

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 384 914**

⑯ Int. Cl.:
C07D 453/02 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- ⑯ Número de solicitud europea: **09777321 .2**
⑯ Fecha de presentación: **21.07.2009**
⑯ Número de publicación de la solicitud: **2313404**
⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **27.04.2011**

⑭

Título: **Derivados de carbonato de quinuclidina y composiciones farmacéuticas de los mismos**

⑯ Prioridad:
08.08.2008 EP 08162066

⑬ Titular/es:
CHIESI FARMACEUTICI S.p.A.
Via Palermo, 26/A
43100 Parma, IT

⑯ Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.07.2012

⑬ Inventor/es:
AMARI, Gabriele y
DELCANALE, Maurizio

⑯ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.07.2012

⑬ Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 384 914 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 carbonato de quinuclidina y composiciones farmacéuticas de los mismos.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a derivados de carbonato de quinuclidina que actúan como antagonistas del receptor muscarínico, procedimientos para la preparación de dichos derivados, composiciones que los comprenden y el uso terapéutico de los mismos.

Antecedentes de la invención

Las sales de amonio cuaternario que actúan como antagonistas de los receptores muscarínicos (M) se utilizan actualmente en terapia para inducir la broncodilatación para el tratamiento de enfermedades respiratorias. Ejemplos de antagonistas del receptor M bien conocidos están representados por el bromuro de ipratropio y el bromuro de tiotropio.

Se han desarrollado varias clases químicas que actúan como fármacos antagonistas selectivos de los receptores M3 para el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias, como el asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Los derivados de carbamato de quinuclidina y su uso como antagonistas de M3 se describen en los documentos WO 02051841, WO 03053966 y WO 2008012290.

Dichos fármacos antagonistas de los receptores M y M3 se administran actualmente mediante inhalación con el fin de administrar el fármaco directamente en el sitio de acción y limitando por tanto la exposición sistémica.

Sin embargo, aunque la ruta inhalatoria permite limitar la exposición sistémica, los compuestos conocidos pueden seguir presentando efectos secundarios no deseados debido a la absorción sistémica.

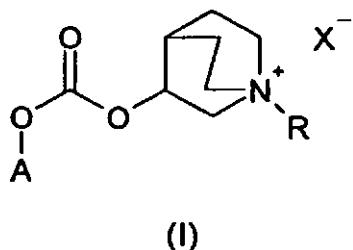
Es, por lo tanto, muy deseable proporcionar fármacos antagonistas del receptor M3 capaces de actuar localmente que tengan una potencia elevada y una prolongada duración de acción. Dichos fármacos, una vez adsorbidos, se degradan en compuestos inactivos que carecen de cualquier efecto secundario sistémico típico de los antagonistas muscarínicos.

La presente invención proporciona derivados de carbonato de quinuclidina con estas características terapéuticamente deseables.

Los compuestos de fórmula general (I) se comportan como fármacos suaves, ya que son capaces de producir un efecto broncodilatador persistente en el pulmón, transformándose de forma continua y rápida en metabolitos inactivos después de pasar al plasma humano. Este comportamiento ofrece grandes ventajas en términos de seguridad.

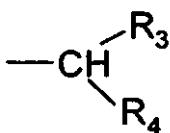
Sumario de la invención

En particular, la invención se refiere a derivados de carbonato de quinuclidina de fórmula general (I)



en la que:

A puede ser arilo o heteroarilo o arilalquilo o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido o un grupo de fórmula (a)



(a)

en la que

R₃ y R₄ son iguales o diferentes y pueden seleccionarse independientemente del grupo que comprende H, cicloalquilo (C₃-C₈), arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un átomo de halógeno o con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que

5 consiste en OH, O-alquilo (C₁-C₁₀), oxo (=O), SH, S-alquilo (C₁-C₁₀), NO₂, CN, CONH₂, COOH, alcoxi (C₁-C₁₀) carbonilo, alquil (C₁-C₁₀) sulfonilo, alquil (C₁-C₁₀) sulfinilo, alquil (C₁-C₁₀) sulfonilo, alquilo (C₁-C₁₀) y alcoxilo (C₁-C₁₀) o cuando R₃ y R₄ son ambos independientemente arilo o heteroarilo, estos pueden estar unidos a través de un grupo Y que puede ser un (CH₂)_n con n =0-2, en donde cuando n=0 Y es un enlace sencillo, formando un sistema de anillo 10 tricíclico en donde el átomo de carbono de (CH₂)_n puede estar sustituido con un heteroátomo seleccionado entre O, S, N y con la condición de que R₃ y R₄ nunca sean ambos H. R es un residuo seleccionado de:

- alquilo (C₁-C₁₀), alquenilo (C₂-C₁₀) y alquinilo (C₂-C₁₀) opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre:
- un grupo seleccionado de NH₂, NR₁R₂, CONR₁R₂, NR₂COR₁, OH, SOR₁, SO₂R₁, SH, CN, NO₂ y compuestos alicíclicos;
- Z-R₁, en donde Z se selecciona entre CO, O, COO, OCO, SO₂, S, SO, COS y SCO o es un enlace y
- cicloalquilo (C₃-C₈).

