100°C.

20 Los compuestos de fórmula (XIV) pueden prepararse convenientemente por adición de un compuesto organometálico R^3 Met (XVII), en donde R^3 es como se define en la fórmula (I) y Met es un metal adecuado, con un compuesto de fórmula $R^1R^2C(=O)$ (XVIII) en donde R^1 y R^2 son como se definen en la fórmula (I), para formar un alcohol $R^1R^2R^3COH$ (XIX). El alcohol (XIX) puede a continuación convertirse en un alquil éter y el alquil éter subsecuentemente convertirse a ácido (XIV) tratando el alquil éter con un metal alcalino y enfriando con CO_2 . El ácido (XIV) puede convertirse opcionalmente en su éster de alquilo C_{1-6} , anhídrido de ácido o haluro de ácido.

25 La reacción de los compuestos (XVII) y (XVIII) puede ser conducida convenientemente en presencia de un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o dietil éter a una temperatura en el intervalo de -20°C a 100°C. En los compuestos de estructura R^3 Met (XVII) Met puede ser litio, sodio, potasio o haluro de magnesio. La conversión del alcohol $R^1R^2R^3COH$ (XIX) a su alquil éter puede realizarse convenientemente mediante tratamiento con un compuesto alquilo C_{1-6} -LG en donde LG es un grupo saliente (p.ej. halógeno), en un disolvente adecuado tal como diclorometano, tetrahidrofurano o acetonitrilo con una base adecuada tal como trietilamina, diisopropiletilamina o hidruro de sodio a un intervalo de temperatura de 0°C a 90°C. El alquil éter resultante puede a continuación convertirse convenientemente en una estructura de fórmula (XIV) mediante tratamiento con una mezcla de sodio y potasio en un disolvente tal como dietil éter a una temperatura en el intervalo de 0°C a -80°C y enfriamiento con CO_2 . La elaboración adicional del ácido puede realizarse para proporcionar un éster de alquilo C_{1-6} mediante tratamiento con un alcohol C_{1-6} en un disolvente tal como metanol con un catalizador ácido tal como ácido toluenosulfónico o mediante tratamiento del ácido con TMS-diazometano o diazometano en una mezcla de disolventes tal como tetrahidrofurano / metanol. La elaboración adicional del ácido puede realizarse para proporcionar un anhídrido ácido o haluro ácido mediante tratamiento con cloruro de oxalilo o cloruro de sulfonilo en un disolvente tal como diclorometano a una temperatura en el intervalo de -20°C a 40°C.

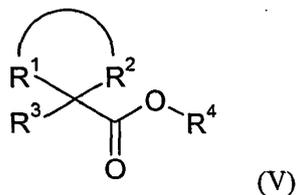
30

35

Los compuestos (XV), (XVIa) y (XVIb) están o bien comercialmente disponibles o pueden fabricarse mediante métodos de acuerdo con o análogos a los descritos en la bibliografía; véase por ejemplo EP188255, Leonard et. al. J. Org. Chem. 1963, 28, 1499, y US005318977.

- 5 Los especialistas en la técnica apreciarán que en los procesos de la presente invención puede ser necesario proteger algunos grupos funcionales tales como los grupos hidroxilo, carboxilo o amino, en los reactivos de partida o los compuestos intermedios mediante grupos protectores. Así, la preparación de los compuestos de la fórmula (I) puede implicar en una determinada etapa, la retirada de uno o más grupos protectores. La protección y desprotección de los grupos funcionales se describe en 'Protective Groups in Organic Synthesis', 2ª edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991) y 'Protecting Groups', P.J. Kocienski, Georg Thieme Verlag (1994).
- 10 Los compuestos de la presente invención muestran propiedades farmacéuticas beneficiosas. Por ejemplo, los compuestos de la invención muestran mayores potencias que los compuestos análogos que contienen anillos ciclopentilo, ciclohexilo y ciclooctilo. Además, los compuestos también muestran una unión a proteína de plasma mayor que los compuestos análogos que comprenden anillos ciclohexilo y ciclopentilo. Una unión a proteína de plasma mayor puede ser una propiedad ventajosa para los compuestos administrados vía inhalación ya que puede minimizar el
- 15 impacto de cualquier efecto sistémico que pueda tener el compuesto.

Los compuestos de fórmula (Va) y (Vb) y (Vc) no se han preparado previamente. Además, estos compuesto no cuaternizados también muestran actividad como agentes anticolinérgicos y son de interés para uso en el tratamiento de afecciones del tracto urinario, tales como una vejiga hiperactiva. De acuerdo con esto, la presente invención proporciona también un compuesto de fórmula (V), o una sal de adición de ácido del mismo.

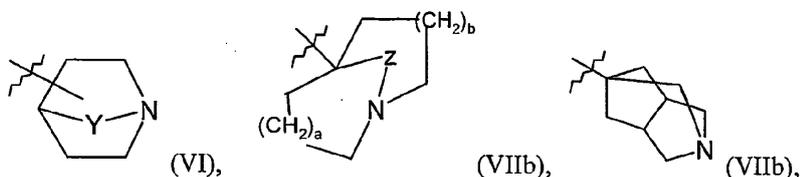


20

donde

- 25 R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están ambos directamente unidos forman un anillo carbocíclico alifático de 7 miembros que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-6})$, $N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$ y alquilo C_{1-6} de los que alquilo C_{1-6} puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo;

- 30 R^3 representa fenilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, SH , $S(O)_2R^9$, $NR^{10}R^{11}$, $S(O)_2NR^{12}R^{13}$, $C(O)NR^{14}R^{15}$, $C(O)_2R^{16}$, $NR^{17}S(O)_2R^{18}$, $NR^{19}C(O)R^{20}$, $NR^{21}C(O)_2R^{22}$, $NR^{23}C(O)NR^{24}R^{25}$, OR^{26} y alquilo C_{1-6} de los que alquilo C_{1-6} puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-6})$ y $N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$; R^4 representa un grupo de fórmula (VI) o (VIIa) o (VIIb);



donde

- 35 Y es $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o $-CH_2CH_2CH_2-$ y la sustitución sobre el anillo en el grupo (VI) puede estar en las posiciones 3 o 4;

a es 1 ó 2;

b es 1 ó 2; y

Z es $-CH_2-$.

Para los compuestos de fórmula (V), las realizaciones de la invención incluyen aquellas en las que cada uno de R¹, R², R³ y R⁴, son como se definen anteriormente en la presente memoria en realizaciones de la invención relativas a compuestos de fórmula (I).

5 Las sales de adición a un ácido de los compuestos de fórmula (V) incluyen las sales de hidrocloreuro, hidrobromuro, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, oxalato, metanosulfonato o p-toluenosulfonato.

Los compuestos de fórmula (V) según la presente invención incluyen:

(3R)-3-[[1-fenilcicloheptil]carbonil]oxi]-1-azabicyclo[2.2.2]octano, y

(3R)-3-[[1-tienilcicloheptilo]carbonil]oxi]-1-azabicyclo[2.2.2]octano

10 y las sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos de la invención tienen actividad como agentes farmacéuticos, en particular como agentes anticolinérgicos que incluyen los antagonistas de los receptores muscarínicos (M1, M2, y M3), en particular los antagonistas M3. Las enfermedades y las afecciones que se pueden tratar con los compuestos incluyen:

15 1. *tracto respiratorio*: enfermedades obstructivas de las vías respiratorias incluyendo: asma, que incluye asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, provocada por ejercicio, provocada por medicamentos (que incluye las provocadas por la aspirina y NSAID) y provocada por el polvo, tanto intermitente como persistente y de todas las gravedades, y otras causas de hipersensibilidad de las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); bronquitis, que incluye bronquitis infecciosa y eosinófila; enfisema; bronquiectasia; fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón de granjero y enfermedades relacionadas; pneumonitis de hipersensibilidad; fibrosis pulmonar, que incluye alveolitis fibrosante criptógena, neumonías intersticiales idiopáticas, terapia antineoplásica complicada con fibrosis, e infección crónica, que incluye tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones micóticas; complicaciones de trasplante pulmonar; trastornos vasculares y trombóticos del sistema vascular pulmonar e hipertensión pulmonar; actividad antitumorigénica que incluye el tratamiento de la tos crónica asociada a enfermedades inflamatorias y secretoras de las vías respiratorias, y tos yatrogénica; rinitis aguda y crónica que incluye rinitis medicamentosa, y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional que incluye rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección vírica aguda incluyendo el resfriado común y la infección debida al virus sincitial respiratorio, gripe, coronavirus (incluyendo SARS) y adenovirus;

20 2. *huesos y articulaciones*: artritis asociada o que incluye osteoartritis/osteoartritis, tanto primaria como secundaria, por ejemplo, displasia de cadera congénita; espondilitis cervical y lumbar, y lumbalgia y dolor cervical; artritis reumatoide y enfermedad de Still; espondiloartropatías seronegativas que incluyen espondilitis anquilosante, artropatía psoriásica, artritis reactiva y espondiloartropatía no diferenciada; artritis séptica y otras artropatías relacionadas con infección y trastornos óseos, tales como tuberculosis, que incluye el mal de Pott (tuberculosis vertebral) y el síndrome de Poncet; sinovitis causada por cristales aguda o crónica, que incluye gota por urato, enfermedad por depósito de pirofosfato de calcio, y tendinitis, bursitis y sinovitis relacionadas con la apatita de calcio; enfermedad de Behçet; síndrome de Sjögren primario y secundario; esclerodermia sistémica y esclerodermia localizada; lupus eritematoso disseminado, enfermedad mixta del tejido conjuntivo y enfermedad indiferenciada del tejido conjuntivo; miopatías inflamatorias que incluyen dermatomiositis y polimiositis; polimalgia reumática; artritis reumatoide juvenil que incluye artritis inflamatorias idiopáticas de cualquier distribución en articulaciones y síndromes asociados, y fiebre reumática y sus complicaciones generalizadas; vasculitis que incluyen arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, síndrome de Churg-Strauss, poliarteritis nudosa, poliarteritis microscópica y vasculitis asociadas con infecciones víricas, reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas y paraproteínas; lumbalgia; poliserositis familiar recurrente, síndrome de Muckle-Wells, y fiebre familiar hiberniana (síndrome periódico asociado al receptor del TNF), enfermedad de Kikuchi; altralgias causadas por fármacos, tendinitis y miopatías;

3. *dolor y remodelado del tejido conectivo de trastornos musculoesqueléticos debidos a lesiones [por ejemplo lesiones deportivas] o enfermedades*: artritis (por ejemplo artritis reumatoide, osteoartritis, gota o artropatía cristalina), otras enfermedades de las articulaciones (tales como la degeneración del disco intervertebral o la degeneración de la articulación temporomandibular), enfermedad de remodelación ósea (tal como osteoporosis, enfermedad de Paget u osteonecrosis), policondritis, escleroderma, trastorno del tejido conectivo mixto, espondiloartropatías o periodontopatías (tales como periodontitis);

4. *piel*: psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis eccematosas, y reacciones de hipersensibilidad de tipo retrasado; fito- y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroatrófico, piodermia gangrenosa, sarcoide cutáneo, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermolisis ampollosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilia cutánea, alopecia areata, calvicie masculina, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infecciosa como no infecciosa; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de piel

no melanómico y otras lesiones displásicas; trastornos causados por fármacos, que incluyen erupciones debidas a la fijación de un fármaco;

5. *ojos*: blefaritis; conjuntivitis, que incluye conjuntivitis alérgica perenne y primaveral; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; autoinmunitaria; trastornos degenerativos, inflamatorios o autoinmunológicos que afectan a la retina; oftalmítis que incluye la oftalmítis simpática; sarcoidosis; infecciones que incluyen infecciones víricas, micóticas y bacterianas;

6. *tracto gastrointestinal*: glositis, gingivitis, periodontitis; esofaguitis, que incluye reflujo; gastroenteritis eosinófila, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis que incluye colitis ulcerosa, proctitis, prurito anal; enfermedad celíaca, síndrome del intestino irritable y alergias relacionadas con la comida que pueden tener efectos lejos del intestino (por ejemplo, migraña, rinitis o eccema);

7. *abdominal*: hepatitis, incluyendo autoinmunitaria, alcohólica y vírica; fibrosis y cirrosis hepática; colecistitis; pancreatitis, tanto aguda como crónica;

8. *genitourinario*: nefritis, incluyendo intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis que incluye cistitis (intersticial) aguda y crónica y úlcera de Hunner, uretritis aguda y crónica, prostatitis, epididimitis, ovaritis y salpingitis; vulvovaginitis; enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil (tanto en hombres como en mujeres);

9. *rechazo a aloinjerto*: agudo y crónico, por ejemplo, después de trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmones, médula ósea, piel o córnea, o después de una transfusión de sangre; o enfermedad crónica del injerto contra el receptor;

10. *SNC*: enfermedad de Alzheimer y otras trastornos demenciales que incluyen CJD y nvCJD; amiloidosis; esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes; aterosclerosis y vasculitis cerebral; arteritis temporal; miastenia grave; dolor agudo y crónico (agudo, intermitente o persistente, de origen central o periférico) que incluye dolor visceral, cefalea, migraña, neuralgia del trigémino, dolor facial atípico, dolor de articulaciones y huesos, dolor asociado al cáncer e invasión tumoral, síndromes de dolor neuropático que incluyen neuropatías diabéticas, posherpéticas y asociadas al VIH; neurosarcoidosis; complicaciones del sistema nervioso central y periférico de procesos malignos, infecciosos o autoinmunitarios;

11. Otros trastornos autoinmunes y alérgicos que incluyen tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes melitus, púrpura trombocitopénico idiopático, fasciitis eosinofílica, síndrome de hiper-IgE, síndrome antifosfolípido;

12. Otros trastornos con un componente inflamatorio o inmunológico; que incluyen el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), lepra, síndrome de Sézary y síndromes paraneoplásicos;

13. *cardiovascular*: aterosclerosis, que afecta la circulación coronaria y periférica; pericarditis; miocarditis, miocardiopatías inflamatorias y autoinmunitarias que incluyen sarcoide miocárdico; lesiones por reperfusión isquémica; endocarditis, valvulitis y aortitis que incluye por infección (por ejemplo, sifilítica); vasculitis; trastornos de las venas proximales y periféricas que incluyen la flebitis y la trombosis, que incluye la trombosis venosa profunda y complicaciones de venas varicosas;

14. *oncología*: tratamiento de cánceres comunes que incluyen tumores de próstata, mama, pulmón, ovarios, páncreas, intestino y colon, estómago, piel y cerebro y malignidades que afectan a la médula ósea (incluyendo las leucemias) y sistemas linfoproliferantes, tales como linfoma de Hodgkin y no hodgkiniano; incluyendo la prevención y el tratamiento de enfermedades metastásicas y recaídas tumorales, y síndromes paraneoplásicos; y,

15. *tracto gastrointestinal*: enfermedad celíaca, proctitis, gastroenteritis eosinófila, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis microscópica, colitis indeterminada, trastorno del intestino irritable, síndrome del intestino irritable, diarrea no inflamatoria, alergias asociadas a la alimentación que tienen efectos lejos del intestino, por ejemplo, jaqueca, rinitis y eccema.

De acuerdo con esto, la presente invención proporciona además un compuesto de fórmula (I), como se define anteriormente en la presente memoria para uso en terapia.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I),), como se define anteriormente en la presente memoria, en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término "terapia" también incluye "profilaxis", a menos que haya indicaciones específicas de lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deben interpretarse en consecuencia.

- Un aspecto adicional de la invención proporciona un método de tratamiento de una enfermedad en un mamífero que la padece o está en riesgo de padecerla, que comprende administrar a un mamífero que necesite tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente en la presente memoria.
- 5 La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente en la presente memoria, para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) (tal como COPD irreversible).
- La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente en la presente memoria, para tratar el asma.
- 10 La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente en la presente memoria, en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) (tal como COPD irreversible).
- La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente en la presente memoria, en el tratamiento del asma.
- 15 La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente en la presente memoria, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) (tal como COPD irreversible).
- La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente en la presente memoria, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento del asma.
- 20 Los compuestos de la invención pueden utilizarse en un método para tratar enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) (tal como COPD irreversible), en un animal de sangre caliente, tal como el ser humano, que comprende administrar a un mamífero que necesite tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente en la presente memoria.
- Los compuestos de la invención pueden utilizarse en un método de tratamiento del asma en un animal de sangre caliente, tal como el ser humano, que comprende administrar a un mamífero que necesite tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente en la presente memoria.
- 25 Para usar un compuesto de la invención para el tratamiento terapéutico de un animal de sangre caliente, tal como el ser humano, dicho ingrediente se formula normalmente de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica.
- 30 Por lo tanto, en otro aspecto la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención como se define anteriormente en la presente memoria y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de dicha composición, que comprende mezclar el ingrediente activo con un adyuvante, diluyente o soporte farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá, por ejemplo, de 0,05 a 99 %p (por ciento en peso), tal como de 0,05 a 80 %p, por ejemplo de 0,10 a 70 %p, tal como de 0,10 a 50 %p, de ingrediente activo, estando basados todos los porcentajes en peso en la composición total.
- 35 Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar de una manera estándar para el estado patológico que se desee tratar, por ejemplo mediante administración tópica (tal como a los pulmones y/o vías respiratorias o a la piel), oral, rectal o parenteral. Para estos propósitos, los compuestos de esta invención pueden formularse por medios conocidos en la técnica en forma de, por ejemplo, aerosoles, formulaciones en polvo seco, comprimidos, cápsulas, jarabes, polvos, gránulos, disoluciones o suspensiones acuosas o aceitosas, emulsiones (de lípidos), polvos dispersables, supositorios, ungüentos, cremas, gotas disoluciones o suspensiones aceitosas o acuosas estériles inyectables.
- 40 Una composición farmacéutica adecuada de esta invención es una adecuada para la administración oral en forma de dosificación unitaria, por ejemplo un comprimido o cápsula que contiene entre 0,1 mg y 1g de ingrediente activo.
- 45 En otro aspecto, una composición farmacéutica de la invención es una adecuada para inyección intravenosa, subcutánea o intramuscular. Cada paciente puede recibir, por ejemplo, una dosis intravenosa, subcutánea o intramuscular de $0,01\text{mgkg}^{-1}$ a 100mgkg^{-1} del compuesto, por ejemplo en el intervalo de $0,1\text{mgkg}^{-1}$ a 20mgkg^{-1} de esta invención, administrándose la composición de 1 a 4 veces al día. La dosis intravenosa, subcutánea e intramuscular puede administrarse mediante una inyección en bolo. Alternativamente, la dosis intravenosa puede administrarse por infusión continua durante un periodo de tiempo. Alternativamente, cada paciente recibirá una dosis diaria oral que es aproximadamente equivalente a la dosis diaria parenteral, administrándose la composición 1 a 4 veces al día.
- 50 Otra composición farmacéutica adecuada de esta invención es una adecuada para la administración inhalada, siendo la inhalación un método particularmente útil para administrar los compuestos de la invención cuando se tratar enfermedades respiratorias tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) o el asma. Cuando se

administran por inhalación, los compuestos de fórmula (I) se pueden usar de forma eficaz a dosis en el intervalo de μg , por ejemplo 0,1 a 500 μg , 0,1 a 50 μg , 0,1 a 40 μg , 0,1 a 30 μg , 0,1 a 20 μg , 0,1 a 10 μg , 5 a 10 μg , 5 a 50 μg , 5 a 40 μg , 5 a 30 μg , 5 a 20 μg , 5 a 10 μg , 10 a 50 μg , 10 a 40 μg 10 a 30 μg , o 10 a 20 μg de ingrediente activo.

