

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 832**

51 Int. Cl.:
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61P 11/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05820639 .2**
96 Fecha de presentación: **22.12.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1831208**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.09.2007**

54 Título: **SALES DE ARMONIO CUATERNARIAS COMO ANTAGONISTAS DE M3.**

30 Prioridad:
24.12.2004 GB 0428418

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.12.2011

73 Titular/es:
NOVARTIS AG
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH

72 Inventor/es:
PRESS, Neil, John y
COLLINGWOOD, Stephen, Paul

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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).

ES 2 370 832 T3

DESCRIPCIÓN

Salas de amonio cuaternarias como antagonistas de M3

Esta invención se relaciona con compuestos orgánicos, su preparación y uso como compuestos farmacéuticos.

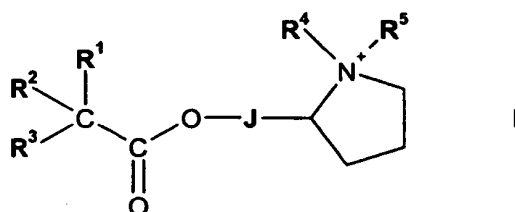
5 Las especificaciones de las Patentes Japonesas JP 56-079688A, JP 54-027570A y JP 58-208270, la especificación de la Patente Europea EP 73645 A2, la especificación de la Patente de los Estados Unidos US 2.746.966, Walbroek et al Br. J. Pharmacol. (1992) 105, páginas 97 - 102 y Sugai et al Chem. Pharm. Bull. (1984) 32(3), páginas 977 y 985 divulgan derivados de piperidina.

La especificación de la Patente Europea EP 302458 A1 divulga ciertos derivados de éster y su uso como antagonistas de M3 en el tratamiento de enfermedades respiratorias.

10 La solicitud internacional de patente WO 03/087094 divulga derivados de pirrolidinio y su uso como antagonistas de M3 en el tratamiento de enfermedades respiratorias.

La solicitud internacional de patente WO 05/00815 divulga compuestos N-heterocíclicos, incluidos ciertos derivados de pirrolidina, y su uso como antagonistas de M3 en el tratamiento de enfermedades respiratorias.

En un aspecto la invención proporciona compuestos de fórmula I



15 en forma de sal o de zwitterión en donde

J es C₁-C₂-alquileo;

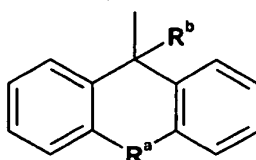
R¹ es un grupo C₃-C₁₅-carbocíclico o un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

20 R² es hidrógeno, hidroxi, o C₁-C₄-alquilo sustituido opcionalmente por hidroxi;

R³ es un grupo carbocíclico C₃-C₁₅ o un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

en donde R¹ y R³ no son el mismo;

o -CR¹R²R³ forman juntos un grupo de fórmula



25 donde R^a es un enlace, -O-, -S-, -CH₂-, -CH=CH-, -CH₂-CH₂-, amino o -N(CH₃)-, y R^b es hidrógeno, hidroxi, o C₁-C₄-alquilo sustituido opcionalmente por hidroxi;

R⁴ es C₁-C₄-alquilo;

30 R⁵ es C₁-alquilo sustituido por -SO-R⁶, -S(=O)₂-R⁶, -CO-R⁶, -CO-O-R⁶, -CO-NH-R⁶ o -R⁷, o R⁵ is C₂-C₁₀-alquilo sustituido por -O-R⁶, -S-R⁶, -SO-R⁶, -S(=O)₂-R⁶, -CO-R⁶, -O-CO-R⁶, -CO-O-R⁶, -NH-CO-R⁶, -CO-NH-R⁶, -R⁷ o -R⁸,

o R⁵ es C₂-C₁₀-alquenilo o C₂-C₁₀-alquinilo opcionalmente sustituido por -R⁷ o -R⁸;

R⁶ es un grupo carbocíclico C₃-C₁₅ o un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

5 o R⁶ es C₁-C₁₀-alquilo opcionalmente sustituido por C₁-C₁₀-alcoxi, -O-R⁷, un grupo carbocíclico C₃-C₁₅ o un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R⁷ es un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y

R⁸ es un grupo carbocíclico C₃-C₁₅; o

10 J es C₁-C₂-alquileo,

R¹ y R³ son cada uno independientemente un grupo carbocíclico C₃-C₁₅ o un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre;

R² es hidrógeno, hidroxilo, o C₁-C₄-alquilo sustituido opcionalmente por hidroxilo;

R⁴ es C₁-C₄-alquilo;

15 R⁵ es C₁-alquilo sustituido por -CO-R⁹, -CO-O-R⁹ o -CO-NH-R⁹,

o R⁵ es C₂-C₁₀-alquilo sustituido por R⁹, -CO-R⁹, -CO-O-R⁹, -NH-CO-R⁹ o -CO-NH-R⁹, y R⁹ es un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

Los términos usados en la especificación tienen los siguientes significados:

20 "Opcionalmente sustituido" significa que el grupo referido puede estar sustituido en una o más posiciones, preferiblemente una, dos o tres posiciones por cualquiera o cualquier combinación de los radicales descritos.

"Halo" o "halógeno" tal como se usa aquí indica un elemento perteneciente al grupo 17 (anteriormente grupo VII) de la Tabla Periódica de los Elementos, el cual puede ser, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo.

"C₁-C₁₀-alquilo" tal como se usa aquí indica alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono.

25 "C₁-C₂-alquileo" tal como se usa aquí indica alquileo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 o 2 átomos de carbono.

"C₂-C₁₀-alquenilo" tal como se usa aquí indica alquenilo de cadena recta o ramificada que tiene de 2 a 10 átomos de carbono.

30 "C₂-C₁₀-alquinilo" tal como se usa aquí indica alquinilo de cadena recta o ramificada que tiene de 2 a 10 átomos de carbono.

"C₁-C₁₀-alcoxi" tal como se usa aquí indica alcoxi de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono.

35 "Grupo carbocíclico C₃-C₁₅" tal como se usa aquí indica un grupo carbocíclico que tiene 3 a 15 átomos de anillo de carbono, por ejemplo un grupo monocíclico, bien sea cicloalifático, tal como un cicloalquilo C₃-C₈, por ejemplo ciclopropilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, o aromático, tal como fenilo, el cual puede estar sustituido por uno o más, usualmente uno o dos, grupos C₁-C₄-alquilo, o un grupo bicíclico, tal como un grupo C₈-bicíclico, C₉-bicíclico o grupo C₁₀-bicíclico, el cual podría ser cicloalifático o podría ser aromático, tal como indanilo, indenilo o naftilo, de nuevo cualquiera de los cuales puede estar sustituido por uno o más, usualmente uno o dos, grupos C₁-C₄-alquilo. El grupo carbocíclico C₃-C₁₅ puede ser sustituido o no sustituido.

40 "C₃-C₈-cicloalquilo" tal como se usa aquí indica cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono.

"C₁-C₁₀-haloalquilo" tal como se usa aquí indica C₁-C₁₀-alquilo como se define aquí anteriormente sustituido por uno o más átomos de halógeno, preferiblemente uno, dos o tres átomos de halógeno.

"C₁-C₁₀-alquilcarbonilo" tal como se usa aquí indica C₁-C₁₀-alquilo como se define aquí anteriormente enlazado a un grupo carbonilo.

- 5 "C₁-C₁₀-alquilsulfonilo" tal como se usa aquí indica C₁-C₁₀-alquilo como se define aquí anteriormente enlazado a -SO₂-.

- 10 "grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo nitrógeno, oxígeno y azufre" tal como se usa aquí indica un grupo monoheterocíclico, biheterocíclico o triheterocíclico, el cual puede ser saturado o insaturado, que tiene de 5 a 12 átomos de anillo. El grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros puede ser no sustituido o sustituido, e.g. por uno, dos, tres o cuatro sustituyentes.

"Aminocarbonilo" tal como se usa aquí indica amino enlazado a través del átomo de nitrógeno a un grupo carbonilo.

"C₆-C₁₀-arilo" tal como se usa aquí indica un grupo carbocíclico aromático monovalente que contiene 6 a 10 átomos de carbono y el cual puede ser, por ejemplo, un grupo monocíclico tal como fenilo o un grupo bicíclico tal como naftilo.

- 15 "C₇-C₁₅-aralquilo" tal como se usa aquí indica alquilo, por ejemplo C₁-C₅-alquilo como se define aquí anteriormente, sustituido por C₆-C₁₀-arilo como se define aquí anteriormente.

En compuestos de la Formula I los siguientes son aspectos adecuados o preferidos de la invención bien sea independientemente o en combinación.

R² es preferiblemente hidroxilo. Sin embargo, cuando R² es C₁-C₄-alquilo, R² es preferiblemente metilo o etilo.

- 20 R^b es preferiblemente hidroxilo. Sin embargo, cuando R^b es C₁-C₄-alquilo, R^b es preferiblemente metilo o etilo.

R⁴ es preferiblemente metilo.

- 25 R⁵ es preferiblemente C₁-alquilo sustituido por -CO-NH-R⁶, donde R⁶ es preferiblemente un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Sin embargo, cuando R⁵ es C₂-C₁₀-alquilo, R⁵ es preferiblemente C₂-C₅-alquilo, especialmente etilo, propilo o butilo. Cuando R⁵ es C₂-C₁₀-alqueno, R⁵ es preferiblemente C₂-C₄-alqueno. y cuando R⁵ es C₂-C₁₀-alquino, R⁵ es preferiblemente C₂-C₈-alquino, especialmente C₂-C₄-alquino.

- 30 R⁶ es preferiblemente un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Sin embargo, cuando R⁶ es C₁-C₁₀-alquilo, R⁶ es preferiblemente C₁-C₅-alquilo, especialmente metilo o etilo, y cuando R⁶ es C₁-C₁₀-alquilo opcionalmente sustituido por C₁-C₁₀-alcoxi, R⁶ es preferiblemente C₁-C₅-alquilo sustituido en una, dos o tres posiciones por C₁-C₄-alcoxi, especialmente metoxi o etoxi.

Cuando R¹ o R³ es un grupo carbocíclico C₃-C₁₅, R¹ o R³ es preferiblemente un grupo C₃-C₁₀-carbocíclico, por ejemplo C₃-C₈-cicloalquilo, fenilo, indanilo o naftilo, pero especialmente ciclopentilo, ciclohexilo o fenilo.

- 35 R¹ y R³ son preferiblemente un grupo carbocíclico C₃-C₁₅ no sustituido. Sin embargo, cuando R¹ o R³ es un grupo carbocíclico C₃-C₁₅ que está sustituido está sustituido preferiblemente en una, dos o tres posiciones por uno o más de halo (especialmente fluoro), ciano, hidroxilo, amino, nitro, carboxi, C₁-C₁₀-alquilo, C₁-C₁₀-haloalquilo, C₁-C₁₀-alcoxi, C₁-C₁₀-alquilcarbonilo, C₁-C₁₀-alquil-sulfonilo, -SO₂NH₂, -COO-C₆-C₁₀-arilo, -COO-C₇-C₁₅-aralquilo, un grupo carbocíclico C₃-C₁₅ y un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

- 40 Cuando bien R⁶ o R⁸ es un grupo carbocíclico C₃-C₁₅, es preferiblemente un grupo C₃-C₁₀-carbocíclico, por ejemplo C₃-C₈-cicloalquilo, fenilo, indanilo o naftilo, pero especialmente fenilo.

- 45 R⁶ y R⁸ son preferiblemente un grupo carbocíclico C₃-C₁₅ no sustituido. Sin embargo, cuando bien R⁶ o R⁸ es un grupo carbocíclico C₃-C₁₅ que está sustituido está sustituido preferiblemente en una, dos o tres posiciones por uno o más de halo (especialmente fluoro), ciano, hidroxilo, amino, nitro, carboxi, C₁-C₁₀-alquilo, C₁-C₁₀-haloalquilo, C₁-C₁₀-alcoxi, C₁-C₁₀-alquilcarbonilo, C₁-C₁₀-alquilsulfonilo, -SO₂NH₂, -COO-C₆-C₁₀-arilo, -COO-C₇-C₁₅-aralquilo, un grupo carbocíclico C₃-C₁₅ y un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

Cuando bien R^1 , R^3 , R^6 o R^8 es un grupo carbocíclico C_3 - C_{15} que está sustituido, está sustituido preferiblemente en una, dos o tres posiciones por no sustituido fenilo.

Cuando bien R^1 , R^3 , R^6 o R^8 es un grupo carbocíclico C_3 - C_{15} que está sustituido por halo, está preferiblemente sustituido en una, dos o tres posiciones por flúor, cloro o bromo.

