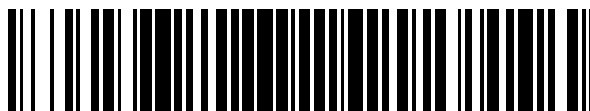


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 486**

51 Int. Cl.:  
**C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01)  
**A61K 31/4025** (2006.01)  
**A61P 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05850334 .3**  
96 Fecha de presentación: **22.12.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1831202**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.09.2007**

54 Título: **Derivados de pirrolidinio como receptores M3 muscarínicos**

30 Prioridad:  
**24.12.2004 GB 0428416**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**28.03.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**28.03.2012**

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

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

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

ES 2 377 486 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Derivados de pirrolidinio como receptores M3 muscarínicos

Campo de la invención

Esta invención se refiere a compuestos orgánicos, a su preparación y a su uso como productos farmacéuticos.

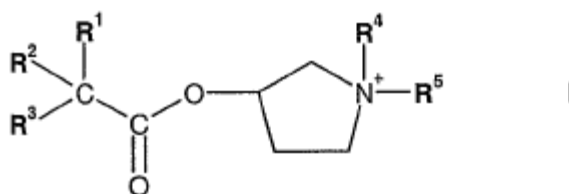
- 5 La solicitud de patente internacional WO 03/087094 da a conocer derivados de pirrolidinio y su uso como antagonistas de M3 para tratar trastornos respiratorios, enfermedades urológicas, trastornos gastrointestinales y trastornos cardiovasculares.

La solicitud de patente internacional WO 98/21183 da a conocer enantiómeros puros de ésteres del ácido aril-cicloalquil-hidroxicarboxílico básicos y su uso en medicamentos.

- 10 La solicitud de patente europea EP 1302458 A1 da a conocer derivados de éster y su uso como antagonistas del receptor M3 muscarínico selectivos para tratar enfermedades del sistema respiratorio.

La solicitud de patente internacional WO 05/00815 da a conocer derivados de éster y su uso como antagonistas del receptor M<sub>3</sub> muscarínico para tratar enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula I:



- 15 en forma de sal o zwitteriónica; en la que:
- cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> es independientemente un grupo carbocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> o un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros, que tiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre;

R<sup>2</sup> es hidroxilo;

- 20 R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub> sustituido con -CO-NH-R<sup>6</sup>; y

R<sup>6</sup> es un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros, que tiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre.

Los términos usados en la memoria descriptiva tienen los siguientes significados:

- 25 "Opcionalmente sustituido" significa que el grupo al que se hace referencia puede estar sustituido en una o más posiciones, preferiblemente una, dos o tres posiciones, mediante uno cualquiera o cualquier combinación de los radicales descritos.

- 30 "Halo" o "halógeno", tal como se usa en el presente documento indica un elemento que pertenece al grupo 17 (anteriormente grupo VII) de la tabla periódica de los elementos, que puede ser, por ejemplo: flúor, cloro, bromo o yodo.

"Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>", tal como se usa en el presente documento, indica un alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono.

"Alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>", tal como se usa en el presente documento, indica alquilenilo de cadena lineal o ramificado que tiene 1 ó 2 átomos de carbono.

- 35 "Alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>", tal como se usa en el presente documento, indica alquenilo de cadena lineal o ramificado que

tiene de 2 a 10 átomos de carbono.

“Alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>”, tal como se usa en el presente documento, indica alquinilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 2 a 10 átomos de carbono.

5 “Alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>” tal como se usa en el presente documento, indica alcoxilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono.

10 “Grupo carbocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>”, tal como se usa en el presente documento, indica un grupo carbocíclico que tiene de 3 a 15 átomos de carbono de anillo, por ejemplo, un grupo monocíclico, o bien cicloalifático, tal como cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; o aromático, tal como fenilo, o bien un grupo bicíclico, tal como un grupo bicíclico C<sub>8</sub>, bicíclico C<sub>9</sub> o bicíclico C<sub>10</sub>, que podría ser cicloalifático o podría ser aromático, tal como indanilo, indenilo o naftilo.

“Cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>”, tal como se usa en el presente documento, indica un cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono.

15 “Haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>”, tal como se usa en el presente documento, indica alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, tal como se definió anteriormente en el presente documento, sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferiblemente uno, dos o tres átomos de halógeno.

“Alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>”, tal como se usa en el presente documento, indica alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, tal como se definió anteriormente en el presente documento, unido a un grupo carbonilo.

“Alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>”, tal como se usa en el presente documento, indica alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, tal como se definió anteriormente en el presente documento, unido a -SO<sub>2</sub>-.

20 “Grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo, seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre”, tal como se usa en el presente documento, indica un grupo monoheterocíclico, biheterocíclico o triheterocíclico, que puede estar saturado o insaturado, que tiene de 5 a 12 átomos de anillo.

“Aminocarbonilo”, tal como se usa en el presente documento, indica amino unido por medio del átomo de nitrógeno a un grupo carbonilo.

25 “Ariilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>”, tal como se usa en el presente documento, indica un grupo carbocíclico aromático monovalente, que contiene de 6 a 10 átomos de carbono y que, por ejemplo, puede ser un grupo monocíclico, tal como fenilo, o un grupo bicíclico, tal como naftilo.

30 “Aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>15</sub>”, tal como se usa en el presente documento, indica alquilo, por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, tal como se definió anteriormente en el presente documento, sustituido con ariilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, tal como se definió anteriormente en el presente documento.

En los compuestos de fórmula I, los siguientes son aspectos adecuados o preferidos de la invención, o bien independientemente o bien en cualquier combinación.

R<sup>4</sup> preferiblemente es metilo.

35 R<sup>6</sup> preferiblemente es un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre.

Cuando R<sup>1</sup> o R<sup>3</sup> es un grupo carbocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>, R<sup>1</sup> o R<sup>3</sup> es preferiblemente un grupo carbocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, por ejemplo: cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, fenilo, indanilo o naftilo; pero especialmente, ciclopentilo, ciclohexilo o fenilo.

40 Cuando R<sup>1</sup> o R<sup>3</sup> es un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros, que contiene al menos un heteroátomo de anillo, seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, se prefiere que R<sup>1</sup> o R<sup>3</sup> sea un grupo heterocíclico de 5 a 9 miembros, que 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, bencimidazolilo, indazolilo y benzotiazolilo. Cuando o bien R<sup>1</sup> o bien R<sup>3</sup> es un grupo heterocíclico de 5 a 9 miembros, se prefiere que sea furilo, pirrolilo, triazolilo, tienilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piperidinilo, piridinilo, pirazinilo, benzazolilo, bencimidazolilo, indazolilo o benzotiazolilo; pero especialmente, tienilo. Sin embargo, cuando R<sup>1</sup> o R<sup>3</sup> es un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros, es especialmente tienilo no sustituido.