5 En una realización de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención como se define anteriormente en la presente memoria, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, que se formula para la administración inhalada.

10 Cuando se administra por inhalación, se pueden usar dispositivos inhaladores de dosis medida para administrar el ingrediente activo, dispersado en un propelente adecuado y con o sin excipientes adicionales tales como etanol, agentes tensioactivos, lubricantes o estabilizadores. Los propelentes adecuados incluyen propelentes de hidrocarburo, clorofluorocarbano e hidrofluoroalcano (por ej. heptafluoroalcano), o mezclas de cualquiera de tales propelentes. Los propelentes preferidos son P134a y P227, cada uno de los cuales puede usarse solo o en combinación con otros propelentes y/o tensioactivos y/o otros excipientes. También pueden emplearse suspensiones acuosas nebulizadas o, preferiblemente, disoluciones, con o sin un ajuste adecuado de pH y/o tonicidad, bien como formulaciones de dosis única o multi-dosis.

15 Los inhaladores de polvo seco pueden usarse para administrar el ingrediente activo, solo o en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el último caso bien como un polvo finamente dividido o como una mezcla ordenada. El inhalador de polvo seco puede ser de dosis única o multi-dosis y puede utilizar polvo seco o una cápsula que contiene polvo.

20 Los dispositivos inhaladores de dosis medida, nebulizadores e inhaladores de polvo seco son bien conocidos y están disponibles una variedad de tales dispositivos.

La invención se refiere además a terapias de combinación en las que un compuesto de la invención o una composición o formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, se administra al mismo tiempo o sucesivamente o como un preparado combinado con otro agente o agentes terapéuticos, para el tratamiento de una o más de las enfermedades enumeradas.

25 En particular, para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias tales como (pero no limitadas a) artritis reumatoide, osteoartritis, asma, rinitis alérgica, neumopatía obstructiva crónica (COPD), psoriasis y enfermedad inflamatoria del intestino, los compuestos de la invención pueden combinarse con agentes enumerados a continuación.

30 Agentes antiinflamatorios no esteroideos (en lo sucesivo NSAID) que incluyen inhibidores no selectivos de ciclooxigenasa COX-1 / COX-2 aplicados por vía tópica o sistémica (tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos, tales como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno e ibuprofeno, fenamatos, tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, azapropazona, pirazolonas, tales como fenilbutazona, salicilatos, tales como la aspirina); inhibidores selectivos de COX-2 (tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib); donantes de óxido nítrico que inhiben la ciclooxigenasa (CINOD); glucocorticosteroides (si se administran por vía tópica, oral, intramuscular, intravenosa o intraarticular); metotrexato; leflunomida; hidroxiquina; d-penicilamina; auranofina u otras preparaciones de oro orales o parenterales; analgésicos; diacereína; terapias intraarticulares, tales como derivados de ácido hialurónico; y complementos nutritivos, tal como glucosamina.

40 La presente invención se refiere aún adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención junto con una citoquina o agonista o antagonista de la función citoquina (que incluye agentes que actúan en las vías de señalización de la citoquina tales como moduladores del sistema SOCS) que incluye alfa-, beta- y gamma-interferonas; factor del crecimiento insulinoide de tipo I (IGF-1); interleuquinas (IL) que incluyen IL1 a 17, y antagonistas o inhibidores de interleuquinas, tales como anakinra; inhibidores del factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α), tales como los anticuerpos monoclonales anti-TNF (por ejemplo infliximab; adalimumab y CDP-870) y antagonistas del receptor TNF, incluyendo moléculas de inmunoglobulina (tal como etanercept) y agentes de bajo peso molecular, tales como pentoxifilina.

45 Además, la invención se refiere a una combinación de un compuesto de la invención con un anticuerpo monoclonal que se dirige a Linfocitos B (tal como CD20 (rituximab), MRA-aIL16R y Linfocitos T, CTLA4-Ig, HuMax II-15).

La presente invención se refiere aún además a la combinación de un compuesto de la invención con un modulador de la función del receptor de quimiocina tal como un antagonista de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C.

50 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención con un inhibidor de metaloproteasas matriciales (MMP), es decir, las estromelisininas, las colagenasas y las gelatinasas, así como agrecanasas; especialmente colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelisinina-1 (MMP-3), estromelisinina-2 (MMP-10) y estromelisinina-3 (MMP-11) y MMP-9 y MMP-12, incluyendo agentes tales como doxiciclina.

- 5 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y un inhibidor de la biosíntesis de leucotrieno, inhibidor de la 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonista de la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa (FLAP) tal como; zileutón; ABT-761; fenleuton; tepoxalina; Abbott-79175; Abbott-85761; una N-(5-sustituido)-tiofen-2-alkilsulfonamida; 2,6-di-terc-butilfenolhidrazonas; metoxitetrahidropiranos, tales como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; un compuesto de 2-cianoftaleno sustituido con piridinilo, tal como L-739.010; un compuesto de 2-cianoquinolina, tal como L-746.530; o un compuesto de indol o quinolina, tal como MK-591, MK-886, y BAY x 1005.
- 10 La presente invención se refiere aún adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención y un antagonista receptor para leucotrienos (LT) B4, LTC4, LTD4 y LTE4, seleccionado del grupo que consiste en el fenotiazin-3-1s tal como L-651.392; compuestos de amidino, tales como CGS-25019c; benzoxalaminas, tales como ontazolast; bencencarboximidamidas, tales como BIIL 284/260; y compuestos tales como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A), y BAY x 7195.
- 15 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE), tal como una metilxantanina que incluyen teofilina y amonifilina; un inhibidor selectivo de la isoenzima PDE que incluye un inhibidor de PDE4, un inhibidor de la isoforma PDE4D o un inhibidor de PDE5.
- 20 La presente invención además se refiere a la combinación de un compuesto de la invención y un antagonista del receptor tipo 1 de histamina tal como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina o mizolastina; aplicada por vía oral, tópica o parenteral.
- 25 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y un inhibidor de la bomba de protones (tal como omeprazol) o un antagonista del receptor tipo 2 de histamina gastroprotector.
- La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y un antagonista del receptor tipo 4 de histamina.
- 30 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y un agente simpatomimético vasoconstrictor agonista alfa-1/alfa-2 adrenoceptor, tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropranolamina, efedrina, pseudoefedrina, hidrocloreto de nafazolina, hidrocloreto de oximetazolina, hidrocloreto de tetrahidrozolina, hidrocloreto de xilometazolina, hidrocloreto de tramazolina o hidrocloreto de etilnorepinefrina.
- La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, y un agonista del beta-adrenorreceptor (que incluye los subtipos 1-4 del beta-receptor), tal como isoprenalina, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, bitolterol mesilato, o pirbuterol, o indacaterol o uno de sus enantiómeros quirales.
- 35 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y una cromona, tal como cromoglicato de sodio o nedocromilo de sodio.
- La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención con un glucocorticoide, tal como flunisolida, acetona de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona.
- 40 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención con un agente que modula un receptor hormonal nuclear tal como PPARs.
- La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con una inmunoglobulina (Ig) o preparado de Ig o un antagonista o anticuerpo que modula la función Ig tal como anti-IgE (por ejemplo omalizumab).
- 45 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y otro agente antiinflamatorio sistémico o aplicado tópicamente tal como talidomida o uno de sus derivados, un retinoide, ditranol o calcipotriol.
- 50 La presente invención aún se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y combinaciones de aminosalicilatos y sulfapiridina tal como sulfasalazina, mesalazina, balsalazida y olsalazina; y agentes inmunomoduladores, tales como las tiopurinas, y corticosteroides, tales como budesonida.
- La presente invención además se refiere a la combinación de un compuesto de la invención junto con un agente antibacteriano tal como un derivado de penicilina, una tetraciclina, una macrolida, una beta-lactama, una fluoroquinolona, metronidazol, una aminoglicosida inhalada; un agente antivírico que incluye aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadina, rimantadina, ribavirín, zanamavir y oseltamavir; un inhibidor de proteasas, tal como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir; un inhibidor de la transcriptasa inversa de nucleósidos, tal como

didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina o zidovudina; o un inhibidor de transcriptasa inversa de no nucleósidos, tal como nevirapina o efavirenz.

5 La presente invención además se refiere a la combinación de un compuesto de la invención y un agente cardiovascular tal como un bloqueador del canal de calcio, un bloqueante de beta-adrenorreceptores, un inhibidor de la enzima conversora de angiotensina (ACE), un antagonista del receptor de angiotensina-2; un agente reductor de lípidos, tal como una estatina o un fibrato; un modulador de la morfología de las células sanguíneas, tal como pentoxifilina; un trombolítico o un anticoagulante, tal como un inhibidor de la concentración de plaquetas.

10 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y de un agente para el SNC, tal como un antidepresivo (tal como sertralina), un fármaco antiparkinsoniano (tal como deprenil, L-dopa, ropinirol, pramipexol, un inhibidor de MAOB, tal como selegina y rasagilina, un inhibidor de comP, tal como tasmar, un inhibidor de A-2, un inhibidor de la reabsorción de la dopamina, un antagonista del NMDA, un agonista de nicotina, un agonista de dopamina o un inhibidor de la óxido nítrico sintasa neuronal) o un fármaco contra el Alzheimer, tal como donepezil, rivastigmina, tacrina, un inhibidor de COX-2, propentofilina o metrifonato.

15 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y un agente para el tratamiento del dolor agudo o crónico, tal como un analgésico de actuación central o periférica (por ejemplo un opioide o su derivado), carbamazepina, fenitoína, valproato sódico, amitriptilina u otro(s) agente(s) antidepresivos, paracetamol, o un agente anti-inflamatorio no esteroideo.

20 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un agente anestésico local aplicado parenteralmente o tópicamente (que incluye inhalado) tal como lignocaína o uno de sus derivados.

Un compuesto de la presente invención se puede usar también en combinación con un agente anti-osteoporosis que incluye un agente hormonal tal como raloxifeno, o un bifosfonato tal como alendronato.

25 La presente invención aún se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un: (i) un inhibidor de triptasa; (ii) un antagonista del factor de activación de plaquetas (PAF); (iii) un inhibidor de la enzima conversora de interleuquina (ICE); (iv) un inhibidor de IMPDH; (v) inhibidores de la adhesión de moléculas, incluyendo los antagonistas de VLA-4; (vi) catepsina; (vii) un inhibidor de quinasas, tal como un inhibidor de tirosina quinasa (tal como Btk, Itk, Jak3 o MAP, por ejemplo gefitinib o mesilato de imatinib), una serina/treonina quinasa (tal como un inhibidor de una MAP quinasa, tal como p38, JNK, proteína quinasa A, B o C, o IKK), o una quinasa involucrada en la regulación del ciclo celular (tal como una quinasa dependiente de ciclina); (viii) un inhibidor de la glucosa-6 fosfato-deshidrogenasa; (ix) quinina-B1. - o B2. ; (x) un agente contra la gota, por ejemplo colchicina; (xi) un inhibidor de la xantina oxidasa, por ejemplo alopurinol; (xii) un agente uricosúrico, por ejemplo probenecid, sulfipirazona o benzobromarona; (xiii) secretagogos de la hormona del crecimiento; (xiv) factor del crecimiento transformante (TGFβ); (xv) factor del crecimiento derivado de plaquetas (PDGF); (xvi) factor del crecimiento de fibroblastos, por ejemplo, factor del crecimiento de fibroblasto básico (bFGF); (xvii) factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF); (xviii) crema de capsaicina; (xix) un antagonista del receptor de taquicinina NK1 o NK3, tal como NKP-608C, SB-233412 (talnetant) o D-4418; (xx) un inhibidor de la elastasa, tal como UT-77 o ZD-0892; (xxi) un inhibidor de la enzima conversora de TNF-alfa (TACE); (xxii) un inhibidor de la óxido nítrico sintasa inducida (iNOS); (xxiii) una molécula homóloga al receptor de quimiotaxina expresada en células TH2 (tal como un antagonista de CRTH2); (xxiv) un inhibidor de P38; (xxv) un agente modulador de la función de los receptores similares a Toll (TLR); (xxvi) un agente modulador de la actividad de receptores purinérgicos tal como P2X7; o (xxvii) un inhibidor de la activación del factor de transcripción, tal como NFκB, API o STATS.

40 Un compuesto de la invención se puede usar en combinación con un agente terapéutico existente para el tratamiento del cáncer, por ejemplo agentes adecuados incluyen:

45 (i) un fármaco antiproliferante/antineoplásico o una de sus combinaciones, utilizado en oncología médica, tal como un agente de alquilación (por ejemplo cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalano, clorambucilo, busulfano o una nitrosourea); un antimetabolito (por ejemplo un antifolato, tal como una fluoropirimidina como 5-fluorouracilo o tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, hidoxiurea, gemcitabina o paclitaxel); un antibiótico antitumoral (por ejemplo una antraciclina, tal como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina o mitramicina); un agente antimetabólico (por ejemplo un vincaalcaloide, tal como vincristina, vinblastina, vindesina o vinorelbina, o un taxano, tal como taxol o taxótero); o un inhibidor de topoisomerasas (por ejemplo una epipodofilotoxina, tal como un etopósido, tenipósido, amsacrina, topotecán o una camptotecina);

50 (ii) un agente citostático, tal como un antiestrógeno (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno o yodoxifeno), un infrarregulador del receptor de estrógeno (por ejemplo fulvestrant), un antiandrógeno (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), un antagonista de LHRH o un agonista de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina o buserelina), un progestágeno (por ejemplo acetato de

megestrol), un inhibidor de aromatasas (por ejemplo anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) o un inhibidor de la 5 α -reductasa, tal como finasterida;

(iii) un agente que inhibe la invasión de células cancerosas (por ejemplo un inhibidor de la metaloproteínasa como marimastat o un inhibidor de la función del receptor del activador del plasminógeno uroquinasa);

5 (iv) un inhibidor de la función del factor de crecimiento, por ejemplo: un anticuerpo del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab, o el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), un inhibidor de la farnesil transferasa, un inhibidor de la tirosina quinasa o un inhibidor de serina/treonina quinasas, un inhibidor de la familia del factor del crecimiento epidérmico (por ejemplo un inhibidor de tirosina quinasa de la familia EGFR, tal como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) o 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), un inhibidor de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas, o un inhibidor de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;

10 (v) un agente antiangiogénico tal como el que inhibe los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo el anticuerpo del factor de crecimiento de células endoteliales antivascuales bevacizumab, compuestos tales como los descritos en los documentos WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que funcionan por otro mecanismo (por ejemplo linomida, inhibidor de la función $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ de integrina o una angiostatina);

15 (vi) un agente de lesión vascular, tal como combretastatina A4, o un compuesto descrito en los documentos WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 o WO 02/08213;

20 (vii) un agente utilizado en terapia antisentido, por ejemplo dirigido a una de las dianas enumeradas anteriormente, tal como ISIS 2503, un anti-ras antisentido;

25 (viii) un agente utilizado en una estrategia de terapia génica, por ejemplo estrategias para sustituir genes anormales, tales como p53 anormal o BRCA1 ó BRCA2 anormal, estrategias de GDEPT (por sus siglas en inglés, terapia con profármacos enzimáticos dirigidos a genes), tales como los que usan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana, y estrategias para incrementar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, tal como la politerapia génica multirresistente; o

30 (ix) un agente utilizado en una estrategia inmunoterapéutica, por ejemplo estrategias *ex-vivo* e *in-vivo* para incrementar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tal como la transfección con citoquinas, tales como interleuquina 2, interleuquina 4 o factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, estrategias para disminuir la anergia de linfocitos T, estrategias que utilizan células inmunitarias transfectadas, tales como dendrocitos transfectados con citoquinas, estrategias que utilizan líneas celulares tumorales transfectadas con citoquinas, y estrategias que utilizan anticuerpos antiidiotípicos.

35 En una realización adicional la presente invención proporciona un producto farmacéutico que comprende, en combinación, un primer ingrediente activo que es un compuesto de fórmula (I) como se describe anteriormente en la presente memoria y al menos un ingrediente activo adicional seleccionado de :-

- un inhibidor de la fosfodiesterasa,
- un agonista de adrenoceptores β2 .,
- un modulador de la función del receptor de quimioquina,
- un inhibidor de la función de quinasa,
- 40 • un inhibidor de proteasa,
- un agonista del receptor del glucocorticoide esteroideo, y un
- un agonista del receptor del glucocorticoide no esteroideo.

45 El producto farmacéutico según esta realización puede ser, por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende el primero y adicionales ingredientes activos en mezcla. Alternativamente, el producto farmacéutico puede comprender, por ejemplo, el primero y adicionales ingredientes activos en preparaciones farmacéuticas separadas adecuadas para la administración simultánea, secuencial o separada a un paciente que lo necesite.

El producto farmacéutico de esta realización es de uso particular en el tratamiento de enfermedades respiratorias tales como asma, COPD o rinitis.