R₁ es un residuo seleccionado de:

20 - compuesto alicíclico opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, oxo (=O), SH, NO₂, CN, CONH₂, NR₂CO-alquilo (C₁-C_x), COOH, alcoxi (C₁-C₁₀) carbonilo, alquil (C₁-C₁₀) sulfanilo, alquil (C₁-C₁₀) sulfinilo, alquil (C₁-C₁₀) sulfonilo, alquilo (C₁-C₁₀) y alcoxilo (C₁-C₁₀)-NR₂CO-alquilo (C₁-C₁₀);

25 - arilo opcionalmente sustituido con NR₂CO-alquilo (C₁-C₁₀), alquilo (C₁-C₁₀), O-alquilo (C₁-C₁₀) o halógeno y heteroarilo opcionalmente sustituido con NR₂CO-alquilo (C₁-C₁₀) o halógeno.

25 R₂ es un grupo seleccionado entre H, fenoxycarbonilo, benciloxycarbonilo, alcoxi (C₁-C₁₀) carbonilo, alquil (C₁-C₁₀) carbonilo, alquil (C₁-C₁₀) sulfonilo y alquilo (C₁-C₁₀).

X' es un anión fisiológicamente aceptable.

30 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas de los compuestos de fórmula (I) solos o junto con o en mezcla con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también proporciona el uso de compuestos de fórmula (I) para la preparación de un medicamento.

35 En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de compuestos de fórmula (I) para la prevención y/o tratamiento de cualquier enfermedad bronco-obstructiva o inflamatoria, preferiblemente asma o bronquitis crónica o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de compuestos de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de cualquier enfermedad bronco-obstructiva o inflamatoria, preferiblemente asma o bronquitis crónica o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

40 La presente invención también proporciona un procedimiento para la prevención y/o tratamiento de cualquier enfermedad bronco-obstructiva o inflamatoria, preferiblemente asma o bronquitis crónica o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de general fórmula (I).

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración por inhalación.

45 Preparaciones inhalables incluyen polvos inhalables, aerosoles dosificadores que contienen propelente o formulaciones inhalables sin propelente.

La invención también se refiere a un dispositivo que puede ser un inhalador de polvo seco monodosis o multidosis, un inhalador dosificador y un nebulizador de neblina suave que contiene los compuestos de fórmula (I).

La invención también se refiere a un kit que comprende las composiciones farmacéuticas de los compuestos de fórmula (I) solos o junto con o en mezcla con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables y un dispositivo que puede ser un inhalador de polvo seco monodosis o multidosis, un inhalador dosificador y un nebulizador de neblina suave que contienen los compuestos de fórmula general (I).

5 **Definiciones**

El término "átomos de halógeno" como se usa en la presente memoria incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

La expresión "alquilo (C₁-C₁₀)", se refiere a grupos alquilo de cadena lineal y ramificada en donde el número de átomos de carbono es de 1 a 10. Ejemplos de grupos son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, t-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octanilo, nonenilo y decenilo.

10 Opcionalmente, uno o más átomos de hidrógeno en dichos grupos pueden estar sustituidos con átomos de halógeno. Las expresiones derivadas "alcoxi (C₁-C₁₀) carbonilo", "alquil (C₁-C₁₀) sulfanilo", "alquil (C₁-C₁₀) sulfinilo", "alquil (C₁-C₁₀) sulfonilo" y "alcoxilo (C₁-C₁₀)" se han de interpretar de manera análoga.

Las expresiones derivadas "alquenilo (C₂-C₁₀)" y "alquinilo (C₂-C₁₀)" se han de interpretar de manera análoga.

La expresión "compuestos alicíclicos" incluye:

15 - "cicloalquilo (C₃-C₈)", que se refiere a grupos hidrocarburos saturados aislados no aromáticos cíclicos. Ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctenilo;
 - grupos "bicicloalquilo" y "tricicloalquilo" que son restos alquilo cíclicos saturados no aromáticos que consisten en dos o tres anillos, respectivamente, en donde dichos anillos comparten al menos un átomo de carbono. Para los fines de la presente invención, y a menos que se indique otra cosa, los grupos bicicloalquilo incluyen anillos espiro y anillos condensados. Ejemplos de grupos bicicloalquilo incluyen, pero sin limitación, biciclo-[3.1.0]-hexilo, biciclo-[2.2.1]-hept-1-il, norbornilo, espiro[4.5]decilo, espiro[4.4]nonilo, espiro[4.3]octilo y espiro[4.2]heptilo. Un ejemplo de un grupo tricicloalquilo es adamantanilo y
 - grupos hidrocarburos insaturados no aromáticos. Los ejemplos incluyen ciclohexenilo, norbornenilo, biciclo [2.2.1] heptanilo.