45

R<sup>6</sup> es preferiblemente un grupo heterocíclico de 5 a 9 miembros, que 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, bencimidazolilo, indazolilo y benzotiazolilo. R<sup>6</sup> es preferiblemente furilo, pirrolilo, triazolilo, tienilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piperidinilo, piridinilo, pirazinilo, benzazolilo, bencimidazolilo, indazolilo o benzotiazolilo; pero especialmente, tienilo. R<sup>6</sup> es más preferiblemente pirazinilo, isoxazolilo, piridazinilo, triazinilo o pirimidinilo, en particular: pirazin-2-ilo, isoxazol-3-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, piridazin-3-ilo, [1,3,5]triazin-2-ilo o pirimidin-4-ilo.

En toda esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto lo requiera de otra manera, la palabra “comprender” o variaciones, tales como “comprende” o “que comprende”, se entenderá que implica la inclusión de una etapa o número entero señalado o grupo de números enteros o etapas, pero no la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

Los compuestos preferidos incluyen los de fórmula I en forma de sal o zwitteriónica; en la que cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> es independientemente un grupo carbocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, o un grupo heterocíclico de 5 a 9 miembros, que tiene al menos un heteroátomo de anillo, seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre;

R<sup>2</sup> es hidroxilo;

R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; preferiblemente metilo;

R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>, sustituido con -CO-NH-R<sup>6</sup>;

R<sup>6</sup> es un grupo heterocíclico de 5 a 9 miembros, que tiene al menos un heteroátomo de anillo, seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, preferiblemente pirazinilo, isoxazolilo o piridazinilo.

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

Los compuestos de fórmula I que contienen un centro básico pueden formar sales de adición de ácido, particularmente sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, del compuesto de fórmula I, incluyen las de ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos hidrogenados, tales como ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico; ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; y ácidos orgánicos, por ejemplo, ácidos monocarboxílicos alifáticos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico y ácido butírico; hidroxiacidos alifáticos, tales como ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido málico; ácidos dicarboxílicos, tales como ácido maleico o ácido succínico; ácidos carboxílicos aromáticos, tales como ácido benzoico, ácido p-clorobenzoico, ácido difenilacético o ácido trifenilacético; hidroxiacidos aromáticos, tales como ácido o-hidroxibenzoico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido 1-hidroxinaftalen-2-carboxílico o ácido 3-hidroxinaftalen-2-carboxílico; y ácidos sulfónicos, tales como ácido metanosulfónico o ácido bencenosulfónico. Estas sales pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula I, mediante procedimientos conocidos para formar sales.

Los compuestos de fórmula I que contienen grupos ácidos, por ejemplo, carboxilo, también pueden formar sales con bases, en particular, bases farmacéuticamente aceptables, tales como las bien conocidas en la técnica; y tales sales adecuadas incluyen sales metálicas, particularmente sales de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, tales como sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, o sales con amoniaco o aminas orgánicas o bases heterocíclicas farmacéuticamente aceptables, tales como etanolaminas, bencilaminas o piridina. Estas sales pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula I, mediante procedimientos conocidos para formar sales.

Los compuestos de la invención incluyen al menos un centro quiral y, por consiguiente, los compuestos existen en formas isoméricas individuales, ópticamente activas, o como mezclas de las mismas, por ejemplo, como mezclas racémicas o diastereoméricas. La presente invención abarca tanto isómeros R como S individuales, ópticamente activos, así como mezclas, por ejemplo, mezclas racémicas o diastereoméricas de los mismos. Los compuestos de la invención particularmente preferidos son isómeros individuales, o bien enantiómeros individuales o bien 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 proporcionando por tanto agentes de suministro con duración prolongada de acción, que son particularmente adecuados para su dosificación una vez al día.

Los compuestos de la invención especialmente preferidos son los descritos a continuación en el presente

documento en los ejemplos.

Los ejemplos de compuestos de fórmula I preferidos específicos en forma de sal o zwitteriónica, también incluyen:

(R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-metil-1-(piridazin-3-ilcarbamoilmetil)-pirrolidinio;

(R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-metil-1-([1,3,5]triazin-2-ilcarbamoilmetil)-pirrolidinio;

5 (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-metil-1-(pirimidin-4-ilcarbamoilmetil)-pirrolidinio;

(R)-3-(2-ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoxi)-1-metil-1-(pirimidin-4-ilcarbamoil-metil)pirrolidinio;

(R)-3-(2-ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoxi)-1-metil-1-([1,3,5] triazin-2-ilcarbamoil-metil)pirrolidinio;

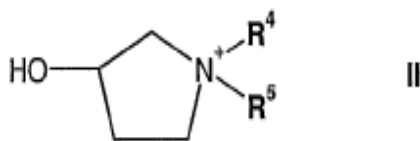
(R)-3-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenil-acetoxi)-1-metil-1-(pirimidin-4-ilcarbamoil-metil)-pirrolidinio; y

(R)-3-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenil-acetoxi)-1-metil-1-([1,3,5]triazin-2-ilcarbamoil-metil)-pirrolidinio.

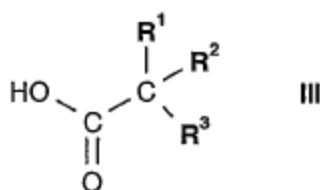
10 La invención proporciona también un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I, que comprende:

(i)

(A) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II:

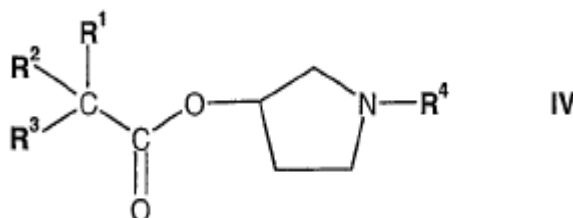


15 o una sal de sodio del mismo; en el que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son tal como se definieron anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula III:

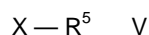


o un derivado formador de éster del mismo; en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son tal como se definieron anteriormente en el presente documento; o

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



o una forma protegida del mismo, en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son tal como se definieron anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula V:

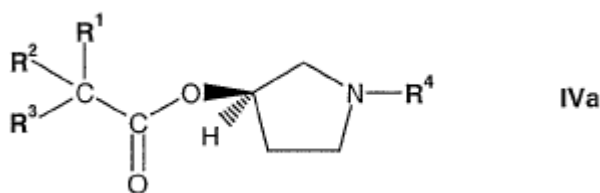


25 en la que R<sup>5</sup> es tal como se definió anteriormente en el presente documento y X es cloro, bromo o yodo; y

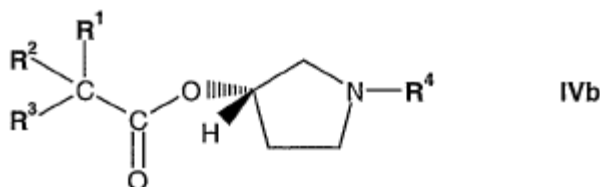
(iii) recuperar el producto en forma de sal o zwitteriónica.