Los ejemplos de un inhibidor de fosfodiesterasa que se puede usar en el producto farmacéutico según esta realización incluye un inhibidor de PDE4 tal como un inhibidor de la isoforma PDE4D, un inhibidor de PDE3 y un inhibidor de PDE5. Los ejemplos incluyen los compuestos (Z)-3-(3,5-dicloro-4-piridil)-2-[4-(2-indaniloxi-5-metoxi-2-piridil)]propenenitrilo,

N-[9-amino-4-oxo-1-fenilo-3,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-il]piridin-3-carboxamida (CI-1044)

- 5 3-(benciloxi)-1-(4-fluorobencil)-N-[3-(metilsulfonyl)fenilo]-1H-indol-2-carboxamida,
(1S-exo)-5-[3-(bicyclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenilo]tetrahydro-2(1H)-pirimidinona (Atizoram),
N-(3,5-dicloro-4-piridinilo)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida (AWD-12-281),
 β -[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenilo]-1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-propanamida (CDC-801),
N-[9-metil-4-oxo-1-fenilo-3,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2,1]-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-il]piridin-4-carboxamida (CI-1018),
- 10 ácido cis-[4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenilo)ciclohexano-1-carboxílico (Cilomilast)
8-amino-1,3-bis(ciclopropilmetil)xantina (Cipamfilina)
N-(2,5-dicloro-3-piridinilo)-8-metoxi-5-quinolinacarboxamida (D-4418),
5-(3,5-di-terc-butyl-4-hidroxi-benciliden)-2-iminotiazolidin-4-ona (Darbufelona),
2-metil-1-[2-(1-metiletil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-1-propanona (Ibudilast),
- 15 2-(2,4-diclorofenilcarbonil)-3-ureidobenzofuran-6-il metanosulfonato (Lirimilast),
(-)-(R)-5-(4-metoxi-3-propoxifenil)-5-metiloxazolidin-2-ona (Mesopram),
(-)-cis-9-etoxi-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-6-(4-diisopropilaminocarbonilfenil)-benzo[c][1,6]naftiridina (Pumafentrina),
3-(ciclopropilmetoxi)-N-(3,5-dicloro-4-piridil)-4-(difluorometoxi)benzamida (Roflumilast),
- 20 el N-óxido de Roflumilast,
ácido 5,6-dietoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (Tibenelast)
2,3,6,7-tetrahydro-2-(mesitiloimino)-9,10-dimetoxi-3-metil-4H-pirimid[6,1-a]isoquinolin-4-ona (trequinsin) y
3-[[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenilo]-metil]-N-etil-8-(1-metiletil)-3H-purina-6-amina (V-11294A).
- 25 Los ejemplos de un agonista del adrenergico receptor β_2 que se pueden usar en el producto farmacéutico según esta realización incluyen metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol (p. ej. como sulfato), formoterol (p. ej. como fumarato), salmeterol (p. ej. como xinafoato), terbutalina, orciprenalina, bitolterol (p. ej. como mesilato), pirbuterol o indacaterol. El agonista de adrenergico receptor β_2 de esta realización puede ser un agonista β_2 de acción prolongada, por ejemplo salmeterol (p.ej. como xinafoato), formoterol (p.ej. como fumarato), bambuterol (p.ej. como hidrocloreuro), carmoterol (TA 2005, químicamente identificado como 2(1H)-Quinolona, 8-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[[2-(4-metoxi-fenilo)-1-metiletil]-amino]etil]-monohidrocloreuro, [R-(R*,R*)] también identificado mediante el Número de Registro del Chemical Abstract Service 137888-11-0 y descrito en la patente de EE.UU. No 4.579.854), indacaterol (CAS no 312753-06-3; QAB-149), derivados de formanilida p.ej. 3-(4-[[6-((2R)-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenilo]-2-hidroxi)etil]amino)hexilo]oxi)-butilo)-bencenosulfonamida como se describe en el documento WO 2002/76933, derivados de bencenosulfonamida p.ej. 3-(4-[[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroxi-metil)fenilo]etil]amino)-hexilo]oxi)butilo)
- 30 bencenosulfonamida como se describe en el documento WO 2002/88167, agonistas del receptor de aril anilina como se describe en los documentos WO 2003/042164 y WO 2005/025555, derivados de indol como se describe en los documentos WO 2004/032921 y US 2005/222144, y los compuestos GSK 159797, GSK 159802, GSK 597901, GSK 642444 y GSK 678007.
- 35 Los ejemplos de un modulador de la función del receptor de quimiocina que se pueden usar en el producto farmacéutico según esta realización incluyen un antagonista del receptor de CCR1.
- 40 Los ejemplos de un inhibidor de la función de quinasas que se pueden usar en el producto farmacéutico según esta realización incluyen un inhibidor de quinasa p38 y un inhibidor de IKK.
- Los ejemplos de un inhibidor de proteasa que se pueden usar en el producto farmacéutico según esta realización incluyen un inhibidor de neutrofil elastasa o un inhibidor de MMP12.

Los ejemplos de agonista del receptor de glucocorticoides esteroideos que se pueden usar en el producto farmacéutico según esta realización incluyen budesonida, fluticasona (p.ej. como éster propionato), mometasona (p.ej. como éster furoato), beclometasona (p.ej. como ésteres 17-propionato o 17,21-dipropionato), ciclesonida, loteprednol (como p.ej. etabonato), etiprednol (como p.ej. dicloacetato), triamcinolona (p.ej. como acetónida), flunisolida, zoticasona, flumoxonida, rofleponida, butixocort (p.ej. como éster propionato), prednisolona, prednisona, tipredane, ésteres esteroideos p.ej. éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonyl)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico, éster S-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-ílico) del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico y éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonyl)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico, ésteres esteroideos según el documento DE 4129535, esteroides según los documentos WO 2002/00679, WO 2005/041980, o esteroides GSK 870086, GSK 685698 y GSK 799943.

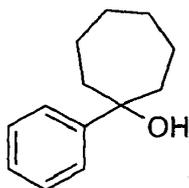
Los ejemplos de un modulador de un agonista del receptor de glucocorticoides no esteroideos que se puede usar en el producto farmacéutico según esta realización incluyen aquellos descritos en el documento W02006/046916.

La presente invención se ilustrará ahora con los siguientes ejemplos no limitantes.

En los ejemplos, los espectros de RMN se midieron en un espectrómetro Varian Unity Inova a una frecuencia de protones de 300 ó 400 MHz. Los espectros de MS se midieron en un espectrómetro Agilent 1100 MSD G1946D o en un espectrómetro Hewlett Packard HP1100 MSD G1946A. Las separaciones por HPLC preparativa se realizaron usando una columna Waters Symmetry[®] o Xterra[®] usando ácido trifluoroacético acuoso al 0,1%: acetonitrilo, amoniaco acuoso al 0,1%: acetonitrilo o acetato de amonio al 0,1%: acetonitrilo como eluyente. Las resinas SCX y NH₂ se obtuvieron de Varian Incorporated. Los nombres IUPAC se generaron usando el Programa Informático de Nombres ACDLabs.

Ejemplo 1: (3R)-3-[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabicyclo[2.2.2]octano

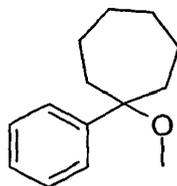
a) 1-fenilcicloheptanol



A magnesio (1,2 g) en tetrahydrofurano anhidro (60 mL) en un ambiente de nitrógeno se añade un cristal de iodo seguido de bromobenceno (7,85 g) en una proporción tal que la reacción se mantenga en estado estacionario. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos, a continuación se añadió con cuidado cicloheptanona (4,48 g). Después de agitar durante 10 minutos se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (10 mL) y la reacción se repartió entre agua (100 mL) e isohexano (100 mL). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó para proporcionar el compuesto del subtítulo (7,6 g) como un aceite.

¹H NMR (299,946 MHz, CDCl₃) δ 7,53 - 7,47 (m, 2H), 7,36 - 7,29 (m, 2H), 7,26 - 7,19 (m, 1H), 2,07 (ddd, 2H), 1,97 - 1,50 (m, 11H).

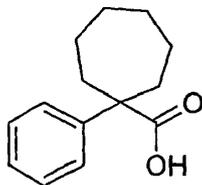
b) 1-Metoxi-1-fenilcicloheptano



Se disolvió 1-fenilcicloheptanol (Ejemplo 1a) (7,6 g) en tetrahydrofurano (100 mL) y se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 2,0 g). La reacción se agitó a 60°C durante 5 minutos y se añadió yodometano (7,1 g). La mezcla se mantuvo a 60°C toda la noche y a continuación se añadieron cantidades adicionales de hidruro de sodio (60% en aceite, 2,0 g) y yodometano (7,1 g) y la reacción se llevó a reflujo durante 70 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua (100 mL) e isohexano (100 mL) y la capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se evaporó para proporcionar el compuesto del subtítulo (11,31 g).

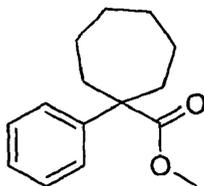
¹H NMR (299,946 MHz, CDCl₃) δ 7,43 - 7,37 (m, 2H), 7,37 - 7,30 (m, 2H), 7,24 - 7,19 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,12 - 1,88 (m, 4H), 1,88 - 1,45 (m, 8H).

c) ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico



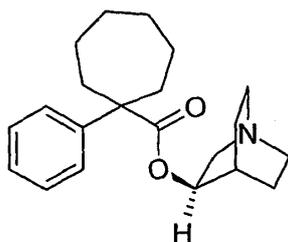
5 Se calentaron juntos a 120°C potasio (2,62 g) y sodio (0,52 g) en aceite mineral en un ambiente de nitrógeno durante 30 minutos y a continuación se enfriaron a temperatura ambiente. Se eliminó el aceite y se reemplazó con éter (100 mL) y se añadió 1-metoxi-1-fenilcicloheptano (Ejemplo 1b) (4,9 g) y la reacción se agitó en nitrógeno toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se enfrió a -78°C y se añadió con agitación dióxido de carbono sólido (□20 g). Se dejó que la reacción se calentase a temperatura ambiente y se añadió agua (150 mL) con cuidado en un ambiente de nitrógeno. La capa acuosa se separó, se neutralizó con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con éter dietílico (150 mL). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó para proporcionar el compuesto del subtítulo (4,15 g) como un aceite. ¹H NMR (299,946 MHz, CDCl₃) δ 7,40 - 7,20 (m, 5H), 2,49 - 2,35 (m, 2H), 2,16 - 2,03 (m, 2H), 1,76 - 1,47 (m, 8H).

d) 1-fenilcicloheptanocarboxilato de metilo



15 Se llevó a reflujo ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 1c) (4,15 g) en metanol (150 mL) y ácido clorhídrico concentrado (5 mL) durante 24 horas. Se evaporó el disolvente y el residuo se disolvió en éter (100 mL) que se lavó con agua (100 mL), bicarbonato de sodio saturado (50 mL) y agua (100 mL), se secó (MgSO₄) y se evaporó para proporcionar el compuesto del subtítulo (3,5 g) como un aceite. ¹H NMR (299,946 MHz, CDCl₃) δ 7,37-7,18 (m, 5H), 3,63 (s, 3H), 2,47 - 2,35 (m, 2H), 2,08 - 1,97 (m, 2H), 1,70 - 1,48 (m, 8H).

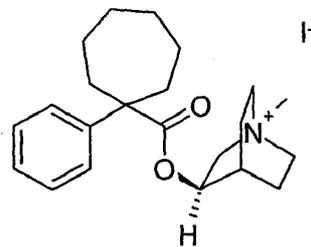
Ejemplo 1 (3R)-3-[[[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabicyclo[2.2.2]octano



20 1-fenilcicloheptanocarboxilato de metilo (Ejemplo 1d) (1,0 g) y (R)-quinuclidin-3-ol (comercialmente disponible en Acros Organics)¹, (0,39 g) se llevaron a reflujo en heptano (50 mL) que contiene sodio (□5 mg) en un aparato Dean y Stark durante 24 horas. Se reemplazó el heptano (20 mL) con tolueno (20 mL) y continuó el reflujo durante 3 días. La reacción se repartió entre agua (50 mL) y éter (50 mL) y se separó la capa de éter, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El producto bruto se purificó en cromatografía de columna sobre sílice eluyendo con acetato de etilo/ trietilamina (99/1) para proporcionar el compuesto del título (0,83 g) como un aceite. ¹ La cantidad de isómero (S) secundario presente en (R)-quinuclidin-3-ol estimada usando HPLC quiral resultó ser menor de 0,5 %.

m/e 328 [M+H]⁺

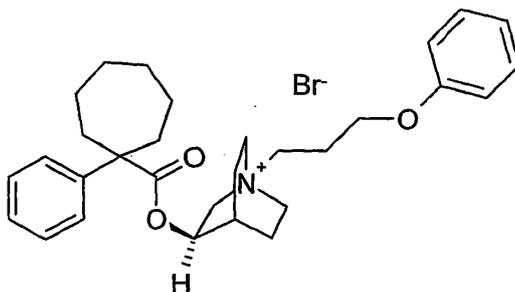
¹H NMR (299,946 MHz, CDCl₃) δ 7,35 - 7,27 (m, 4H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 4,78 - 4,71 (m, 1H), 3,12 (ddd, 1H), 2,79 - 2,32 (m, 7H), 2,16 - 1,98 (m, 2H), 1,91 - 1,80 (m, 1H), 1,70 - 1,34 (m, 12H).

Ejemplo 2: ioduro de (3R)-1-metil-3-[[[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano

A (3R)-3-[[[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabicyclo[2,2,2]octano (Ejemplo 1) (0,78 g) en acetonitrilo (30 mL) se añadió iodometano (0,8 mL). Después de permanecer toda la noche, el disolvente se eliminó y el residuo se secó en vacío elevado y a continuación se trituroó con éter para proporcionar el compuesto del título (847 mg).

5 m/e 342 [M]⁺

¹H NMR (299.947 MHz, DMSO-D₆) δ 7,39 - 7,29 (m, 4H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 5,07 - 4,99 (m, 1H), 3,83 (ddd, 1H), 3,44 - 3,19 (m, 4H), 3,19 - 3,04 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,46 - 2,24 (m, 2H), 2,23 - 2,08 (m, 2H), 2,03 - 1,76 (m, 3H), 1,75 - 1,41 (m, 10H).

Ejemplo 3: bromuro de (3R)-1-(3-fenoxipropil)-3-[[[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano

10

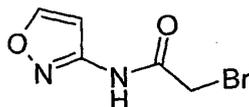
A (3R)-3-[[[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabicyclo[2,2,2]octano (Ejemplo 1) (0,15 g) en acetonitrilo (2 mL) se añadió bromuro de 3-fenoxipropilo (0,197 g). La reacción se agitó a 80°C durante 36 horas y se eliminó el acetonitrilo. El sólido se trituroó dos veces con acetato de etilo / isohexano, se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (140 mg).

15 m/e 462 [M]⁺

¹H NMR (299.947 MHz, DMSO-D₆) δ 7,45 - 7,19 (m, 7H), 7,03 - 6,90 (m, 3H), 5,07 (s, 1H), 4,02 (t, 2H), 3,96 - 3,82 (m, 1H), 3,54 - 3,27 (m, 3H), 3,19 (d, 1H), 3,12 - 2,92 (m, 1H), 2,45 - 2,25 (m, 4H), 2,24 - 1,79 (m, 7H), 1,78 - 1,41 (m, 10H).

Ejemplo 4: bromuro de ((3R)-1-[2-(isoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-3-[[[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano

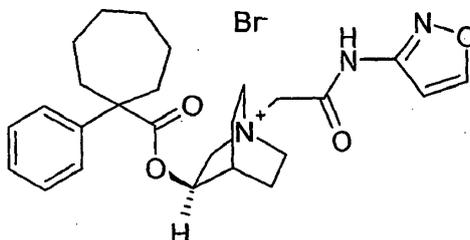
20 a) 2-Bromo-N-isoxazol-3-il-acetamida



25

Se disolvió 3-aminoisoxazol (1,14 g) en diclorometano (50 mL) y se añadió carbonato de potasio (3,74 g). Se añadió lentamente con agitación cloruro de bromoacetilo (1,12 mL) se añadió y la suspensión se agitó toda la noche. La reacción se lavó con agua (2 x 50 mL), se secó y se evaporó. El producto se recrystalizó a partir de diclorometano / isohexano para proporcionar el compuesto del subtítulo (2,3 g). ¹H NMR (299,946 MHz, CDCl₃) δ 8,94 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,03 (s, 2H).

Bromuro de (3R)-1-[2-(Isoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano

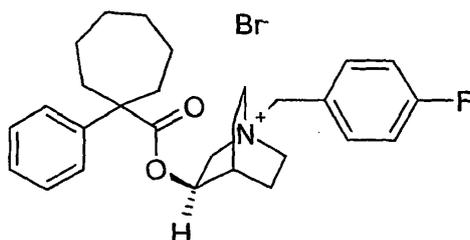


5 A (3R)-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabicyclo[2,2,2]octano (Ejemplo 1) (0,12 g) en acetonitrilo (3 mL) se añadió 2-bromo-N-isoxazol-3-il-acetamida (Ejemplo 4a) (75 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche y el acetonitrilo se eliminó a presión reducida. El sólido se recrystalizó dos veces con acetato de etilo, se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (140 mg).

m/e 452 [M]⁺

10 ¹H NMR (299,947 MHz, DMSO-D₆) δ 11,76 (s, 1H), 8,90 (dd, 1H), 7,44 - 7,21 (m, 5H), 6,90 (s, 1H), 5,12 (t, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,17 - 4,05 (m, 1H), 3,73 - 3,50 (m, 4H), 3,47 - 3,21 (m, 1H), 2,44 - 2,26 (m, 2H), 2,26 - 2,07 (m, 2H), 2,07 - 1,85 (m, 2H), 1,83 - 1,69 (m, 1H), 1,68 - 1,41 (m, 10H).

Ejemplo 5: bromuro de (3R)-1-(4-fluorobencil)-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano

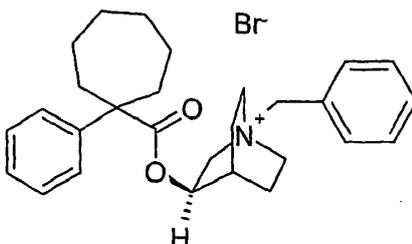


15 A (3R)-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabicyclo[2,2,2]octano (Ejemplo 1) (0,1 g) en acetonitrilo (5 mL) se añadió bromuro de 4-fluorobencilo (0,15 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche y el acetonitrilo se eliminó a presión reducida. El sólido se recrystalizó con acetato de etilo / isohexano, se filtró, se lavó con acetato de etilo / isohexano y se secó para proporcionar el compuesto del título (120 mg).

m/e 436 [M]⁺

20 ¹H NMR (299,947 MHz, DMSO-D₆) δ 7,55 (dd, 2H), 7,42 - 7,18 (m, 7H), 5,11 - 5,00 (m, 1H), 4,51 (d, 1H), 4,45 (d, 1H), 3,87 - 3,73 (m, 1H), 3,47 - 3,21 (m, 3H), 3,20 - 3,08 (m, 1H), 3,08 - 2,90 (m, 1H), 2,42 - 2,19 (m, 2H), 2,18 - 2,03 (m, 2H), 2,01 - 1,76 (m, 2H), 1,75 - 1,61 (m, 1H), 1,61 - 1,39 (m, 10H).

