



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 673**

51 Int. Cl.:
C07D 451/02 (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04794886 .4**
96 Fecha de presentación : **12.10.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1677795**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.07.2006**

54 Título: **Antagonistas de receptores de acetilcolina muscarínicos.**

30 Prioridad: **14.10.2003 US 511009 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.05.2011

73 Titular/es: **GLAXO GROUP LIMITED**
Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue
Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB

72 Inventor/es: **Busch-Petersen, Jakob;**
Palovich, Michael, R.;
Wan, Zehong;
Yan, Hongxing y
Zhu, Chongjie

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 358 673 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

Antagonistas de receptores de acetilcolina muscarínicos

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a nuevos derivados de 8-azoniabicyclo[3.2.1]octanos de acuerdo con la reivindicación 1, composiciones farmacéuticas, procedimientos para su preparación y su uso para tratar enfermedades mediadas por receptores de acetilcolina muscarínicos M₃.

Antecedentes de la invención

10 La acetilcolina liberada de neuronas colinérgicas en los sistemas nerviosos periférico y central afecta a muchos procedimientos biológicos diferentes a través de la interacción con dos clases principales de receptores de acetilcolina: los receptores de acetilcolina nicotínicos y los muscarínicos. Los receptores de acetilcolina muscarínicos (mAChRs) pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteína G que tienen siete dominios transmembrana. Hay cinco subtipos de mAChRs, denominados M₁-M₅, y cada uno de ellos es el producto de un gen distinto. Cada uno de los cinco subtipos exhibe propiedades farmacológicas únicas. Los receptores de acetilcolina muscarínicos están ampliamente distribuidos en los órganos de los vertebrados, y estos receptores pueden mediar en acciones tanto inhibitoras como excitadoras. Por ejemplo, en los músculos lisos que se encuentran en las vías respiratorias, la vejiga y el tracto gastrointestinal, los M₃ mAChRs median las respuestas contráctiles. Para una exposición de esto, véase {Brown 1989 247 /id}.

20 La disfunción de receptores de acetilcolina muscarínicos ha sido apreciada en una diversidad de diferentes estados patofisiológicos. Por ejemplo, en el asma y enfermedad de obstrucción pulmonar crónica (COPD), estados inflamatorios que conducen a pérdida de función inhibitora de auto-receptores de acetilcolina muscarínicos M₂ sobre los nervios parasimpáticos que suministra el músculo liso pulmonar, provocando una liberación aumentada de acetilcolina a continuación de una estimulación nerviosa vagal. Esta disfunción de mAChR da lugar a una hiper-reactividad de las vías respiratorias mediada por una estimulación aumentada de M₃ mAChRs {Costello, Evans, et al. 1999 72 /id}{Minette, Lammers, et al. 1989 248 /id}. Análogamente, la inflamación del tracto gastrointestinal en la enfermedad de inflamación intestinal (IBD) da lugar a la hipermovilidad mediada por M₃ mAChRs {Oprins, Meijer, et al. 2000 245 /id}. La incontinencia debida a la hipercontractilidad de la vejiga ha sido demostrada también que está mediada a través de la estimulación aumentada de M₃ mAChR {Hegde & Eglen 1999 251 /id}. Por tanto, la identificación de antagonistas de mAChRs selectivos para subtipos puede ser útil como agentes terapéuticos en estas enfermedades mediadas por mAChR.

30 El documento US2800481 describe derivados de alcohol terciario de 8-alkil-nortropanos y sus sales de amonio cuaternario como agentes anti-colinérgicos.

A pesar del amplio conjunto de evidencias que apoyan el uso de una terapia de receptores anti-muscarínicos para el tratamiento de una diversidad de estados de enfermedad, se usan relativamente pocos compuestos anti-muscarínicos en el campo clínico. Por tanto, continúa habiendo una necesidad de nuevos compuestos que sean capaces de provocar el bloqueo de M₃ mAChRs. Los estados asociados con un aumento de la estimulación de M₃ mAChRs, como el asma, COPD, IBD e incontinencia urinaria podrían aprovecharse de los compuestos que son inhibidores de la unión de mAChR.

Sumario de la invención

40 Esta invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o de Fórmula (II) para uso en un método para tratar una enfermedad mediada por receptores de acetilcolina muscarínicos (mAChR), en la que la acetilcolina se une a un M₃ mAChR, método que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 Esta invención se refiere también a un compuesto de Fórmula (I) o de Fórmula (II) para uso en un método para inhibir la unión de acetilcolina a sus receptores en un mamífero que lo necesita, que comprende administrar al mamífero anteriormente mencionado una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II).

La presente invención proporciona también nuevos compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II), y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), y un vehículo o diluyente farmacéutico.

Los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) útiles en la presente invención están representados por las estructuras:



en las cuales:

el átomo de H indicado está en la posición exo;

5 R1⁻ representa un anión asociado con la carga positiva del átomo de N. R1⁻ puede ser, pero sin estar limitado a ello, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, benceno-sulfonato y tolueno-sulfonato;

R2 y R3 son fenilo;

R4 es -CN.

10 Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas son bien conocidas por los expertos en la técnica e incluyen sales básicas de ácidos inorgánicos y orgánicos, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metano-sulfónico, ácido etano-sulfónico, ácido acético, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilacético y ácido mandélico. Además, se pueden formar también sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) con un catión farmacéuticamente aceptable. Los cationes farmacéuticamente aceptables adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen cationes alcalinos, alcalino-térreos, de amonio y de amonio cuaternario.

Un compuesto preferido útil en la presente invención incluye:

3-((Endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionitrilo.