- 5 Cuando bien R^1 , R^3 , R^6 o R^8 es un grupo carbocíclico C_3 - C_{15} que está sustituido por C_1 - C_{10} -haloalquilo, está sustituido preferiblemente en una, dos o tres posiciones por C_1 - C_4 -haloalquilo.

Cuando bien R^1 , R^3 , R^6 o R^8 es un grupo carbocíclico C_3 - C_{15} que está sustituido por C_1 - C_{10} -alquilcarbonilo, está sustituido preferiblemente en una, dos o tres posiciones por C_1 - C_4 -alquilcarbonilo.

- 10 Cuando bien R^1 , R^3 , R^6 o R^8 es un grupo carbocíclico C_3 - C_{15} que está sustituido por C_1 - C_{10} -alquilsulfonilo, está sustituido preferiblemente en una, dos o tres posiciones por C_1 - C_4 -alquilsulfonilo.

Cuando bien R^1 , R^3 , R^6 o R^8 es un grupo carbocíclico C_3 - C_{15} que está sustituido por $-COO$ - C_6 - C_{10} -arilo, está sustituido preferiblemente en una, dos o tres posiciones por $-COO$ - C_6 - C_8 -arilo, especialmente $-COO$ -fenilo.

- 15 Cuando bien R^1 , R^3 , R^6 o R^8 es un grupo carbocíclico C_3 - C_{15} que está sustituido por $-COO$ - C_7 - C_{15} -aralquilo, está sustituido preferiblemente en una, dos o tres posiciones por $-COO$ - C_7 - C_{10} -aralquilo, especialmente $-COO$ - C_1 - C_4 -alquil-fenilo.

- 20 Cuando R^1 o R^3 es un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo nitrógeno, oxígeno y azufre, R^1 o R^3 es preferiblemente un grupo heterocíclico de 5 a 9 miembros, el cual puede ser un grupo monoheterocíclico tal como furilo, pirrolilo, pirrolidinilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, oxazolilo, isoxazolilo, piperidinilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, piperazinilo, morfolinilo, triazinilo, oxazinilo o tiazolilo, o un grupo biheterocíclico tal como benzazolilo, benzimidazolilo, indazolilo y benzotiazolilo. Cuando R^1 o R^3 es un grupo heterocíclico de 5 a 9 miembros es preferiblemente furilo, pirrolilo, triazolilo, tienilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piperidinilo, piridinilo, pirazinilo, benzazolilo, benzimidazolilo, indazolilo o benzotiazolilo, pero especialmente tienilo. El grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros puede ser no sustituido o sustituido, e.g. por uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de halo, ciano, oxo, hidroxilo, carboxi, nitro, C_1 - C_{10} -alquilo, C_1 - C_{10} -alquilcarbonilo y C_1 - C_{10} -alcoxi opcionalmente sustituido por aminocarbonilo. Sin embargo, cuando R^1 o R^3 es un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros es especialmente tienilo no sustituido.

- 30 Cuando R^6 o R^9 es un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, es preferiblemente un grupo heterocíclico de 5 a 9 miembros, el cual puede ser un grupo monoheterocíclico tal como furilo, pirrolilo, pirrolidinilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, oxazolilo, isoxazolilo, piperidinilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, piperazinilo, morfolinilo, triazinilo, oxazinilo o tiazolilo, o un grupo biheterocíclico tal como benzazolilo, benzimidazolilo, indazolilo y benzotiazolilo. Cuando R^6 o R^9 es un grupo heterocíclico de 5 a 9 miembros es preferiblemente furilo, pirrolilo, triazolilo, tienilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piperidinilo, piridinilo, pirazinilo, benzazolilo, benzimidazolilo, indazolilo o benzotiazolilo, pero especialmente tienilo. El grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros puede ser no sustituido o sustituido, e.g. por uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de halo, ciano, oxo, hidroxilo, carboxi, nitro, C_1 - C_{10} -alquilo, C_1 - C_{10} -alquilcarbonilo y C_1 - C_{10} -alcoxi opcionalmente sustituido por aminocarbonilo. Sin embargo, cuando R^6 o R^9 es un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros es lo más preferiblemente isoxazolilo, pirazinilo, triazinilo, pirimidinilo, piridinilo, piridazinilo, en particular isoxazol-3-ilo, pirazin-2-ilo, [1,3,5]triazin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo o piridazin-3-ilo.

- 45 Cuando R^7 es un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, es preferiblemente un grupo heterocíclico de 5 a 9 miembros, el cual puede ser un grupo monoheterocíclico tal como furilo, pirrolilo, pirrolidinilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tienilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, oxazolilo, isoxazolilo, piperidinilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, piperazinilo, morfolinilo, triazinilo, oxazinilo o tiazolilo, o un grupo biheterocíclico tal como benzazolilo, benzimidazolilo, indazolilo y benzotiazolilo. Cuando R^7 es un grupo heterocíclico de 5 a 9 miembros es preferiblemente furilo, pirrolilo, triazolilo, tienilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piperidinilo, piridinilo, pirazinilo, benzazolilo, benzimidazolilo, indazolilo o benzotiazolilo, pero especialmente tienilo. El grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros puede ser no sustituido o sustituido, e.g. por uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de halo, ciano, oxo, hidroxilo, carboxi, nitro, C_1 - C_{10} -alquilo, C_1 - C_{10} -alquilcarbonilo y C_1 - C_{10} -alcoxi opcionalmente sustituido por aminocarbonilo.

A lo largo de esta especificación y en las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera otra cosa, se entenderá que la palabra "comprenden" o variaciones tales como "comprende" o "que comprende", implican la

inclusión de un entero o etapa o grupo de enteros o etapas establecidos pero no la exclusión de ningún otro entero o etapa o grupo de enteros o etapas.

Los compuestos preferidos incluyen aquellos de fórmula I en forma de sal o zwitteriónica donde J es alquileo C₁-C₂;

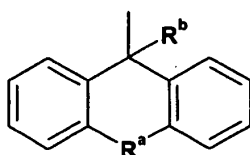
5 R¹ es un grupo carbocíclico C₃-C-15 o un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R² es hidroxí;

R³ es un grupo carbocíclico C₃-C-15 o un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

en donde R¹ y R³ no son el mismo;

10 o -CR¹R²R³ forman juntos un grupo de fórmula



donde R^a es un enlace, y R^b es hidroxí;

R⁴ es metil;

15 R⁵ es C₁-alquilo sustituido por -CO-NH-R⁶,

o R⁵ es C₂-C₁₀-alquilo sustituido por -O-R⁶ o -R⁸;

R⁶ es un grupo carbocíclico C₃-C₁₅ o un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y

R⁸ es un grupo carbocíclico C₃-C₁₅; o

20 J es C₁-C₂-alquileo;

R¹ y R³ son ambos Grupo carbocíclico C₃-C₁₅S;

R² es hidroxí;

R⁴ es metil;

R⁵ es C₁-alquilo sustituido por -CO-NH-R⁹; y

25 R⁹ es un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

Compuestos especialmente preferidos incluyen los de fórmula I en forma de sal o de zwitterión en donde J es C₁-C₂-alquileo;

30 R¹ es un grupo C₃-C₁₀-carbocíclico, o un grupo heterocíclico de 5 a 9 miembros que tiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

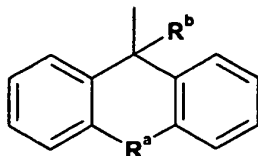
R² es hidroxí;

R³ es un grupo C₃-C₁₀-carbocíclico preferiblemente fenilo o C₃-C₆-cicloalquilo, o un grupo heterocíclico de 5 a 9

miembros que tiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

en donde R^1 y R^3 no son el mismo;

o $-CR^1R^2R^3$ forman juntos un grupo de fórmula



5 donde R^a es un enlace, y R^b es hidroxil;

R^4 es metil; R^5 es C_1 -alquilo sustituido por $-CO-NH-R^6$,

o R^5 es C_2 - C_4 -alquilo sustituido por $-O-R^6$ o $-R^8$;

10 R^6 es un grupo C_3 - C_{10} -carbocíclico, preferiblemente fenilo, o un grupo heterocíclico de 5 a 9 miembros que tiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y R^8 es un grupo C_3 - C_{10} -carbocíclico, preferiblemente fenilo; o

J es C_1 - C_2 -alquilenol;

R^1 y R^3 son ambos grupos C_3 - C_{10} -carbocíclico, preferiblemente fenilo;

R^2 es hidroxil;

R^4 es metil;

15 R^5 es C_1 -alquilo sustituido por $-CO-NH-R^9$; y

R^9 es un grupo heterocíclico de 5 a 9 miembros que tiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, preferiblemente isoxazolilo, pirazinilo o triazinilo.

20 Los compuestos de la fórmula I son sales de amonio cuaternario. Contraiones adecuados son contraiones farmacéuticamente aceptables que incluyen, por ejemplo, fluoruro, fluoruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, fosfato, formiato, acetato, trifluoroacetato, propionato, butirato, lactato, citrato, tartrato, malato, maleato, succinato, benzoato, p-clorobenzoato, acetato de difenilo o acetato de trifenilo, o-hidroxibenzoato, p-hidroxibenzoato, 1-hidroxinaftaleno-2-carboxilato, 3-hidroxinaftaleno-2-carboxilato, metanosulfonato y bencenosulfonato.

25 Los compuestos de la fórmula I que contienen un centro básico son capaces de formar sales de adición ácida, en particular sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables del compuesto de la fórmula I incluyen aquellas de ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos hidrohálidos, tales como ácido hidrofluórico, ácido hidrocórico, ácido hidrobromico o ácido hidroyódico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; y ácidos orgánicos, por ejemplo, ácidos alifáticos monocarboxílicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico y ácido butírico, hidroxil ácidos alifáticos tales como ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido málico, ácido dicarboxílicos tales como ácido maleico o ácido succínico, ácidos carboxílicos aromáticos tales como ácido benzóico, ácido p-clorobenzóico, ácido difenilacético o ácido trifenilacético, hidroxil ácidos aromáticos tales como ácido o-hidroxibenzóico, ácido p-hidroxibenzóico, ácido 1-hidroxinaftalen-2-carboxílico o ácido 3-hidroxinaftalen-2-carboxílico, y ácidos sulfónicos como ácido metanosulfónico o ácido bencenosulfónico. Estas sales pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula I por procedimientos conocidos de formación de sales.

35 Los compuestos de la fórmula I que contienen grupos ácidos, por ejemplo carboxílicos, también son capaces de formar sales con bases, en particular bases farmacéuticamente aceptables tales como las que son bien conocidas en la técnica; tales sales adecuadas incluyen sales de metales, particularmente sales de metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, o sales con amoníaco o amins orgánicas farmacéuticamente aceptables o bases heterocíclicas tales como etanolaminas, bencilaminas o piridina. Estas sales
40 pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula I por procedimientos conocidos de formación de sales.

Los compuestos de la invención incluyen al menos un centro quiral y por lo tanto los compuestos existen en formas isoméricas ópticamente activas o como mezclas de las mismas, por ejemplo, como mezclas racémicas o diastereoméricas. La presente invención abarca tanto isómeros R y C activos ópticamente individuales así como mezclas, por ejemplo, mezclas racémicas o diastereoméricas de los mismos. Compuestos particularmente preferidos

- 5 de la invención son isómeros individuales, bien sea enantiómeros individuales o diastereoisómeros individuales. Sorprendentemente estos isómeros individuales permiten que se seleccione el componente más potente de una mezcla y sorprendentemente pueden ofrecer tiempos de residencia mejorados en el receptor M3 liberando por lo tanto agentes con larga duración de acción que son particularmente adecuados para una dosificación unitaria al día.
- 10 Compuestos preferidos especialmente específicos de la invención son los que se describen de aquí en adelante en los Ejemplos.