Ejemplo 6: Bromuro de (3R)-1-bencil-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano



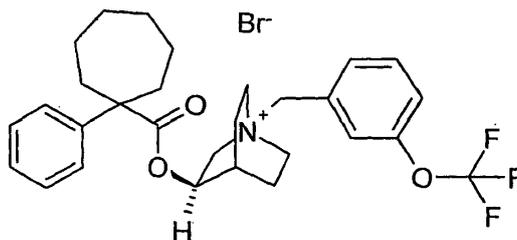
25 A (3R)-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabicyclo[2,2,2]octano (Ejemplo 1) (0,1 g) en acetonitrilo (5 mL) se añadió bromuro de bencilo (0,15 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche y el acetonitrilo se eliminó a

presión reducida. El sólido se recrystalizó con acetato de etilo / isohexano, se filtró, se lavó con una pequeña cantidad de acetato de etilo / isohexano y se secó para proporcionar el compuesto del título (145 mg).

m/e 418 [M]⁺

- 5 ¹H NMR (299,947 MHz, DMSO-D₆) δ 7,60 - 7,45 (m, 5H), 7,37 - 7,13 (m, 5H), 5,12 - 4,98 (m, 1H), 4,51 (d, 1H), 4,44 (d, 1H), 3,88 - 3,76 (m, 1H), 3,48 - 3,26 (m, 3H), 3,18 (d, 1H), 3,10 - 2,93 (m, 1H), 2,40 - 2,19 (m, 2H), 2,18 - 2,03 (m, 2H), 2,01 - 1,77 (m, 2H), 1,76 - 1,61 (m, 1H), 1,61 - 1,43 (m, 10H).

Ejemplo: 7 Bromuro de (3R)-3-[[[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-[3-(trifluorometoxi)encil]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano

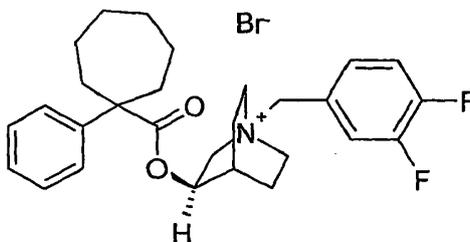


- 10 A (3R)-3-[[[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabicyclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) (0,1 g) en acetonitrilo (5 mL) se añadió bromuro de 3-trifluorometoxibencilo (0,15 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche y el acetonitrilo se eliminó a presión reducida. El sólido se recrystalizó con acetato de etilo / isohexano, se filtró, se lavó con acetato de etilo / isohexano y se secó para proporcionar el compuesto del subtítulo (160 mg).

m/e 502 [M]⁺

- 15 ¹H NMR (299,947 MHz, DMSO-D₆) δ 7,44 (t, 1H), 7,36 - 7,17 (m, 3H), 7,17 - 7,01 (m, 5H), 5,12 - 5,02 (m, 1H), 4,49 (d, 1H), 4,43 (d, 1H), 3,92 - 3,78 (m, 1H), 3,51 - 3,28 (m, 3H), 3,20 (d, 1H), 3,12 - 2,94 (m, 1H), 2,46 - 2,20 (m, 2H), 2,19 - 2,05 (m, 2H), 2,04 - 1,80 (m, 2H), 1,78 - 1,62 (m, 1H), 1,61 - 1,45 (m, 10H).

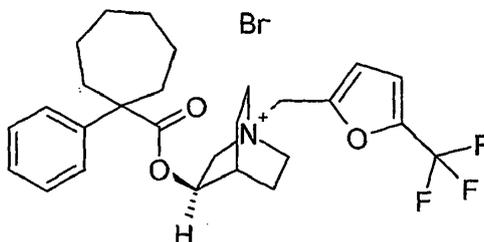
Ejemplo 8: bromuro de (3R)-1-(3,4-difluorobencil)-3-[[[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano



- 20 A (3R)-3-[[[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabicyclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) (0,1 g) en acetonitrilo (5 mL) se añadió bromuro de 3,4-difluorobencilo (0,15 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche y el acetonitrilo se eliminó a presión reducida. El sólido se recrystalizó con acetato de etilo / isohexano, se filtró, se lavó con acetato de etilo / isohexano y se secó para proporcionar el compuesto del título (100 mg).

m/e 454 [M]⁺

- 25 ¹H NMR (299,947 MHz, DMSO-D₆) δ 7,70 - 7,55 (m, 2H), 7,42 - 7,19 (m, 6H), 5,11 - 5,03 (m, 1H), 4,51 (d, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,86 - 3,74 (m, 1H), 3,48 - 3,25 (m, 3H), 3,15 (d, 1H), 3,10 - 2,95 (m, 1H), 2,44 - 2,21 (m, 2H), 2,19 - 2,05 (m, 2H), 2,03 - 1,76 (m, 2H), 1,75 - 1,60 (m, 1H), 1,61 - 1,44 (m, 10H).

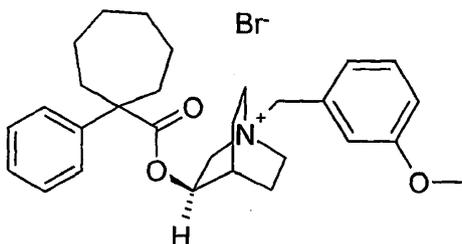
Ejemplo 9: Bromuro de (3R)-3-[[[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

A (3R)-3-[[[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabicciclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1)

- 5 (0,1 g) en acetonitrilo (2,5 mL) se añadió 2-trifluorometil-5-bromometil furano (0,12 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche y el acetonitrilo se eliminó a presión reducida. El sólido se recristalizó con acetato de etilo / isohexano, se filtró, se lavó con acetato de etilo / isohexano y se secó para proporcionar el compuesto del subtítulo (47 mg).

m/e 476 [M]⁺

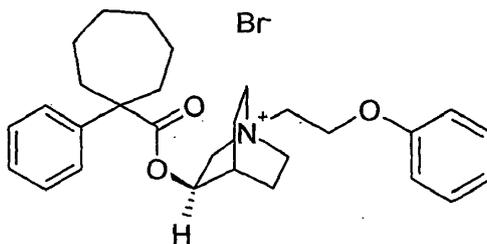
- 10 ¹H NMR (299,947 MHz, DMSO-D₆) δ 7,43 - 7,39 (m, 1H), 7,37 - 7,20 (m, 5H), 7,06 (d, 1H), 5,10 - 5,02 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,94 - 3,82 (m, 1H), 3,51 - 3,27 (m, 3H), 3,22 (d, 1H), 3,16 - 2,99 (m, 1H), 2,43 - 2,22 (m, 2H), 2,21 - 2,07 (m, 2H), 2,04 - 1,80 (m, 2H), 1,79 - 1,65 (m, 1H), 1,64 - 1,38 (m, 10H).

Ejemplo 10: bromuro de (3R)-1-(3-metoxibencil)-3-[[[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2,2,2]octano

- 15 A (3R)-3-[[[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabicciclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) (0,1 g) en acetonitrilo (5 mL) se añadió bromuro de 3-metoxibencilo (0,15 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche y el acetonitrilo se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se precipitó con isohexano, y el sobrenadante que contenía bromuro de bencilo sin reaccionar se separó con cuidado. El residuo se secó para proporcionar el compuesto del subtítulo (52 mg).

20 m/e 448 [M]⁺

¹H NMR (299,947 MHz, DMSO-D₆) δ 7,44 (t, 1H), 7,36 - 7,17 (m, 5H), 7,17 - 7,01 (m, 3H), 5,12 - 5,02 (m, 1H), 4,49 (d, 1H), 4,43 (d, 1H), 3,92 - 3,78 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,51 - 3,28 (m, 3H), 3,20 (d, 1H), 3,12 - 2,94 (m, 1H), 2,46 - 2,20 (m, 2H), 2,19 - 2,05 (m, 2H), 2,04 - 1,80 (m, 2H), 1,78 - 1,62 (m, 1H), 1,61 - 1,45 (m, 10H).

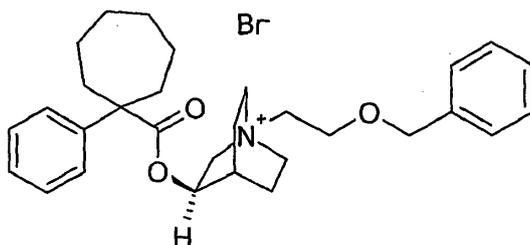
Ejemplo 11: bromuro de (3R)-1-(2-fenoxietil)-3-[[[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3*R*)-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabicyclo[2,2,2]octano (Ejemplo 1) y bromuro de 2-fenoxietilo.

m/e 448 [M]⁺

5 ¹H NMR (299,947 MHz, DMSO-D₆) δ 7,45 - 7,12 (m, 7H), 7,10 - 6,90 (m, 3H), 5,14 - 4,99 (m, 1H), 4,49 - 4,33 (m, 2H), 4,09 - 3,92 (m, 1H), 3,81 - 3,64 (m, 1H), 3,63 - 3,44 (m, 2H), 3,23 - 3,05 (m, 1H), 2,44 - 2,22 (m, 4H), 2,22 - 2,06 (m, 2H), 2,04 - 1,82 (m, 4H), 1,79 - 1,65 (m, 2H), 1,65 - 1,41 (m, 8H).

Ejemplo 12: Bromuro de (3*R*)-1-[2-(Benciloxi)etil]-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano



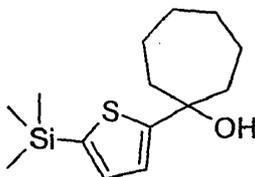
10 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3*R*)-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabicyclo[2,2,2]octano (Ejemplo 1) y [(2-bromoeto)metil]benceno.

m/e 462 [M]⁺

¹H NMR (399,826 MHz, DMSO-D₆) δ 7,41 - 7,28 (m, 9H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 5,09 - 5,02 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,98 - 3,88 (m, 2H), 3,87 - 3,74 (m, 1H), 3,52 - 3,46 (m, 2H), 3,45 - 3,37 (m, 2H), 3,16 - 3,04 (m, 1H), 2,41 - 2,23 (m, 3H), 2,19 - 2,08 (m, 2H), 2,03 - 1,80 (m, 4H), 1,77 - 1,63 (m, 2H), 1,63 - 1,41 (m, 8H)

15 **Ejemplo 13: Bromuro de (3*R*)-1-[2-(isoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-3-[[1-(2-tienilo)cicloheptil]carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano**

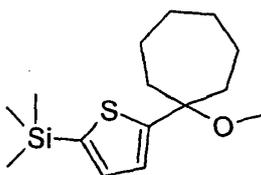
a) 1-[5-(Trimetilsililo)-2-tienilo]cicloheptanol



20 A 1,4 dibromotiofeno (8,46 g) en éter (125 mL) se añadió butillitio en hexano (14 mL de disolución 2,5 M) a -78°C en nitrógeno. Después de 15 minutos se añadió clorotrimetilsilano (3,8 g). Se dejó que la reacción se enfriase a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos y se enfrió a -78°C. Se añadió butillitio en hexano (14 mL de disolución 2,5 M) y después de 15 minutos se añadió cicloheptanona (3,93 g). La reacción se dejó que se calentase a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadió agua (50 mL) y se extrajo el producto en isohexano (2 x 250 mL) que se secó y se evaporó para proporcionar 1-[5-(Trimetilsililo)-2-tienilo]cicloheptanol (9,4 g).

25 ¹H NMR (299,946 MHz, CDCl₃) δ 7,08 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 2,21 - 1,98 (m, 4H), 1,90 (s, 1H), 1,85 - 1,40 (m, 8H), 0.30 (s, 9H).

b) [5-(1-Metoxicicloheptilo)-2-tienilo](trimetil)silano

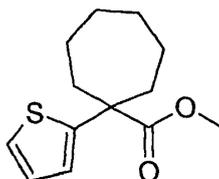


30 A 1-[5-(trimetilsililo)-2-tienilo]cicloheptanol (Ejemplo 13a) (9,4 g) disuelto en tetrahidrofurano (200 mL) se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 2,52 g). La reacción se agitó durante 5 minutos y se añadió yodometano (8,05 g). La mezcla se agitó a 65°C toda la noche con un condensador de reflujo y a continuación se añadieron pequeñas cantidades de

hidruro de sodio (60% en aceite, 1,0 g) y yodometano (1 mL) y la reacción se agitó a 65°C durante 24 horas más con un condensador de reflujo. La mezcla de reacción se enfrió, y se añadió con cuidado agua (200 ml). La mezcla de reacción se extrajo con isohexano (2 x 200 mL) y la capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se evaporó para proporcionar el compuesto del subtítulo (10,66 g) que contiene algo de aceite del hidruro de sodio.

- 5 ¹H NMR (299,946 MHz, CDCl₃) δ 7,08 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,17 (dd, 2H), 2,04 (dd, 2H), 1,82 - 1,40 (m, 8H), 0,30 (s, 9H).

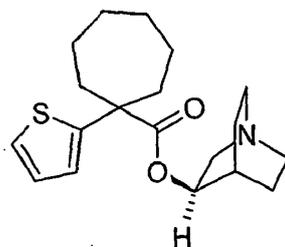
c) 1-(2-tienilo)cicloheptanocarboxilato de metilo



- 10 Se calentaron juntos a 120°C potasio (1,42 g) y sodio (0,4 g) en aceite mineral en un ambiente de nitrógeno durante 30 minutos y a continuación se enfriaron a temperatura ambiente. Se eliminó el aceite y se reemplazó con éter (100 mL) y se añadió [5-(1-metoxicicloheptilo)-2-tienilo](trimetil)silano (Ejemplo 13b) (5,0 g) y la reacción se agitó en nitrógeno toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se enfrió a -78°C y se añadió con agitación dióxido de carbono sólido (□20 g). Se dejó que la reacción se calentase a temperatura ambiente y se añadió agua (100 mL) con cuidado en un ambiente de nitrógeno. Una vez que se hubo destruido el metal, la reacción se vertió en un conducto de separación. Se formaron tres capas, de las cuales la del medio era la sal del producto intermedio. Ésta se evaporó a sequedad, a continuación se llevó a reflujo en metanol (125 mL) y ácido clorhídrico concentrado (10 mL) toda la noche. Se eliminó el metanol y se añadió agua (50 mL) y el producto se extrajo con éter (2 x 50 mL) que se secó y se evaporó. El producto se purificó sobre sílice eluyendo con isohexano/acetato de etilo al 2,5%. Se evaporó la fracción relevante para proporcionar el compuesto del subtítulo (1,9 g).

- 20 ¹H NMR (299,946 MHz, CDCl₃) δ 7,18 (dd, 1H), 6,96 - 6,90 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,54 (dd, 2H), 2,10 (dd, 2H), 1,69 - 1,49 (m, 8H).

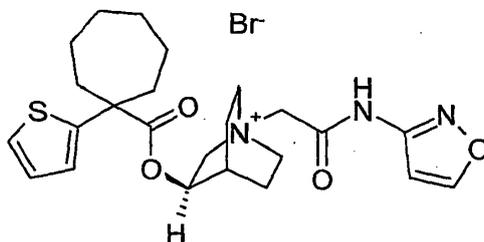
d) 1-(2-tienilo)cicloheptanocarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo



- 25 1-(2-Tienilo)cicloheptanocarboxilato de metilo (Ejemplo 13c) (0,27 g) y (R)-quinuclidin-3-ol (0,288 g) se llevaron a reflujo en tolueno (100 mL) que contenía hidruro de sodio (□10 mg) en un aparato Dean y Stark durante 24 horas. La reacción se repartió entre agua (50 mL) y éter (2 x50 mL) y se separó la capa de éter, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El producto bruto se purificó en cromatografía de columna sobre sílice eluyendo con acetato de etilo / trietilamina (99/1) para proporcionar el compuesto del título (0,24 g) como un aceite.

m/e 334 [M+H]⁺

e) Bromuro de (3*R*)-1-[2-(Isoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-3-[[1-(2-tienilo)cicloheptil]carbonil]oxi-1-azoniabicciclo [2.2.2]octano

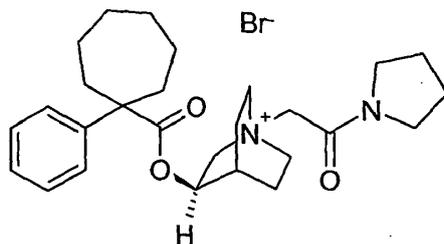


5 A 1-(2-tienilo)cicloheptanocarboxilato de (3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo (Ejemplo 13d) (0,12 g) en acetonitrilo (5 mL) se añadió 2-bromo-*N*-isoxazol-3-il-acetamida (Ejemplo 4a) (73,8 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche y el producto se cristalizó. El sólido se recristalizó tres veces con acetato de etilo, se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (103 mg).

m/e 458 [M]⁺

¹H NMR (299,947 MHz, DMSO-D₆) δ 11,79 (s, 1H), 8,90 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,99 (dd, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,16 - 5,07 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,19 - 3,99 (m, 1H), 3,77 - 3,56 (m, 4H), 3,56 - 3,41 (m, 1H), 2,48 - 2,36 (m, 1H), 2,33 - 2,10 (m, 2H), 2,09 - 1,65 (m, 6H), 1,63 - 1,46 (m, 8H).

10 **Ejemplo 14: Bromuro de (3*R*)-1-(2-Oxo-2-pirrolidin-1-iletil)-3-[[1-(fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo [2.2.2]octano**

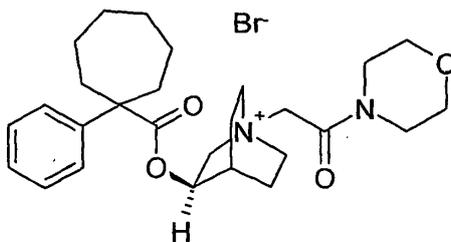


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3*R*)-3-[[1-(fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabiciclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) y 1-(bromoacetil)pirrolidina.