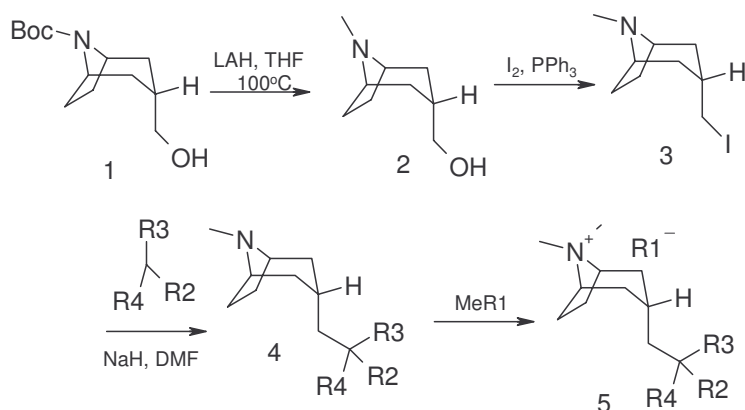
Métodos de preparación

Preparación

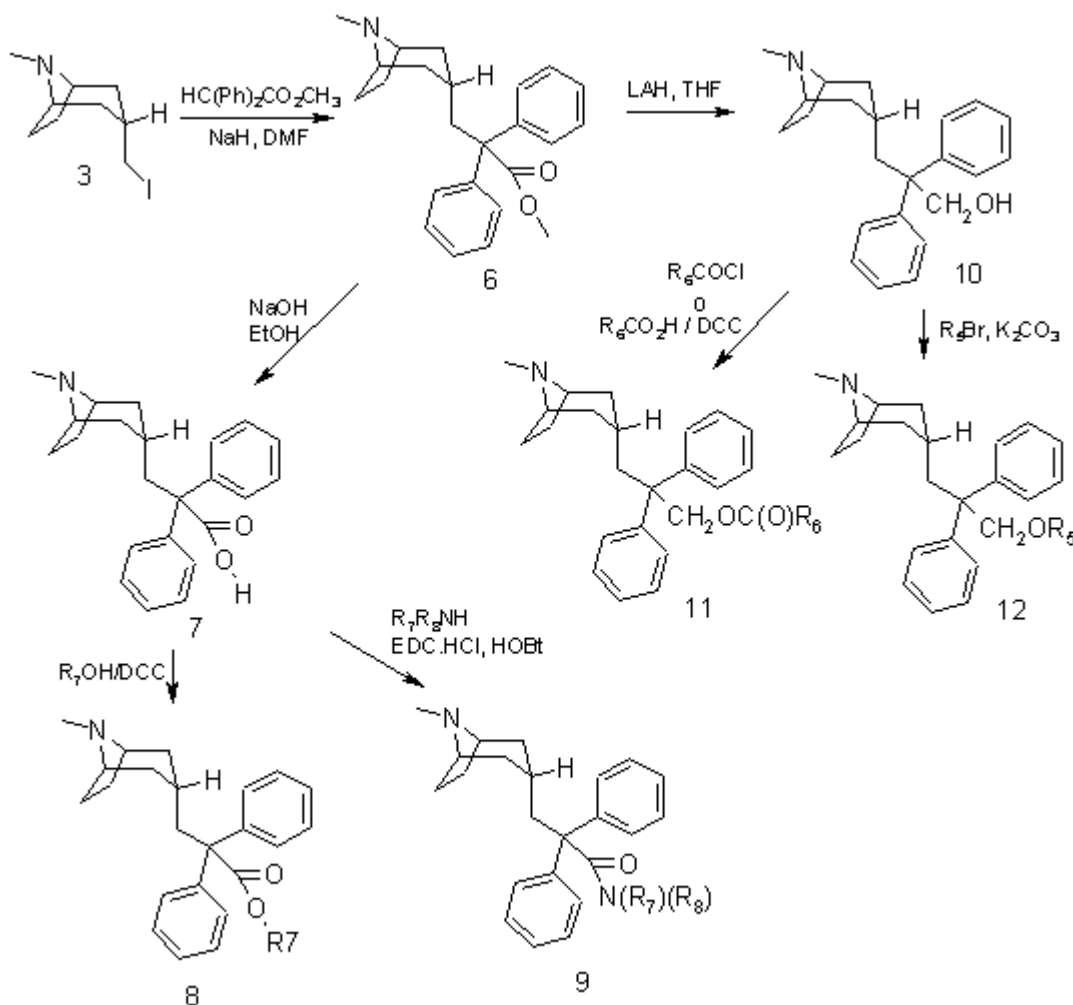
20 Los compuestos de Fórmula (I) y Fórmula (II) pueden ser obtenidos aplicando procedimientos sintéticos, algunos de los cuales están ilustrados en los Esquemas siguientes. La síntesis proporcionada para estos Esquemas es aplicable para producir compuestos de Fórmula (I) y Fórmula (II) que tienen R1, R2, R3 y R4 que se hacen reaccionar, empleando sustituyentes que estén adecuadamente protegidos, para conseguir una compatibilidad con las reacciones indicadas en la presente memoria descriptiva. La posterior desprotección, en esos casos, suministra seguidamente los compuestos de la naturaleza generalmente descritos. Aunque se muestran algunos esquemas con compuestos solamente de Fórmula (II), esto es meramente para fines de ilustración tan solo.

30 El método general de preparación es mostrado en el **Esquema I**. La síntesis partió del compuesto **1**. La reducción con hidruro de litio-aluminio (LAH) suministró el alcohol **2**. El desplazamiento con yodo proporcionó **3**. Una reacción de acoplamiento con el anión derivado de HCR₂(R₃)(R₄) suministró seguidamente el compuesto **4**, que fue fácilmente convertido en la sal de amonio **5**.