Ejemplos de compuestos preferidos específicos de la fórmula I en forma de sal o zwitteriónica también incluyen:

(R)-2-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(3-fenil-propil)-pirrolidinio;

(R)-2-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(3-pirazin-2-il-propil)-pirrolidinio;

(R)-2-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(3-pirimidin-4-il-propil)-pirrolidinio;

- 15 (R)-2-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(3-pirimidin-2-il-propil)-pirrolidinio;

(R)-2-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(3-pirimidin-5-il-propil)-pirrolidinio;

(R)-2-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(3-piridin-2-il-propil)-pirrolidinio;

(R)-2-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(3-piridin-4-il-propil)-pirrolidinio;

(R)-2-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(3-piridin-3-il-propil)-pirrolidinio;

- 20 (R)-2-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-(3-isoxazol-3-il-propil)-1-metilpirrolidinio;

(R)-2-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-fenetil-pirrolidinio;

(R)-2-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(2-pirazin-2-il-etil)-pirrolidinio;

(R)-2-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(2-pirimidin-4-il-etil)-pirrolidinio;

(R)-2-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(2-pirimidin-2-il-etil)-pirrolidinio;

- 25 (R)-2-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(2-pirimidin-5-il-etil)-pirrolidinio;

(R)-2-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(2-piridin-2-il-etil)-pirrolidinio;

(R)-2-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(2-piridin-4-il-etil)-pirrolidinio;

(R)-2-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(2-piridin-3-il-etil)-pirrolidinio;

(R)-2-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-(2-isoxazol-3-il-etil)-1-metil-pirrolidinio;

- 30 (R)-2-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-[(5-metil-isoxazol-3-ilcarbamoil)-metil]-pirrolidinio;

(R)-2-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(pirazin-2-ilcarbamoil-metil)-pirrolidinio;

(R)-2-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(piridazin-3-ilcarbamoil-metil)-pirrolidinio;

(R)-2-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-([1,3,5]triazin-2-ilcarbamoilmetil)-pirrolidinio;

- 35 (R)-2-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(pirimidin-4-ilcarbamoilmetil)-pirrolidinio;

- (R)-2-(2-Ciclopentil-2-idroxi-2-fenil-acetossimetil)-1-metil-1-(3-fenil-propil)-pirrolidinio;
 (R)-2-(2-Ciclopentil-2-idroxi-2-fenil-acetossimetil)-1-metil-1-(3-pirazin-2-il-propil)-pirrolidinio;
 (R)-2-(2-Ciclopentil-2-idroxi-2-fenil-acetossimetil)-1-metil-1-(3-pirimidin-4-il-propil)-pirrolidinio;
 (R)-2-(2-Ciclopentil-2-idroxi-2-fenil-acetossimetil)-1-metil-1-(3-pirimidin-2-il-propil)-pirrolidinio;
 5 (R)-2-(2-Ciclopentil-2-idroxi-2-fenil-acetossimetil)-1-metil-1-(3-pirimidin-5-il-propil)-pirrolidinio;
 (R)-2-(2-Ciclopentil-2-idroxi-2-fenil-acetossimetil)-1-metil-1-(3-piridin-2-il-propil)-pirrolidinio;
 (R)-2-(2-Ciclopentil-2-idroxi-2-fenil-acetossimetil)-1-metil-1-(3-piridin-4-il-propil)-pirrolidinio;
 (R)-2-(2-Ciclopentil-2-idroxi-2-fenil-acetossimetil)-1-metil-1-(3-piridin-3-il-propil)-pirrolidinio;
 (R)-2-(2-Ciclopentil-2-idroxi-2-fenil-acetossimetil)-1-(3-isoxazol-3-il-propil)-1-metil-pirrolidinio;
 10 (R)-2-(2-Ciclopentil-2-idroxi-2-fenil-acetossimetil)-1-metil-1-fenetil-pirrolidinio;
 (R)-2-(2-Ciclopentil-2-idroxi-2-fenil-acetossimetil)-1-metil-1-(2-pirazin-2-il-etil)-pirrolidinio;
 (R)-2-(2-Ciclopentil-2-idroxi-2-fenil-acetossimetil)-1-metil-1-(2-pirimidin-4-il-etil)-pirrolidinio;
 (R)-2-(2-Ciclopentil-2-idroxi-2-fenil-acetossimetil)-1-metil-1-(2-pirimidin-2-il-etil)-pirrolidinio;
 (R)-2-(2-Ciclopentil-2-idroxi-2-fenil-acetossimetil)-1-metil-1-(2-pirimidin-5-il-etil)-pirrolidinio;
 15 (R)-2-(2-Ciclopentil-2-idroxi-2-fenil-acetossimetil)-1-metil-1-(2-piridin-2-il-etil)-pirrolidinio;
 (R)-2-(2-Ciclopentil-2-idroxi-2-fenil-acetossimetil)-1-metil-1-(2-piridin-4-il-etil)-pirrolidinio;
 (R)-2-(2-Ciclopentil-2-idroxi-2-fenil-acetossimetil)-1-metil-1-(2-piridin-3-il-etil)-pirrolidinio;
 (R)-2-(2-Ciclopentil-2-idroxi-2-fenil-acetossimetil)-1-(2-isoxazol-3-il-etil)-1-metil-pirrolidinio;
 (R)-2-(2-Ciclopentil-2-idroxi-2-fenil-acetossimetil)-1-metil-1-[(5-metil-isoxazol-3-il-carbamoil)-metil]-
 20 pirrolidinio;
 (R)-2-(2-Ciclopentil-2-idroxi-2-fenil-acetossimetil)-1-metil-1-(pirazin-2-il-carbamoil-metil)-pirrolidinio;
 (R)-2-(2-Ciclopentil-2-idroxi-2-fenil-acetossimetil)-1-metil-1-(piridazin-3-il-carbamoil-metil)-pirrolidinio;
 (R)-2-(2-Ciclopentil-2-idroxi-2-fenil-acetossimetil)-1-metil-1-([1,3,5]triazin-2-il-carbamoil-metil)-pirrolidinio;
 (R)-2-(2-Ciclopentil-2-idroxi-2-fenil-acetossimetil)-1-metil-1-(pirimidin-4-il-carbamoil-metil)-pirrolidinio;
 25 (R)-2-(2-Hidroxi-2,2-difenil-acetossimetil)-1-metil-1-(3-pirazin-2-il-propil)-pirrolidinio;
 (R)-2-(2-Hidroxi-2,2-difenil-acetossimetil)-1-metil-1-(3-pirimidin-4-il-propil)-pirrolidinio;
 (R)-2-(2-Hidroxi-2,2-difenil-acetossimetil)-1-metil-1-(3-pirimidin-2-il-propil)-pirrolidinio;
 (R)-2-(2-Hidroxi-2,2-difenil-acetossimetil)-1-metil-1-(3-pirimidin-5-il-propil)-pirrolidinio;
 (R)-2-(2-Hidroxi-2,2-difenil-acetossimetil)-1-metil-1-(3-piridin-2-il-propil)-pirrolidinio;
 30 (R)-2-(2-Hidroxi-2,2-difenil-acetossimetil)-1-metil-1-(3-piridin-4-il-propil)-pirrolidinio;

- (R)-2-(2-Hidroxi-2,2-difenil-acetoximetil)-1-metil-1-(3-piridin-3-il-propil)-pirrolidinio;
- (R)-2-(2-Hidroxi-2,2-difenil-acetoximetil)-1-(3-isoxazol-3-il-propil)-1-metil-pirrolidinio;
- (R)-2-(2-Hidroxi-2,2-difenil-acetoximetil)-1-metil-1-(2-pirazin-2-il-etil)-pirrolidinio;
- (R)-2-(2-Hidroxi-2,2-difenil-acetoximetil)-1-metil-1-(2-pirimidin-4-il-etil)-pirrolidinio;
- 5 (R)-2-(2-Hidroxi-2,2-difenil-acetoximetil)-1-metil-1-(2-pirimidin-2-il-etil)-pirrolidinio;
- (R)-2-(2-Hidroxi-2,2-difenil-acetoximetil)-1-metil-1-(2-pirimidin-5-il-etil)-pirrolidinio;
- (R)-2-(2-Hidroxi-2,2-difenil-acetoximetil)-1-metil-1-(2-piridin-2-il-etil)-pirrolidinio;
- (R)-2-(2-Hidroxi-2,2-difenil-acetoximetil)-1-metil-1-(2-piridin-4-il-etil)-pirrolidinio;
- (R)-2-(2-Hidroxi-2,2-difenil-acetoximetil)-1-metil-1-(2-piridin-3-il-etil)-pirrolidinio;
- 10 (R)-2-(2-Hidroxi-2,2-difenil-acetoximetil)-1-(2-isoxazol-3-il-etil)-1-metil-pirrolidinio;
- (R)-2-(2-Hidroxi-2,2-difenil-acetoximetil)-1-metil-1-[(5-metil-isoxazol-3-ilcarbamoil)-metil]-pirrolidinio;
- (R)-2-(2-Hidroxi-2,2-difenil-acetoximetil)-1-metil-1-(pirazin-2-ilcarbamoilmetil)-pirrolidinio;
- (R)-2-(2-Hidroxi-2,2-difenil-acetoximetil)-1-metil-1-(piridazin-3-ilcarbamoilmetil)-pirrolidinio;
- (R)-2-(2-Hidroxi-2,2-difenil-acetoximetil)-1-metil-1-([1,3,5]triazin-2-ilcarbamoil-metil)-pirrolidinio;
- 15 (R)-2-(2-Hidroxi-2,2-difenil-acetoximetil)-1-metil-1-(pirimidin-4-ilcarbamoilmetil)-pirrolidinio;
- (R)-2-(9-Hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloximetil)-1-metil-1-(3-fenil-propil)-pirrolidinio;
- (R)-2-(9-Hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloximetil)-1-metil-1-(3-pirazin-2-il-propil)-pirrolidinio;
- (R)-2-(9-Hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloximetil)-1-metil-1-(3-pirimidin-4-il-propil)-pirrolidinio;
- (R)-2-(9-Hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloximetil)-1-metil-1-(3-pirimidin-2-il-propil)-pirrolidinio;
- 20 (R)-2-(9-Hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloximetil)-1-metil-1-(3-pirimidin-S-il-propil)-pirrolidinio;
- (R)-2-(9-Hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloximetil)-1-metil-1-(3-piridin-2-il-propil)-pirrolidinio;
- (R)-2-(9-Hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloximetil)-1-metil-1-(3-piridin-4-il-propil)-pirrolidinio;
- (R)-2-(9-Hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloximetil)-1-metil-1-(3-piridin-3-il-propil)-pirrolidinio;
- (R)-2-(9-Hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloximetil)-1-(3-isoxazol-3-il-propil)-1-metil-pirrolidinio;
- 25 (R)-2-(9-Hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloximetil)-1-metil-1-fenetil-pirrolidinio
- (R)-2-(9-Hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloximetil)-1-metil-1-(2-pirazin-2-il-etil)-pirrolidinio;
- (R)-2-(9-Hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloximetil)-1-metil-1-(2-pirimidin-4-il-etil)-pirrolidinio;
- (R)-2-(9-Hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloximetil)-1-metil-1-(2-pirimidin-2-il-etil)-pirrolidinio;
- (R)-2-(9-Hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloximetil)-1-metil-1-(2-pirimidin-5-il-etil)-pirrolidinio;
- 30 (R)-2-(9-Hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloximetil)-1-metil-1-(2-piridin-2-il-etil)-pirrolidinio;

- (R)-2-(9-Hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloximetil)-1-metil-1-(2-piridin-4-il-etil)-pirrolidinio;
 (R)-2-(9-Hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloximetil)-1-metil-1-(2-piridin-3-il-etil)-pirrolidinio;
 (R)-2-(9-Hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloximetil)-1-(2-isoxazol-3-il-etil)-1-metil-pirrolidinio;
 (R)-2-(9-Hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloximetil)-1-metil-1-[(5-metil-isoxazol-3-ilcarbamoil)-metil]-pirrolidinio;
 5 (R)-2-(9-Hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloximetil)-1-metil-1-(pirazin-2-ilcarbamoilmetil)-pirrolidinio;
 (R)-2-(9-Hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloximetil)-1-metil-1-(piridazin-3-ilcarbamoil-metil)-pirrolidinio;
 (R)-2-(9-Hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloximetil)-1-metil-1-([1,3,5]triazin-2-ilcarbamoilmetil)-pirrolidinio;
 (R)-2-(9-Hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloximetil)-1-metil-1-(pirimidin-4-ilcarbamoilmetil)-pirrolidinio;

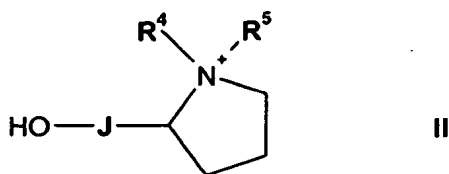
y

- 10 (R)-2-(9-Hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloximetil)-1-(isoxazol-3-ilcarbamoilmetil)-1-metil-pirrolidinio

La invención también proporciona un proceso para la preparación de compuestos de la fórmula I que comprende:

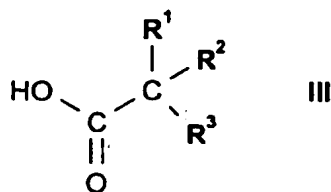
(i)

(A) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



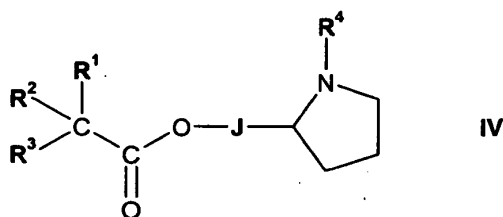
15

o una sal de sodio de la misma, donde J, R⁴ y R⁵ son como se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula III



o un derivado formador éster del mismo, donde R¹, R² y R³ son como se definió anteriormente; o

- 20 (B) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV



o una forma protegida de la misma donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 y J son como se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula V



donde R^5 es como se definió anteriormente y X es cloro, bromo o yodo; y

- 5 (ii) recuperar el producto en forma de sal o zwitteriónica.