20 25 Opcionalmente, uno o más átomos de hidrógeno en dichos grupos se pueden sustituir por uno o más átomos de halógeno.

La expresión "arilo" se refiere a sistemas de anillo monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos que tienen de 5 a 20, preferiblemente de 5 a 15, átomos en el anillo y en donde al menos un anillo es aromático. Opcionalmente, uno o más átomos de hidrógeno en dichos anillos puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno o fenilo.

30 La expresión "heteroarilo" se refiere a sistemas de anillo monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos que tienen de 5 a 20, preferiblemente de 5 a 15, átomos en el anillo, en el que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo (por ejemplo, N, S u O). Opcionalmente, uno o más átomos de hidrógeno en dichos anillos puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno.

35 La expresión "arilalquilo" se refiere a un "alquilo (C₁-C₄)" opcionalmente sustituido con un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene de 5 a 20, preferiblemente de 5 a 15, átomos en el anillo. Opcionalmente, uno o más átomos de hidrógeno en dichos anillos puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno.

Ejemplos de grupos arilalquilo adecuados incluyen bencilo, bifenilmetilo y tiofenilmetilo.

40 La expresión "heteroarylalquilo" se refiere a un "alquilo (C₁-C₄)" opcionalmente sustituido con un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene de 5 a 20 átomos en el anillo, preferiblemente de 5 a 15, en el que al menos un anillo es aromático y en el que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo (por ejemplo, N, S u O). Opcionalmente, uno o más átomos de hidrógeno en dichos anillos puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno.

Ejemplos de sistemas monocíclicos adecuados incluyen tiofeno, ciclopentadieno, benceno, pirrol, pirazol, imidazol, isoxazol, oxazol, isotiazol, tiazol, piridina, imidazolidina, piperidina y radicales furano.

45 Ejemplos de sistemas bicíclicos adecuados incluyen naftaleno, bifenilo, purina, pteridina, benzotriazol, quinolina, isoquinolina, indol, isoindol y benzotiofeno.

Ejemplos de sistemas tricíclicos adecuados incluyen radicales fluorenó.

Descripción detallada de la invención

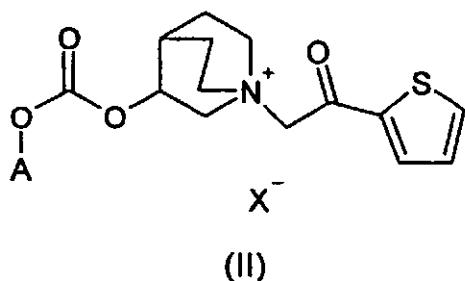
50 La invención se refiere a derivados de carbonato de quinuclidina que actúan como antagonistas de los receptores muscarínicos, y a las sales de los mismos, actuando preferiblemente dichos derivados sobre los receptores M3.

Ventajosamente, los aniones fisiológicamente aceptables X incluyen aquellos seleccionados del grupo que consiste en cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metanosulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato y p-toluenosulfonato, preferiblemente cloruro, bromuro y yoduro, más preferiblemente cloruro y bromuro.

- 5 Un grupo preferido de compuestos de fórmula (I) es aquel en el que R es alquilo (C₁-C₆) sustituido con -Z-R₁, en el que Z y R₁ son como se han descrito anteriormente.

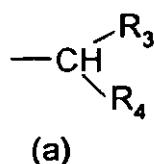
Otro grupo preferido de compuestos de fórmula (I) es aquel en el que R es alquilo (C₁-C₆) sustituido con -Z-R₁, en el que Z es O, CO o un enlace y R₁ es arilo o heteroarilo como se ha descrito anteriormente, preferiblemente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

- 10 Un grupo más preferido de compuestos de fórmula (I) es aquel en el que R es CH₂, Z es CO y R₁ es tienilo, de acuerdo con la fórmula (II):



en la que A es como se ha definido anteriormente.