Esquema I



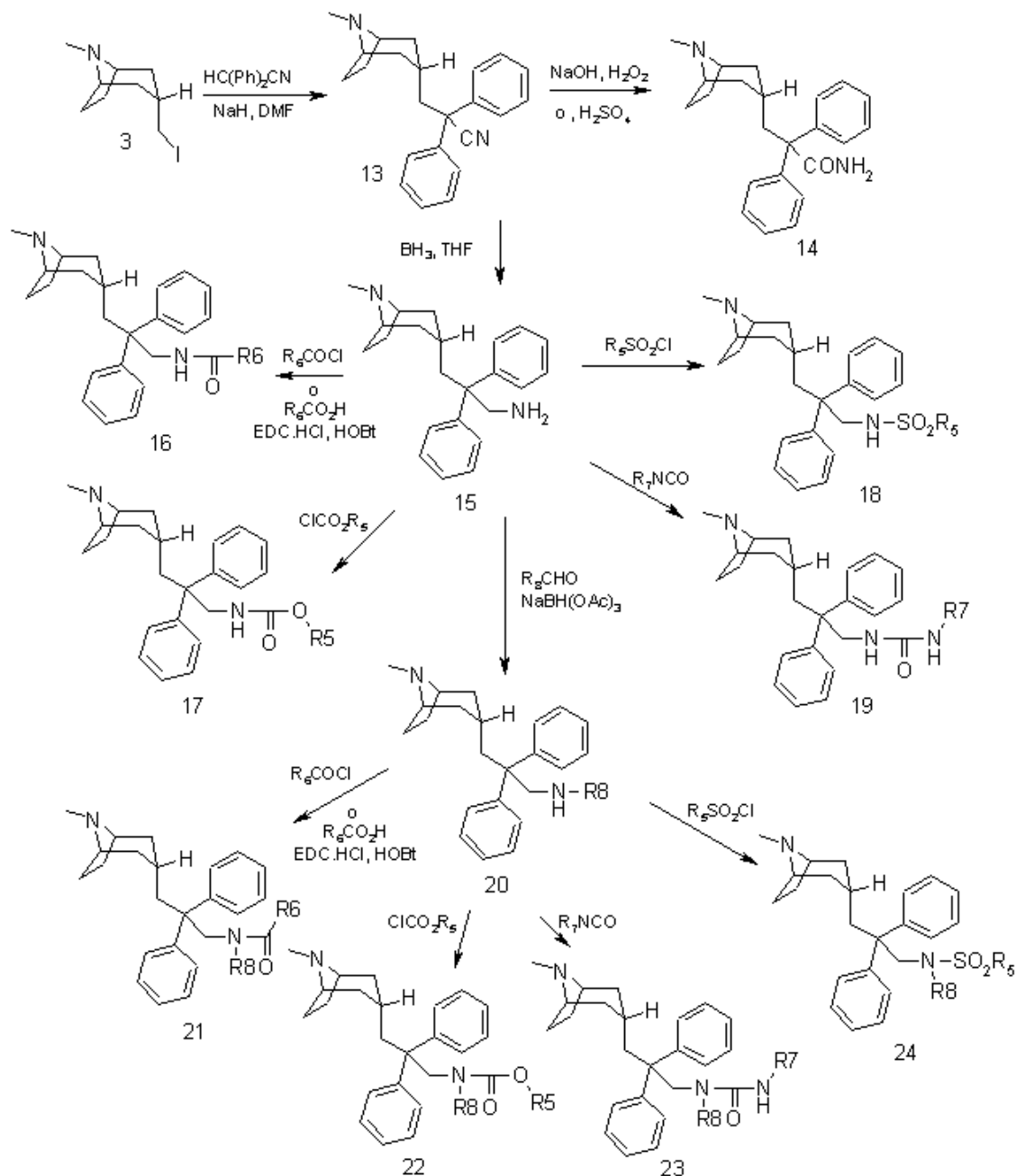
- También se describe un método de preparación más específico que conduce a otros 8-azoniabiclo[3.2.1]octanos, que está indicado en el **Esquema II**. La alquilación del éster $\text{HC(Ph)}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ con **3** proporcionó el compuesto **6**. La hidrólisis de **6** generó el ácido **7**. La condensación mediada por 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) del ácido con el alcohol (R7)OH suministró seguidamente el éster **8**. La condensación del ácido **7** con la amina (R7)(R8)NH bajo condiciones adecuadas de acoplamiento de amidas bien conocidas por los expertos en la técnica, como el hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC.HCl) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) proporcionó la amida **9**. La reducción de **6** generó el alcohol **10**. La reacción de **10** con un cloruro de ácido (R6)COCl o un ácido (R6)CO₂H proporcionó el éster **11**. La alquilación de **10** con reactivos apropiados como (R5)Br suministró seguidamente **12**.
- 5
- 10

Esquema II

- También se describe un método de preparación más específico que conduce al compuesto de Fórmula (II) y a otros 8-azoniabiclo[3.2.1]octanos, que está indicado en el **Esquema III**. La alquilación de $\text{HC(Ph)}_2\text{CN}$ con **3** proporcionó el nitrilo **13**. La hidrólisis de **13** bajo condiciones básicas (por ej., NaOH y H_2O_2) o bien condiciones ácidas (por ej., H_2SO_4) suministró la amina **14**. La reducción de **13** condujo a la amina **15** que fue convenientemente transformada en la amida **16**, carbamida **17**, sulfonamida **18** y la urea **19**. La condensación de **15** con el aldehído (R8)CH(O) seguida de reducción con NaBH(OAc)_3 suministró la amina **20** que fue fácilmente convertida en la amida **21**, carbamida **22**, urea **23** y sulfonamida **24**.
- 15
- 20

- Los compuestos con estructuras análogas a **13**, **14**, **15**, **16**, **17**, **18**, **19**, **20**, **21**, **22**, **23** y **24** fueron convertidos en las correspondientes sales de amonio haciéndolos reaccionar con reactivos apropiados para la reacción como MeBr o MeI (no mostrados en el esquema). En algunos procedimientos de preparación fueron utilizados métodos apropiados de protección y desprotección.
- 25