Puede efectuarse una variante del proceso (A) utilizando procedimientos conocidos para hacer reaccionar compuestos hidroxilo o sales de sodio de los mismos con ácidos carboxílicos o derivados formadores de ésteres de los mismos tales como haluros de ácido o de forma análoga como se describe aquí más adelante en los Ejemplos. La reacción entre un derivado de quinuclidina sustituido con hidroxilo y un ácido carboxílico se lleva a cabo convenientemente en un solvente orgánico, por ejemplo de metilformamida (DMF), en presencia de un agente de acoplamiento, por ejemplo, 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), preferible en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo argón. Temperaturas de reacción adecuadas van de 0°C a 60°C, preferiblemente de 30°C a 50°C, especialmente de forma aproximada 40°C.

10

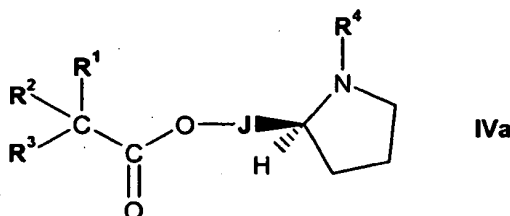
Una variante al proceso (B) puede efectuarse utilizando procedimientos conocidos para hacer reaccionar aminas heterocíclicas saturadas con halogenuros o de forma análoga como se describe más adelante en los Ejemplos. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un solvente orgánico, por ejemplo dimetilsulfóxido, dimetilformamida, éter, acetonitrilo o acetona. La reacción se lleva a cabo a una temperatura entre 20°C hasta 120°C, de forma conveniente entre temperatura ambiente y 80°C.

15

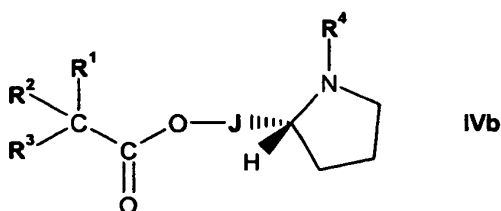
Los compuestos de la fórmula II o III son conocidos o pueden ser preparados por procedimientos conocidos o de forma análoga a como se describe aquí más adelante en los ejemplos.

20

Los compuestos de la fórmula IV pueden existir en formas isoméricas ópticamente activas individuales o como mezclas de las mismas, por ejemplo, como mezclas racémicas o diastereoméricas. Compuestos preferidos de la fórmula IV son compuestos de fórmula IVa o IVb



25 o

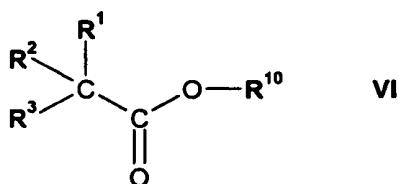


o una forma protegida de los mismos donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y J son como se definió anteriormente.

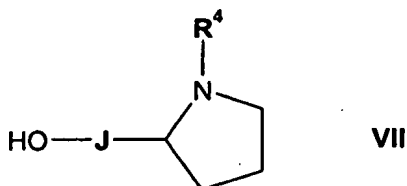
Cuando un compuesto de fórmula IV es un enantiómero simple o es aquiral, la alquilación de la amina terciaria para dar un compuesto de la fórmula I da como resultado una mezcla de dos diastereoisómeros. Estos isómeros pueden separarse por técnicas convencionales, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada o cromatografía de columna.

30

Los compuestos de la fórmula IV son conocidos o pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula VI

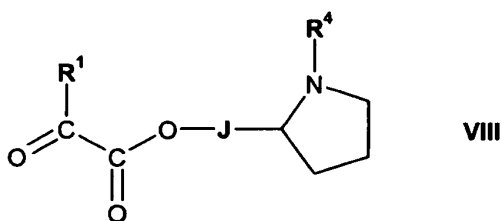


o una forma protegida del mismo donde R^1 , R^2 y R^3 son como se definió aquí anteriormente y R^{10} es alquilo C_1-C_4 con un compuesto de fórmula VII



- 5 donde R^4 y J son como se definió más arriba. La reacción puede efectuarse utilizando procedimientos conocidos para hacer reaccionar ésteres carboxílicos con alcoholes o de forma análoga como se describe aquí más adelante en los Ejemplos. La reacción se lleva a cabo de forma conveniente en un solvente orgánico, por ejemplo ciclohexano o tolueno, preferiblemente en la presencia de un metal alcalino, por ejemplo sodio y bajo una atmósfera inerte tal como argón. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura entre 40°C hasta 120°C, pero preferiblemente
- 10 bajo condiciones de reflujo.

Los compuestos de la fórmula IV donde R^2 es hidroxilo pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula VIII



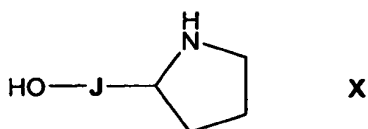
- 15 o una forma protegida de la misma donde R^1 , R^4 y J son como se definió anteriormente, con un compuesto de la fórmula IX



donde R^3 es como se definió anteriormente y X es cloro, bromo o yodo.

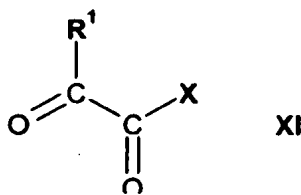
Los compuestos de la fórmula V o VI son conocidos o pueden prepararse por procedimientos conocidos o de forma análoga como se describe aquí más adelante en los Ejemplos.

- 20 Los compuestos de la fórmula VII son conocidos o pueden prepararse alquilando la correspondiente amina secundaria. Por ejemplo, los compuestos de fórmula VII donde R^4 es metilo pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula X



- 25 donde J es como se definió aquí anteriormente con formaldehído en la presencia de ácido fórmico. La reacción se lleva a cabo de forma conveniente en un solvente, por ejemplo agua, a una temperatura que va desde 40°C a 120°C, pero preferiblemente alrededor de 80°C.

Los compuestos de la fórmula VIII pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula VII donde R⁴, J, L y M son como se describió aquí anteriormente, con un compuesto de fórmula XI



donde R¹ es como se definió aquí anteriormente y X es cloro, bromo o yodo.

- 5 Los compuestos de fórmula IX, X u XI son conocidos o pueden prepararse por procedimientos conocidos o de forma análoga como se describe aquí más adelante en los Ejemplos.

10 Cuando se hace referencia aquí a grupos funcionales protegidos o a grupos protectores, los grupos protectores pueden escogerse de acuerdo con la naturaleza del grupo funcional, por ejemplo, como se describe en Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons Inc, Third Edition, 1999, referencia que también describe procedimientos adecuados para el reemplazo de los grupos protectores por hidrógeno.

15 Los compuestos de la fórmula I son sales de amonio cuaternarias y pueden convertirse en diferentes formas de sales utilizando cromatografía de intercambio iónico. Los compuestos pueden obtenerse en forma de hidratos o solvatos que contienen un solvente utilizado para la cristalización. Los compuestos de la fórmula I pueden recuperarse a partir de mezclas de reacción y purificarse utilizando métodos conocidos. Los compuestos se aíslan inicialmente como mezclas diastereoméricas pero sin embargo en la mayoría de los casos se usan preferiblemente en composiciones farmacéuticas de la invención como enantiómeros simples o diastereoisómeros.

20 Los compuestos de la fórmula I en forma de sal farmacéuticamente aceptable o zwitteriónica denominados de aquí en adelante alternativamente como agentes de la invención, son útiles como agentes farmacéuticos. De acuerdo con lo anterior la invención también proporciona un compuesto de fórmula I en una forma de sal farmacéuticamente aceptable o zwitteriónica para uso como un agente farmacéutico. Los agentes de la invención actúan como antagonistas muscarínicos, particularmente antagonistas del receptor muscarínico M3 por lo cual actúan como inhibidores de la broncoconstricción.

25 La afinidad (Qui) de los agentes de la invención en el receptor muscarínico de acetilcolina M3 humana puede determinarse en una prueba de enlazamiento por filtración competitiva con el antagonista radiomarcado [³H] cloruro de n-metil escopolamin metilo (NMS):

30 Las membranas preparadas a partir de células CHO estables son transfectadas con el receptor M3 a 10 µg de proteína/pozo y luego incubadas con diluciones seriadas de los agentes de la invención, [³H] NMS a una concentración K_d (0.25 nM) y regulador de prueba (20 nM, HEPES MgCl₂ 1mmol a pH 7.4) durante 17 horas a temperatura ambiente. La prueba se lleva a cabo en un volumen final de 250 µL, en presencia de una concentración final de dimetil sulfóxido de 1%. El enlazamiento total del [³H] NMS se determina en ausencia de los agentes de la invención con un volumen correspondiente sustituido del regulador de ensayo. Se determina un enlazamiento no específico del [³H] NMS en presencia de 300 nM de bromuro de ipratropio. Después del período de incubación, las membranas se recolectan sobre una placa de filtración Unifilter™ GF/B que contiene 0.05% de polietilenimina, utilizando un recolector de filtración Brandel™ 9600. Las placas de filtración se secan durante 2 horas a 35°C antes de la adición del cóctel Microscint™ "O", y se leen en un lector de centelleo Packard Topcount™ utilizando un protocolo de centelleo ³H. Todos los IC₅₀ fueron calculados con la ayuda del paquete gráfico XL-Fit y los valores Qui se derivan utilizando la corrección Cheng-Prusoff (Cheng Y., Prusoff W. H. (1973) Biochem. Pharmacol. 22 3099 - 3109).

40 Los compuestos de los Ejemplos más adelante generalmente tienen valores de IC₅₀ por debajo de 1 µM en el ensayo anterior.

Con respecto a su inhibición del enlazamiento de la acetilcolina a los receptores muscarínicos M3, los agentes de la invención son útiles en el tratamiento de condiciones mediadas por el receptor muscarínico M3, particularmente las asociadas con un tono parasimpático incrementado que lleva, por ejemplo, a una secreción glandular excesiva o a una contracción de los músculos lisos. El tratamiento de acuerdo con la invención puede ser sintomático o profiláctico.

45 Con respecto a su actividad antimuscarínica, los agentes de la invención son útiles en la relajación del músculo liso bronquial y el alivio de la broncoconstricción. El alivio de la broncoconstricción puede medirse en modelos tales

como los modelos de pletismografía *in vivo* de Chong et al, J. Pharmacol. Toxicol. Methods 1998, 39, 163, Hammelmann et al, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1997, 156, 766 y modelos análogos. Los agentes de la invención son útiles por lo tanto en el tratamiento de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias. A la vista de su larga duración de acción, es posible administrar los agentes de la invención una vez al día en el tratamiento de tales enfermedades. En otro aspecto los agentes de la invención exhiben a menudo características que indican una baja incidencia de efectos colaterales encontrados comúnmente con agonistas de β_2 tales como taquicardia, tremor e inquietud, siendo ademados tales agentes de acuerdo con lo anterior para su uso en el tratamiento demandado (rescate) así como en el tratamiento profiláctico de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias.

Las enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las cuales es aplicable la presente invención incluyen asma de cualquier tipo o génesis incluyendo tanto asma intrínseco (no alérgico) y asma extrínseco (alérgico). El tratamiento del asma también debe entenderse como que abarca el tratamiento de sujetos, por ejemplo de menos de 4 ó 5 años de edad, que exhiben síntomas de jadeo y se diagnostican o son diagnosticables como "infantes jadeantes", una categoría de pacientes establecida de preocupación médica mayor y ahora frecuentemente identificada como asmáticos insipientes o de fase temprana. (Para conveniencia esta condición asmática en particular se denomina como "síndrome de jadeo infantil"). La eficacia profiláctica en el tratamiento del asma será evidente por la frecuencia o severidad reducidas del ataque sintomático, por ejemplo, de ataque asmático o broncoconstrictor agudo, mejoramiento de la función pulmonar o hiperreactividad mejorada de las vías respiratorias. También será evidente por el requerimiento reducido de otras terapias sintomáticas, por ejemplo, terapia o prevista para restringir o abortar un ataque sintomático cuando ocurra, por ejemplo, antiinflamatoria (por ejemplo, corticosteroide) o broncodilatadora. El beneficio profiláctico en el asma puede ser evidente en particular en sujetos proclives "goteo matutino". "El goteo matutino" es un síndrome asmático reconocido, común a un porcentaje sustancial de asmáticos y caracterizado por un ataque de asma, por ejemplo, entre las horas de aproximadamente 4 a 6 am, esto es en un momento donde normalmente se está distante de forma sustancial de cualquier terapia previamente administrada contra el asma sintomático.