15 m/e 439 [M]⁺

¹H NMR (399,826 MHz, DMSO-D₆) δ 7,38 - 7,30 (m, 4H), 7,24 (tt, 1H), 5,14 - 5,08 (m, 1H), 4,31 - 4,21 (m, 2H), 4,12 - 4,03 (m, 1H), 3,65 (d, 1H), 3,58 (t, 2H), 3,52 - 3,40 (m, 1H), 3,41 - 3,29 (m, 4H), 2,42 - 2,26 (m, 2H), 2,21 - 2,11 (m, 2H), 2,02 - 1,86 (m, 5H), 1,85 - 1,64 (m, 3H), 1,69 - 1,43 (m, 10H).

20 **Ejemplo 15: Bromuro de (3*R*)-1-(2-Morfolin-4-il-2-oxoetil)-3-[[1-(fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo [2.2.2]octano**

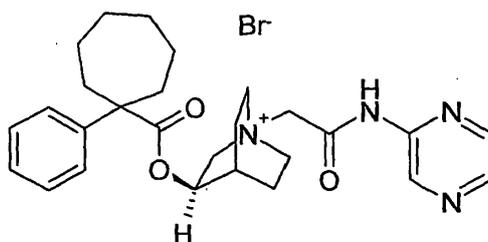


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3*R*)-3-[[1-(fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabiciclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) y 1-(bromoacetil)morfolina.

m/e 455 [M]⁺

¹H NMR (399,826 MHz, DMSO-D₆) δ 7,38 - 7,30 (m, 4H), 7,25 (tt, 1H), 5,15 - 5,08 (m, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,09 - 4,01 (m, 1H), 3,65 - 3,50 (m, 8H), 3,46 (t, 2H), 3,37 (t, 2H), 2,42 - 2,26 (m, 2H), 2,22 - 2,10 (m, 2H), 2,02 - 1,87 (m, 3H), 1,74 (m, 1H), 1,65 - 1,47 (m, 10H).

5 **Ejemplo 16: Bromuro de (3R)-1-[2-Oxo-2-(pirazin-2-ilamino)etil]-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano**

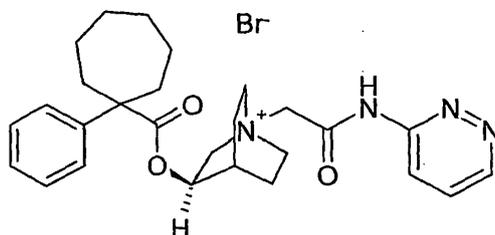


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3R)-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabicyclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) y 2-bromo-N-pirazin-2-il-acetamida.

10 m/e 463 [M]⁺

¹H NMR (399,826 MHz, DMSO-D₆) δ 11,37 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,50 - 8,46 (m, 2H), 7,39 - 7,30 (m, 4H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 5,16 - 5,08 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,17 - 4,07 (m, 1H), 3,69 - 3,56 (m, 4H), 3,48 - 3,38 (m, 1H), 2,44 - 2,26 (m, 3H), 2,25 - 2,04 (m, 2H), 2,03 - 1,87 (m, 3H), 1,85 - 1,71 (m, 1H), 1,68 - 1,45 (m, 8H).

15 **Ejemplo 17: Bromuro de (3R)-1-[2-Oxo-2-(piridazin-3-ilamino)etil]-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano**

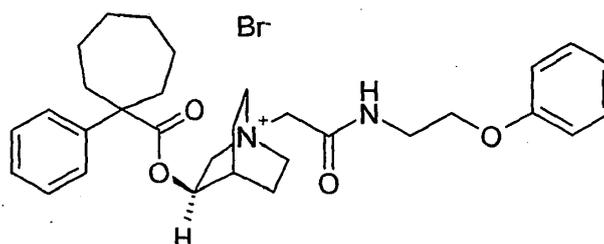


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3R)-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabicyclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) y 2-bromo-N-piridazin-3-il-acetamida.

m/e 463 [M]⁺

20 ¹H NMR (399,826 MHz, DMSO-D₆) δ 11,68 (s, 1H), 9,06 (dd, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 4H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 5,15 - 5,10 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,16 - 4,06 (m, 2H), 3,69 - 3,56 (m, 4H), 3,46 - 3,36 (m, 1H), 2,43 - 2,27 (m, 2H), 2,24 - 2,10 (m, 2H), 2,04 - 1,89 (m, 3H), 1,84 - 1,71 (m, 1H), 1,68 - 1,45 (m, 8H).

Ejemplo 18: Bromuro de (3R)-1-[2-Oxo-2-[(2-fenoxietil)amino]etil]-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano

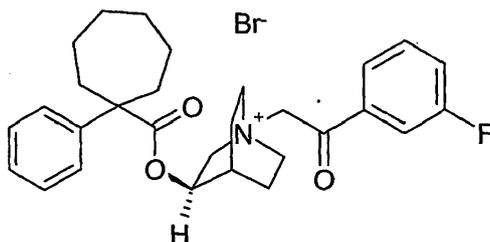


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3*R*)-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabicyclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) y 2-bromo-N-(2-fenoxietil)acetamida.

m/e 505 [M]⁺

5 ¹H NMR (399,826 MHz, DMSO-D₆) δ 8,82 (t, 1H), 7,38 - 7,21 (m, 7H), 6,98 - 6,91 (m, 3H), 5,12 - 5,07 (m, 1H), 4,12 - 3,97 (m, 4H), 3,64 - 3,46 (m, 4H), 3,37 - 3,27 (m, 3H), 3,18 (s, 1H), 3,16 (s, 1H), 2,42 - 2,25 (m, 2H), 2,19 - 2,10 (m, 2H), 2,00 - 1,82 (m, 3H), 1,79 - 1,67 (m, 1H), 1,65 - 1,44 (m, 8H).

Ejemplo 19: bromuro de (3*R*)-1-[2-(13-fluorofenil)-2-oxoetil]-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

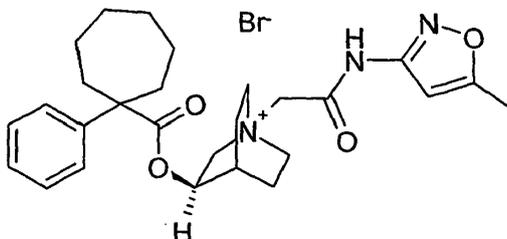


10 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3*R*)-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabicyclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) y 2-bromo-1-(3-fluorofenil)etanona.

m/e 464 [M]⁺

15 ¹H NMR (399,826 MHz, DMSO-D₆) δ 7,85 - 7,77 (m, 2H), 7,71 - 7,59 (m, 2H), 7,40 - 7,32 (m, 4H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 5,20 - 5,14 (m, 3H), 4,16 - 4,06 (m, 1H), 3,69 - 3,54 (m, 4H), 3,50 - 3,37 (m, 1H), 3,30 (d, 1H), 2,44 - 2,29 (m, 2H), 2,27 - 2,11 (m, 2H), 2,06 - 1,92 (m, 3H), 1,89 - 1,74 (m, 1H), 1,68 - 1,45 (m, 8H).

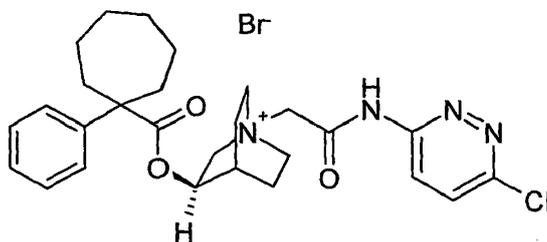
Ejemplo 20: Bromuro de (3*R*)-1-[2-[(5-metilisoxazol-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano



20 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3*R*)-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabicyclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) y 2-bromo-N-(5-metilisoxazol-3-il)acetamida.

m/e 466 [M]⁺

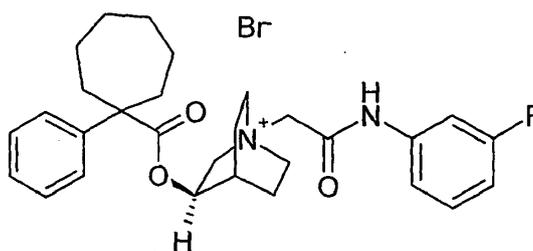
¹H NMR (399,826 MHz, DMSO-D₆) δ 11,55 (s, 1H), 7,40 - 7,28 (m, 4H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,15 - 5,07 (m, 1H), 4,32 (d, 1H), 4,27 (d, 1H), 4,15 - 4,06 (m, 1H), 3,67 - 3,53 (m, 4H), 3,44 - 3,38 (m, 1H), 3,30 - 3,28 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,39 - 2,27 (m, 2H), 2,23 - 2,11 (m, 2H), 2,03 - 1,87 (m, 3H), 1,82 - 1,71 (m, 1H), 1,70 - 1,43 (m, 8H).

Ejemplo 21: Bromuro de (3R)-1-[2-[(6-cloropiridazin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3R)-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabicyclo[2,2,2]octano (Ejemplo 1) y 2-bromo-N-(6-cloropiridazin-3-il)acetamida.

m/e 497 [M]⁺

- 5 ¹H NMR (399,826 MHz, DMSO-D₆) δ 11,88 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 4H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 5,15 - 5,08 (m, 1H), 4,40 - 4,31 (m, 2H), 4,15 - 4,07 (m, 1H), 3,69 - 3,55 (m, 4H), 3,47 - 3,30 (m, 2H), 2,42 - 2,27 (m, 2H), 2,23 - 2,11 (m, 2H), 2,03 - 1,86 (m, 3H), 1,82 - 1,71 (m, 1H), 1,69 - 1,43 (m, 8H).

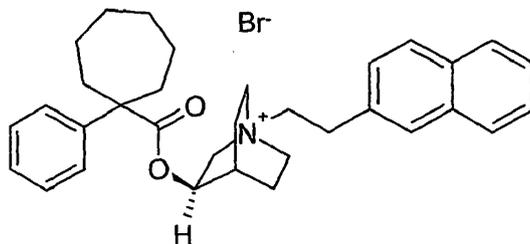
Ejemplo 22: Bromuro de (3R)-1-[2-[(3-Fluorofenilo)amino]-2-oxoetil]-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano

10

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3R)-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabicyclo[2,2,2]octano (Ejemplo 1) y 2-bromo-N-(3-fluorofenil)acetamida.

m/e 479 [M]⁺

- 15 ¹H NMR (399,826 MHz, DMSO-D₆) δ 10,86 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,38 - 7,28 (m, 5H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 7,03 - 6,95 (m, 1H), 5,17 - 5,09 (m, 1H), 4,35 - 4,23 (m, 2H), 4,16 - 4,07 (m, 1H), 3,71 - 3,57 (m, 4H), 3,49 - 3,36 (m, 1H), 2,42 - 2,27 (m, 2H), 2,24 - 2,10 (m, 2H), 2,03 - 1,85 (m, 3H), 1,84 - 1,70 (m, 1H), 1,69 - 1,43 (m, 9H).

Ejemplo 23: Bromuro de (3R)-1-[2-(2-naftil)etil]-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano

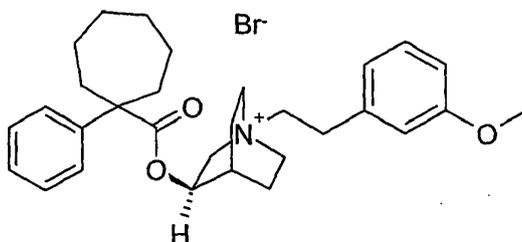
20

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3R)-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabicyclo[2,2,2]octano (Ejemplo 1) y 2-(2-bromoetil)naftaleno.

m/e 482 [M]⁺

^1H NMR (399,826 MHz, DMSO- D_6) δ 7,40 - 7,31 (m, 4H), 7,29 - 7,22 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,84 (dd, 1H), 5,12 - 5,06 (m, 1H), 3,97 - 3,87 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,60 - 3,36 (m, 6H), 3,26 (d, 1H), 3,14 - 3,02 (m, 1H), 3,02 - 2,85 (m, 2H), 2,44 - 2,27 (m, 2H), 2,23 - 2,11 (m, 2H), 2,03 - 1,83 (m, 3H), 1,78 - 1,65 (m, 1H), 1,66 - 1,43 (m, 8H).

5 **Ejemplo 24: Bromuro de (3R)-1-[2-(3-metoxifenilo)etil]-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano**

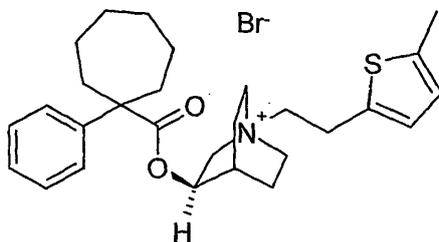


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3R)-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabicyclo[2,2,2]octano (Ejemplo 1) y 1-(2-bromoetil)-3-metoxibenceno.

m/e 462 $[\text{M}]^+$

10 ^1H NMR (399,826 MHz, DMSO- D_6) δ 7,40 - 7,31 (m, 4H), 7,29 - 7,22 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,84 (dd, 1H), 5,12 - 5,06 (m, 1H), 3,97 - 3,87 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,60 - 3,40 (m, 5H), 3,26 (d, 1H), 3,14 - 3,02 (m, 1H), 3,02 - 2,85 (m, 2H), 2,44 - 2,27 (m, 2H), 2,23 - 2,11 (m, 2H), 2,03 - 1,83 (m, 3H), 1,78 - 1,65 (m, 1H), 1,66 - 1,43 (m, 9H).

Ejemplo 25: Bromuro de (3R)-1-[2-(5-metil-2-tienilo)etil]-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano



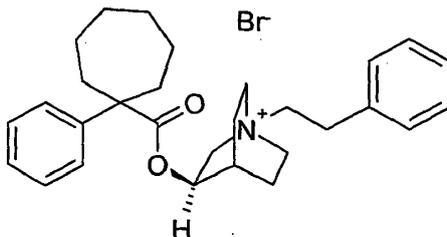
15

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3R)-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabicyclo[2,2,2]octano (Ejemplo 1) y 2-(2-bromoetil)-5-metil-tiofeno.

m/e 452 $[\text{M}]^+$

20 ^1H NMR (399,826 MHz, DMSO- D_6) δ 7,38 - 7,31 (m, 4H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,67 (dd, 1H), 5,10 - 5,02 (m, 1H), 3,91 - 3,82 (m, 1H), 3,52 - 3,34 (m, 5H), 3,23 (d, 1H), 3,19 - 2,98 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,38 - 2,27 (m, 2H), 2,22 - 2,13 (m, 2H), 2,03 - 1,82 (m, 3H), 1,74 - 1,41 (m, 10H).

Ejemplo 26: Bromuro de (3R)-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-(2-feniloetil)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano

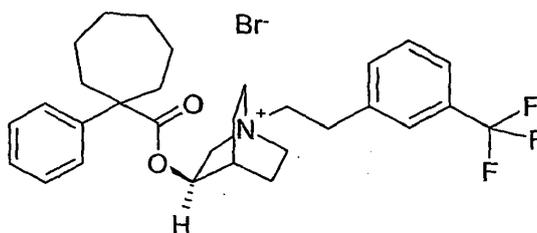


25 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3R)-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabicyclo[2,2,2]octano (Ejemplo 1) y (2-bromoetil)benceno.

m/e 432 [M]⁺

¹H NMR (399,826 MHz, DMSO-D₆) δ 7,39 - 7,22 (m, 10H), 5,12 - 5,06 (m, 1H), 3,94 - 3,86 (m, 1H), 3,55 - 3,46 (m, 1H), 3,42 (t, 4H), 3,24 (d, 1H), 3,11 - 3,01 (m, 1H), 3,01 - 2,88 (m, 2H), 2,43 - 2,27 (m, 2H), 2,23 - 2,13 (m, 2H), 2,05 - 1,82 (m, 3H), 1,77 - 1,65 (m, 1H), 1,65 - 1,42 (m, 9H).

5 **Ejemplo 27: Bromuro de (3R)-3-[[1-(fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-(2-[3-(trifluorometil)fenilo]etil)-1-azoniabicyclo [2,2,2]octano**

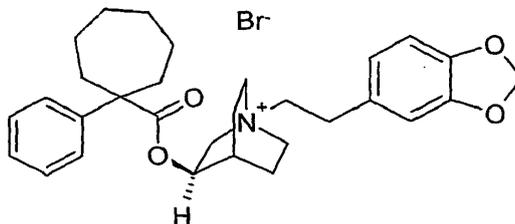


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3R)-3-[[1-(fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabicyclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) y 1-(2-bromoetil)-3-(trifluorometil)benceno.

10 m/e 500 [M]⁺

¹H NMR (399,826 MHz, DMSO-D₆) δ 7,75 (s, 1H), 7,68 - 7,57 (m, 3H), 7,40 - 7,31 (m, 4H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 5,13 - 5,08 (m, 1H), 3,95 - 3,86 (m, 1H), 3,56 - 3,39 (m, 5H), 3,26 (d, 1H), 3,18 - 3,00 (m, 3H), 2,44 - 2,28 (m, 2H), 2,22 - 2,13 (m, 2H), 2,05 - 1,82 (m, 3H), 1,79 - 1,67 (m, 1H), 1,66 - 1,43 (m, 9H).

15 **Ejemplo 28: Bromuro de (3R)-1-[2-(1,3-Benzodioxol-5-il)etil]-3-[[1-(fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo [2,2,2]octano**

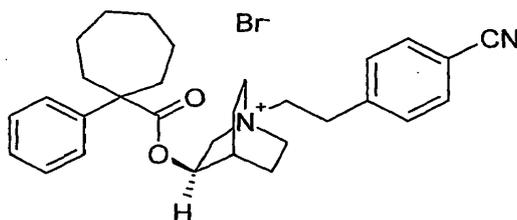


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3R)-3-[[1-(fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabicyclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) y 5-(2-bromoetil)-1,3-benzodioxol.

m/e 476 [M]⁺

20 ¹H NMR (399,826 MHz, DMSO-D₆) δ 7,39 - 7,31 (m, 4H), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 5,99 (s, 2H), 5,12 - 5,05 (m, 1H), 3,90 - 3,83 (m, 1H), 3,50 - 3,42 (m, 1H), 3,41 - 3,32 (m, 4H), 3,21 (d, 1H), 3,08 - 2,99 (m, 1H), 2,93 - 2,79 (m, 2H), 2,43 - 2,27 (m, 2H), 2,21 - 2,13 (m, 2H), 2,03 - 1,80 (m, 3H), 1,75 - 1,65 (m, 1H), 1,64 - 1,44 (m, 9H).