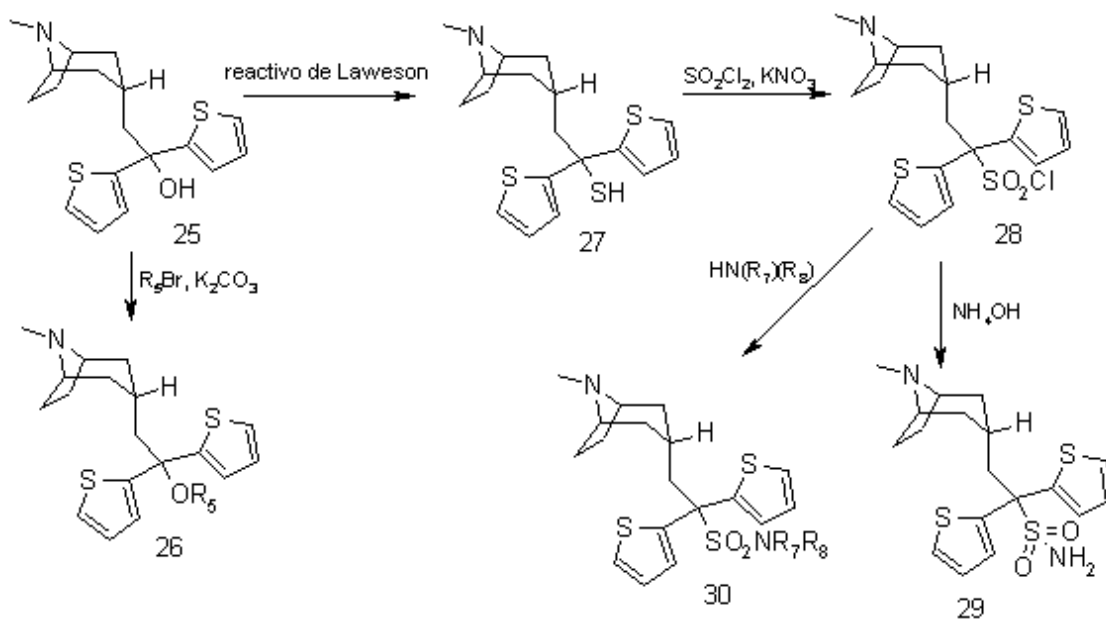
Esquema III



Un método más específico de preparación que conduce a al compuesto de Fórmula (II) y a otros 8-azoniabicyclo[3.2.1]octanos está indicado en el **Esquema IV**. La alquilación de **25** con $(\text{R}_5)\text{Br}$ proporcionó **26**. La reacción de **25** con el reactivo de Lawesson suministró **27**. La oxidación de **27** con SO_2Cl_2 y KNO_3 suministró **28** que fue convertido en **29** o bien en la sulfonamida **30**.

Los compuestos con estructuras análogas a **26**, **27**, **29** y **30** fueron fácilmente convertidos en las correspondientes sales de amonio haciéndolos reaccionar con reactivos apropiados para la reacción como MeBr y MeI (no mostrados en el esquema). Se utilizaron métodos apropiados de protección y desprotección en algunos procedimientos de preparación.

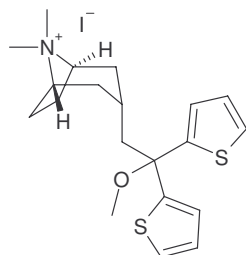
Esquema IV



Ejemplos sintéticos

Los siguientes ejemplos se proporcionan como ilustración de la presente invención:

Ejemplo 1 de referencia



5

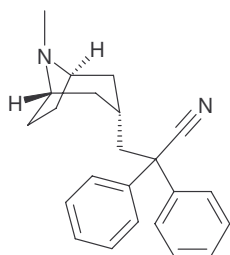
Yoduro de (Endo)-3-(2-metoxi-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano

A una solución de 2-(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1,1-ditiofen-2-il-etanol (preparada según el documento US 2800482) (212 mg, 0,64 mmol) en 5 ml de cloruro de metileno y yodometano (0,40 ml, 6,4 mmol), se añadieron hidróxido de potasio acuoso al 50% (0,25 ml, 3,2 mmol) y cloruro de tetrabutilamonio (5 mg, 3% en moles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 días. Cada día, se añadieron 0,2 ml adicionales de yodometano y 0,1 ml de hidróxido de potasio. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a vacío. El producto en bruto se recrystalizó en cloruro de metileno/acetato de etilo para proporcionar 109 mg del compuesto del título. LCMS (ES) m/z 362 (M)⁺.

10

15

Ejemplo 2



3-((Endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionitrilo

2a) Preparación de ((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-metanol

Una mezcla de (endo)-3-(hidroximetil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,50 g, 2,05 mmol) y LiAlH₄ (6,16 ml, 1,0 M en THF, 6,16 mmol) se calentó a 80°C con un reactor microondas durante 60 minutos. La solución se mezcló seguidamente con solución saturada de Na₂SO₄, se filtró a través de celite y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,31 g, 97%): LCMS (ES) *m/z* 156 (M+H)⁺; ¹H-RMN(CDCl₃) δ 1,28 (s, 1H), 1,59 (m, 4H), 1,90 (m, 1H), 2,13 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 3,17 (s, 2H), 3,59 (d, 2H).

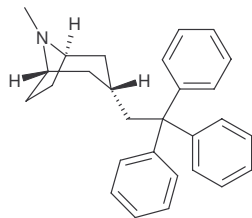
2b) Preparación de (endo)-3-yodometil-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]octano

Una solución de yodo (6,67 g, 25,8 mmol) y ((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-metanol (2,0 g, 12,9 mmol) en CH₂Cl₂ (120 ml) se mezcló con PPh₃ (sobre resina, 8,6 g, 3 mmol/g, 25,8 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 17 horas, se filtró y se concentró para suministrar el compuesto del título (2,63 g, 77%): LCMS (ES) *m/z* 266 (M+H)⁺; ¹H-RMN(CDCl₃) δ 2,05 (m, 4H), 2,39 (m, 3H), 2,79 (d, 3H), 2,98 (m, 2H), 3,45 (d, 2H), 3,81 (s, 2H).

2c) Preparación de 3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionitrilo

Una solución de (endo)-3-yodometil-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]octano (1,06 g, 4,0 mmol) y F₂CHCN (2,32 g, 12,0 mmol) en DMF (20 ml) se mezcló con NaH (0,288 g, 12,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. Una filtración y purificación a través de HPLC de fase invertida (Gilson) proporcionaron seguidamente el compuesto del título (1,16 g, 93 %): LCMS (ES) *m/z* 331 (M+H)⁺; ¹H-RMN(CDCl₃) δ 1,64 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 2,75 (m, 5H), 3,83 (s, 2H), 7,39 (d, 10H).