- 5 Puede efectuarse la variante (A) del procedimiento utilizando procedimientos conocidos para hacer reaccionar compuestos de hidroxilo o sales de sodio de los mismos con ácidos carboxílicos o derivados formadores de éster, tales como haluros de ácido, o de manera análoga a la descrita a continuación en el presente documento en los ejemplos. La reacción entre un derivado de quinuclidina sustituido con hidroxilo y un ácido carboxílico se lleva a cabo convenientemente en un disolvente orgánico, por ejemplo, dimetilformamida (DMF), en presencia de un agente de acoplamiento, por ejemplo, 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), preferiblemente en una atmósfera inerte, por ejemplo, bajo argón. Temperaturas de reacción adecuadas son de desde 0°C hasta 60°C, preferiblemente desde 30°C hasta 50°C, especialmente alrededor de 40°C.
- 10 Puede efectuarse la variante (B) del procedimiento utilizando procedimientos conocidos para hacer reaccionar aminas heterocíclicas saturadas con halogenuros, o de manera análoga a la descrita a continuación en el presente documento en los ejemplos. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente orgánico, por ejemplo, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, éter, acetonitrilo o acetona. Se lleva a cabo la reacción a una temperatura de entre 20°C y 120°C, convenientemente entre la temperatura ambiente y 80°C.
- 15 Los compuestos de fórmula II o III se conocen, o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos, o de manera análoga a la descrita a continuación en el presente documento en los ejemplos.

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



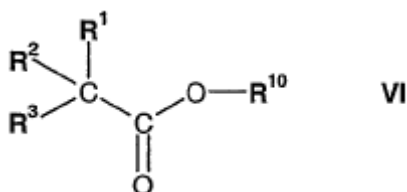
o



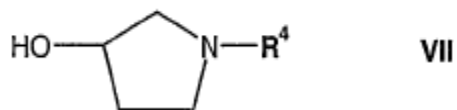
o una forma protegida de los mismos, en los que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son tal como se definieron anteriormente en el presente documento.

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

Los compuestos de fórmula IV se conocen, o pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VI:

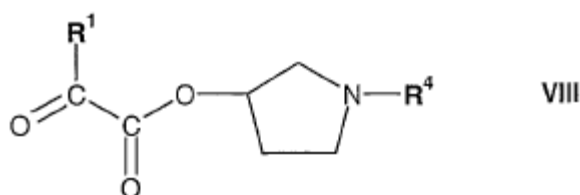


o una forma protegida de los mismos, en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son tal como se definieron anteriormente en el presente documento, y R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, con un compuesto de fórmula VII:



5 en la que R<sup>4</sup> es tal como se definió anteriormente en el presente documento. Puede efectuarse la reacción usando procedimientos conocidos para hacer reaccionar ésteres carboxílicos con alcoholes, o de manera análoga a la descrita a continuación en el presente documento, en los ejemplos. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente orgánico, por ejemplo, ciclohexano o tolueno, preferiblemente en presencia de un metal alcalino, por ejemplo, sodio; y bajo una atmósfera inerte, tal como bajo argón. Puede llevarse a cabo la reacción a temperaturas de entre 40°C y 120°C, pero preferiblemente, en condiciones de reflujo.

Pueden prepararse compuestos de fórmula IV en la que R es hidroxilo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VIII:



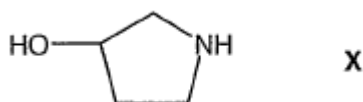
10 o una forma protegida de los mismos, en el que R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> son tal como se definieron anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula IX:



en la que R<sup>3</sup> es tal como se definió anteriormente en el presente documento, y X es cloro, bromo o yodo.

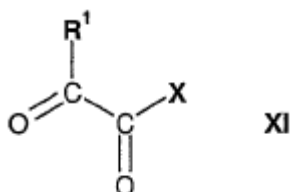
15 Los compuestos de fórmula V o VI se conocen, o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos, o de manera análoga a la descrita a continuación en el presente documento, en los ejemplos.

Los compuestos de fórmula VII se conocen, o pueden prepararse alquilando la amina secundaria correspondiente. Por ejemplo pueden prepararse compuestos de fórmula VII en la que R<sup>4</sup> es metilo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula X:



20 con formaldehído, en presencia de ácido fórmico. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente, por ejemplo, agua, a una temperatura de 40°C a 120°C, pero preferiblemente a alrededor de 80°C.

Pueden prepararse compuestos de fórmula VIII haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VII, en la que R<sup>4</sup> es tal como se definió anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula XI:



25 en la que R<sup>1</sup> es como se definió anteriormente en el presente documento, y X es cloro, bromo o yodo.

Los compuestos de las fórmulas IX, X o XI se conocen o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos o de manera análoga a la descrita a continuación en el presente documento, en los ejemplos.

30 Cuando se hace referencia en el presente documento a grupos funcionales protegidos o a grupos protectores, los grupos protectores pueden elegirse según la naturaleza del grupo funcional; por ejemplo, tal como se describe en

Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., tercera edición, 1999, referencia que también describe procedimientos adecuados para reemplazar los grupos protectores por hidrógeno.

5 Los compuestos de fórmula I son sales de amonio cuaternario y pueden convertirse entre diferentes formas de sal, usando cromatografía de intercambio iónico. Pueden obtenerse los compuestos en forma de hidratos o solvatos que contienen un disolvente usado para la cristalización. Pueden recuperarse los compuestos de fórmula I de las mezclas de reacción, y purificarse usando métodos conocidos. Inicialmente se aíslan los compuestos como mezclas diastereoméricas; sin embargo, en la mayoría de los casos, preferiblemente se usan en composiciones farmacéuticas de la invención como enantiómeros individuales o diastereoisómeros.

10 Los compuestos de fórmula I, en forma zwitteriónica o de sal farmacéuticamente aceptable, a continuación en el presente documento denominados alternativamente agentes de la invención, son útiles como productos farmacéuticos. Por consiguiente, la invención también proporciona un compuesto de fórmula I en forma zwitteriónica o de sal farmacéuticamente aceptable para su uso como producto farmacéutico. Los agentes de la invención actúan como antagonistas muscarínicos, en particular como antagonistas del receptor M3 muscarínico, actuando de esa manera como inhibidores de la broncoconstricción.