25 **Ejemplo 29: Bromuro de (3R)-1-[2-(4-cianofenilo)etil]-3-[[1-(fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo [2,2,2]octano**

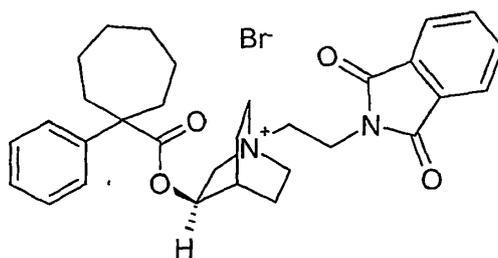


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3*R*)-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabicyclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) y 4-(2-bromoetil)benzonitrilo.

m/e 457 [M]⁺

5 ¹H NMR (399,826 MHz, DMSO-D₆) δ 7,85 (dd, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,39 - 7,31 (m, 4H), 7,25 (td, 1H), 5,12 - 5,07 (m, 1H), 3,92 - 3,85 (m, 1H), 3,52 - 3,37 (m, 5H), 3,23 (d, 1H), 3,14 - 3,00 (m, 3H), 2,42 - 2,27 (m, 2H), 2,21 - 2,13 (m, 2H), 2,03 - 1,85 (m, 3H), 1,76 - 1,65 (m, 1H), 1,65 - 1,46 (m, 9H).

Ejemplo 30: Bromuro de (3*R*)-1-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

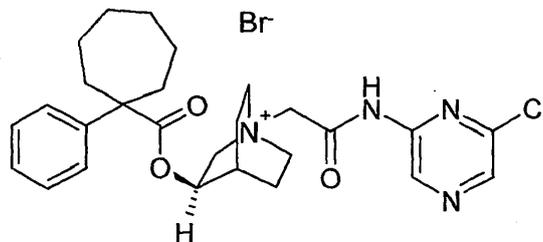


10 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3*R*)-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabicyclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) y 2-(2-bromoetil)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona.

m/e 501 [M]⁺

15 ¹H NMR (399,826 MHz, DMSO-D₆) δ 7,95 - 7,85 (m, 4H), 7,38 - 7,31 (m, 4H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 5,08 - 5,02 (m, 1H), 4,01 - 3,91 (m, 3H), 3,56 - 3,37 (m, 5H), 3,30 - 3,27 (m, 1H), 3,23 - 3,13 (m, 1H), 2,45 - 2,27 (m, 2H), 2,26 - 2,12 (m, 2H), 2,01 - 1,81 (m, 3H), 1,75 - 1,41 (m, 10H).

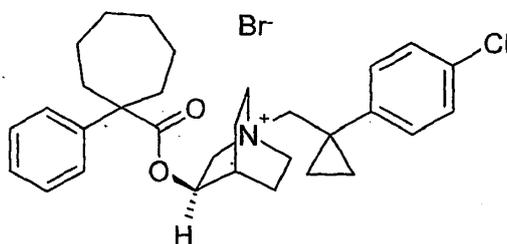
Ejemplo 31: Bromuro de (3*R*)-1-[2-[[6-cloropirazin-2-il)amino]-2-oxoetil]-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano



20 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3*R*)-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabicyclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) y 2-bromo-N-(6-cloropirazin-2-il)acetamida.

m/e 497 [M]⁺

¹N MR (399,826 MHz, DMSO-D₆) δ 11,69 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 4H), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 5,15 - 5,09 (m, 1H), 4,37 - 4,27 (m, 2H), 4,16 - 4,07 (m, 1H), 3,69 - 3,57 (m, 4H), 3,42 (dd, 1H), 2,43 - 2,27 (m, 2H), 2,24 - 2,10 (m, 2H), 2,04 - 1,85 (m, 3H), 1,84 - 1,71 (m, 1H), 1,69 - 1,46 (m, 9H).

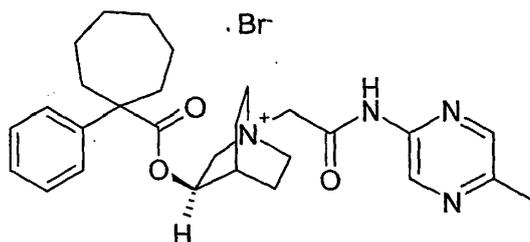
Ejemplo 32: Bromuro de (3R)-1-[[1-(4-Clorofenilo)ciclopropil]metil]-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3R)-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azobicyclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) y 1-[1-(bromoetil)ciclopropil]-4-clorobenceno.

m/e 492 [M]⁺

- 5 ¹H NMR (399,826 MHz, DMSO-D₆) δ 7,49 (dd, 2H), 7,42 (dd, 2H), 7,39 - 7,33 (m, 2H), 7,29 - 7,23 (m, 3H), 4,98 - 4,93 (m, 1H), 3,80 (d, 1H), 3,64 (ddd, 1H), 3,56 (d, 1H), 3,34 - 3,23 (m, 2H), 3,22 - 3,07 (m, 2H), 2,94 - 2,81 (m, 2H), 2,37 - 2,27 (m, 2H), 2,17 (s, 1H), 2,05 (s, 1H), 1,96 - 1,86 (m, 1H), 1,85 - 1,77 (m, 1H), 1,77 - 1,64 (m, 1H), 1,65 - 1,37 (m, 8H), 1,35 - 1,21 (m, 1H), 1,16 - 1,06 (m, 2H), 1,06 - 0,99 (m, 1H), 0,99 - 0,92 (m, 1H).

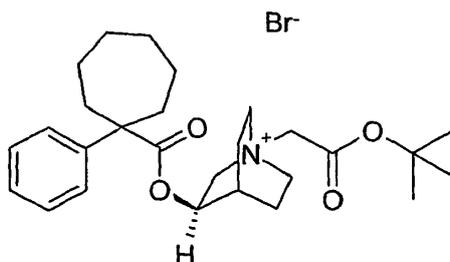
10 **Ejemplo 33: Bromuro de (3R)-1-{2-[[5-metilpirazin-2-il]amino]-2-oxoetil}-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano**



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3R)-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azobicyclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) y 2-bromo-N-(5-metilpirazin-2-il)acetamida.

m/e 477 [M]⁺

- 15 ¹H NMR (399,826 MHz, DMSO-D₆) δ 11,28 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 4H), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 5,16 - 5,08 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,16 - 4,08 (m, 1H), 3,69 - 3,55 (m, 4H), 3,46 - 3,27 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,42 - 2,29 (m, 2H), 2,23 - 2,11 (m, 2H), 2,03 - 1,87 (m, 3H), 1,83 - 1,72 (m, 1H), 1,70 - 1,45 (m, 8H).

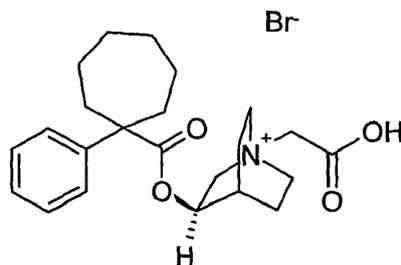
Ejemplo 34: Bromuro de (3R)-1-(Carboximetil)-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano**a) (3R)-1-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano**

- 20 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3R)-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azobicyclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) y bromoacetato de terc-butilo.

m/e 442 [M]⁺

¹H NMR (399,826 MHz, DMSO-D₆) δ 7,38 - 7,30 (m, 4H), 7,25 (tt, 1H), 5,14 - 5,09 (m, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,27 (d, 1H), 4,07 - 4,00 (m, 1H), 3,61 - 3,47 (m, 4H), 3,39 - 3,28 (m, 1H), 2,42 - 2,27 (m, 2H), 2,21 - 2,11 (m, 2H), 2,02 - 1,86 (m, 3H), 1,81 - 1,71 (m, 1H), 1,69 - 1,45 (m, 9H), 1,47 (s, 9H).

5 **b) Bromuro de (3R)-1-(carboximetil)-3-[[[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano**



10

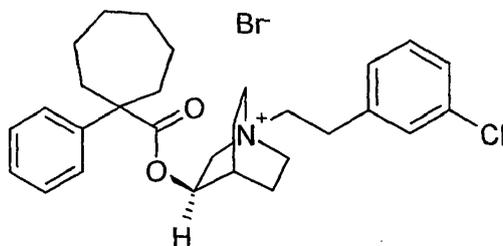
Se disolvió (3R)-1-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-3-[[[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano (0,950 g) en ácido trifluoroacético (2 mL) y se dejó que permaneciese durante 3,5 horas. La disolución se evaporó a sequedad y el aceite residual se disolvió en acetonitrilo (30 mL) y tolueno (30 mL). La disolución se evaporó a sequedad y se repitió el procedimiento. El aceite resultante se disolvió en acetonitrilo (30 mL) y se añadió éter dietílico (80 mL). Los cristales resultantes de (*R*)-1-(carboximetil)-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano (0,600 g) se recogieron por filtración, se lavaron con éter y se secaron.

m/e 342 [M+H-CO₂]⁺

15

¹H NMR (399,826 MHz, DMSO-D₆) δ 7,38 - 7,29 (m, 4H), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 5,13 - 5,07 (m, 1H), 4,26 - 4,16 (m, 2H), 4,07 - 3,99 (m, 1H), 3,61 - 3,46 (m, 4H), 3,44 - 3,34 (m, 1H), 2,41 - 2,26 (m, 2H), 2,21 - 2,10 (m, 2H), 2,02 - 1,83 (m, 3H), 1,81 - 1,69 (m, 1H), 1,68 - 1,44 (m, 9H).

Ejemplo 35: Bromuro de (3R)-1-[2-(3-clorofenil)etil]-3-[[[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano



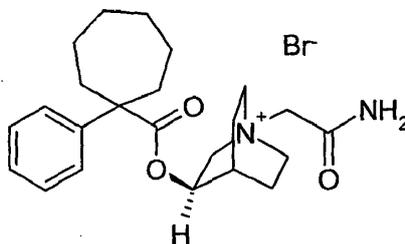
20

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3R)-3-[[[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano (Ejemplo 1) y 1-(2-bromoetil)-3-clorobenceno.

m/e 466 [M]⁺

25

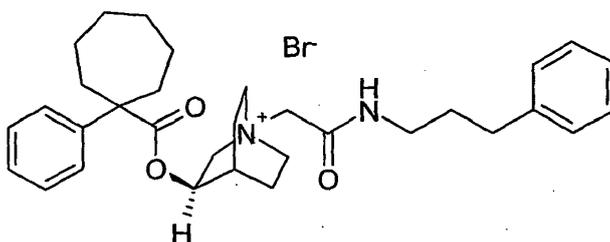
¹H NMR (399,826 MHz, DMSO-D₆) δ 7,47 - 7,43 (m, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 5H), 7,30 - 7,22 (m, 3H), 5,12 - 5,06 (m, 1H), 3,92 - 3,83 (m, 1H), 3,52 - 3,35 (m, 5H), 3,23 (d, 1H), 3,10 - 2,90 (m, 3H), 2,43 - 2,27 (m, 3H), 2,22 - 2,14 (m, 2H), 2,04 - 1,82 (m, 3H), 1,78 - 1,65 (m, 1H), 1,65 - 1,45 (m, 8H).

Ejemplo 36: Bromuro de (3R)-1-(2-Amino-2-oxoetil)-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano

5 A (3R)-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabicyclo[2,2,2]octano (Ejemplo 1) (0,05 g) en acetonitrilo (1 mL) se añadió 2-bromoacetamida (0,021 g). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días y se eliminó el acetonitrilo con una corriente de nitrógeno. El sólido se lavó con acetato de etilo y se colocó a vacío elevado, a continuación se agitó con amonio acuoso (33%, 1 mL) durante dos días. El amonio y el agua se eliminaron con una corriente de nitrógeno y se eliminaron las últimas trazas a vacío elevado, para proporcionar el producto del título (42 mg).

m/e 385 [M]⁺

10 ¹H NMR (399,826 MHz, DMSO-D₆) δ 7,93 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,39 - 7,29 (m, 4H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 5,12 - 5,05 (m, 1H), 4,11 - 3,94 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,64 (d, 1H), 3,61 - 3,47 (m, 2H), 3,46 - 3,29 (m, 1H), 2,42 - 2,27 (m, 2H), 2,21 - 2,10 (m, 2H), 2,00 - 1,83 (m, 3H), 1,80 - 1,42 (m, 11H).

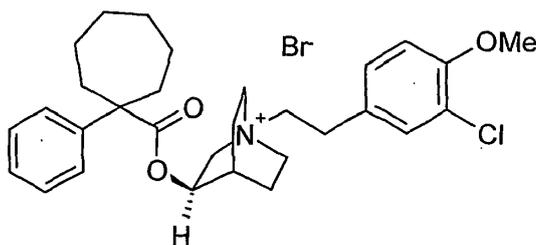
Ejemplo 37: Bromuro de (3R)-1-[2-Oxo-2-[(3-fenilpropil)amino]etil]-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano

15

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3R)-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabicyclo[2,2,2]octano (Ejemplo 1) y 2-bromo-N-(3-fenilpropil)acetamida.

m/e 503 [M]⁺

20 ¹H NMR (399,826 MHz, DMSO-D₆) δ 8,60 (t, 1H), 7,37 - 7,26 (m, 6H), 7,26 - 7,16 (m, 4H), 5,12 - 5,06 (m, 1H), 4,08 - 3,98 (m, 4H), 3,64 - 3,47 (m, 5H), 3,38 - 3,28 (m, 2H), 3,14 (d, 1H), 3,11 (d, 1H), 2,60 (t, 1H), 2,41 - 2,25 (m, 2H), 2,20 - 2,10 (m, 2H), 2,00 - 1,83 (m, 3H), 1,73 (quintet, 2H), 1,67 - 1,43 (m, 8H).

Ejemplo 38: Bromuro de (3R)-1-[2-(3-Cloro-4-metoxifenilo)etil]-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano

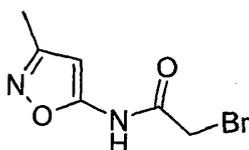
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando (3*R*)-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabicyclo[2.2.2]octano (Ejemplo 1) y 4-(2-bromoetil)-2-cloro-1-metoxibenceno.

m/e 496 [M]⁺

5 ¹H NMR (399,826 MHz, DMSO-D₆) δ 7,44 (d, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 4H), 7,28 - 7,23 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 5,13 - 5,05 (m, 1H), 3,94 - 3,81 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,55 - 3,45 (m, 1H), 3,45 - 3,29 (m, 4H), 3,24 (d, 1H), 3,10 - 3,00 (m, 1H), 2,99 - 2,83 (m, 2H), 2,44 - 2,28 (m, 2H), 2,23 - 2,13 (m, 2H), 2,04 - 1,81 (m, 3H), 1,77 - 1,66 (m, 1H), 1,66 - 1,40 (m, 9H).

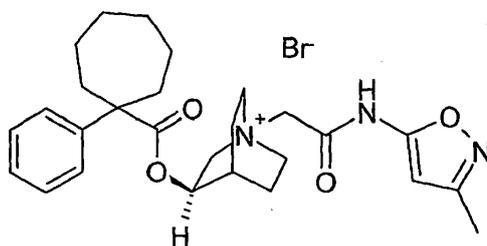
Ejemplo 39: Bromuro de (3*R*)-1-{2-[(3-metilisoxazol-5-il)amino]-2-oxoetil}-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano

a) 2-Bromo-*N*-(3-metilisoxazol-5-il)acetamida



10

Se suspendieron 3-metilisoxazol-5-amina (2,9 g) y carbonato de potasio (9,8 g) en diclorometano (100 mL) a temperatura ambiente y se añadió gota a gota bromuro de 2-bromoacetilo (6 g). La mezcla se dejó agitándose toda la noche. Se añadió agua (0,3 mL) junto con una cantidad adicional de carbonato de potasio (3 g) y la reacción se agitó durante otros 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL).
 15 Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y a continuación se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con acetato de etilo / isohexano (50:50) para proporcionar el compuesto del subtítulo (4,8 g). ¹H NMR (299,946 MHz, CDCl₃) δ 11,97 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,09 (s, 2H), 2,19 (s, 3H).



20

A (3*R*)-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azabicyclo[2,2,2]octano (Ejemplo 1) (0,1 g) en acetonitrilo (2 mL) se añadió 2-bromo-*N*-(3-metilisoxazol-5-il)acetamida (Ejemplo 39a) (74 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche y el acetonitrilo se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre sílice eluyendo con metanol/diclorometano (10:90) para proporcionar el compuesto del título (75 mg).

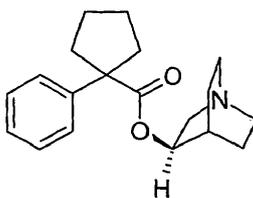
m/e 466 [M]⁺

25

¹H NMR (299,947 MHz, DMSO-D₆) δ 7,41 - 7,29 (m, 4H), 7,29 - 7,20 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,16 - 5,07 (m, 1H), 4,29 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 4,13 - 4,04 (m, 1H), 3,68 - 3,52 (m, 4H), 3,45 - 3,34 (m, 2H), 2,42 - 2,27 (m, 2H), 2,24 - 2,10 (m, 4H), 2,04 - 1,43 (m, 14H).

Preparación de los Ejemplos Comparativos 1 - 9 a los que se hace referencia en la Tabla 3

Ejemplo Comparativo 1: 1-fenilciclopentanocarboxilato de (3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo

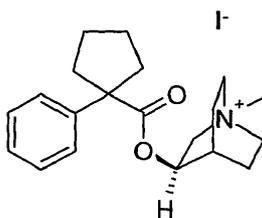


5 A 1-fenilciclopentanocarboxilato de metilo (1,8 g) y (*R*)-quinuclidin-3-ol (1,1 g) en tolueno (100 mL) se añadió hidruro de sodio (100 mg, 80% en aceite). La mezcla se calentó a reflujo en un aparato Dean y Stark durante 20 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió agua (125 ml). La capa orgánica resultante se separó, se secó (MgSO₄) y se evaporó a un aceite que se purificó sobre sílice eluyendo con acetato de etilo que contiene 2% de trietilamina, para proporcionar el compuesto del título como un sólido (1,2 g).

m/e 300 [M+H]⁺

¹H NMR (399,826 MHz, DMSO) δ 7,29 - 7,39 (m, 4H), 7,20 - 7,27 (m, 1H), 4,55 - 4,62 (m, 1H), 2,98 (ddd, 1H), 2,41 - 2,68 (m, 4H), 2,19 - 2,26 (m, 1H), 1,14 - 1,90 (m, 13H).