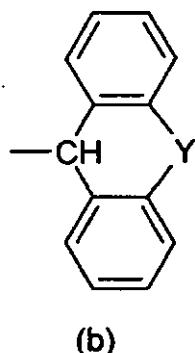
- 15 Un primer grupo de compuestos de fórmula (II) está representado por los compuestos en los que A es arilo o heteroarilo o arilalquilo o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido o un grupo de fórmula (a)



en la que R₃ y R₄ son ambos independientemente arilo o heteroarilo, preferiblemente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

- 20 Un segundo grupo de compuestos de fórmula (II) está representado por los compuestos en los que A es un grupo de fórmula (a), en la que R₃ y R₄ son ambos fenilo, preferiblemente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

- 25 Un tercer grupo de compuestos de fórmula (II) está representado por los compuestos en los que A es un compuesto de fórmula (a), en la que R₃ y R₄ son ambos independientemente fenilo y están unidos a través de un grupo Y que puede ser un (CH₂)_n con n = 0-2, en el que cuando n=0, Y es un enlace sencillo, formando un sistema de anillo tricíclico de fórmula (b), en la que el átomo de carbono de (CH₂)_n puede estar sustituido con un heteroátomo seleccionado entre O, S, N.



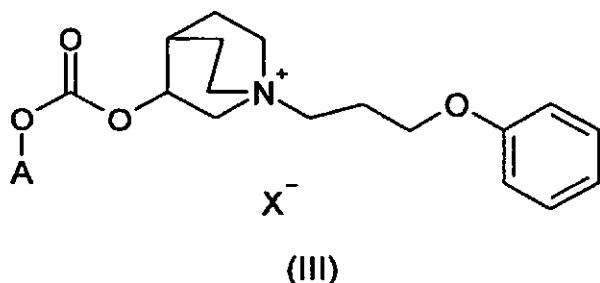
Un cuarto grupo de compuestos de fórmula (II) está representado por los compuestos en los que A es un 9H-fluoren-9-ilo, preferiblemente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

- 5 Un quinto grupo de compuestos de fórmula (II) está representado por los compuestos en los que A es un arilalquilo, preferiblemente un fenil-(C₁-C₄)-alquilo, más preferiblemente sustituido con uno o más átomos de halógeno e incluso más preferiblemente A es a bencilo, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

Un sexto grupo de compuestos de fórmula (II) está representado por los compuestos en los que A es a bifenilmetilo, preferiblemente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

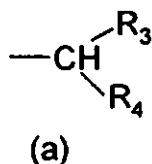
Un séptimo grupo de compuestos de fórmula (II) está representado por los compuestos en los que A es un tiofenilmetilo, preferiblemente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

- 10 Otro grupo preferido de compuestos de fórmula (I) es aquel en el que R es un propilo sustituido con un grupo -Z-R₁ en el que Z es O y R₁ es fenilo, de acuerdo con la fórmula (III):



en la que A es como se ha definido anteriormente.

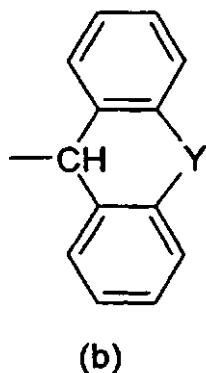
- 15 Un primer grupo de compuestos de fórmula (III) está representado por los compuestos en los que A es arilo o heteroarilo o arilalquilo o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido o un grupo de fórmula (a)



en la que R₃ y R₄ son ambos independientemente arilo o heteroarilo, preferiblemente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

- 20 Un segundo grupo de compuestos de fórmula (III) está representado por los compuestos en los que A es un grupo de fórmula (a), en la que R₃ y R₄ son ambos fenilo, preferiblemente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

Un tercer grupo de compuestos de fórmula (III) está representado por los compuestos en los que A es un grupo de fórmula (a), en la que R₃ y R₄ son ambos fenilo y están unidos a través de un grupo Y que puede ser un (CH₂)_n con n=0-2, en donde cuando n=0, Y es un enlace sencillo, formando un sistema de anillo tricíclico de fórmula (b), en la que el átomo de carbono de (CH₂)_n puede estar sustituido con un heteroátomo seleccionado entre O, S, N.



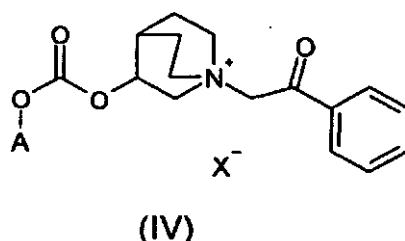
Un cuarto grupo de compuestos de fórmula (III) está representado por los compuestos en los que A es un 9H-fluoren-9-ilo, preferiblemente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

5 Un quinto grupo de compuestos de fórmula (III) está representado por los compuestos en los que A es arilalquilo, preferiblemente un fenil-(C₁-C₄)-alquilo, más preferiblemente sustituido con uno o más átomos de halógeno e incluso más preferiblemente A es a bencilo, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