15 La afinidad ( $K_i$ ) de los agentes de la invención en el receptor M3 muscarínico humano de acetilcolina puede determinarse en un ensayo de unión competitiva por filtración con el antagonista radiomarcado metilcloruro de [3H]-n-metil-escopolamina (NMS):

20 Se transfectan de manera estable membranas preparadas a partir de células CHO con el receptor M3 humano a 10  $\mu\text{g}$  de proteína/pocillo; luego se incuban con diluciones en serie de los agentes de la invención, [3H]NMS, a concentración  $K_d$  (0,25 nM) y tampón de ensayo (HEPES 20 mmol,  $\text{MgCl}_2$  1 mmol a pH 7,4) durante 17 horas, a temperatura ambiente. Se lleva a cabo el ensayo en un volumen final de 250  $\mu\text{l}$ , en presencia de una concentración final de dimetilsulfóxido del 1%. Se determina la unión total de [3H]NMS en ausencia de los agentes de la invención, con un volumen sustituido correspondiente de tampón de ensayo. Se determina la unión no específica de [3H]NMS en presencia de bromuro de ipratropio 300 nM. Después del periodo de incubación, se recogen las membranas en una placa de filtro Unifilter™ GF/B que contiene el 0,05% de polietilenoimina, usando un colector de filtración Branel™ 9600. Se secan las placas de filtro durante dos horas a 35°C, antes de añadir el cóctel Microscint™ 'O', y se leen en un contador de centelleo Packard Topcount™, utilizando un protocolo de centelleo  $^3\text{H}$ . Se calculan todas las  $\text{CI}_{50}$  con la ayuda del paquete gráfico XL-Fit y se derivan los valores de  $K_i$  usando la corrección de Cheng-Prusoff (Cheng Y., Prusoff W. H. (1973), Biochem. Pharmacol., 22, 3099-3109).

Los compuestos de los ejemplos a continuación en el presente documento tienen en general valores  $\text{CI}_{50}$  inferiores a 1  $\mu\text{M}$  en el ensayo anterior.

35 Teniendo en consideración su inhibición de la unión de acetilcolina a receptores muscarínicos M3, los agentes de la invención son útiles en el tratamiento de estados mediados por el receptor M3 muscarínico, en particular los asociados con el tono parasimpático aumentado que conduce, por ejemplo, a excesiva secreción glandular, o a contracción del músculo liso. El tratamiento de acuerdo con la invención puede ser sintomático o profiláctico.

40 Teniendo en consideración su actividad antimuscarínica, los agentes de la invención son útiles en la relajación del músculo liso bronquial y el alivio de la broncoconstricción. Puede medirse el alivio de la broncoconstricción 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. Por lo tanto, los agentes de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias. En vista de su duración prolongada de la 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 presentan comúnmente características que indican una baja incidencia de efectos secundarios comúnmente encontrados con agonistas  $\beta_2$  tales como taquicardia, temblor e inquietud; siendo adecuados, por consiguiente, tales agentes, para su uso en el tratamiento a demanda (rescate) así como en el tratamiento profiláctico de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias.

50 Las enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que puede aplicarse la presente invención incluyen el asma de cualquier tipo u origen, incluyendo tanto asma intrínseca (no alérgica) como asma extrínseca (alérgica). También debe entenderse que el tratamiento del asma abarca el tratamiento de sujetos, por ejemplo, de menos de 4 ó 5 años de edad, que presentan síntomas de falta de aire, y quienes se les diagnostica o puede diagnosticarse como "lactantes con falta de aire", una categoría de pacientes establecida de gran preocupación médica, y que se identifican ahora frecuentemente como asmáticos incipientes o en fase temprana. (Por conveniencia, este estado asmático particular se denomina "síndrome de lactante con falta de aire".

55 La eficacia profiláctica en el tratamiento del asma se evidenciará por la reducción de la frecuencia o la gravedad de



los ataques sintomáticos, por ejemplo, de ataque asmático o broncoconstrictor agudo; la mejora en la función pulmonar, o una hiperreactividad mejorada de las vías respiratorias. Puede evidenciarse adicionalmente por que hay un requerimiento menor de otra terapia sintomática, es decir, una terapia para, o destinada a restringir o abortar el ataque sintomático cuando se produce, por ejemplo, antiinflamatorio (por ejemplo, corticosteroide) o broncodilatador.

5 El beneficio profiláctico en el asma puede ser evidente, en particular, en sujetos propensos a “depresión matutina”. La “depresión matutina” es un síndrome asmático reconocido, común en un porcentaje sustancial de los asmáticos, y que se caracteriza por ataques de asma, por ejemplo, entre las horas de aproximadamente las 4 a las 6 de la mañana, es decir, en un tiempo que normalmente está sustancialmente alejado de cualquier terapia del asma sintomática, administrada previamente.

10 Otras enfermedades y estados inflamatorios u obstructivos de las vías respiratorias a los que puede aplicarse la presente invención incluyen el síndrome de dificultad respiratoria aguda en adultos (SDRA), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o de las vías respiratorias (EPOC o COAD), incluyendo bronquitis crónica o disnea asociada con la misma; enfisema, así como la exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias, consiguiente de otra terapia con fármacos, en particular, otra terapia con fármacos inhalados. La invención también puede aplicarse al

15 tratamiento de la bronquitis de cualquier tipo u origen, incluyendo, por ejemplo, bronquitis aguda, araquídica, catarral, diftérica, crónica o ftinoidal. Otras enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que puede aplicarse la presente invención incluyen neumoconiosis (una enfermedad de los pulmones inflamatoria, comúnmente ocupacional, frecuentemente acompañada por obstrucción de las vías respiratorias, ya sea crónica o aguda, y ocasionada por inhalación repetida de polvos) de cualquier tipo u origen, incluyendo, por ejemplo:

20 aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, fibrosis quística, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis.

Teniendo en consideración su actividad antimuscarínica, los agentes de la invención también son útiles en el tratamiento de un estado que requiere la relajación del músculo liso del útero, la vejiga o el sistema vascular. Son útiles, por tanto, para prevenir o aliviar los dolores de parto prematuro en el embarazo. También son útiles en el

25 tratamiento de urticaria crónica y aguda, psoriasis, conjuntivitis alérgica, actinitis, rinitis, incluyendo rinitis alérgica, mastocitosis, trastornos urinarios, tales como incontinencia urinaria (particularmente la provocada por una vejiga excesivamente activa), polaquiuria, vejiga neurógena o inestable, citoespasmo y cistitis crónica; trastornos gastrointestinales, tales como síndrome del intestino irritable, colitis espástica, diverticulitis y ulceración péptica; y trastornos cardiovasculares, tales como la bradicardia sinusal inducida por vía vagal, así como en intervenciones oftálmicas.

30 Los agentes de la invención también son útiles como agentes coterapéuticos para su uso en combinación con otras sustancias farmacológicas, tales como antiinflamatorios, bronquodilatadores, antihistamínicos, descongestivos o sustancias farmacológicas antitusivas, particularmente en el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias, tales como las mencionadas anteriormente en el presente documento, por

35 ejemplo, como potenciadores de la actividad terapéutica de tales fármacos, o como medios para reducir la dosificación requerida o los posibles efectos secundarios de tales fármacos. Puede mezclarse un agente de la invención con uno o más de otras sustancias farmacológicas, en una composición farmacéutica fija, o puede administrarse por separado, antes, simultáneamente con, o después de la(s) otra(s) sustancia(s) farmacológica(s). Por consiguiente, la invención incluye una combinación de un agente de la invención, tal como se describió

40 anteriormente en el presente documento, con un antiinflamatorio, un bronquodilatador, un antihistamínico, un descongestivo o una sustancia farmacológica antitusiva; estando dicho agente de la invención y dicha sustancia farmacológica en la misma composición farmacéutica o en una diferente.