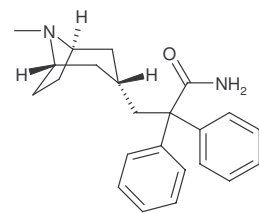
Ejemplo 3 de referencia



(Endo)-8-metil-3-(2,2,2-trifenil-etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano

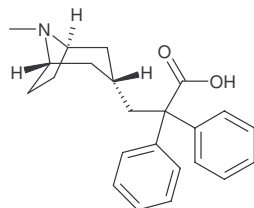
Una solución de trifenilmetano (0,276 g, 1,13 mmol) en THF (0,5 ml) se mezcló con n-BuLi (0,706 ml, 1,6 M en hexano, 1,13 mmol). La solución se agitó durante 10 minutos y se añadió una solución de (endo)-3-yodometil-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]octano (100 mg, 0,377 mmol) en DMF (1,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos, se mezcló con H₂O (0,1 ml), se concentró y se filtró. Una purificación mediante HPLC de fase invertida (Gilson) proporcionó seguidamente el compuesto del título (23,8 mg, 17 %): LCMS (ES) *m/z* 382 (M+H)⁺; ¹H-RMN(CDCl₃) δ 1,07 (d, 2H), 2,12 (m, 1H), 2,22 (m, 4H), 2,31 (m, 2H), 2,65 (d, 3H), 2,97 (d, 2H), 3,63 (s, 2H), 7,21 (m, 3H), 7,30 (d, 12H).

Ejemplo 4 de referencia

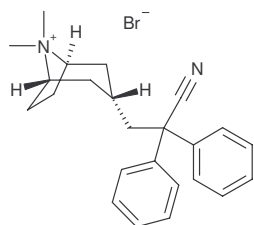


3-((Endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionamida

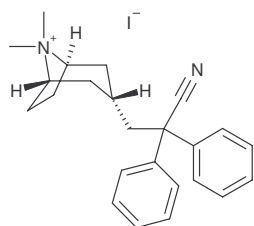
Una solución de 3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionitrilo (53 mg, 0,16 mmol) en CH₂Cl₂ (0,25 ml) se mezcló con H₂SO₄ (0,28 mol, 96%) y se agitó a 40°C durante 30 horas. La mezcla se vertió seguidamente sobre hielo, se neutralizó con NH₃·H₂O, se extrajo con EtOAc y se concentró. El residuo resultante se disolvió en DMSO y se filtró. Una purificación mediante HPLC de fase invertida (Gilson) proporcionó el compuesto del título (17,2 mg, 30 %): MS (ES) *m/z* 347 (M+H)⁺; ¹H-RMN(CDCl₃) δ 1,31 (d, 2H), 1,98 (m, 1H), 2,28 (m, 4H), 2,39 (m, 2H), 2,67 (d, 3H), 2,79 (d, 2H), 3,66 (s, 2H), 5,82 (s, br, 1H), 6,88 (s, br, 1H), 7,37 (m, 10H).

Ejemplo 5 de referencia**Ácido 3-((Endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propiónico**

5 A una solución de 2-[(3-endo)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-1,1-difeniletanol (100 mg, 1,56 mmol) en HCOOH (0,25 ml) se añadió rápidamente H₂SO₄ (2,73 ML, 90%) a 0°C. El vial de reacción se tapó inmediatamente y se almacenó en un refrigerador a -20°C durante 7 días. La solución se vertió en hielo, se neutralizó con NH₃·H₂O, se extrajo con EtOAc y se concentró. El residuo resultante se disolvió en DMSO y se filtró. Una purificación mediante una HPLC de fase invertida (Gilson) suministró seguidamente el compuesto del título (52 mg, 48 %): LCMS (ES) *m/z* 350 (M+H)⁺; ¹H-RMN(MeOD) δ 1,39 (d, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 2,30 (m, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,84 (d, 2H), 10 3,69 (s, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,36 (m, 8H).

Ejemplo 6**Bromuro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano**

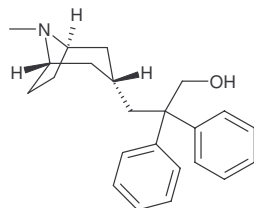
15 Una solución de 3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionitrilo (310 mg, 0,938 mmol) in acetona (6,0 ml) se mezcló con MeBr (4,69 ml, 2,0 M en *t*-BuOMe, 9,38 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos y se filtró. El sólido se lavó con acetona (2 x 3 ml) para suministrar el compuesto del título (333 mg, 83 %): LCMS (ES) *m/z* 345 (M)⁺; ¹H-RMN(MeOD) δ 1,82 (d, 2H), 2,17 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 2,49 (m, 4H), 3,01 (d, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,43 (m, 4H), 7,49 (m, 4H).

Ejemplo 7

20

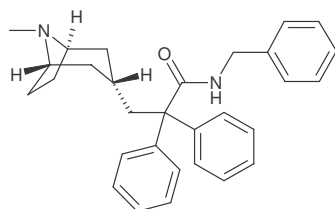
Yoduro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano

25 Una solución de 3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionitrilo (26,5 mg, 0,080 mmol) en CH₂Cl₂ (0,5 ml) y MeCN (0,5 ml) se mezcló con MeI (0,125 ml, 2,00 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se diluyó con DMSO (0,3 ml) y se concentró. Una purificación a través de HPLC de fase invertida (Gilson) suministró seguidamente el compuesto del título (22,9 mg, 60 %): LCMS (ES) *m/z* 345 (M)⁺; ¹H-RMN(CDCI₃) δ 1,83 (d, 2H), 2,17 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 2,49 (m, 4H), 3,01 (d, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,43 (m, 4H), 7,49 (m, 4H).

Ejemplo 8 de referencia

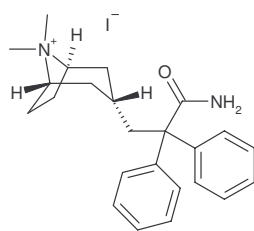
3-((Endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propan-1-ol

- 5 Una mezcla de ácido 3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propiónico (42,5 mg, 0,122 mmol) y LiAlH_4 (0,488 ml, 1,0 M en THF, 0,488 mmol) se calentó con un reactor microondas a 100°C durante 1 hora. Se diluyó con solución saturada de Na_2SO_4 , se filtró a través de celite y se concentró. El residuo resultante se disolvió en DMSO y se filtró. Una purificación mediante HPLC de fase invertida (Gilson) suministró seguidamente el compuesto del título (29,1 mg, 71 %): LCMS (ES) m/z 336($\text{M}+\text{H}$)⁺; $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$ δ 1,40 (d, 2H), 1,92 (m, 1H), 2,29 (m, 6H), 2,59 (m, 2H), 2,68 (d, 3H), 3,72 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 7,13 (m, 3H), 7,30 (m, 7H).