Otras enfermedades y condiciones inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las cuales es aplicable la presente invención incluyen síndrome de distensión respiratoria en adultos/aguda (ARDS), enfermedad obstructiva pulmonar o de las vías aéreas crónica (COPD o COAD), incluyendo bronquitis crónica, o disnea asociada con la misma, enfisema, así como exacerbación de hiperreactividad de las vías respiratorias como consecuencia de otras terapias con fármacos, en particular otras terapias con fármacos inhalados. La invención también es aplicable al tratamiento de bronquitis de cualquier tipo o génesis incluyendo, por ejemplo, bronquitis aguda, araquídica, catarral, croupus, crónica o fitinoide. Enfermedades de las vías respiratorias inflamatorias u obstructivas a las cuales es aplicable la presente invención incluyen neumoconiosis (una enfermedad inflamatoria comúnmente ocupacional de los pulmones, acompañada frecuentemente por la obstrucción de las vías respiratorias, crónica o aguda, y ocasionada por la inhalación repetida de polvos), de cualquier tipo de génesis, incluyendo, por ejemplo, aluminosis, androcosis, asbestosis, calicosis, fibrosis quística, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis.

Con respecto a su actividad antimuscarínica, los agentes de la invención también son útiles en el tratamiento de una condición que requiere la relajación de los músculos lisos del útero, vejiga o sistema vascular. Son útiles así para la prevención o alivio de dolores de parto prematuro en el embarazo. También son útiles en el tratamiento de urticaria aguda crónica, soriasis, conjuntivitis alérgica, actinitis, rinitis incluyendo rinitis alérgica, mastositis, trastornos urinarios tales como incontinencia urinaria (particularmente la causada por una vejiga sobreactiva), polaquiuria, vejiga neurogénica o inestable, citoespasmos y cistitis crónica; trastornos gastrointestinales tales como síndrome de intestino irritable, colitis espástica, diverticulitis y ulceración péptica; y trastornos cardiovasculares tales como bradicardia del seno inducida vagalmente, así como en intervenciones oftálmicas.

Los agentes de la invención también son útiles como agentes coterapéuticos para uso en combinación con otras sustancias farmacéuticas tales como sustancias antiinflamatorias, broncodilatadoras, antihistamínicas, descongestionantes o antitusivas, particularmente en el tratamiento de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias tales como las mencionadas anteriormente, por ejemplo como potenciadores de la actividad terapéutica de tales fármacos o como un medio para reducir la dosificación requerida o los efectos colaterales potenciales de tales fármacos. Un agente de la invención puede mezclarse con una o más de las otras sustancias farmacéuticas en una composición farmacéutica fija o pueden ser administrados separadamente, antes, simultáneamente con o después de las otras sustancias farmacéuticas. De acuerdo con la anterior la invención incluye una combinación de agente de la invención como se describió aquí anteriormente con una sustancia antiinflamatoria, broncodilatadora, antihistamínica, descongestionante o antitusiva estando dicho agente de la invención y dicha sustancia farmacéutica en la misma o diferente composición farmacéutica.

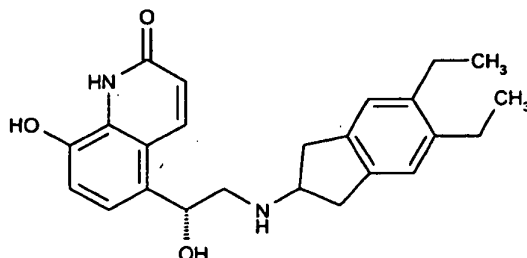
Fármacos antiinflamatorios adecuados incluyen esteroides, en particular glucocorticosteroides tales como gudenoside, beclametasona dipropionato, fluticasona propionato, ciclesonide o mometasona furoato o esteroides descritos en WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especialmente aquellos de los Ejemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 y 101), WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO

03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 y WO 04/66920; agonistas del receptor del glucocorticoide no esteroideales, tales como los descritos en DE 10261874, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935 y WO 04/26248; antagonistas de LTD4 tales como montelukast y zafirlukast; inhibidores de PDE4 tales como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofylline (Almirall Prodesfarma), PD189659/PD168787 (Parque-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440.

(Tanabe), KW-4490 (Quiowa Hakko Kogyo), y los descritos en WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/39544, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 04/000814, WO 04/000839, WO 04/005258 WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607, WO 04/037805, WO 04/063197, WO 04/103998, WO 04/111044, WO 05012252, WO 05012253, WO 05/013995, WO 05/030725, WO 05/030212, WO 05/087744, WO 05/087745, WO 05/087749 y WO 05/090345; agonistas de A₂A tales como los descritos en EP 1052264, EP 1241176, EP 409595A2, WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462, y WO 03/086408, WO 04/039762, WO 04/039766, WO 04/045618 y WO 04/046083; y antagonistas de A₂B tales como los descritos en WO 02/42298.

Los agentes de la invención son útiles en terapia de combinación con antagonistas del receptor de quimioquina, bloqueadores del canal de calcio, antagonistas alfa-adrenorreceptores, agonistas de dopamina, antagonistas de endotelina, antagonistas de la sustancia P, inhibidores de 5-LO, antagonistas de VLA-4 y teofilina.

Los agentes de la invención también son particularmente útiles como agentes coterapéuticos para uso en combinación con agonistas del adrenorreceptor beta-2. Agonistas adecuados del adrenorreceptor beta-2 incluyen al buterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol fenoterol, procaterol y especialmente, formoterol, carmoterol y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y compuestos (en forma libre o sal o de solvatos) de la fórmula I de WO 00/75114, documento que se incorpora aquí como referencia, preferiblemente compuestos de los Ejemplo del mismo, especialmente un compuesto de fórmula



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, así como compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de la fórmula I WO 04/16601 y también compuestos de EP 147719, EP 1440966, EP1460064, EP 1477167, JP 05025045, WO 93/18007, WO 99/64035, US 2002/0055651, US 2004/0242622, US 2004/0229904, US 2005/0133417, US 2005/5159448, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618 WO 04/46083, WO 04/80964, WO 04/087142, WO 04/089892, WO 04/108675, WO 04/108676, WO 05/033121, WO 05/040103, WO 05/044787, WO 05/058867, WO 05/065650, WO 05/066140 y WO 05/07908.

Sustancias farmacéuticas antihistamínicas coterapéuticas incluyen clorhidrato de cetirizina, acetaminofen, clemastina fumarato, prometasina, loratidina, desloratidina, difenidramina y fexofenadina clorhidrato.

Combinaciones de agentes de la invención y uno o más agonistas del adrenorreceptor beta-2, esteroides, inhibidores de PDE4, agonistas de A₂a, antagonistas de A₂b y antagonistas de LTD4 pueden utilizarse, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, incluyendo asma y particularmente COPD. Las combinaciones triples preferidas comprenden un agente de la invención, un agonista del adrenorreceptor de beta-2 y un esteroide.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona también un método para el tratamiento de una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias que comprende la administración a un sujeto, particularmente a un sujeto humano, que así lo requiere un compuesto de fórmula I o una sal o solvato

farmacéuticamente aceptables del mismo, tal como se ha descrito aquí anteriormente. En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, tal como se describió aquí anteriormente para uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias.

- 5 Los agentes de la invención pueden administrarse por cualquier ruta apropiada, por ejemplo, oralmente, por ejemplo en la forma de una tableta o cápsula; parenteralmente, por ejemplo por vía intravenosa; en forma tópica a la piel, por ejemplo en el tratamiento de soriasis; por vía intranasal, por ejemplo en el tratamiento de fiebre del heno, o preferiblemente, por inhalación, particularmente en el tratamiento de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias. En particular, los agentes de la invención pueden administrarse como una formulación inhalable para el tratamiento de COPD y asma.

- 10 En un aspecto adicional, la invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I en forma libre o en la forma de una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo de los mismos farmacéuticamente aceptables. Tales composiciones pueden prepararse utilizando diluyentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en el arte galénico. Así las formas de dosificación oral pueden incluir tabletas y cápsulas. Las formulaciones para administración tópica pueden tomar la forma de cremas, ungüentos, geles o sistemas de administración transdérmica, por ejemplo, parches. Las composiciones para inhalación pueden comprender aerosol u otras formulaciones atomizables o formulaciones en polvo seco.

- 20 Cuando la composición comprende una formulación en aerosol, contiene preferiblemente, por ejemplo, un propelente hidrofluoroalcano (HFA), tal como HFA134a o HFA227, o una mezcla de estos, puede contener uno o más cosolventes conocidos en la técnica tales como etanol (hasta 20% en peso) y/o 1 o más surfactantes tales como ácido oleico o trioleato de sorbitan, y/o 1 o más agentes de volumen tal como lactosa. Cuando la composición comprende una formulación en polvo seco, preferiblemente contiene, por ejemplo, el compuesto de fórmula I que tiene un diámetro de partícula de hasta 10 micrones, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo, tal como lactosa, de la distribución de tamaño de partícula deseada y un compuesto que ayuda a proteger contra el deterioro del rendimiento debido a humedad, por ejemplo, estearato de magnesio, típicamente 0.05 - 2.0% de estearato de magnesio. Cuando la composición comprende una formulación nebulizada, contiene preferiblemente, por ejemplo, el compuesto de fórmula I bien sea disuelto o suspendido, en un vehículo que contiene agua, un cosolvente tal como etanol o propilen glicol y un estabilizante, el cual puede ser un surfactante.

- 30 La invención también incluye (A) un compuesto de fórmula I tal como se ha descrito aquí anteriormente en forma libre, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en forma inhalable; (B) un medicamento inhalable que comprende tal compuesto en forma inhalable con un vehículo farmacéuticamente aceptable en forma inhalable; (C) un producto farmacéutico que comprende tal compuesto en forma inhalable en asociación con un dispositivo de inhalación; y (D) un dispositivo de inhalación que contiene tal compuesto en una forma inhalable.

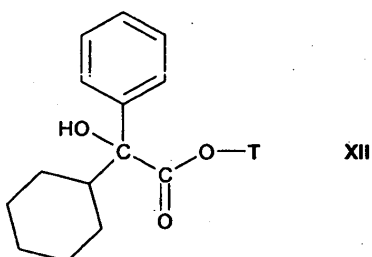
- 35 Dosificaciones de agentes de la invención empleados en la práctica de la presente invención variarán desde luego dependiendo, por ejemplo, de la condición particular que se va a tratar, del efecto deseado y del modo de administración. En general, las dosificaciones diarias adecuadas para la administración por inhalación son del orden de 0.0001 a 30 mg/kg, típicamente 0.01 a 10 mg por paciente, mientras que para administración oral las dosis diarias adecuadas son del orden de 0.01 a 100 mg/kg.

- 40 La invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplos.

Ejemplos

- 45 Todos los compuestos de estos Ejemplos son inicialmente aislados como mezclas de diastereoisómeros en el átomo de nitrógeno cuaternario. Donde un diastereoisómero individual sea indicado en estos Ejemplos se aísla por medio de cristalización fraccionada de tal mezcla. La estereoquímica de estos isómeros individuales se determina por medio de RMN y/o cristalografía de rayos X.

Un compuesto especialmente preferido de fórmula I es el compuesto de fórmula XII



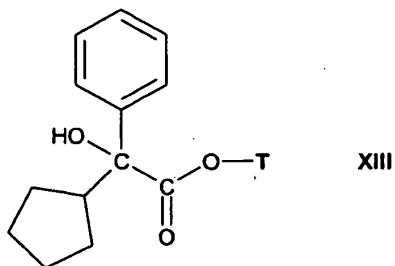
donde T es como se muestra en la Tabla 3 más abajo, estando descrito más abajo el método de preparación. el compuesto es una sal de amonio cuaternaria. la tabla también muestra datos de espectrometría de masas. el contraión relevante se identifica en el método de preparación relevante.

5

TABLA 1

Ej.	T	M/s M+
1		456.5

un compuesto adicional especialmente preferido de fórmula I es el compuesto de fórmula XIII



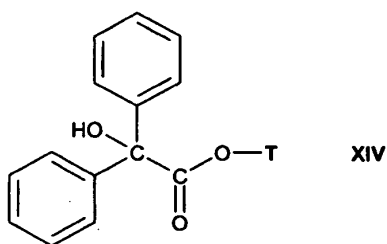
10

donde T es como se muestra en la Tabla 2 más abajo, estando descrito más abajo el método de preparación. el compuesto es una sal de amonio cuaternaria. La tabla también muestra datos de espectrometría de masas. El contraión relevante se identifica en el método de preparación relevante.