Los fármacos antiinflamatorios adecuados incluyen esteroides, en particular glucocorticosteroides, tales como budesonida, dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, furoato de mometasona o ciclesonida, o

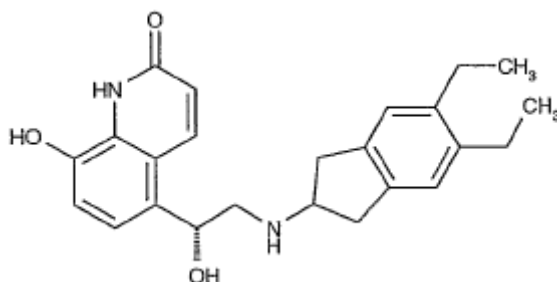
45 esteroides descritos en los documentos WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especialmente los de los ejemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 y 101), los documentos WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827, WO 04/66920; agonistas no esteroideos de receptores de glucocorticoides, tales como los descritos en los documentos 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

50 PDE4, tales como cilomilast (Ariflo®, GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), arofilina (Almirall Prodesfarma), PD189659/PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), y los descritos en los documentos 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 05/012252, WO 05/012253, WO 05/013995, WO 05/030725, WO 05/030212, WO 05/087744, WO 05/087745, WO 05/087749 y WO 05/090345; agonistas de A<sub>2A</sub>, tales como los descritos en los documentos EP 1052264, EP 1241176, EP 409595 A2, WO 94/17090, WO 96/02543, WO 06/02553, 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 A<sub>2B</sub>, tales como los descritos en el documento WO 02/42298.

5 Los agentes de la invención son útiles en terapia de combinación con antagonistas de receptores de quimioquinas; bloqueantes de canales de calcio, antagonistas de receptores adrenérgicos alfa, agonistas de dopamina, antagonistas de endotelina, antagonistas de sustancia P, inhibidores de 5-LO, antagonistas de VLA-4 y teofilina.

10 Los agentes de la invención también son particularmente útiles como agentes coterapéuticos para su uso en combinación con broncodilatadores, especialmente agonistas de receptores adrenérgicos beta-2. Los agonistas de receptores adrenérgicos beta-2 adecuados incluyen albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol, fenoterol, procaterol y, especialmente, formoterol, carmoterol y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y compuestos (en forma libre o en forma de sal o de solvato) de fórmula I del documento WO 00/75114; documento que se incorpora al presente documento como referencia; preferiblemente compuestos de los ejemplos de los mismos, especialmente un compuesto de fórmula:



15 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como compuestos (en forma libre o en forma de sal o de solvato) de fórmula I del documento WO 04/16601, y también los compuestos de los documentos EP 147719, EP 1440966, EP 1460064, 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.

25 Las sustancias farmacológicas antihistamínicas coterapéuticas incluyen clorhidrato de cetirizina, paracetamol, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina y clorhidrato de fexofenadina.

30 Pueden usarse combinaciones de agentes de la invención y uno o más de los agonistas de receptores adrenérgicos beta-2, esteroides, inhibidores de PDE4, agonistas de A<sub>2a</sub>, antagonistas de A<sub>2b</sub> y antagonistas de LTD<sub>4</sub>, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, incluyendo asma y particularmente EPOC. Combinaciones triples preferidas comprenden un agente de la invención, un agonista de receptores adrenérgicos beta-2 y un esteroide.

35 Según lo anterior, la presente invención también proporciona un método para tratar una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias, que comprende administrar a un sujeto, particularmente un sujeto humano que lo necesita, un compuesto de fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se describió anteriormente en el presente documento. En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se describió anteriormente en el presente documento, para su uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias.

40 Pueden administrarse los agentes de la invención por cualquier vía apropiada; por ejemplo, por vía oral, por ejemplo, en forma de un comprimido o cápsula; por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa; por vía tópica a la piel, por ejemplo, en el tratamiento de psoriasis; por vía intranasal, por ejemplo, en el tratamiento de la fiebre del heno o, preferiblemente, por inhalación, en particular en el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias. En particular, pueden administrarse los agentes de la invención como una formulación inhalable para el tratamiento de EPOC y asma.

45 En un aspecto adicional, la invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I en forma libre o en forma de una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable para el mismo. Pueden prepararse

tales composiciones usando diluyentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en la técnica galénica. Por tanto, las formas farmacéuticas orales pueden incluir comprimidos y cápsulas. Las formulaciones para administración tópica pueden adoptar 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 de polvo seco.

Cuando la composición comprende una formulación en aerosol, preferiblemente contiene, por ejemplo, un propelente de hidro-fluoro-alcano (HFA), tal como HFA134a o HFA227, o una mezcla de estos; y puede contener uno o más codisolventes conocidos en la técnica, tales como etanol (hasta el 20% en peso) y/o uno o más tensioactivos tales como ácido oleico o trioleato de sorbitán, y/o uno o más agentes de carga, tales como lactosa.

Cuando la composición comprende una formulación de polvo seco, preferiblemente contiene, por ejemplo, el compuesto de fórmula I que tiene un diámetro de partícula de hasta de 10 micras, opcionalmente junto con un diluyente o portador, tal como lactosa, de la distribución deseada de tamaño de partícula, y un compuesto que ayuda a proteger frente al deterioro del funcionamiento del producto debido a la humedad, por ejemplo, estearato de magnesio, normalmente, estearato de magnesio al 0,05-2,0%. Cuando la composición comprende una formulación nebulizada, preferiblemente contiene, por ejemplo, el compuesto de fórmula I o bien disuelto o bien suspendido en un vehículo que contiene agua, un codisolvente, tal como etanol o propilenglicol, y un estabilizador, que puede ser un tensioactivo.

La invención incluye también (A) un compuesto de fórmula I, tal como se describió anteriormente en el presente documento, en forma libre o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en forma inhalable; (B) un medicamento inhalable que comprende un compuesto de este tipo en forma inhalable, junto con un portador farmacéuticamente aceptable en forma inhalable; (C) un producto farmacéutico que comprende un compuesto de este tipo en forma inhalable, en asociación con un dispositivo de inhalación; y (D) un dispositivo de inhalación que contiene un compuesto de este tipo en forma inhalable.