Ejemplo Comparativo 2: ioduro de (3*R*)-1-metil-3-[[[(1-fenilciclopentil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano



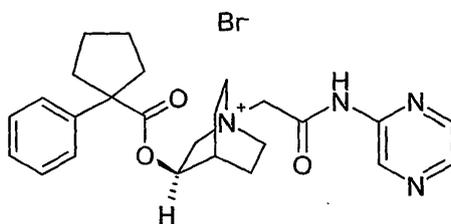
10

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 2, usando 1-fenilciclopentanocarboxilato de (3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo (Ejemplo Comparativo 1) y yodometano.

m/e 314 [M]⁺

15 ¹H NMR (399,826 MHz, DMSO) δ 7,31 - 7,42 (m, 4H), 7,23 - 7,30 (m, 1H), 4,95 - 5,01 (m, 1H), 3,80 (ddd, 1H), 3,14 - 3,43 (m, 5H), 2,94 (s, 3H), 2,56 - 2,64 (m, 2H), 2,09 - 2,15 (m, 1H), 1,78 - 2,02 (m, 4H), 1,63 - 1,75 (m, 5H), 1,49 - 1,59 (m, 1H).

Ejemplo Comparativo 3: Bromuro de (3*R*)-1-[2-Oxo-2-(pirazin-2-ilamino)etil]-3-[[[(1-fenilciclopentil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano



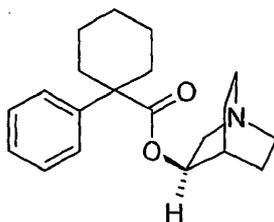
20

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando 1-fenilciclopentanocarboxilato de (3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo (Ejemplo Comparativo 1) y 2-bromo-*N*-pirazin-2-ilacetamida.

m/e 435 [M]⁺

25 ¹H NMR (399,826 MHz, DMSO) δ 11,36 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,45 - 8,50 (m, 2H), 7,22 - 7,43 (m, 5H), 5,03 - 5,10 (m, 1H), 4,29 - 4,36 (m, 2H), 4,04 - 4,14 (m, 1H), 3,56 - 3,72 (m, 4H), 3,42 - 3,54 (m, 1H), 2,56 - 2,70 (m, 2H), 2,16 - 2,25 (m, 1H), 1,57 - 2,03 (m, 10H).

Ejemplo Comparativo 4: 1-fenilciclohexanocarboxilato de (3*R*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo

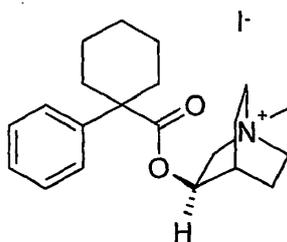


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo Comparativo 1, usando 1-fenilciclohexanocarboxilato de metilo y (R)-quinuclidin-3-ol.

m/e 314 [M+H]⁺

5 ¹H NMR (399,826 MHz, DMSO) δ 7,42 - 7,31 (m, 4H), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 4,68 - 4,62 (m, 1H), 3,01 (ddd, 1H), 2,65 - 2,35 (m, 6H), 1,82 - 1,16 (m, 14H).

Ejemplo Comparativo 5: ioduro (3R)-1-metil-3-[[[(1-fenilciclohexilo)carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2,2,2]octano

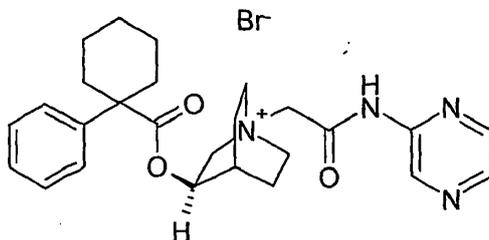


El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo Comparativo 2, usando 1-fenilciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicciclo[2,2,2]oct-3-ilo (Ejemplo Comparativo 4) y yodometano.

10 m/e 328 [M]⁺

¹H NMR (399,826 MHz, DMSO) δ 7,33 - 7,44 (m, 4H), 7,24 - 7,30 (m, 1H), 5,00 - 5,07 (m, 1H), 3,82 (ddd, 1H), 3,11 - 3,43 (m, 5H), 2,94 (s, 3H), 2,32 - 2,45 (m, 2H), 2,11 - 2,17 (m, 1H), 1,22 - 1,97 (m, 12H).

Ejemplo Comparativo 6: Bromuro de (3R)-1-[2-Oxo-2-(pirazin-2-ilamino)etil]-3-[[[(1-fenilciclohexilo)carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2,2,2]octano



15

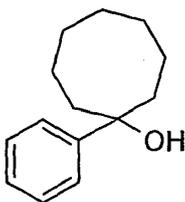
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando 1-fenilciclohexanocarboxilato de (3R)-1-azabicciclo[2,2,2]oct-3-ilo (Ejemplo Comparativo 4) y 2-bromo-N-pirazin-2-ilacetamida.

m/e 449 [M]⁺

20 ¹H NMR (399,826 MHz, DMSO) δ 11,37 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,44 - 8,51 (m, 2H), 7,33 - 7,46 (m, 4H), 7,22 - 7,30 (m, 1H), 5,07 - 5,17 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,08 - 4,17 (m, 1H), 3,56 - 3,72 (m, 4H), 3,44 - 3,56 (m, 1H), 2,34 - 2,45 (m, 2H), 2,22 (s, 1H), 1,21 - 2,02 (m, 12H).

Ejemplo Comparativo 7: 1-fenilciclooctanocarboxilato de (3R)-1-Azabicciclo[2,2,2]oct-3-ilo

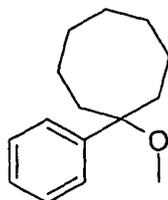
a) 1-fenilciclooctanol



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 1a) usando ciclooctanona (5,04 g) para proporcionar el compuesto requerido (8,5 g).

$^1\text{H NMR}$ (299,946 MHz, CDCl_3) δ 7,56 - 7,47 (m, 2H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 7,29 - 7,20 (m, 1H), 2,13 - 1,82 (m, 4H), 1,83 - 1,65 (m, 4H), 1,64 - 1,46 (m, 7H).

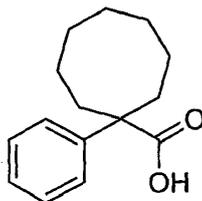
5 **b) 1-Metoxi-1-fenilciclooctano**



El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 1b) usando 1-fenilciclooctanol (Ejemplo Comparativo 7a) (8,5 g) para proporcionar el compuesto requerido (12 g de material bruto).

10 $^1\text{H NMR}$ (299,946 MHz, CDCl_3) δ 7,44 - 7,38 (m, 2H), 7,38 - 7,30 (m, 2H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,10 (dd, 2H), 1,96 (dd, 2H), 1,82 - 1,36 (m, 10H).

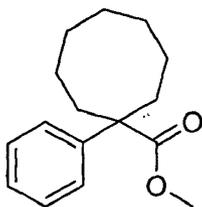
c) ácido 1-fenilciclooctanocarboxílico



El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 1c) usando 1-metoxi-1-fenilciclooctano (Ejemplo 2(b)) (8 g) para proporcionar el compuesto requerido (1,6 g).

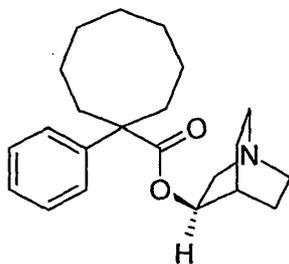
15 $^1\text{H NMR}$ (299,946 MHz, CDCl_3) δ 7,40 (d, 2H), 7,32 (t, 2H), 7,23 (t, 1H), 2,38 (dd, 2H), 2,18 (dd, 2H), 1,72 - 1,34 (m, 10H).

d) 1-fenilciclooctanocarboxilato de metilo



20 El ácido 1-fenilciclooctanocarboxílico (Ejemplo 2(c)) (1,6 g) se llevó a reflujo en metanol (150 mL) y ácido clorhídrico concentrado (10 mL) durante 48 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en éter (100 mL) que se lavó con agua (100 mL), bicarbonato de sodio saturado (50 mL) y agua (100 mL), se secó (MgSO_4) y se evaporó para proporcionar el compuesto del subtítulo (1,6 g) como un aceite.

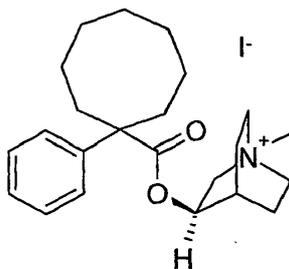
$^1\text{H NMR}$ (299,946 MHz, CDCl_3) δ 7,43 - 7,18 (m, 5H), 3,62 (s, 3H), 2,44 - 2,31 (m, 2H), 2,24 - 2,07 (m, 2H), 1,71 - 1,39 (m, 10H).

Ejemplo Comparativo 7: 1-fenilciclooctanocarboxilato de (3R)-1-Azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo Comparativo 1, usando 1-fenilciclooctilcarboxilato de metilo (Ejemplo Comparativo 7(d)) y (R)-quinuclidin-3-ol.

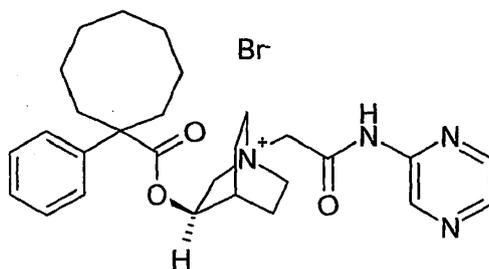
m/e 342 [M+H]⁺

- 5 ¹H NMR (399,826 MHz, DMSO) δ 7,17 - 7,39 (m, 5H), 4,71 - 4,77 (m, 1H), 3,12 (ddd, 1H), 2,14 - 2,86 (m, 10H), 1,06 - 1,93 (m, 14H).

Ejemplo Comparativo 8: ioduro de (3R)-1-metil-3-[[[(1-fenilciclooctilo)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano

- 10 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo Comparativo 2, usando 1-fenilciclooctilcarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo (Ejemplo Comparativo 7) y yodometano.

m/e 356 [M]⁺

Ejemplo Comparativo 9: Bromuro de (3R)-1-[2-Oxo-2-(pirazin-2-ilamino)etil]-3-[[[(1-fenilciclooctil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano

- 15 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al método del Ejemplo 3, usando 1-fenilciclooctilcarboxilato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo (Ejemplo Comparativo 7) y 2-bromo-N-pirazin-2-ilacetamida.
m/e 477 [M]⁺

Análisis farmacológico**Ensayo de Actividad del Receptor M3**

- 20 La afinidad (pIC₅₀) de los compuestos hacia el receptor M₃ se determinó mediante la unión competitiva de [³H]N-metil escopolamina (NMS) a la membrana celular CHO-K1 (Ovario de Hámster Chino) que expresan el receptor muscarínico M₃ humano de la acetilcolina (M₃-ACh) en un formato de ensayo de centelleo por proximidad (SPA).

5 Las perlas SPA se recubrieron previamente con membranas y a continuación se incubaron a 2mg de perlas por pocillo con diluciones en serie de los compuestos de la invención, [³H]NMS a 0,2nM, Kd mitad (constante de disociación determinada experimentalmente) y tampón de ensayo (HEPES 20 mM pH 7,4 que contiene MgCl₂ 5 mM). El ensayo se realizó en un volumen final de 200 µL, en presencia de sulfóxido de dimetilo (DMSO) al 1% (v/v). La unión total de [³H]NMS se determinó en ausencia de compuesto competidor y la unión no específica de [³H]NMS se determinó en presencia de atropina 1 µM. Las placas se incubaron durante 16 horas a temperatura ambiente y a continuación se leyeron en un aparato Wallac Microbeta™ usando un protocolo 3H normalizado. Se determinó el pIC₅₀, definido como el logaritmo negativo de la concentración de compuesto requerido para el 50% de reducción en la unión específica de [³H]-NMS. La tabla 1 muestra las figuras pIC₅₀ para algunos Ejemplos representativos.

10 Tabla 1

Compuesto del Ejemplo No.	pIC ₅₀
1	10,2
2	8,5
3	10,3
4	10,2
10	8,5
16	10.1

La tabla 2 proporciona las fortalezas IC₅₀ para los compuestos de los ejemplos. Tabla 2

Ejemplo nº	IC ₅₀ de unión a M3	Ejemplo nº	IC ₅₀ de unión a M3	Ejemplo nº	IC ₅₀ de unión a M3
1	+++	15	++	29	++
2	++	16	+++	30	+
3	+++	17	+++	31	+++
4	+++	18	+++	32	++
5	+	19	+++	33	+++
6	+	20	+++	34	+
7	+	21	+++	35	+++
8	+	22	+++	36	+++
9	+	23	+++	37	++
10	++	24	+++	38	+++
11	+++	25	+++	39	+++
12	+++	26	+++		
13	+++	27	+++		

Ejemplo nº	IC ₅₀ de unión a M3	Ejemplo nº	IC ₅₀ de unión a M3	Ejemplo nº	IC ₅₀ de unión a M3
14	++	28	+++		
IC ₅₀ de unión a M3 <2nM "+++"; IC ₅₀ 2-10nM "++"; IC ₅₀ > 10nM "+"; NT - No Ensayado.					

5

Una característica de los compuestos de la presente invención es que comprenden un anillo cicloheptil (anillo C7). Como se muestran en la tabla 3, la incorporación de un anillo cicloheptil en los compuestos de la presente invención proporciona a los compuestos actividades pIC₅₀ M₃ significativamente más elevadas que las de los compuestos idénticos que comprenden anillos ciclopentilo (C5), ciclohexilo (C6) o ciclooctilo (C8).

La tabla 3 - datos M3 pIC₅₀ para los ejemplos representativos según la invención (C7) y los ejemplos comparativos que contienen anillos ciclopentilo (C5), ciclohexilo (C6) y ciclooctilo (C8)

pIC ₅₀ del compuesto cicloheptil (C7)	pIC ₅₀ de los compuestos comparativos que contienen un anillo ciclopentilo (C5), ciclohexilo (C6) o ciclooctilo (C8) en lugar de cicloheptil (C7)		
C7	C5	C6	C8
10,2 (Ej. 1)	8,7 (Ej. Comp. 1)	8,9 (Ej. Comp. 4)	9,1 (Ej. Comp. 7)
8,5 (Ej. 2)	7,4 (Ej. Comp. 2)	7,3 (Ej. Comp. 5)	7,4 (Ej. Comp. 8)
10.1 (Ej. 16)	9,5 (Ej. Comp. 3)	9,7 (Ej. Comp. 6)	9,5 (Ej. Comp. 9)

10

Medida de la Unión de Proteínas del Plasma

La extensión de la unión de proteínas del plasma se determinó mediante diálisis de equilibrio de un compuesto entre plasma humano y un tampón acuoso a 37°C y la determinación de la concentración del compuesto en el plasma y tampón mediante HPLC-MS/MS.

Procedimiento

15

Las células de diálisis (peso molecular límite 5000) se prepararon mediante aclarado con agua seguido de empapado en el tampón de diálisis durante un mínimo de 1 hora. El tampón de diálisis era disolución salina isotónica tamponada de pH 7,4. Las disoluciones patrón de compuesto en sulfóxido de dimetilo se prepararon a una concentración de 0,5mM. El plasma humano agrupado congelado se obtuvo de voluntarios.

20

La disolución patrón de DMSO de un compuesto se añadió al plasma en una proporción de 10 µl de DMSO a cada ml de plasma. Esto proporcionó una disolución de 1% de DMSO en plasma con cada compuesto a una concentración de 5 µM.

25

Las células de diálisis se prepararon a continuación y una mitad de la célula se cargó con 750 µl de tampón de diálisis y la otra mitad de la célula con 750 µl de disolución de plasma de compuesto. Una vez preparadas las células se sellaron y se colocaron en una caja incubadora a 37°C. Estas células se hacen rotar a continuación durante un mínimo de 4 horas para el equilibrado.

30

Después del equilibrado se retiraron 500 µl de las muestras de tampón y se añadieron a los viales de HPLC junto con 100 µl de plasma (muestra en plasma diluido 6 veces), y se retiraron 100 µl de las muestras de plasma y se añadieron a los viales e HPLC junto con 500 µl de tampón de diálisis (muestra en plasma diluido 6 veces).

Las muestras se analizaron a continuación usando HPLC-MS/MS. Se obtuvo una curva de calibración de cuatro puntos mediante diluciones de las disoluciones patrón con plasma diluido 6 veces a concentraciones de 0,013 µM, 0,05 µM, 0,25 µM y 1,25 µM que se inyectaron en este orden seguido de la muestra de tampón y a continuación de la muestra de plasma.

Cálculos

35

La concentración de compuesto en las muestras se determinó usando el programa informático MassLynx versión 4,1 (producido por Waters/Micromass) que calcula automáticamente una curva de calibración y la concentración del compuesto en las células. La unión a las proteínas del plasma se determinó a partir de la curva de calibración como el porcentaje de compuesto unido en el plasma humano (% de unión) usando la ecuación siguiente;

$$\% \text{ unión} = 100 - 100 \left(\frac{\text{área pico tampón} / \text{volumen inyección tampón}}{5 \left(\text{área pico plasma} / \text{volumen inyección plasma} \right)} \right)$$

Para el Ejemplo 16 la figura medida de la unión a las proteínas del plasma humano usando el procedimiento descrito anteriormente era de 94 de unión.

Broncoconstricción Inducida por Metacolina in vivo

- 5 Se suministraron cerdos de Guinea Dunkin-Hartley (300 - 600g) de un establecimiento de cría designado. Los animales fueron dosificados con el compuesto o vehículo de ensayo bien por inhalación en cerdos de Guinea conscientes o mediante instilación intratraqueal (0,5ml/kg) bajo anestesia gaseosa recuperable (5% halotano). Se dejó que los animales se recuperasen de la anestesia antes de medir la broncoconstricción. Hasta 48 horas después de la dosificación los cerdos de Guinea se anestesiaron terminalmente con pentobarbital sódico (60 mg/kg), estando la tráquea canulada para la ventilación artificial y estando la vena yugular canulada para la administración intravenosa de metacolina. Los cerdos de Guinea se ventilaron usando una bomba respiratoria de volumen constante (Respirador Harvard Rodent modelo 683) a una velocidad de 60 respiraciones/min y un volumen tidal de 5 ml/kg durante la preparación quirúrgica. La función pulmonar (resistencia y distensibilidad pulmonar) se midió en los cerdos de Guinea anestesiados y ventilados usando un sistema de medida pulmonar Flexivent (SCIREQ, Montreal, Canadá) conectado a la cánula traqueal. Los animales se ventilaron (esquema de ventilación quasi-sinusoidal) a 60 respiraciones/min a un volumen tidal de 5 ml/kg. Se aplicó una presión positiva y expiratoria de 2-3 cmH₂O. La resistencia respiratoria se midió usando la instalación Flexivent "snapshot" (1 segundo de duración, frecuencia de 1Hz). La resistencia y distensibilidad pulmonar se midieron antes y después de la administración intravenosa de metacolina (3, 10 y 30 ug/kg). Se calculó el aumento del pico de resistencia después del desafío con metacolina y se calculó el efecto del compuesto de ensayo sobre los cambios de la función pulmonar inducidos por metacolina.