TABLA 2

Ej.	T	M/s M+
2		442.4

un compuesto adicional especialmente preferido de fórmula I es el compuesto de fórmula XIV



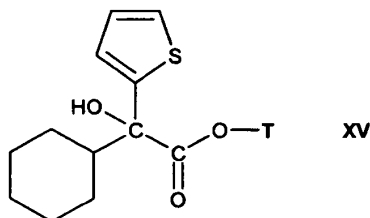
donde T es como se muestra en la Tabla 3 más abajo, estando descrito más abajo el método de preparación. El compuesto es una sal de amonio cuaternaria. La tabla también muestra datos de espectrometría de masas. El contraión relevante se identifica en el método de preparación relevante.

5

TABLA 3

Ej.	T	M/s M+
3		450.4

un compuesto adicional especialmente preferido de fórmula I es el compuesto de fórmula XV



10

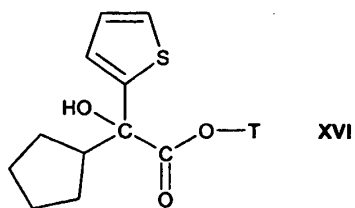
donde T es como se muestra en la Tabla 4 más abajo, estando descrito más abajo el método de preparación. El compuesto es una sal de amonio cuaternaria. La tabla también muestra datos de espectrometría de masas. El contraión relevante se identifica en el método de preparación relevante.

TABLA 4

Ej.	T	M/s M+
4		462.4

Un compuesto aun adicional especialmente preferido de fórmula I es el compuesto de fórmula XVI

15



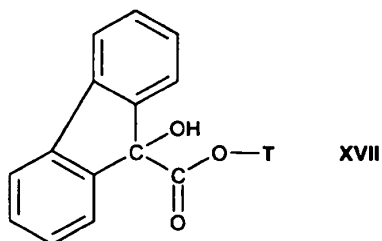
donde T es como se muestra en la Tabla 5 más abajo, estando descrito más abajo el método de preparación. El compuesto es una sal de amonio cuaternaria. La tabla también muestra datos de espectrometría de masas. El contraión relevante se identifica en el método de preparación relevante.

5

TABLA 5

Ej.	T	M/s
		M+
5		448.5

Un compuesto aun adicional especialmente preferido de fórmula I es el compuesto de fórmula XVII



10 donde T es como se muestra en la Tabla 6 más abajo, estando descritos aquí más abajo los métodos de preparación. El compuesto es una sal de amonio cuaternaria. La tabla también muestra datos de espectrometría de masas. El contraión relevante se identifica en el método de preparación relevante.

TABLA 6

Ej.	T	M/s
		M+
6		448.2

15 Preparación de compuestos intermedios

Las abreviaturas usadas son como sigue: DCM es diclorometano, DMF es dimetilformamida y DMSO es dimetilsulfóxido, HPLC es cromatografía líquida de alto rendimiento, THF es tetrahidrofurano, LC-MS es

cromatografía líquida espectrometría de masas, CDI es 1,1'-carbonildiimidazol.

Intermedio A

2-bromo-N-isoxazol-3-il-acetamida:

- 5 A una solución en agitación de bromoacetilbromuro (5.36 ml, 61.6 mmol) en dietiléter (100 ml) a -40°C, se agrega gota a gota durante 20 minutos, una solución de 3-aminoisoxazol (5.0 m, 67.0 mmol), y trietilamina (8.5 ml, 61.4 mmol) en dietiléter (20 ml). Se agrega dietiléter adicional (50 ml) y se continúa la agitación durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtra y luego se lava la solución con solución de carbonato de sodio 1 M, ácido clorhídrico 1 M y salmuera. La concentración seguida por purificación mediante cromatografía instantánea en columna de sílice (acetato de etilo/iso-hexano 4:7) da el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

10 Intermedio B

(1R/S, 2R)-2-Hidroximetil-1-(isoxazol-3-ilcarbamoilmetil)-1-metil-pirrolidinio bromuro

Etapla B1: ácido (R)-Pirrolidina-1,2-dicarboxílico 2-tert-butil éster 1-etil éster

- 15 Se trata tert-butil éster del ácido (R)-Pirrolidin-2-carboxílico (16.11 g, 94.1 mmol) en DCM (250 ml) bajo una atmósfera inerte de argón con trietil amina (26 ml, 188 mmol) luego se enfría a 0°C con un baño de hielo. A esta solución enfriada se agrega gota a gota cloroformiato de etilo (8.99 ml, 94.1 mmol) y la mezcla de reacción se deja en agitación a 0°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se lava con HCl 1 M (2 x 100 ml), agua, salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra *in vacuo* para producir el compuesto del título en forma de un aceite claro.

Etapla B2: ((R)-1-Metil-pirrolidin-2-il)-metanol:

- 20 Una solución enfriada (0°C), en agitación de hidruro de litio y aluminio (200 ml de una solución 1 M en THF, 207 mmol) se trata mediante una cánula, gota a gota con ácido (R)-pirrolidin-1, 2-dicarboxílico 2-tert-butil éster 1-etil éster (22.86 g, 94.1 mmol) en THF (300 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente con agitación durante la noche. La solución luego se trata con sal de Rochelles (10 g) para detener parcialmente la reacción y después de 30 minutos, la mezcla de reacción se enfría (0°C) y se añade agua (50 ml) gota a gota, asegurando que la temperatura no exceda 10°C. El solvente se retira *in vacuo* y el residuo se
- 25 toma en cloroformo: alcohol isopropil (300 ml de una mezcla 7:3) y se deja en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La suspensión resultante se retira por filtración y el filtrado se concentra *in vacuo*. El aceite resultante es purificado por destilación sobre Kugelrohr para producir el compuesto del título en forma de un aceite claro.

Etapla B3: (1R/S, 2R)-2-Hidroximetil-1-(isoxazol-3-ilcarbamoilmetil)-1-metil-pirrolidinio bromuro:

- 30 A una solución de 2-bromo-N-isoxazol-3-il-acetamida (Intermedio A) (3.9 g, 191 mmol) en acetonitrilo (95 ml) se agrega ((R)-1-metil-pirrolidin-2-il)-metanol (2.2 g, 191 mmol) en acetonitrilo (5 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y luego el solvente se elimina *in vacuo*. El aceite resultante se toma en acetonitrilo y luego se agrega acetato de etilo. La solución turbia resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de esto, el sobrenadante se elimina por decantación y el sólido se seca bajo vacío a lo largo de
- 35 2 días para producir el compuesto del título.

Intermedio C

(1R/S,2R)-3-Hidroxi-1-(isoxazol-3-ilcarbamoilmetil)-1-metil-piperidinio bromuro

Etapla C1: Ácido (R)-3-Hidroxi-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster:

- 40 A una solución enfriada (0°C) que comprende (R)-3-hidroxi piperidin clorhidrato (5.0 g, 36.3 mmol) en agua/dioxano (200 ml de una mezcla 1:1) se agrega hidrogeno carbonato de sodio (10.7 g, 127 mmol) seguido por di-t-butilo dicarbonato (9.11 g, 41.7 mmol), en porciones. A la mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente y se agita durante 2 días. La suspensión resultante se filtra a través material de filtración Celite® y se lava con dioxano. El filtrado se concentra *in vacuo* para eliminar la mitad del solvente y luego se acidifica hasta pH 3 con ácido cítrico 2 M. Esta solución se extrae con DCM (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secan
- 45 (MgSO₄) y se concentran *in vacuo* para producir el producto del título en forma de un aceite color marrón.

Etapla C2: (R)-1-Metil-piperidin-3-ol:

Este compuesto es preparado por un método análogo a ((R)-1-Metil-pirrolidin-2-il)-metanol (Etapa B2) reemplazando ácido (R)-pirrolidin-1, 2-dicarboxílico 2-tert-butil éster 1-etil éster (Etapa B1) con ácido (R)-3-Hidroxi-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster (Etapa C1).

Etapa C3: (1R1S, 3R)-3-Hidroxi-1-(isoxazol-3-ilcarbamoilmetil)-1-metil-piperidinio bromuro:

- 5 (R)-1-Metil-piperidin-3-ol (1.15 g, 10 mmol) y 2-bromo-N-isoxazol-3-il-acetamida (Intermedio A) (2.25 g, 11 mmol) se agitan juntos en cloroformo/acetonitrilo (20 ml de una mezcla 1:1) a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se elimina *in vacuo* y el aceite resultante se purifica utilizando cromatografía de columna en fase reversa C-18 (eluyente agua: acetonitrilo desde 0% hasta 30% de acetonitrilo) para producir el compuesto del título.

Intermedio D

- 10 Ácido ciclopentil-H-hidroxi-tiofen-2-il-acético

- A una suspensión en agitación de magnesio (0.232 g, 9.7 mmol) en éter (5 ml) bajo una atmósfera de argón se agrega yodo (cantidad catalítica). Después de 5 minutos, la mezcla de reacción se trata con bromuro de ciclopentilo (2 ml, 9.7 mmol) en éter (5 ml) por porciones durante 10 minutos y luego se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos. Entre tanto, un Segundo matraz de reacción que contiene ácido 2-tiofeneglixílico (1 g, 6.5 mmol) en éter (10 ml) enfriado a 0°C se trata con hidruro de sodio (0.26 g de una dispersión al 60% en aceite mineral, 6.5 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos y luego se agrega el reactivo de Grignard (preparado como se describió anteriormente) por porciones durante 5 minutos. Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, la mezcla de reacción se somete a partición entre agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). La capa acuosa se acidifica hasta pH 1 con ácido clorhídrico 1 M y luego se extrae con acetato de etilo (50 ml). Las porciones orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan *in vacuo*, para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

Intermedio E

Ácido ciclohexil-hidroxi-tiofen-2-il-acético

- 25 Este compuesto es preparado por un método que es análogo al usado para preparar ácido ciclopentil-H-hidroxitiofen-2-il-acético (Intermedio D) reemplazando bromuro de ciclopentil magnesio con bromuro de ciclohexil magnesio.

Intermedio F

Ácido Hidroxi-difenil-acético 1-metil-piperidin-4-il éster

- 30 Una mezcla que comprende 1-metil-piperidin-4-ol (20 g, 170 mmol) y bencilato de metilo (63.1 g, 250 mmol) en ciclohexano (300 ml) se calienta a 60°C y se trata con sodio (0.39 g, 17 mmol) en porciones pequeñas. La mezcla de reacción se calienta entonces a 85°C durante 5 horas y luego se deja enfriar hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtra y el sólido se lava con ciclohexano. El residuo crudo resultante se seca bajo vacío y se recrystaliza desde acetonitrilo caliente para producir el compuesto del título.

Intermedio G

- 35 2-Bromo-N-pirazin-2-il-acetamida

Este compuesto es preparado por un método análogo a 2-bromo-N-isoxazol-3-il-acetamida, (Intermedio A) reemplazando 3-aminoisoxazol con 2-aminopirazina.

Intermedio H

4-Hidroxi-1-metil-1-(pirazin-2-ilcarbamoilmetil)-piperidinio bromuro

- 40 Este compuesto es preparado por un método análogo a (1R/S, 3R)-3-Hidroxi-1-(isoxazol-3-ilcarbamoilmetil)-1-metil-piperidinio bromuro (Intermedio C) reemplazando (R)-1-metil-piperidin-3-ol (etapa C3) con 1-metilpiperidin-4-ol y reemplazando 2-bromo-N-isoxazol-3-il-acetamida (Intermedio A) con 2-bromo-N-pirazin-2-il-acetamida (Intermedio G).

Intermedio I

4-Hidroxi-1-(isoxazol-3-ilcarbamoilmetil)-1-metil-piperidinio bromuro

Este compuesto es preparado por un método análogo a (1R/S, 3R)-3-Hidroxi-1-(isoxazol-3-ilcarbamoilmetil)-1-metil-piperidinio bromuro (Intermedio C) reemplazando (R)-1-metil-piperidin-3-ol (etapa C3) con 1-metilpiperidin-4-ol.

Intermedio J

5 2-Bromo-N-[1,3,5]triazin-2-il-acetamida

Este compuesto es preparado por un método análogo a 2-bromo-N-isoxazol-3-il-acetamida (Intermedio A) reemplazando 3-aminoisoxazol con [1,3,5]triazin-2-ilamina.

Intermedio K

4-Hidroxi-1-metil-1-(3-fenil-propil)-piperidinio bromuro

- 10 Este compuesto es preparado por un método análogo a (1R/S, 3R)-3-Hidroxi-1-(isoxazol-3-ilcarbamoilmetil)-1-metil-piperidinio bromuro (Intermedio C) reemplazando (R)-1-metil-piperidin-3-ol (etapa C3) con 1-metilpiperidin-4-ol y reemplazando 2-bromo-N-isoxazol-3-il-acetamida (Intermedio A) con 3-fenilo propilbromuro.