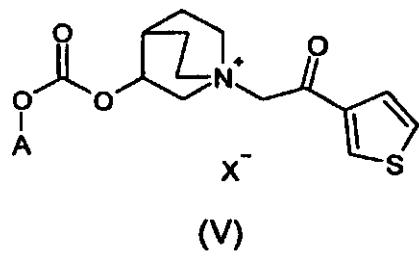
Un sexto grupo de compuestos de fórmula (III) está representado por los compuestos en los que A es a bifenilmetilo, preferiblemente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

Un séptimo grupo de compuestos de fórmula (III) está representado por los compuestos en los que A es un tiofenilmetilo, preferiblemente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

10 Otro grupo preferido de compuestos de fórmula (I) es aquel en el que R es un metilo sustituido con un grupo -Z-R₁ en el que Z es CO y R₁ es fenilo, de acuerdo con la fórmula (IV):



Otro grupo preferido de compuestos de fórmula (I) es aquel en el que R es un metilo sustituido con un grupo -Z-R₁ en el que Z es CO y R₁ es tienilo, de acuerdo con la fórmula (V):



15 Será evidente que los compuestos de fórmula (I) pueden contener centros asimétricos. Por consiguiente, la invención también incluye los estereoisómeros ópticos y mezclas de los mismos.

20 Cuando los compuestos de acuerdo con la invención tienen al menos un centro asimétrico, estos pueden existir como enantiómeros. Cuando los compuestos de acuerdo con la invención poseen dos o más centros asimétricos, estos pueden existir adicionalmente como diaestereoisómeros. Debe apreciarse que dichos isómeros y mezclas de los mismos en cualquier proporción están dentro del alcance de la presente invención.

El principio activo (I) presenta al menos un centro quiral, que está representado por el átomo de carbono de la quinuclidina que lleva el grupo carbonato.

25 En las realizaciones preferidas, el principio activo (I) está en forma del enantiómero (R) sustancialmente puro, en donde la pureza enantiomérica es superior al 85%, más preferiblemente al 90%, más preferiblemente al 95% e incluso más preferiblemente al 99%.

De acuerdo con realizaciones específicas, la presente invención proporciona los compuestos presentados a continuación:

Compuesto	Denominación química
1	(R)-3-[bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-ethyl)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro
2	(R)-3-Benzhidriloxicarboniloxi-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-ethyl)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro
3	(R)-3-(9H-Fluoren-9-iloxicarboniloxi)-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-ethyl)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro

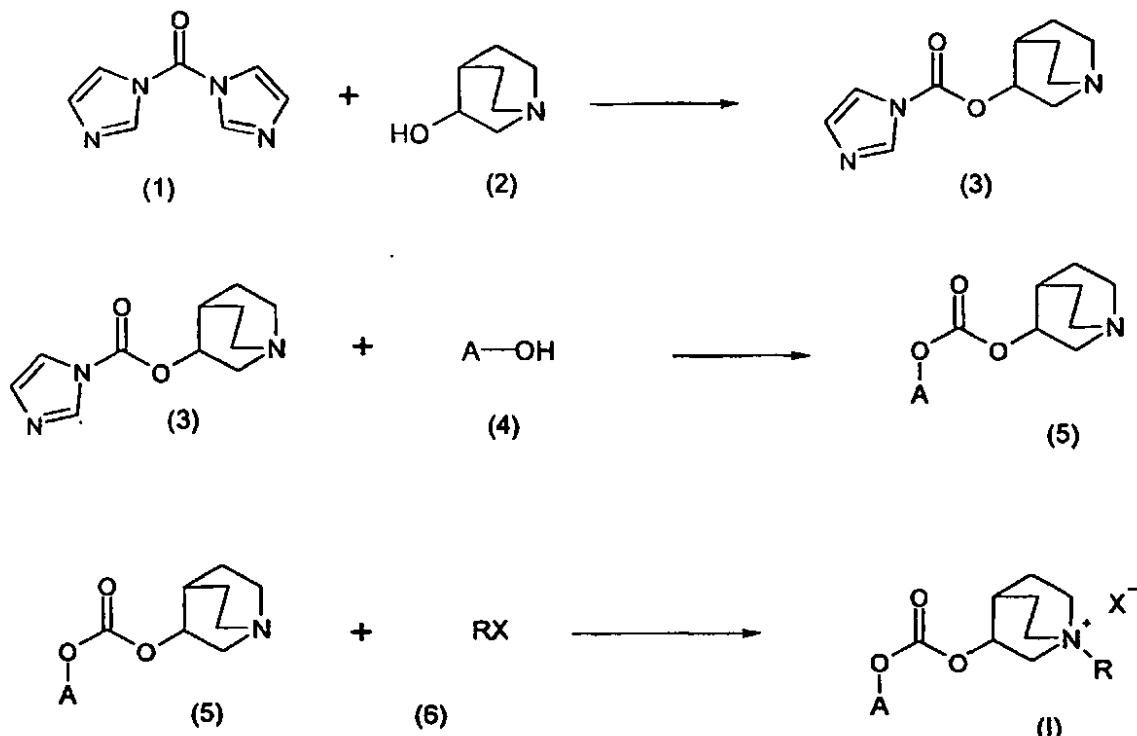
(continuación)