Se calculó el porcentaje de inhibición de broncoconstricción para cada dosis de metacolina, como se indica a continuación:

$$\frac{[\text{Cambio en la resistencia en grupo tratado con vehículo} - \text{Cambio en resistencia en grupo tratado con compuesto}]}{[\text{Cambio en resistencia en grupo tratado con vehículo}]} \times 100$$

$$[\text{Cambio en resistencia en grupo tratado con vehículo}]$$

Inhibición de la salivación inducida por pilocarpina mediante compuestos administrados i.n..

- 25 Los cerdos de Guinea (450-550g) suministrados por Harlan UK o David Hall, Staffs UK se aclimataron a las condiciones internas durante un mínimo de tres días antes de su uso. Los cerdos de Guinea fueron asignados aleatoriamente en grupos de tratamiento y se pesaron. Cada animal se anestesió ligeramente (4% Halotano) y se administró el compuesto o vehículo intranasalmente (0,5ml/kg) hasta 24 horas antes del desafío con pilocarpina. En el momento del ensayo, los cerdos de Guinea se anestesiaron terminalmente con uretano (disolución al 25% en H₂O, 1,5g/kg). Una vez que se desarrolló suficiente anestesia (ausencia de reflejo al pellizcar el dedo) cada animal tuvo una almohadilla absorbente colocada en la boca durante 5 minutos para secar la saliva residual, retirándose y remplazándose esta almohadilla con una nueva almohadilla pesada previamente durante 5 minutos para establecer una lectura de la línea de base de la producción de saliva. Al final de este periodo de 5 minutos la almohadilla se retiró y se separó. Se insertó en la boca una nueva almohadilla pesada previamente antes de que cada animal recibiera s.c. pilocarpina administrada debajo de la piel en la parte posterior del cuello (0,6mg/kg @ 2ml/kg). Se retiró la almohadilla, se pesó y se remplazó con una nueva almohadilla previamente pesada cada 5 minutos hasta 15 minutos.

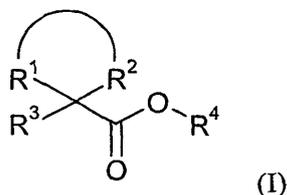
- Se calculó la producción de saliva sustrayendo el peso de la almohadilla previamente pesada del de la almohadilla posteriormente pesada cada periodo de 5 minutos y estos números se sumaron juntos para producir una acumulación de saliva durante 15 minutos. Cada periodo de 5 minutos podría analizarse además de el periodo de registro de 15 minutos totales. Se asumió que la línea de base de la producción de saliva era constante y se multiplicó por tres para producir una lectura para la línea de base de la producción de saliva durante 15 minutos.

La inhibición de saliva producida por el compuesto podría calcularse usando lo siguiente

$$\text{ecuación: } (1 - (\text{línea base-Ensayo}) / (\text{línea base-Veh})) * 100.$$

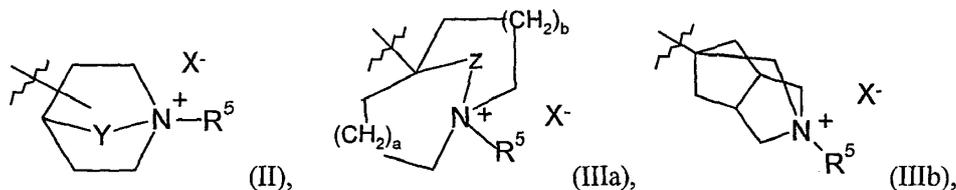
REIVINDICACIONES

1, Un compuesto de fórmula (I),



donde

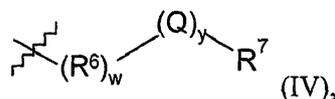
- 5 R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están ambos directamente unidos forman un anillo carbocíclico alifático de 7 miembros que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-6})$, $N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$ y alquilo C_{1-6} de los que alquilo C_{1-6} puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo;
- 10 R^3 representa fenilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, SH , $S(O)_{0-2}R^9$, $NR^{10}R^{11}$, $S(O)_2NR^{12}R^{13}$, $C(O)NR^{14}R^{15}$, $C(O)_2R^{16}$, $NR^{17}S(O)_2R^{18}$, $NR^{19}C(O)R^{20}$, $NR^{21}C(O)_2R^{22}$, $NR^{23}C(O)NR^{24}R^{25}$, OR^{26} y alquilo C_{1-6} de los que alquilo C_{1-6} puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-6})$ y $N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$;
- R^4 representa un grupo de fórmula (II) o (IIIa) o (IIIb);



15

donde

- Y es $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o $-CH_2CH_2CH_2-$ y la sustitución sobre el anillo en el grupo (II) puede estar en las posiciones 3 o 4;
- a es 1 ó 2;
- b es 1 ó 2;
- 20 Z es $-CH_2-$;
- R^5 representa un grupo de fórmula (IV)



donde

- w es 0 o 1;
- 25 R^6 representa alquileo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-6})$ y $N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$;
- cuando w es 0, y es 0; cuando w es 1, y es 0 o 1;
- Q representa O, $S(O)_{0-2}$, NR^8 , $-CONR^8-$, $-SO_2NR^8-$, $-NR^8CO-$, $-NR^8SO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-HC=CH-$ o etinileno;
- 30 R^7 representa un grupo cíclico Cyc^1 o un grupo alquilo C_{1-4} de los que el grupo alquilo C_{1-4} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , NH_2 ,

NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, un grupo cíclico Cyc² y - OCyc²; y R⁷ puede representar adicionalmente hidrógeno cuando Q representa O, NR⁸, -CONR⁸-, -SO₂NR⁸-, -C(O)O-, -HC=CH- o etinileno;

5 Cyc¹ y Cyc² cada uno independientemente representa anillo, heteroanillo, un anillo carbocíclico alifático de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, SH, S(O)₀₋₂R⁹, NR¹⁰R¹¹, S(O)₂NR¹²R¹³, C(O)NR¹⁴R¹⁵, C(O)₂R¹⁶,

NR¹⁷S(O)₂R¹⁸, NR¹⁹C(O)R²⁰, NR²¹C(O)₂R²², NR²³C(O)NR²⁴R²⁵, OR²⁶, fenilo y alquilo C₁₋₆ en el que el fenilo o alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆) y N(alquilo C₁₋₆)₂;

10 R⁸ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁹ y R¹⁸ cada uno independientemente representa alquilo C₁₋₆, en el que alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆) y N(alquilo C₁₋₆)₂; y

15 R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵ y R²⁶ cada uno representa independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆, en el que alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆) y N(alquilo C₁₋₆)₂; o cualquiera de R¹⁰ y R¹¹, R¹² y R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ o R²⁴ y R²⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos pueden formar un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros, pudiendo dicho anillo estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo y alquilo C₁₋₆, en el que alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo;

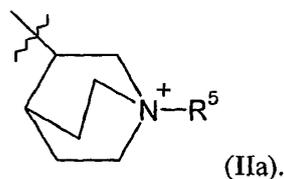
y X representa un anión de un ácido mono o polivalente farmacéuticamente aceptable.

25 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde R³ representa fenilo, en el que fenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, OCF₃ y alquilo C₁₋₄, en el que alquilo C₁₋₄ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo.

30 3. Un compuesto según reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos directamente forman un anillo cicloalquilo de 7 miembros, en el que el anillo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo y alquilo C₁₋₄.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a la reivindicación 3, en donde R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos directamente forman un anillo cicloalquilo de 7 miembros y R³ representa fenilo.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R⁴ representa un grupo de fórmula (IIa)



35 6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R⁵ representa alquilo C₁₋₄, en el que alquilo C₁₋₄ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, fenilo, naftilo, furanilo, tienilo y fenoxi, en el que el grupo alcoxi C₁₋₄, fenilo, naftilo, furanilo, tienilo o fenoxi puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxi C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, OCF₃ y alquilo C₁₋₄, en el que alquilo C₁₋₄ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R⁵ representa

-alquilenilo C₁₋₄-Q-R⁷;

en donde Q, es O, -CONH- o -C(O)O-;

R⁷ representa hidrógeno, Cyc¹ o un grupo alquilo C₁₋₄, en el que el grupo alquilo C₁₋₄ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, fenilo y fenoxi, en el que fenilo y fenoxi puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxi C₁₋₄ y OCF₃; y

5 Cyc¹ representa fenilo, un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros o un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, fenilo y alquilo C₁₋₄, en el que fenilo y alquilo C₁₋₄ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo.

10 8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R⁵ representa

-alquileo C₁₋₄-Q-Cyc¹;

en donde Q es -CONH-; y Cyc¹ es un heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, fenilo y alquilo C₁₋₄, en el que el fenilo y alquilo C₁₋₄ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo.

15

9, Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de

(3R)-1-metil-3-[[1-fenilcicloheptil]carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,

(3R)-1-(3-fenoxipropil)-3-[[1-fenilcicloheptil]carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,

(3R)-1-[2-(Isoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-3-[[1-fenilcicloheptil]carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,

20 (3R)-1-(4-Fluorobencil)-3-[[1-fenilcicloheptil]carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,

(3R)-1-Bencil-3-[[1-fenilcicloheptil]carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,

(3R)-3-[[1-fenilcicloheptil]carbonil]oxi]-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,

(3R)-1-(3,4-Difluorobencil)-3-[[1-fenilcicloheptil]carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,

(3R)-3-[[1-fenilcicloheptil]carbonil]oxi]-1-[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,

25 (3R)-1-(3-Metoxibencil)-3-[[1-fenilcicloheptil]carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,

(3R)-1-(2-fenoxietil)-3-[[1-fenilcicloheptil]carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,

(3R)-1-[2-(Benciloxi)etil]-3-[[1-fenilcicloheptil]carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,

(3R)-1-[2-(Isoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-3-[[1-(2-tienilo)cicloheptil]carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,

(3R)-1-[2-Oxo-2-(pirazin-2-ilamino)etil]-3-[[1-fenilcicloheptil]carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,

30 (3R)-1-[2-Oxo-2-(piridazin-3-ilamino)etil]-3-[[1-fenilcicloheptil]carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,

(3R)-1-[2-Oxo-2-[(2-fenoxietil)amino]etil]-3-[[1-fenilcicloheptil]carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,

(3R)-1-[2-[(5-metilisoxazol-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-[[1-fenilcicloheptil]carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,

(3R)-1-[2-[(6-Chloropiridazin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-[[1-fenilcicloheptil]carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,

(3R)-1-[2-[(3-Fluorofenilo)amino]-2-oxoetil]-3-[[1-fenilcicloheptil]carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,

35 (3R)-1-[2-(2-naftilo)etil]-3-[[1-fenilcicloheptil]carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,

(3R)-1-[2-(3-Metoxifenilo)etil]-3-[[1-fenilcicloheptil]carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,

(3R)-1-[2-(5-metil-2-tienilo)etil]-3-[[1-fenilcicloheptil]carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,

(3R)-3-[[1-fenilcicloheptil]carbonil]oxi]-1-(2-feniloetil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,

(3R)-3-[[1-fenilcicloheptil]carbonil]oxi]-1-[2-[3-(trifluorometil)fenilo]etil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,

40 (3R)-1-[2-(1,3-Benzodioxol-5-il)etil]-3-[[1-fenilcicloheptil]carbonil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,

(3*R*)-1-[2-(4-cianofenilo)etil]-3-[[1-(fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano X, (3*R*)-1-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]-3-[[1-(fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano X,

(3*R*)-1-[2-[(6-Cloropirazin-2-il)amino]-2-oxoetil]-3-[[1-(fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano X,

(3*R*)-1-[[1-(4-Clorofenilo)ciclopropil]metil]-3-[[1-(fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano X,

5 (3*R*)-1-[2-[(5-metilpirazin-2-il)amino]-2-oxoetil]-3-[[1-(fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano X, (3*R*)-1-(Carboximetil)-3-[[1-(fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano X,

(3*R*)-1-[2-(3-Clorofenilo)etil]-3-[[1-(fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano X,

(3*R*)-1-(2-Amino-2-oxoetil)-3-[[1-(fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano X,

(3*R*)-1-[2-Oxo-2-[(3-fenilpropil)amino]etil]-3-[[1-(fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano X,

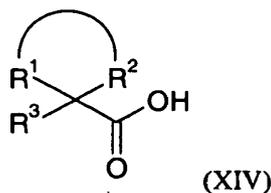
10 (3*R*)-1-[2-(3-Cloro-4-metoxifenilo)etil]-3-[[1-(fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano X, y

(3*R*)-1-[2-[(3-metilisoxazol-5-il)amino]-2-oxoetil]-3-[[1-(fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano X;

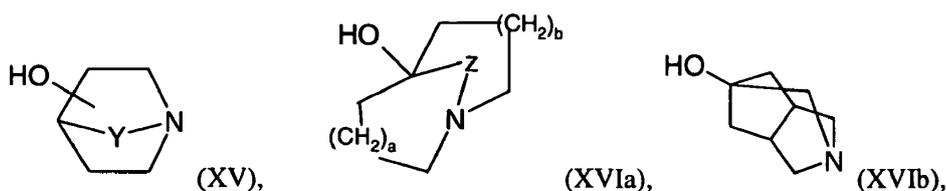
en donde X representa un anión de un ácido mono o polivalente farmacéuticamente aceptable.

15 **10.** Un compuesto según la reivindicación 1, que es (3*R*)-1-[2-oxo-2-(pirazin-2-ilamino)etil]-3-[[1-(fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano X; en donde X representa un anión de un ácido mono o polivalente farmacéuticamente aceptable.

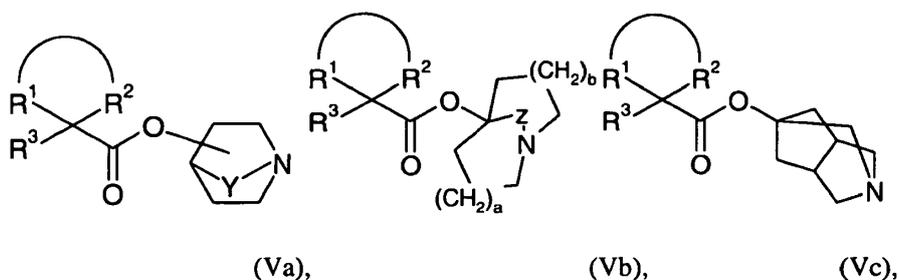
11. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIV) en donde R¹, R² y R³ son como se definen en fórmula (I), o un éster de alquilo C₁₋₆, anhídrido ácido o haluro ácido del mismo,



20 con un compuesto de fórmula (XV) o fórmula (XVIa) o fórmula (XVIb), en donde Y, Z, a y b son como se definen en la fórmula (I) y el grupo hidroxilo en (XV) está en la posición 3 o 4



para proporcionar un compuesto de fórmula (Va) o (Vb) o (Vc)



25 en donde R¹, R² y R³ son como se definen en la reivindicación 1 y subsecuentemente hacer reaccionar (Va) o (Vb) o (Vc) con un compuesto R⁵-LG, en donde LG es un grupo saliente y R⁵ es como se define en la fórmula (I); y opcionalmente

- convertir el compuesto en un compuesto adicional de fórmula (I),
- formar una sal farmacéuticamente aceptable con un anión de un ácido mono o polivalente.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 13. Un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 12, que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I), como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables.

14. Un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso en terapia.

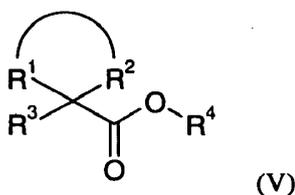
10 15. Uso del compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

16. Un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

15 17. Un producto farmacéutico que comprende, en combinación, un primer ingrediente activo que es compuesto de fórmula (I) como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, y al menos otro ingrediente activo seleccionado de :-

- un inhibidor de la fosfodiesterasa,
- un agonista de adrenoceptores β_2 .
- un modulador de la función del receptor de quimioquina,
- un inhibidor de la función de quinasa,
- un inhibidor de proteasa,
- un agonista del receptor del glucocorticoide esteroideo, y un
- un agonista del receptor del glucocorticoide no esteroideo.

18. Un compuesto de fórmula (V), o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable,

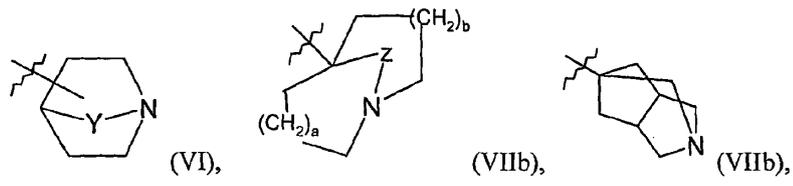


25 donde

R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están ambos directamente unidos forman un anillo carbocíclico alifático de 7 miembros que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , NH_2 , NH (alquilo C_{1-6}), N (alquilo C_{1-6})₂ y alquilo C_{1-6} de los que alquilo C_{1-6} puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo;

30 R^3 representa fenilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, SH , $S(O)_0-2R^9$, $NR^{10}R^{11}$, $S(O)_2NR^{12}R^{13}$, $C(O)NR^{14}R^{15}$, $C(O)_2R^{16}$, $NR^{17}S(O)_2R^{18}$, $NR^{19}C(O)R^{20}$, $NR^{21}C(O)_2R^{22}$, $NR^{23}C(O)NR^{24}R^{25}$, OR^{26} y alquilo C_{1-6} de los que alquilo C_{1-6} puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , NH_2 , NH (alquilo C_{1-6}) y N (alquilo C_{1-6})₂;

35 R^4 representa un grupo de fórmula (VI) o (VIIa) o (VIIb);



donde

Y es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y la sustitución sobre el anillo en el grupo (VI) puede estar en las posiciones 3 o 4;

5 a es 1 ó 2;

b es 1 ó 2; y

Z es $-\text{CH}_2-$.