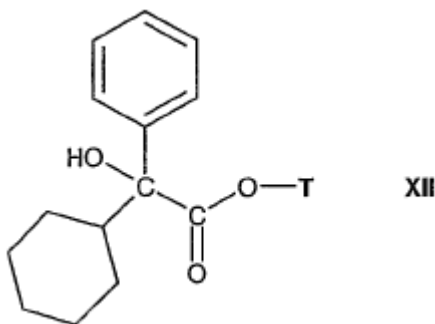
Por supuesto, las dosificaciones de los agentes de la invención empleadas en la práctica de la presente invención variarán dependiendo, por ejemplo, del estado particular que va a tratarse, del efecto deseado y del modo de administración. En general, dosificaciones diarias adecuadas para administración por inhalación son del orden de 0,0001 a 30 mg/kg, normalmente de 0,01 a 10 mg por paciente, mientras que las dosis diarias adecuadas para administración oral son del orden de 0,01 a 100 mg/kg.

Se ilustra la invención por medio de los siguientes ejemplos.

### 30 Ejemplos

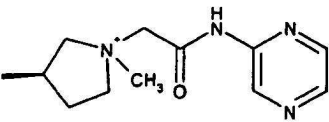
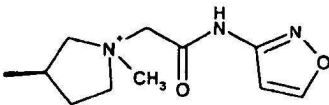
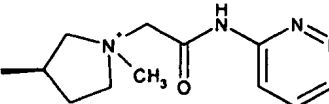
Todos los compuestos de estos ejemplos se aíslan inicialmente como mezclas de diastereoisómeros, en el átomo de nitrógeno cuaternario. Cuando se indica un diastereoisómero individual en estos ejemplos, se aísla mediante cristalización fraccionada de una mezcla de este tipo. Se determina la estereoquímica de estos isómeros individuales por medio de RMN y/o cristalografía de rayos X.

35 Los compuestos de fórmula I especialmente preferidos incluyen compuestos de fórmula XII:

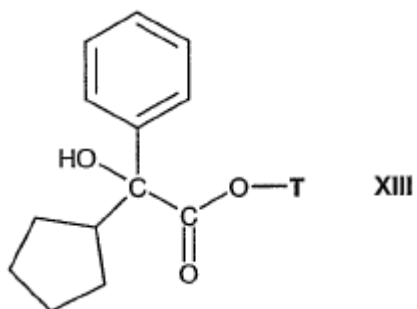


en la que T es tal como se muestra en la tabla 1 a continuación; describiéndose el método de preparación a continuación en el presente documento. Todos los compuestos son sales de amonio cuaternario. La tabla muestra también datos de espectrometría de masas. El contraión relevante se identifica en el método de preparación relevante.

Tabla 1

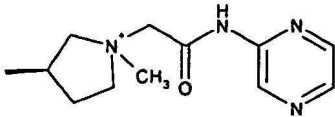
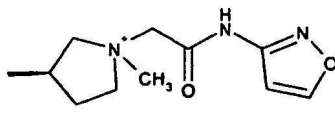
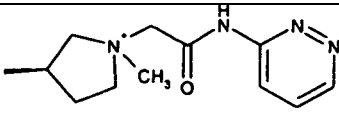
Ej.	T	M/s M+
1		454,3
2		442,5
3		453,5

Compuestos de fórmula I especialmente preferidos adicionales son compuestos de fórmula XIII:

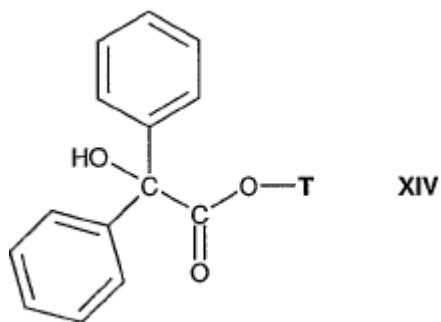


- 5 en la que T es tal como se muestra en la tabla 2 a continuación; describiéndose los métodos de preparación a continuación en el presente documento. Todos los compuestos son sales de amonio cuaternario. La tabla muestra también datos de espectrometría de masas. El contraión relevante se identifica en el método de preparación relevante.

Tabla 2

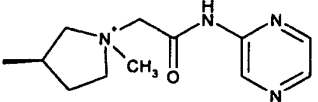
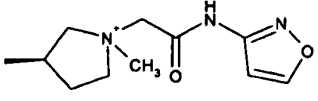
Ej.	T	M/s M+
4		439,5
5		442,5
6		439,5

Compuestos de fórmula I especialmente preferidos adicionales son compuestos de fórmula XIV:



- 5 en la que T es tal como se muestra en la tabla 3 a continuación; describiéndose los métodos de preparación a continuación en el presente documento. Ambos compuestos son sales de amonio cuaternario. La tabla muestra también datos de espectrometría de masas. El contraión relevante se identifica en el método de preparación relevante.

Tabla 3

Ej.	T	M/s M+
7		447,4
8		436,4

### Preparación de compuestos intermedios

- 5 Las abreviaturas usadas son las siguientes: DCM es diclorometano; DMF es dimetilformamida y DMSO es dimetilsulfóxido; HPLC es cromatografía de líquidos de alta resolución; THF es tetrahidrofurano; CL-EM es espectrometría de masas - cromatografía de líquidos; CDI es 1,1'-carbonildiimidazol.

Producto intermedio A

#### 2-Bromo-N-pirazin-2-il-acetamida

- 10 Se trata una disolución agitada de aminopirazol (10 g, 105 mmol) en acetona (100 ml) con trietilamina (16,1 ml, 115 mmol), y luego se enfría hasta 0-5°C usando un baño de hielo. Se añade gota a gota a la disolución enfriada cloruro de bromoacetilo (8,76 g, 105 mmol) en acetona (10 ml). Se agita la mezcla de reacción enfriada durante tres horas, y luego se filtra. Se elimina el disolvente a vacío y la purificación mediante cromatografía sobre sílice (eluyendo con acetato de etilo-iso-hexano, 2:1, aumentando hasta el 100% de acetato de etilo) produce el compuesto del título.

Producto intermedio B

- 15 Bromuro de (1R/S,3R)-3-hidroxi-1-metil-1-(pirazin-2-ilcarbamoil-metil)-pirrolidinio.

Se trata una disolución de 2-bromo-N-pirazin-2-il-acetamida (producto intermedio A) (3,0 g, 13,9 mmol) en acetonitrilo (80 ml), con (R)-hidroxi-metilpirrolidona (1,4 g, 13,9 mmol). Se agita la suspensión resultante a temperatura ambiente durante tres horas y luego se filtra. Se lava el sólido con acetonitrilo y se seca a vacío durante la noche para producir el compuesto del título como un sólido marrón.

- 20 Producto intermedio C

#### 2-Bromo-N-isoxazol-3-il-acetamida

- 25 A una disolución agitada de bromuro de bromoacetilo (5,36 ml, 61,6 mmol) en dietiléter (100 ml), a -40°C, se le añade gota a gota, durante 20 minutos, una disolución de 3-aminoisoxazol (5,0 ml, 67,0 mmol) y trietilamina (8,5 ml, 61,4 mmol) en dietiléter (20 ml). Se añade dietiléter adicional (50 ml) y se continúa la agitación durante tres horas. Se filtra la mezcla de reacción y entonces se lava la disolución con una disolución de carbonato de sodio 1 M, ácido clorhídrico 1 M y salmuera. La concentración seguida por purificación mediante cromatografía en columna de sílice ultrarrápida (acetato de etilo/iso-hexano 4:7) da el compuesto del título como un sólido blanco.