Compuesto	Denominación química
4	(R)-3-(3-Fluoro-benciloxicarboniloxi)-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-ethyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; cloruro
5	(R)-3-(4-Fluoro-benciloxicarboniloxi)-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-ethyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; cloruro
6	(R)-3-(4-Bromo-benciloxicarboniloxi)-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-ethyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; cloruro; cloruro
7	(R)-3-(Bifenil-2-iloxy carboniloxi)-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-ethyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; cloruro
8	(R)-3-(9H-Fluoren-9-iloxy carboniloxi)-1-fenetil-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; bromuro
9	(R)-1-Bencil-3-(9H-fluoren-9-iloxy carboniloxi)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; cloruro
10	(R)-3-(9H-Fluoren-9-iloxy carboniloxi)-1-metil-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; yoduro
11	(R)-3-(9H-Fluoren-9-iloxy carboniloxi)-1-(3-fenoxi-propil)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; bromuro
12	(R)-3-(Bifenil-2-iloxy carboniloxi)-1-(3-fenoxi-propil)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; bromuro
13	(R)-3-(Bifenil-2-iloxy carboniloxi)-1-metil-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; yoduro
14	(R)-1-(2-Oxo-2-tiofen-2-il-ethyl)-3-(tiofen-2-ilmetoxicarboniloxi)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; cloruro
15	(R)-3-[Bis-(4-cloro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-ethyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; cloruro
16	(R)-3-[Bis-(4-bromo-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-ethyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; cloruro
17	(R)-3-[Bis-(4-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-ethyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; cloruro
18	(R)-3-(3-Bromo-benciloxicarboniloxi)-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-ethyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; cloruro
19	(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-fenil-ethyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; bromuro
20	(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-carbamoilmetil-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; bromuro
21	(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-p-tolil-ethyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; bromuro
22	(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-[2-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-ethyl]-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; bromuro
23	(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-[2-(4-metoxi-fenil)-2-oxo-ethyl]-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; bromuro
24	(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-3-il-ethyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; bromuro
25	(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-fenilcarbamoilmetil-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; bromuro
26	(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-[2-(5-cloro-tiofen-2-il)-2-oxo-ethyl]-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; bromuro
27	(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-[2-(3,5-dibromo-tiofen-2-il)-2-oxo-ethyl]-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; cloruro
28	(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiazol-2-il-ethyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; bromuro
29	(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-o-tolil-ethyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; bromuro

(continuación)

Compuesto	Denominación química
30	(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-m-tolil-ethyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; bromuro
31	(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(4-metil-pent-3-enil)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; bromuro
32	(R)-1-(2-Benzo[b]tiofen-2-il-2-oxo-ethyl)-3-[bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; bromuro
33	(R)-1-Bencil-3-[bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; bromuro
34	(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-fenoxi-ethyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; bromuro
35	(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-metil-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; yoduro
36	(R)-3-[bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-piridin-4-il-ethyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; bromuro
37	(R)-3-[(2-Fluoro-fenil)-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-ethyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; cloruro
38	(R)-3-[Bis-(2-cloro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-ethyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; cloruro
39	(R)-1-(2-Oxo-2-tiofen-2-il-ethyl)-3-(fenil-o-tolil-metoxicarboniloxi)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; cloruro,
40	(R)-3-[(3-Fluoro-fenil)-(3-metoxi-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-ethyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; cloruro
41	(R)-3-[Ciclohexil-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-ethyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; cloruro
42	(R)-3-[(3-Cloro-fenil)-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-ethyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; cloruro
43	(R)-3-[(3,5-Difluoro-fenil)-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-ethyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; cloruro
44	(R)-3-[(3-Fluoro-fenil)-m-tolil-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-ethyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; cloruro
45	(R)-3-[(3-Fluoro-fenil)-(4-metilsulfanil-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-ethyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; cloruro
46	(R)-3-[(3-Fluoro-fenil)-(4-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-ethyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; cloruro
47	(R)-3-[(3,4-Difluoro-fenil)-fenil-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-ethyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; cloruro
48	(R)-3-[(3-Fluoro-fenil)-fenil-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-ethyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; cloruro

Los compuestos de fórmula (I) se pueden comparar de acuerdo con procedimientos conocidos. Algunos de los procedimientos que se pueden usar se describen a continuación y se presenten en el Esquema.