10 **Ejemplo 9 de referencia**

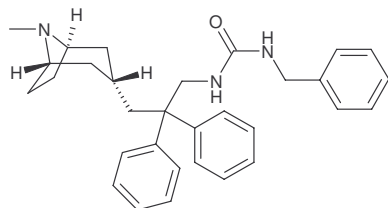
N-Bencil-3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionamida

- 15 Una solución de ácido 3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propiónico (82,0 mg, 0,235 mmol) en CH_2Cl_2 (3,0 ml) se mezcló con FCH_2NH_2 (28,2 μl , 0,258 mmol), EDC (49,5 mg, 0,258 mmol), HOBt (3,2 mg, 0,024 mmol) y $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}$ (0,232 ml, 1,65 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas y se concentró. El residuo resultante se disolvió en DMSO y se filtró. Una purificación por HPLC de fase invertida (Gilson) suministró seguidamente el compuesto del título (29,8 mg, 30 %): LCMS (ES) m/z 439($\text{M}+\text{H}$)⁺; $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$ δ 1,34 (d, 2H), 1,96 (m, 1H), 2,23 (m, 2H), 2,38 (m, 4H), 2,63 (d, 3H), 2,83 (d, 2H), 3,66 (s, 2H), 4,41 (d, 2H), 6,93 (m, 2H), 7,22 (m, 3H), 7,38 (m, 10H).

20 **Ejemplo 10 de referencia**

Yoduro de (endo)-3-(2-carbamoyl-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano

- 25 El compuesto del título se preparó a partir de 3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionamida siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7 (33 % de rendimiento): LCMS (ES) m/z 363 (M)⁺; $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)$ δ 1,49 (d, 2H), 1,95 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,42 (m, 4H), 2,84 (d, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 5,65 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 7,39 (m, 10H).

Ejemplo 11 de referencia

1-Bencil-3-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-urea

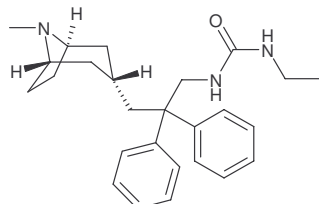
11a) 3-((Endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propilamina

- 5 Una solución de 3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionitrilo (250 mg, 0,758 mmol) en THF (2,5 ml) se mezcló con BH_3 (2,53 ml, 1,5 M en THF, 3,79 mmol) a 0°C . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y se diluyó con H_2O (1,0 ml). La solución se mezcló seguidamente con K_2CO_3 (0,1 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Las capas orgánicas se separaron y la parte acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 3 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. Una purificación mediante HPLC de fase invertida (Gilson) suministró el compuesto del título (159mg, 63%): LCMS (ES) m/z 335 ($\text{M}+\text{H}^+$); $^1\text{H-RMN}(\text{MeOD})$ δ 1,35 (d, 2H), 2,01 (m, 3H), 2,34 (s, 4H), 2,55 (s, 2H), 2,68 (s, 3H), 3,73 (m, 5H), 7,26 (m, 4H), 7,33 (m, 2H), 7,43 (m, 4H).

11b) 1-Bencil-3-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-urea

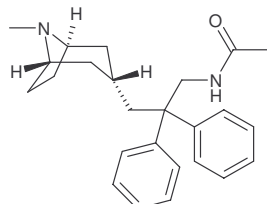
- 15 Una solución de 3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propilamina (50,0 mg, 0,149 mmol) en CH_2Cl_2 (2,0 ml) se mezcló con FCH_2NCO (20,4 μL , 0,164 mmol) y $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}$ (62,8 μL , 0,447 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró. Una purificación a través de HPLC de fase invertida (Gilson) suministró seguidamente el compuesto del título (13,0 mg, 19%): LCMS (ES) m/z 468 ($\text{M}+\text{H}^+$); $^1\text{H-RMN}(\text{MeOD})$ δ 1,24 (d, 2H), 1,94 (m, 3H), 2,25 (m, 4H), 2,49 (d, 2H), 2,67 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 7,22 (m, 6H), 7,33 (m, 4H).

20 **Ejemplo 12 de referencia**



1-Etil-3-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-urea

- 25 El compuesto del título se preparó a partir de 3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propilamina y $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NCO}$ siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11 (45% de rendimiento): LCMS (ES) m/z 406 ($\text{M}+\text{H}^+$); $^1\text{H-RMN}(\text{MeOD})$ δ 1,03 (t, 3H), 1,33 (d, 2H), 1,94 (m, 3H), 2,25 (m, 4H), 2,55 (d, 2H), 2,67 (s, 3H), 3,07 (q, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 7,24 (m, 6H), 7,34 (m, 4H).

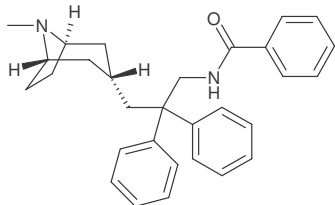
Ejemplo 13 de referencia

N-[3-((Endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-acetamida

- 30 Una solución de 3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propilamina (33,4 mg, 0,10 mmol) en CH_2Cl_2 (0,5 ml) se mezcló con Ac_2O (18,9 μL , 0,20 mmol) y piridina (16,2 μL , 0,20 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró.

Una purificación a través de HPLC de fase invertida (Gilson) suministró seguidamente el compuesto del título (10,7 mg, 29%): LCMS (ES) m/z 377 (M+H)⁺; ¹H-RMN(MeOD) δ 1,26 (d, 2H), 1,82 (s, 3H), 1,96 (m, 3H), 2,26 (s, 4H), 2,53 (d, 2H), 2,67 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 7,24 (m, 6H), 7,33 (m, 4H).

Ejemplo 14 de referencia



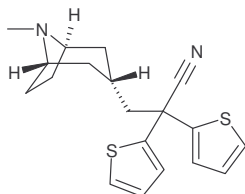
5

N-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-benzamida

El compuesto del título se preparó a partir de 3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propilamina y (FCO)₂O siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13 (8% de rendimiento): LCMS (ES) m/z 439 (M+H)⁺; ¹H-RMN(MeOD) δ 1,28 (d, 2H), 2,00 (m, 3H), 2,24 (s, 4H), 2,59 (d, 2H), 2,67 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 7,31 (m, 6H), 7,39 (m, 6H), 7,50 (m, 3H).