Producto intermedio D

#### Bromuro de (1R/S,3R)-3-hidroxi-1-(isoxazol-3-ilcarbamoilmetil)-1-metil-pirrolidinio

- 30 Se prepara este compuesto mediante un método que es análogo al usado para preparar bromuro de (R)-3-hidroxi-1-metil-1-(pirazin-2-ilcarbamoilmetil)pirrolidinio (producto intermedio B), reemplazando la 2-bromo-N-pirazin-2-il-acetamida (producto intermedio A) con 2-bromo-N-isoxazol-3-il-acetamida (producto intermedio C).

Producto intermedio E

#### 2-Bromo-N-piridazin-3-il-acetamida

(Etapa E1) Piridazin-3-ilamina:

- 5 Se purga una suspensión agitada que comprende 3-amino-6-cloropiridina (5 g, 38,6 mmol), paladio sobre carbono al 10% (0,45 g) en etanol (200 ml), bajo una atmósfera inerte de argón, tres veces con nitrógeno, y se coloca bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. Entonces se filtra la mezcla a través de material de filtro Celite™ y se elimina el disolvente a vacío. Se disuelve el sólido resultante en agua y se basicifica a un pH hasta un pH superior a 12, usando NaOH 2 M (20 ml). Se elimina el disolvente a vacío para dar un sólido que, después de la trituración con acetato de etilo, produce el compuesto del título.

(Etapa E2) 2-Bromo-N-piridazin-3-il-acetamida:

- 10 A una suspensión agitada, enfriada (0°C) de piridazin-3-ilamina (etapa E1) (2,0 g, 21 mmol), DIPEA (4,6 ml) en DCM (100 ml), se le añade lentamente una disolución de anhídrido bromoacético (6,57 g, 25,2 mmol) en DCM (20 ml). Se agita la mezcla de reacción a 0°C durante 30 minutos, y luego se deja calentar hasta temperatura ambiente. Se filtra la suspensión resultante, se lava con DCM y se seca a vacío para producir el compuesto del título.

Producto intermedio F

Bromuro de (R)-3-hidroxi-1-metil-1-(piridazin-3-ilcarbamoilmetil)-pirrolidinio

- 15 Se trata una suspensión agitada de 2-bromo-N-piridazin-3-il-acetamida (0,5 g, 2,31 mmol) en acetonitrilo (10 ml), con (R)-3-hidroxi-1-metil-pirrolidina (0,234 g, 2,31 mmol). Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante dos horas, y luego se filtra y se lava con acetonitrilo para producir el compuesto del título.

Preparación de ejemplos específicos**Ejemplo 1**

- 20 Bromuro de (1R/S,3R)-3-((R/S)-(2-ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoxi)-1-metil-1-(pirazin-2-ilcarbamoilmetil)-pirrolidinio

- 25 A una disolución que comprende bromuro de (1R/S,3R)-3-hidroxi-1-metil-1-(pirazin-2-ilcarbamoilmetil)-pirrolidinio (producto intermedio B) (0,317 g, 1,0 mmol) en DMF (3 ml), se le añade hidruro de sodio (0,08 g de una dispersión en aceite al 60%, 2,0 mmol), en una porción. Se agita la suspensión a 40°C durante 30 minutos y se observa desprendimiento de gas. Mientras tanto, en un segundo recipiente de reacción, se trata una disolución de ácido ciclohexil-hidroxi-fenil-acético en DMF (3 ml) con CDI (0,168 g, 1 mmol) en una porción. Se observa desprendimiento de gas, y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añade el producto intermedio de CDI resultante al recipiente de reacción que contiene la sal de sodio del bromuro de (1R/S,3R)-3-hidroxi-1-metil-1-(pirazin-2-ilcarbamoilmetil)pirrolidinio, y se agita la mezcla de reacción a 40°C durante una hora. Se elimina a vacío el disolvente y se disuelve el residuo en agua (10 ml), y se acidifica la disolución usando HBr al 5% (5 ml). Se extrae con acetato de etilo (2 x 30 ml) el precipitado oleoso resultante, y se evaporan hasta sequedad las porciones orgánicas combinadas. Se purifica el residuo bruto usando cromatografía en columna de fase inversa C-18 (eluyente: agua/TFA al 1%:acetonitrilo/TFA al 1%) para producir el compuesto del título.
- 30

**Ejemplo 2**

- 35 Bromuro de (1R/S,3R)-3-((R/S)-(2-ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-ilcarbamoil-metil)-1-metil-pirrolidinio

Se prepara este compuesto mediante un método análogo al del bromuro de (1R/S,3R)-3-((R/S)-(2-ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoxi)-1-metil-1-(pirazin-2-ilcarbamoilmetil)-pirrolidinio (ejemplo 1), reemplazando el bromuro de (1R/S,3R)-3-hidroxi-1-metil-1-(pirazin-2-il-carbamoilmetil)-piridinio (producto intermedio B) con bromuro de (1R/S, 3R)-3-hidroxi-1-isoxazol-3-ilcarbamoilmetil)-1-metil-pirrolidinio (producto intermedio D).

- 40 **Ejemplo 3**

Bromuro de (1R/S,3R)-3-((R/S)-(2-ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoxi)-1-metil-1-(piridazin-3-il-carbamoilmetil)pirrolidinio.

- 45 Se prepara este compuesto mediante un método análogo al del bromuro de (1R/S,3R)-3-((R/S)-(2-ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoxi)-1-metil-1-(pirazin-2-ilcarbamoilmetil)-pirrolidinio (ejemplo 1), reemplazando el bromuro de (1R/S,3R)-3-hidroxi-1-metil-1-(pirazin-2-il-carbamoilmetil)pirrolidinio (producto intermedio B) con bromuro de (R)-3-hidroxi-1-metil-1-(piridazin-3-ilcarbamoilmetil)-pirrolidinio (producto intermedio F).

**Ejemplo 4**

Bromuro de (1R/S,3R)-3-((R/S)-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenil-acetoxi)-1-metil-1-(pirazin-2-ilcarbamoilmetil)-pirrolidinio

- 5 Se prepara este compuesto mediante un método análogo al del bromuro de (1R/S,3R)-3-((R/S)-(2-ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoxi)-1-metil-1-(pirazin-2-ilcarbamoilmetil)-pirrolidinio (ejemplo 1), reemplazando el ácido ciclohexil-hidroxi-fenil-acético con ácido ciclopentil-mandélico.

**Ejemplo 5**

Bromuro de (1R/S,3R)-3-((R/S)-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-ilcarbamoilmetil)-1-metil-pirrolidinio.