Esquema

Procedimiento general para la preparación de compuestos de fórmula (I)

Los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar de acuerdo con un procedimiento general que incluye las siguientes etapas:

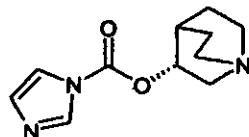
- 5 1^a etapa - Un aminoalcohol de fórmula (2) se hace reaccionar con 1,1'-carbonildiimidazol (1) en un disolvente aprótico. Ventajosamente, la reacción se realiza en un disolvente seleccionado de CH₃CN, CH₂Cl₂, CHCl₃, tetrahidrofurano (THF) y dioxano a una temperatura que varía de 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente. Se añade agua y el derivado imidazol (3) se extrae con un disolvente. Ejemplos de disolventes que pueden utilizarse adecuadamente son acetato de etilo, éter dietílico, cloruro de metileno;
- 10 2^a etapa - El disolvente se evapora a sequedad y el residuo se hace reaccionar con un alcohol de fórmula (4) en un disolvente aprótico. Ventajosamente, el disolvente se selecciona entre THF, dimetilformamida (DMF), dimetilacetil (DMA). Preferiblemente, el alcohol se activa con una base ventajosamente seleccionada de NaH, BuLi (butil-litio), litio diisopropilamida (LDA), para dar un compuesto de fórmula (5).
- 15 3^a etapa - Los compuestos de fórmula (5) se pueden alquilar en el átomo de nitrógeno de la amina terciaria por medio de un agente de alquilación RX donde R es como se ha definido anteriormente y X es, de acuerdo con las condiciones conocidas, cloro, bromo, o yodo, dando una sal de amonio cuaternario de fórmula (I).

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas de los compuestos de fórmula (I) en mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo los descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII Ed., Mack Pub., N.Y., U.S.A.

- 20 La administración de los compuestos de la presente invención se puede realizar de acuerdo con las necesidades del paciente, por ejemplo, por administración oral, nasal, parenteral (subcutánea, intravenosa, intramuscular e intraesternal y por infusión), inhalación y por administración rectal, vaginal, tópica, local, transdérmica y ocular.

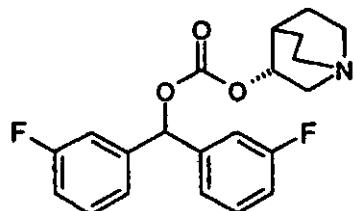
Se pueden usar varias formas farmacéuticas orales para administrar los compuestos de la invención, incluyendo formas sólidas como comprimidos, gelcaps, cápsulas, caplets, gránulos, pastillas para chupar y polvos a granel. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o combinados con diversos vehículos farmacéuticamente aceptables, diluyentes (tales como sacarosa, manitol, lactosa, almidones) y excipientes conocidos, incluyendo agentes suspensores, solubilizantes, tampones, aglutinantes, dispersantes, conservantes, colorantes, saborizantes, lubricantes y similares. Las cápsulas, comprimidos y geles para la liberación temporal también son ventajosos para administrar los compuestos de la presente invención.