Intermedio L

4-Hidroxi-1-metil-1-(2-fenoxy-etil)-piperidinio bromuro

- 15 Este compuesto es preparado por un método análogo a (1R/S, 3R)-3-Hidroxi-1-(isoxazol-3-ilcarbamoilmetil)-1-metil-piperidinio bromuro (Intermedio C) reemplazando (R)-1-metil-piperidin-3-ol (etapa C3) con 1-metilpiperidin-4-ol y reemplazando 2-bromo-N-isoxazol-3-il-acetamida (Intermedio A) con 2-fenoxyetilbromuro.

Preparación de Ejemplos específicos

Ejemplo 1

- 20 Bromuro de (1R/S, 2R)-2-((R/S)-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-(isoxazol-3-il-carbamoilmetil)-1-metilpirrolidinio

- A una solución que comprende (1R/S, 2R)-2-hidroximetil-1-(isoxazol-3-ilcarbamoilmetil)-1-metil-pirrolidinio bromuro (Intermedio B) (0.230 g, 0.718 mmol) en DMF (2 ml) se agrega hidruro de sodio (0.057 g, de una dispersión al 60% en aceite, 1.44 mmol) en una porción. A la suspensión se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Entre tanto, en un segundo recipiente de reacción, se trata una solución de ácido ciclohexil-hidroxi-fenil-acético (0.160 g, 0.68 mmol) en DMF (2 ml) con CDI (0.11 g, 0.68 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El intermedio CDI resultante se agrega al recipiente de reacción que contiene la sal de sodio de (1R/S, 2R)-2-hidroximetil-1-(isoxazol-3-ilcarbamoilmetil)-1-metil-pirrolidinio bromuro y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se diluye con agua (2 ml) y 0.13 ml de HBr (solución al 48% en agua) y se purifica utilizando cromatografía de columna en fase reversa C-18 (eluyente agua: acetonitrilo desde 0% hasta 100 % de acetonitrilo) para producir el compuesto del título.

Ejemplo 2

Bromuro de (1R/S, 2R)-2-((R/S)-(2-Ciclopentil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-(isoxazol-3-il-carbamoilmetil)-1-metilpirrolidinio

- 35 Este compuesto es preparado por un método análogo a (1R/S, 2R)-2-((R/S)-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenilacetoximetil)-1-(isoxazol-3-ilcarbamoilmetil)-1-metil-pirrolidinio bromuro (Ejemplo 1) reemplazando el ácido ciclohexilhidroxi-fenil-acético con ácido ciclopentil-mandélico.

Ejemplo 3

Bromuro de (1R/S, 2R)-2-(2-Hidroxi-2,2-difenil-acetoximetil)-1-(isoxazol-3-ilcarbamoilmetil)-1-metil-pirrolidinio

- 40 Este compuesto es preparado por un método análogo a (1R/S, 2R)-2-((R/S)-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenilacetoximetil)-1-(isoxazol-3-ilcarbamoilmetil)-1-metil-pirrolidinio bromuro (Ejemplo 1) reemplazando el ácido ciclohexilhidroxi-fenil-acético con ácido bencílico.

Ejemplo 4

Bromuro de (1R/S, 2R)-2-((R/S)-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-tiofen-2-il-acetoximetil)-1-(isoxazol-3-il-carbamoilmetil)-1-metil-pirrolidinio

- 5 Este compuesto es preparado por un método análogo a (1R/S, 2R)-2-((R/S)-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenilacetoximetil)-1-(isoxazol-3-ilcarbamoilmetil)-1-metil-pirrolidinio bromuro (Ejemplo 1) reemplazando el ácido ciclohexilhidroxi-fenil-acético con ácido ciclohexil-hidroxi-tiofen-2-il-acético (Intermedio E).

Ejemplo 5

Bromuro de (1R/S, 2R)-2-((R/S)-(2-Ciclopentil-2-hidroxi-2-tiofen-2-il-acetoximetil)-1-(isoxazol-3-il-carbamoilmetil)-1-metil-pirrolidinio

- 10 Este compuesto es preparado por un método análogo a (1R/S, 2R)-2-((R/S)-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenilacetoximetil)-1-(isoxazol-3-ilcarbamoilmetil)-1-metil-pirrolidinio bromuro (Ejemplo 1) reemplazando el ácido ciclohexilhidroxi-fenil-acético con ácido ciclopentil-H-hidroxi-tiofen-2-il-acético (Intermedio E).

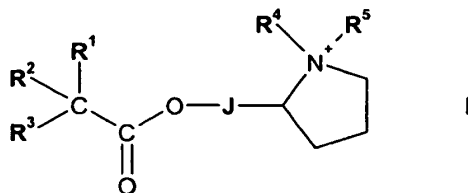
Ejemplo 6

(1R/S, 2R)-2-(9-Hidroxi-9H-fluoren-9-carbonyloximetil)-1-(isoxazol-3-ilcarbamoilmetil)-1-metil-pirrolidinio

- 15 Este compuesto es preparado por un método análogo a (1R/S, 2R)-2-((R/S)-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenilacetoximetil)-1-(isoxazol-3-ilcarbamoilmetil)-1-metil-pirrolidinio bromuro (Ejemplo 1) reemplazando el ácido ciclohexilhidroxi-fenil-acético con ácido 9-hidroxi-9-fluoren carboxílico.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



en forma de sal o de zwitterión en donde

5 J es C₁-C₂-alquileo;

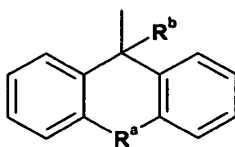
R¹ es un grupo carbocíclico C₃-C₁₅ o un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R² es hidrógeno, hidroxi, o C₁-C₄-alquilo sustituido opcionalmente por hidroxi;

10 R³ es un grupo carbocíclico C₃-C₁₅ o un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

en donde R¹ y R³ no son el mismo;

o -CR¹R²R³ forman juntos un grupo de fórmula



15 donde R^a es un enlace, -O-, -S-, -CH₂-, -CH=CH-, -CH₂-CH₂-, amino o -N(CH₃)-, y R^b es hidrógeno, hidroxi, o C₁-C₄-alquilo sustituido opcionalmente por hidroxi;

R⁴ es C₁-C₄-alquilo;

R⁵ es C₁-alquilo sustituido por -SO-R⁶, -S(=O)₂-R⁶, -CO-R⁶, -CO-O-R⁶, -CO-NH-R⁶ o -R⁷, o R⁵ es C₂-C₁₀-alquilo sustituido por -O-R⁶, -S-R⁶, -SO-R⁶, -S(=O)₂-R⁶, -CO-R⁶, -O-CO-R⁶, -CO-O-R⁶, -NH-CO-R⁶, -CO-NH-R⁶, -R⁷ o -R⁸,

o R⁵ es C₂-C₁₀-alqueno o C₂-C₁₀-alquino opcionalmente sustituido por -R⁷ o -R⁸;

20 R⁶ es un grupo carbocíclico C₃-C₁₅ o un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

o R⁶ es C₁-C₁₀-alquilo opcionalmente sustituido por C₁-C₁₀-alcoxi, -O-R⁷, un grupo carbocíclico C₃-C₁₅ o un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

25 R⁷ es un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y

R⁸ es un grupo carbocíclico C₃-C₁₅; o

J es C₁-C₂-alquileo,

30 R¹ y R³ son cada uno independientemente un grupo carbocíclico C₃-C₁₅ o un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^2 es hidrógeno, hidroxilo, o C_1 - C_4 -alquilo sustituido opcionalmente por hidroxilo;

R^4 es C_1 - C_4 -alquilo;

R^5 es C_1 -alquilo sustituido por $-CO-R^9$, $-CO-O-R^9$ o $-CO-NH-R^9$,

5 o R^5 es C_2 - C_{10} -alquilo sustituido por R^9 , $-CO-R^9$, $-CO-O-R^9$, $-NH-CO-R^9$ o $-CO-NH-R^9$, y R^9 es un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

J es C_1 - C_2 -alquileo;

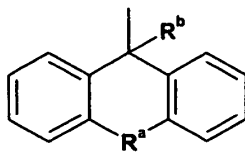
R^1 es un grupo carbocíclico C_3 - C_{15} o un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

10 R^2 es hidroxilo;

R^3 es un grupo carbocíclico C_3 - C_{15} o un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

en donde R^1 y R^3 no son el mismo;

o $-CR^1R^2R^3$ forman juntos un grupo de fórmula



15

donde R^a es un enlace, y R^b es hidroxilo;

R^4 es metilo;

R^5 es C_1 -alquilo sustituido por $-CO-NH-R^6$,

o R^5 es C_2 - C_{10} -alquilo sustituido por $-O-R^6$ o $-R^8$;

20 R^6 es un grupo carbocíclico C_3 - C_{15} o un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y

R^8 es un grupo carbocíclico C_3 - C_{15} ; o

J es C_1 - C_2 -alquileo;

R^1 y R^3 son ambos un grupo carbocíclico C_3 - C_{15} ;

25 R^2 es hidroxilo;

R^4 es metilo;

R^5 es C_1 -alquilo sustituido por $-CO-NH-R^9$; y

R^9 es un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

30 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde

J es C_1 - C_2 -alquileo;

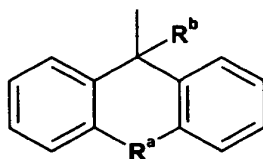
R¹ es un grupo C₃-C₁₀-carbocíclico, o un grupo heterocíclico de 5 a 9 miembros que tiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R² es hidroxil;

5 R³ es un grupo C₃-C₁₀-carbocíclico, preferiblemente fenilo o C₃-C₆-cicloalquilo, o un grupo heterocíclico de 5 a 9 miembros que tiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

en donde R¹ y R³ no son el mismo;

o -CR¹R²R³ forman juntos un grupo de fórmula



donde R^a es un enlace, y R^b es hidroxil;

10 R⁴ es metil;

R⁵ es C₁-alquilo sustituido por -CO-NH-R⁶,

o R⁵ es C₂-C₄-alquilo sustituido por -O-R⁶ o -R⁸;

R⁶ es un grupo C₃-C₁₀-carbocíclico, preferiblemente fenilo, o un grupo heterocíclico de 5 a 9 miembros que tiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y

15 R⁸ es un grupo C₃-C₁₀-carbocíclico, preferiblemente fenilo; o

J es C₁-C₂-alquilenil;

R¹ y R³ son ambos grupos C₃-C₁₀-carbocíclico, preferiblemente fenilo;

R² es hidroxil;

R⁴ es metil;

20 R⁵ es C₁-alquilo sustituido por -CO-NH-R⁹; y

R⁹ es un grupo heterocíclico de 5 a 9 miembros que tiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, preferiblemente isoxazolil, pirazinil o triazinil.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es seleccionado del grupo consistente de:

25 (1R/S, 2R)-2-((R/S)-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-(isoxazol-3-il-carbamoilmetil)-1-metil-pirrolidinil bromuro;

(1R/S, 2R)-2-((R/S)-(2-Ciclopentil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-(isoxazol-3-il-carbamoilmetil)-1-metil-pirrolidinil bromuro;

(1R/S, 2R)-2-(2-Hidroxi-2,2-difenil-acetoximetil)-1-(isoxazol-3-il-carbamoilmetil)-1-metil-pirrolidinil bromuro;

30 (1R/S, 2R)-2-((R/S)-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-tiofen-2-il-acetoximetil)-1-(isoxazol-3-il-carbamoilmetil)-1-metil-pirrolidinil bromuro;

(1R/S, 2R)-2-((R/S)-(2-Ciclopentil-2-hidroxi-2-tiofen-2-il-acetoximetil)-1-(isoxazol-3-il-carbamoilmetil)-1-metil-pirrolidinil bromuro; y

(1R/S, 2R)-2-(9-Hidroxi-9H-fluoren-9-carbonyloximetil)-1-(isoxazol-3-ilcarbamoilmetil)-1-metil-pirrolidinio.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es seleccionado del grupo consistente de:

(R)-2-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(3-fenil-propil)-pirrolidinio;

(R)-2-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(3-pirazin-2-il-propil)-pirrolidinio;

5 (R)-2-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(3-pirimidin-4-il-propil)-pirrolidinio;

(R)-2-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(3-pirimidin-2-il-propil)-pirrolidinio;

(R)-2-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(3-pirimidin-5-il-propil)-pirrolidinio;

(R)-2-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(3-piridin-2-il-propil)-pirrolidinio;

(R)-2-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(3-piridin-4-il-propil)-pirrolidinio;