- 10 Se prepara este compuesto mediante un método análogo al del bromuro de (1R/S,3R)-3-((R/S)-(2-ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-ilcarbamoilmetil)-1-metil-pirrolidinio (QAX003) (ejemplo 2), reemplazando el ácido ciclohexil-hidroxi-fenil-acético con ácido ciclopentil-mandélico.

**Ejemplo 6**

- 15 Bromuro de (1R/S,3R)-3-((R/S)-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenil-acetoxi)-1-metil-1-(piridazin-3-ilcarbamoilmetil)pirrolidinio

Se prepara este compuesto mediante un método análogo al del bromuro de (1R/S,3R)-3-((R/S)-(2-ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoxi)-1-metil-1-(piridazin-3-ilcarbamoilmetil)-pirrolidinio (ejemplo 3), reemplazando el ácido ciclohexil-hidroxi-fenil-acético con ácido ciclopentil-mandélico.

**Ejemplo 7**

- 20 Bromuro de (1R/S,3R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-metil-1-(pirazin-2-il-carbamoil-metil)-pirrolidinio

Se prepara este compuesto mediante un método análogo al del bromuro de (1R/S,3R)-3-((R/S)-(2-ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoxi)-1-metil-1-(pirazin-2-ilcarbamoilmetil)-pirrolidinio (ejemplo 1), reemplazando el ácido ciclohexil-hidroxi-fenil-acético con ácido bencílico.

**Ejemplo 8**

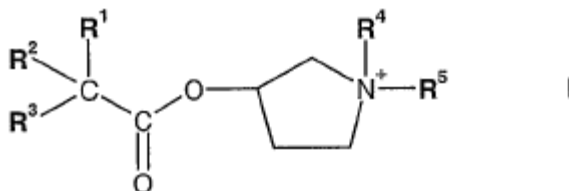
- 25 Bromuro de (1R/S,3R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoilmetil)-1-metil-pirrolidinio.

Se prepara este compuesto mediante un método análogo al del bromuro de (1R/S,3R)-3-((R/S)-(2-ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-ilcarbamoilmetil)-1-metil-pirrolidinio (ejemplo 2), reemplazando el ácido ciclohexil-hidroxi-fenil-acético con ácido bencílico.



## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:



en forma de sal o zwitteriónica en el que

5 cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> es independientemente un grupo carbocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> o un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros, que tiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre;

R<sup>2</sup> es hidroxilo;

R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub> sustituido con -CO-NH-R<sup>6</sup>;

10 R<sup>6</sup> es un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros, que tiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> es independientemente un grupo carbocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o un grupo heterocíclico de 5 a 9 miembros, que tiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre;

15 R<sup>2</sup> es hidroxilo;

R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub> sustituido con -CO-NH-R<sup>6</sup>; y

R<sup>6</sup> es un grupo heterocíclico de 5 a 9 miembros, que tiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre.

20 3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que el grupo heterocíclico de 5 a 9 miembros es pirazinilo, isoxazolilo o piridazinilo.

4. Compuesto según cualquier reivindicación anterior, que se selecciona del grupo que consiste en:

Bromuro de (1R/S,3R)-3-((R/S)-(2-ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoxi)-1-metil-1-(pirazin-2-il-carbamoilmetil)pirrolidinio);

25 Bromuro de (1R/S,3R)-3-((R/S)-(2-ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-ilcarbamoilmetil)-1-metil-pirrolidinio);

Bromuro de (1R/S,3R)-3-((R/S)-(2-ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoxi)-1-metil-1-(piridazin-3-il-carbamoilmetil)-pirrolidinio);

Bromuro de (1R/S,3R)-3-((R/S)-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenil-acetoxi)-1-metil-1-(pirazin-2-il-carbamoilmetil)-pirrolidinio);

30 Bromuro de (1R/S,3R)-3-((R/S)-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-ilcarbamoilmetil)-1-metil-pirrolidinio);

Bromuro de (1R/S,3R)-3-((R/S)-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenil-acetoxi)-1-metil-1-(piridazin-3-ilcarbamoilmetil)pirrolidinio);

Bromuro de (1R/S,3R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-metil-1-(pirazin-2-il-carbamoil-metil)-pirrolidinio; y  
 Bromuro de (1R/S,3R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoilmetil)-1-metil-pirrolidinio.

5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que es una forma de sal o zwitteriónica de:

(R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-metil-1-(piridazin-3-ilcarbamoilmetil)-pirrolidinio;

5 (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-metil-1-([1,3,5]triazin-2-ilcarbamoilmetil)-pirrolidinio;

(R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-metil-1-(pirimidin-4-ilcarbamoilmetil)-pirrolidinio.

(R)-3-(2-ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoxi)-1-metil-1-(pirimidin-4-ilcarbamoil-metil)pirrolidinio;

(R)-3-(2-ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoxi)-1-metil-([1,3,5]triazin-2-ilcarbamoil-metil)pirrolidinio;

(R)-3-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenil-acetoxi)-1-metil-1-(pirimidin-4-ilcarbamoil-metil)-pirrolidinio; o

10 (R)-3-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenil-acetoxi)-1-metil-1-([1,3,5] triazin-2-ilcarbamoil-metil)-pirrolidinio.

6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en combinación con al menos una sustancia farmacológica que es un antiinflamatorio, un bronquiodilatador, un antihistamínico, un descongestivo o una sustancia farmacológica antitusiva.

7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso como producto farmacéutico.

15 8. Composición farmacéutica que comprende, como principio activo, un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

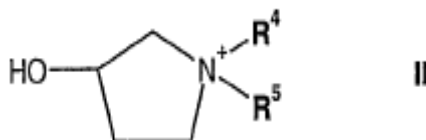
9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias.

10. Compuesto según la reivindicación 9, en el que el compuesto es un enantiómero individual.

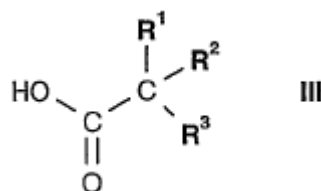
20 11. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I, según la reivindicación 1, que comprende:

(i)

(A) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II:



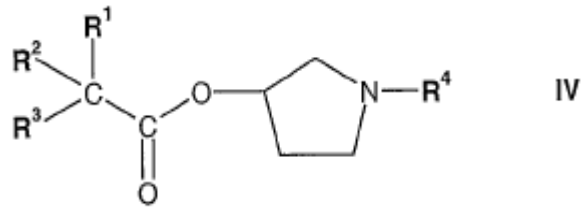
o una sal de sodio del mismo; en el que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son según la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula III:



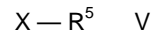
25

o un derivado formador de éster del mismo; en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son según la reivindicación 1; o

(B) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV:



o una forma protegida del mismo, en el que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son según la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula V:



- 5 en la que  $R^5$  es según la reivindicación 1 y X es cloro, bromo o yodo; y  
 (iii) recuperar el producto en forma de sal o zwitteriónica.