10

Ejemplo 15 de referencia

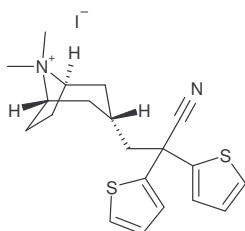


3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-di-tiofen-2-il-propionitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de (endo)-3-yodometil-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]octano y 2,2-di-tiofen-2-il-acetonitrilo siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2C (34% de rendimiento): LCMS (ES) m/z 343 (M+H)⁺; ¹H-RMN(CDCl₃) δ 1,79 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,73 (m, 4H), 3,80 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 7,02 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,37 (m, 2H).

15

Ejemplo 16 de referencia

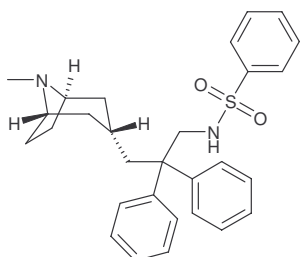


(endo)-3-(2-ciano-2,2-di-tiofen-2-il-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano

El compuesto del título se preparó a partir de 3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-di-tiofen-2-il-propionitrilo siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7 (43 %): LCMS (ES) m/z 345 (M)⁺; ¹H-RMN(CDCl₃) δ 1,82 (d, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,23 (m, 3H), 2,58 (m, 4H), 2,82 (m, 2H), 3,37 (s, 6H), 4,25 (s, 2H), 7,02 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,36 (m, 2H).

20

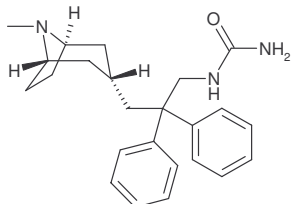
Ejemplo 17 de referencia



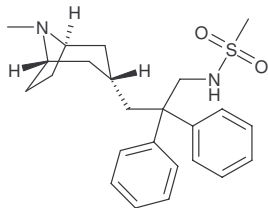
25

N-[3-((Endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-bencenosulfonamida

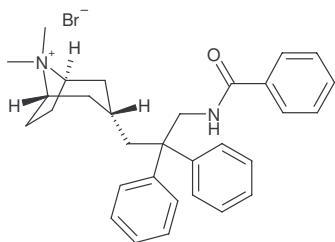
Una solución de 3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propilamina (67,0 mg, 0,20 mmol) en CH₂Cl₂ (2,0 ml) se mezcló con PhSO₂Cl (28,2 μl, 0,22 mmol) y (CH₃CH₂)₃N (84,3 μl, 0,60 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró. Una purificación a través de HPLC de fase invertida (Gilson) suministró seguidamente el compuesto del título (51,5mg, 54%): LCMS (ES) *m/z* 475 (M+H)⁺; ¹H-RMN(MeOD) δ 1,39 (d, 2H), 2,01 (m, 3H), 2,30 (s, 4H), 2,69 (s, 5H), 3,60 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 7,12 (m, 4H), 7,27 (m, 6H), 7,55 (m, 2H), 7,63(m, 1H), 7,78 (m, 2H).

Ejemplo 18 de referencia**10 [3-((Endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-urea**

A una solución de 3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propilamina (50,0 mg, 0,149 mmol) en CH₂Cl₂ (4,0 ml), se añadió ClSO₂NCO (31,2 μl, 0,358 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días y se concentró. Una purificación mediante HPLC de fase invertida (Gilson) suministró seguidamente el compuesto del título (21,6mg, 38%): LCMS (ES) *m/z* 378 (M+H)⁺; ¹H-RMN(MeOD) δ 1,33 (d, 2H), 2,01 (m, 3H), 2,29 (s, 4H), 2,57 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 7,25 (m, 6H), 7,34 (m, 4H).

Ejemplo 19 de referencia**N-[3-((Endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-metanosulfonamida**

El compuesto del título se preparó a partir de 3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propilamina y MeSO₂Cl siguiendo el procedimiento del Ejemplo 17 (28% de rendimiento): LCMS (ES) *m/z* 413 (M+H)⁺; ¹H-RMN(MeOD) δ 1,39 (d, 2H), 1,97 (m, 3H), 2,30 (s, 4H), 2,68 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 7,23 (s, 6H), 7,33 (s, 4H).

Ejemplo 20 de referencia**25 Bromuro de (endo)-3-{2,2-difenil-3-[(1-fenil-metanoil)-amino]-propil}-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo-[3.2.1]octano**

Una solución de *N*-[3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propil]-benzamida (29 mg, 0,0683 mmol) en CH₂Cl₂ (0,5 ml) y acetona (0,5 ml) se mezcló con MeBr (0,342 ml, 2,0 M en *t*-butil-metil-éter, 0,683 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró. Una purificación a través de HPLC de fase invertida (Gilson) suministró seguidamente el compuesto del título (19,6 mg, 64 %): LCMS (ES) *m/z* 453 (M)⁺; ¹H-RMN (MeOD) δ 1,20 (d, 2H), 2,32 (m, 7H), 2,65 (d, 2H), 2,98 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 7,30(m, 6H), 7,39(m, 6H), 7,50 (s, 3H).