10 (R)-2-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(3-piridin-3-il-propil)-pirrolidinio;

(R)-2-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-(3-isoxazol-3-il-propil)-1-metil-pirrolidinio;

(R)-2-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-fenetil-pirrolidinio;

(R)-2-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(2-pirazin-2-il-etil)-pirrolidinio;

(R)-2-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(2-pirimidin-4-il-etil)-pirrolidinio;

15 (R)-2-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(2-pirimidin-2-il-etil)-pirrolidinio;

(R)-2-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(2-pirimidin-5-il-etil)-pirrolidinio;

(R)-2-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(2-piridin-2-il-etil)-pirrolidinio;

(R)-2-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(2-piridin-4-il-etil)-pirrolidinio;

(R)-2-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(2-piridin-3-il-etil)-pirrolidinio;

20 (R)-2-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-(2-isoxazol-3-il-etil)-1-metil-pirrolidinio;

(R)-2-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-[(S-metil-isoxazol-3-ilcarbamoil)-metil]-pirrolidinio;

(R)-2-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(pirazin-2-ilcarbamoil-metil)-pirrolidinio;

(R)-2-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(piridazin-3-ilcarbamoil-metil)-pirrolidinio;

(R)-2-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-([1,3,5]triazin-2-ilcarbamoilmetil)-pirrolidinio;

25 (R)-2-(2-Ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(pirimidin-4-ilcarbamoilmetil)-pirrolidinio;

(R)-2-(2-Ciclopentil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(3-fenil-propil)-pirrolidinio;

(R)-2-(2-Ciclopentil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(3-pirazin-2-il-propil)-pirrolidinio;

(R)-2-(2-Ciclopentil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(3-pirimidin-4-il-propil)-pirrolidinio;

(R)-2-(2-Ciclopentil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(3-pirimidin-2-il-propil)-pirrolidinio;

30 (R)-2-(2-Ciclopentil-2-hidroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(3-pirimidin-5-il-propil)-pirrolidinio;

- (R)-2-(2-Ciclopentil-2-idroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(3-piridin-2-il-propil)-pirrolidinio;
- (R)-2-(2-Ciclopentil-2-idroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(3-piridin-4-il-propil)-pirrolidinio;
- (R)-2-(2-Ciclopentil-2-idroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(3-piridin-3-il-propil)-pirrolidinio;
- (R)-2-(2-Ciclopentil-2-idroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-(3-isoxazol-3-il-propil)-1-metil-pirrolidinio;
- 5 (R)-2-(2-Ciclopentil-2-idroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-fenetil-pirrolidinio;
- (R)-2-(2-Ciclopentil-2-idroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(2-pirazin-2-il-etil)-pirrolidinio;
- (R)-2-(2-Ciclopentil-2-idroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(2-pirimidin-4-il-etil)-pirrolidinio;
- (R)-2-(2-Ciclopentil-2-idroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(2-pirimidin-2-il-etil)-pirrolidinio;
- (R)-2-(2-Ciclopentil-2-idroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(2-pirimidin-5-il-etil)-pirrolidinio;
- 10 (R)-2-(2-Ciclopentil-2-idroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(2-piridin-2-il-etil)-pirrolidinio;
- (R)-2-(2-Ciclopentil-2-idroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(2-piridin-4-il-etil)-pirrolidinio;
- (R)-2-(2-Ciclopentil-2-idroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(2-piridin-3-il-etil)-pirrolidinio;
- (R)-2-(2-Ciclopentil-2-idroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-(2-isoxazol-3-il-etil)-1-metil-pirrolidinio;
- (R)-2-(2-Ciclopentil-2-idroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-[(5-metil-isoxazol-3-il-carbamoil)-metil]-pirrolidinio;
- 15 (R)-2-(2-Ciclopentil-2-idroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(pirazin-2-il-carbamoil-metil)-pirrolidinio;
- (R)-2-(2-Ciclopentil-2-idroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(piridazin-3-il-carbamoil-metil)-pirrolidinio;
- (R)-2-(2-Ciclopentil-2-idroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-([1,3,5]triazin-2-il-carbamoil-metil)-pirrolidinio;
- (R)-2-(2-Ciclopentil-2-idroxi-2-fenil-acetoximetil)-1-metil-1-(pirimidin-4-il-carbamoil-metil)-pirrolidinio;
- (R)-2-(2-Hidroxi-2,2-difenil-acetoximetil)-1-metil-1-(3-pirazin-2-il-propil)-pirrolidinio;
- 20 (R)-2-(2-Hidroxi-2,2-difenil-acetoximetil)-1-metil-1-(3-pirimidin-4-il-propil)-pirrolidinio;
- (R)-2-(2-Hidroxi-2,2-difenil-acetoximetil)-1-metil-1-(3-pirimidin-2-il-propil)-pirrolidinio;
- (R)-2-(2-Hidroxi-2,2-difenil-acetoximetil)-1-metil-1-(3-pirimidin-5-il-propil)-pirrolidinio;
- (R)-2-(2-Hidroxi-2,2-difenil-acetoximetil)-1-metil-1-(3-piridin-2-il-propil)-pirrolidinio;
- (R)-2-(2-Hidroxi-2,2-difenil-acetoximetil)-1-metil-1-(3-piridin-4-il-propil)-pirrolidinio;
- 25 (R)-2-(2-Hidroxi-2,2-difenil-acetoximetil)-1-metil-1-(3-piridin-3-il-propil)-pirrolidinio;
- (R)-2-(2-Hidroxi-2,2-difenil-acetoximetil)-1-(3-isoxazol-3-il-propil)-1-metil-pirrolidinio;
- (R)-2-(2-Hidroxi-2,2-difenil-acetoximetil)-1-metil-1-(2-pirazin-2-il-etil)-pirrolidinio;
- (R)-2-(2-Hidroxi-2,2-difenil-acetoximetil)-1-metil-1-(2-pirimidin-4-il-etil)-pirrolidinio;
- (R)-2-(2-Hidroxi-2,2-difenil-acetoximetil)-1-metil-1-(2-pirimidin-2-il-etil)-pirrolidinio;
- 30 (R)-2-(2-Hidroxi-2,2-difenil-acetoximetil)-1-metil-1-(2-pirimidin-5-il-etil)-pirrolidinio;

- (R)-2-(2-Hidroxi-2,2-difenil-acetoximetil)-1-metil-1-(2-piridin-2-il-etil)-pirrolidinio;
 (R)-2-(2-Hidroxi-2,2-difenil-acetoximetil)-1-metil-1-(2-piridin-4-il-etil)-pirrolidinio;
 (R)-2-(2-Hidroxi-2,2-difenil-acetoximetil)-1-metil-1-(2-piridin-3-il-etil)-pirrolidinio;
 (R)-2-(2-Hidroxi-2,2-difenil-acetoximetil)-1-(2-isoxazol-3-il-etil)-1-metil-pirrolidinio;
 5 (R)-2-(2-Hidroxi-2,2-difenil-acetoximetil)-1-metil-1-[(5-metil-isoxazol-3-ilcarbamoil)-metil]-pirrolidinio;
 (R)-2-(2-Hidroxi-2,2-difenil-acetoximetil)-1-metil-1-(pirazin-2-ilcarbamoilmetil)-pirrolidinio;
 (R)-2-(2-Hidroxi-2,2-difenil-acetoximetil)-1-metil-1-(piridazin-3-ilcarbamoilmetil)-pirrolidinio;
 (R)-2-(2-Hidroxi-2,2-difenil-acetoximetil)-1-metil-1-([1,3,5]triazin-2-ilcarbamoil-metil)-pirrolidinio;
 (R)-2-(2-Hidroxi-2,2-difenil-acetoximetil)-1-metil-1-(pirimidin-4-ilcarbamoilmetil)-pirrolidinio;
 10 (R)-2-(9-Hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloximetil)-1-metil-1-(3-fenil-propil)-pirrolidinio;
 (R)-2-(9-Hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloximetil)-1-metil-1-(3-pirazin-2-il-propil)-pirrolidinio;
 (R)-2-(9-Hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloximetil)-1-metil-1-(3-pirimidin-4-il-propil)-pirrolidinio;
 (R)-2-(9-Hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloximetil)-1-metil-1-(3-pirimidin-2-il-propil)-pirrolidinio;
 (R)-2-(9-Hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloximetil)-1-metil-1-(3-pirimidin-5-il-propil)-pirrolidinio;
 15 (R)-2-(9-Hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloximetil)-1-metil-1-(3-piridin-2-il-propil)-pirrolidinio;
 (R)-2-(9-Hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloximetil)-1-metil-1-(3-piridin-4-il-propil)-pirrolidinio;
 (R)-2-(9-Hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloximetil)-1-metil-1-(3-piridin-3-il-propil)-pirrolidinio;
 (R)-2-(9-Hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloximetil)-1-(3-isoxazol-3-il-propil)-1-metil-pirrolidinio;
 (R)-2-(9-Hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloximetil)-1-metil-1-fenetil-pirrolidinio (R)-2-(9-Hidroxi-
 20 9H-fluoren-9-carboniloximetil)-1-metil-1-(2-pirazin-2-il-etil)-pirrolidinio;
 (R)-2-(9-Hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloximetil)-1-metil-1-(2-pirimidin-4-il-etil)-pirrolidinio;
 (R)-2-(9-Hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloximetil)-1-metil-1-(2-pirimidin-2-il-etil)-pirrolidinio;
 (R)-2-(9-Hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloximetil)-1-metil-1-(2-pirimidin-5-il-etil)-pirrolidinio;
 (R)-2-(9-Hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloximetil)-1-metil-1-(2-piridin-2-il-etil)-pirrolidinio;
 25 (R)-2-(9-Hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloximetil)-1-metil-1-(2-piridin-4-il-etil)-pirrolidinio;
 (R)-2-(9-Hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloximetil)-1-metil-1-(2-piridin-3-il-etil)-pirrolidinio;
 (R)-2-(9-Hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloximetil)-1-(2-isoxazol-3-il-etil)-1-metil-pirrolidinio;
 (R)- 2-(9- Hidroxi- 9H- fluoren-9-carboniloximetil)- 1- metil- 1-[(5- metil- isoxazol-3-ilcarbamoil)-metil]-pirrolidinio;
 (R)-2-(9-Hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloximetil)-1-metil-1-(pirazin-2-ilcarbamoilmetil)-pirrolidinio;
 30 (R)-2-(9-Hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloximetil)-1-metil-1-(piridazin-3-ilcarbamoil-metil)-pirrolidinio;

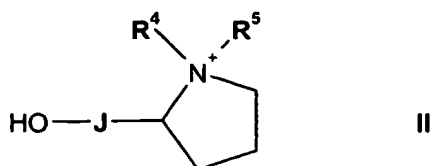
(R)-2-(9-Hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloximetil)-1-metil-1-([1,3,5]triazin-2-ilcarbamoilmetil)-pirrolidinio;

(R)-2-(9-Hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloximetil)-1-metil-1-(pirimidin-4-ilcarbamoilmetil)-pirrolidinio;

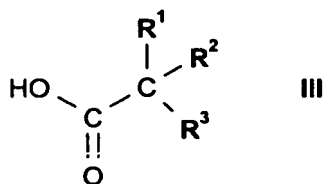
y

(R)- 2-(9-Hidroxi-9H-fluoren- 9-carboniloximetil)-1-(isoxazol- 3-ilcarbamoilmetil)-1-metil-pirrolidinio.

- 5 6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en combinación con al menos una sustancia farmacéutica que es una sustancia farmacéutica antiinflamatoria, broncodilatadora, antihistamínica, descongestionante o antitusiva.
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para uso como agente farmacéutico.
- 10 8. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso en el tratamiento de una condición mediada por el receptor muscarínico M3.
- 15 10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso en el tratamiento de una condición inflamatoria o alérgica, particularmente una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias.
11. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 9 ó 10, en el cual el compuesto es un enantiómero individual.
12. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I como se reivindica en la reivindicación 1 que comprende:
- 20 (A) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II

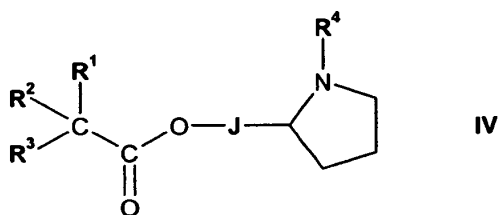


o una sal de sodio del mismo, donde J, R⁴ y R⁵ son como se definió en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula III



- 25 o un derivado formador de éster del mismo, donde R¹, R² y R³ son como se definió en la reivindicación 1; o

(B) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV



o una forma protegida del mismo donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y J son como se definió en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula

V



5 donde R^5 es como se definió en la reivindicación 1 y X es cloro, bromo o yodo; y

(ii) recuperar el producto en forma de sal o de zwitterión.