Ejemplos biológicos

Los efectos inflamatorios de los compuestos en los M₃ mAChR de la presente invención están determinados por el siguiente ensayo *in vitro* e *in vivo*:

Análisis de la inhibición de la activación de receptores por movilización de calcio:

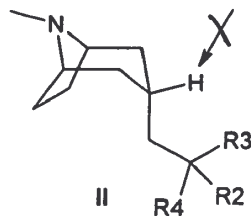
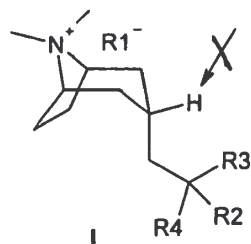
5 La estimulación de los mAChRs expresado sobre células de CHO se analizó verificando la movilización de calcio
 10 activada por receptores como se describió previamente. Las células de CHO que expresan establemente M₃
 15 mAChRs fueron dispuestas en placas en un conjunto de placas de paredes negras/fondo transparente de 96 pocillos.
 Después de 18 a 24 horas, los medios fueron aspirados y repuestos con 100 µl de medios de carga (EMEM con
 sales de Earl, BSA de calidad RIA al 0,1% (Sigma, St. Louis MO) y colorante indicador fluorescente de éster Fluo-3-
 acetoximetílico 4 µM (Fluo-3 AM, Molecular Probes, Eugene, OR) y se incubaron a 37°C. Los medios que contenían
 colorante fueron seguidamente aspirados, repuestos con medios de nueva aportación (sin Fluo-3 AM) y las células
 fueron incubadas durante 10 minutos a 37°C. Las células fueron seguidamente lavadas 3 veces e incubadas durante
 10 minutos a 37°C en 100 µl de tampón del ensayo (0,1% de gelatina (Sigma), NaCl 120 mM, KCl 4,6 mM, KH₂PO₄
 1 mM, NaHCO₃ 25 mM, CaCl₂ 1,0 mM, MgCl₂ 1,1 mM, glucosa 11 mM, HEPES 20 mM (pH 7,4)). Se añadieron 50 µl
 de compuesto (1x10⁻¹¹ - 1x10⁻⁵ M final en el ensayo) y las placas fueron incubadas durante 10 minutos a 37°C. Las
 20 placas fueron seguidamente colocadas en un lector de placas de intensidad luminosa fluorescente (FLIPR, Molecular
 Probes) en el que las celdas con contenido de colorante fueron expuestas a una luz de excitación (488 nm) desde
 un láser de argón de 2 watios. Las celdas fueron activadas añadiendo 50 µl de acetilcolina (0,1-10 mM final),
 preparada en tampón que contenía 0,1% de BSA, a una velocidad de 50 µl/s. La movilización de calcio, verificada
 como el cambio en la concentración de calcio citosólico, se midió como el cambio en la intensidad de emisión a 566
 nm. El cambio en la intensidad de emisión está directamente relacionado con los niveles de calcio citosólico. La
 fluorescencia emitida desde la totalidad de los 96 pocillos es medida simultáneamente usando una cámara CCD
 enfriada. Los puestos de datos son recogidos cada segundo. Estos datos fueron seguidamente representados gráfi-
 camente y analizados usando el programa de ordenador GrafPad PRISM

Broncoconstricción inducida por metacolina

25 La respuesta de las vías respiratorias a la metacolina fue determinada en ratones BalbC no enjaulados y despiertos
 (n=6 en cada grupo). Se usó una pletismografía barométrica para medir la pausa aumentada (Penh), una medida sin
 unidades que se ha mostrado que está correlacionada con los cambios en la resistencia de las vías respiratorias que
 se produce durante la estimulación bronquial con metacolina. Los ratones fueron previamente tratados con 50 µl de
 30 compuesto (0,003-10 µg/ratón) en 50 µl de vehículo (DMSO al 10% por vía intranasal, y seguidamente fueron colo-
 cados en la cámara de pletismografía. Una vez en la cámara, se permitió que los ratones se equilibraran durante 10
 minutos antes de tomar una medición de la Penh de línea de base durante 5 minutos. Los ratones fueron seguida-
 mente estimulados con un aerosol de metacolina (10 mg/ml) durante 2 minutos. Se registró la Penh continuamente
 durante 7 minutos partiendo de la percepción del aerosol de metacolina, y continuando durante 5 minutos con poste-
 35 rioridad. Los datos para cada ratón fueron analizados y representados gráficamente usando un programa de orde-
 nador GrafPad PRISM.

REIVINDICACIONES

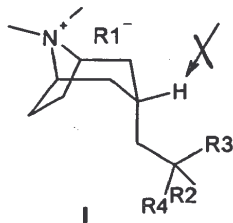
1. Un compuesto que tiene la estructura I o II que se indican a continuación:



en las cuales:

- 5 el átomo de H indicado está en la posición exo;
 $R1^-$ representa un anión asociado con la carga positiva del átomo de N;
 cada uno de R2 y R3 representa fenilo; y
 R4 es -CN.

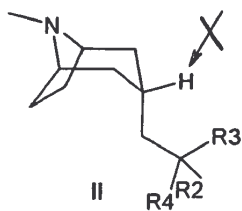
2. Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene la estructura I siguiente:



10

donde $R1^-$, R2, R3 y R4 son como se definen en la reivindicación 1.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene la estructura II siguiente:



donde R2, R3 y R4 son como se definen en la reivindicación 1.

- 15 4. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde $R1^-$ se selecciona de bromuro, yoduro, sulfato, benzenosulfonato y tolueno sulfonato.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, que es 3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionitrilo.

- 20 6. Un compuesto según la reivindicación 1, que es yoduro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, que es bromuro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano.

8. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

- 25 9. Una composición farmacéutica, que comprende yoduro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano.

10. Una composición farmacéutica, que comprende bromuro de (endo)-3-(2-ciano-2,2-difenil-etil)-8,8-dimetil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano.

11. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, para administrarse por la boca o por la nariz.
12. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, para administrarse mediante un dispensador de medicamento seleccionado de un inhalador de polvo seco con depósito, un inhalador de polvo seco multi-dosis o un inhalador de dosis graduada.
13. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por receptores de acetilcolina muscarínicos, donde la acetilcolina se une a dicho receptor.
14. Uso según la reivindicación 13, donde la enfermedad es seleccionada del grupo que consiste en enfermedad de obstrucción pulmonar crónica, bronquitis crónica, asma, obstrucción respiratoria crónica, fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar y rinitis alérgica.
15. Uso según la reivindicación 13 o 14, donde el compuesto es para administrarse a través de inhalación por la boca o la nariz.
16. Uso según la reivindicación 13 a 15, donde el compuesto es para administrarse a través de un dispensador de medicamento seleccionado de un inhalador de polvo seco con depósito, un inhalador de polvo seco multi-dosis o un inhalador de dosis graduada.
17. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para uso en un método de tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedad de obstrucción pulmonar crónica, bronquitis crónica, asma, obstrucción respiratoria crónica, fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar y rinitis alérgica.