- 5 También se pueden usar varias formas farmacéuticas orales líquidas para la administración de los compuestos de la invención, incluyendo soluciones acuosas y no acuosas, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires. Dichas formas farmacéuticas también pueden contener diluyentes inertes conocidos, tales como agua y excipientes conocidos adecuados, tales como conservantes, agentes humectantes, edulcorantes, saborizantes, así como agentes para la emulsión y/o suspensión de los compuestos de la invención. Los compuestos de la presente invención se pueden inyectar, por ejemplo, por vía intravenosa, en forma de una solución estéril isotónica. Otras preparaciones también son posibles.
- 10 Los supositorios para la administración rectal de los compuestos de la invención se pueden preparar mezclando el compuesto con un excipiente adecuado, tal como mantequilla de coco, salicilatos y polietilenglicoles.
- 15 10 Las formulaciones para la administración vaginal puede ser en forma de una fórmula en crema, gel, pasta, espuma o spray que contienen, además del principio activo, vehículos adecuados, también son conocidas.
- 15 Para la administración tópica, la composición farmacéutica puede estar en forma de cremas, pomadas, linimentos, lociones, emulsiones, suspensiones, geles, soluciones, pastas, polvos, sprays y gotas adecuadas para la administración en la piel, ojos, oídos o nariz. La administración tópica también puede implicar la administración transdérmica a través de medios, tales como parches transdérmicos.
- 20 Para el tratamiento de las enfermedades de las vías respiratorias, los compuestos de acuerdo con la invención se administran preferiblemente por inhalación.
- 20 Las preparaciones inhalables incluyen polvos inhalables, aerosoles dosificadores que contienen propelentes o formulaciones inhalables sin propelente.
- 25 20 Para la administración como un polvo seco, se pueden utilizar inhaladores de polvo seco monodosis y multidosis conocidos de la técnica anterior. En ese caso, el polvo puede llenarse en gelatina, plástico u otras cápsulas, cartuchos o blísteres o en un depósito.
- 25 A los compuestos en polvo de la invención, se pueden añadir un diluyente o vehículo, generalmente no tóxico o químicamente inerte para los compuestos de la invención, por ejemplo, lactosa o cualquier otro aditivo adecuado para mejorar la fracción respirable.
- 30 25 Los aerosoles para inhalación que contienen gas propelente, tal como hidrofluoroalcanos, pueden contener los compuestos de la invención en solución o en forma dispersa. Las formulaciones con propelente también pueden contener otros ingredientes, tales como codisolventes, estabilizantes y opcionalmente otros excipientes.
- 30 30 Las formulaciones inhalables sin propelente que comprenden los compuestos de la invención pueden estar en forma de soluciones o suspensiones en un medio acuoso, alcohólico o hidroalcohólico y pueden administrarse mediante nebulizadores a chorro o ultrasónicos conocidos de la técnica anterior o mediante nebulizadores de neblina suave, tales como Respimat®.
- 35 35 Los compuestos de la invención se pueden administrar como único principio activo o junto con otros principios activos, incluyendo aquellos actualmente utilizados en el tratamiento de trastornos respiratorios, por ejemplo, agonistas beta₂, corticosteroides e inhibidores de la PDE4.
- 40 40 Las dosis de los compuestos de la invención dependen de varios factores, incluyendo la enfermedad particular a tratar, la intensidad de los síntomas, la vía de administración, la frecuencia del intervalo de administración, el compuesto particular a utilizar, la eficacia, el perfil de toxicología y el perfil farmacocinético del compuesto.
- 45 45 Ventajosamente, los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar, por ejemplo, a una dosis comprendida entre 0,001 y 1000 mg/día, preferiblemente entre 0,1 y 500 mg/día.
- 50 Cuando los compuestos de fórmula (I) se administran mediante inhalación, preferiblemente se administran a una dosis comprendida entre 0,001 y 500 mg/día, preferiblemente entre 0,1 y 200 mg/día.
- 50 Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar para la prevención y/o tratamiento de enfermedades bronco-obstructivas o enfermedades inflamatorias, tales como asma, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hiperreactividad bronquial, tos, enfisema o rinitis; trastornos urológicos, tales como incontinencia urinaria, polaquiuria, cistoespasmo, cistitis crónica y vejiga hiperactiva (VHA); trastornos gastrointestinales, tales como síndrome inflamatorio intestinal, colitis espástica, diverticulitis, úlcera péptica, motilidad gastrointestinal o secreción de ácido gástrico, sequedad de boca, midriasis, taquicardia, intervenciones oftálmicas, trastornos cardiovasculares, tales como bradicardia sinusal vagal.
- 50 La presente invención se describirá ahora mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1**Preparación del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico del ácido imidazol-1-carboxílico**

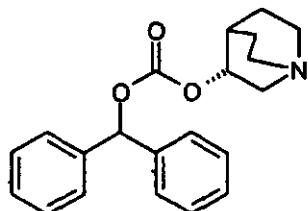
5 En una atmósfera de nitrógeno, se suspenden 7,0 g (55,0 mmol) de (R)-3-quinuclidinol en 100 ml de CH_2Cl_2 . Despues enfriar la suspensión hasta 0°C, se añade una solución de 1,1'-carbonildiimidazol (10,7 g, 66,0 mmol) en 150 ml de CH_2Cl_2 .

La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 4 horas, a continuación se añade agua (100 ml). La capa orgánica se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo en forma de aceite (13,1 g) se usa sin purificación adicional.

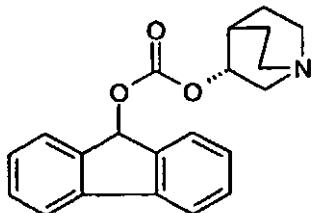
Ejemplo 2**Preparación del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico éster bis-(3-fluoro-fenil)-metílico del ácido carbónico**

15 Se añade una solución de 3,3'-difluorobenzhidrol (1,1 g, 5 mmol) en THF seco (8 ml) a una solución de BuLi (butil-litio) 2,5M en hexano (2,0 ml, 5 mmol) a 0°C; después de agitar durante 30 minutos se añade una solución del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico del ácido imidazol-1-carboxílico (1,1 g, 5 mmol), obtenida como se describe en el Ejemplo 1, en THF seco (16 ml) y la mezcla se agita a 0°C durante 1,5 horas. Se añade agua (100 ml) y la mezcla se extrae con EtOAc (2x50 ml). Las capas orgánicas recogidas se secan sobre sulfato sódico y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=95/5$. Las fracciones que contienen el producto se combinan y se concentran por evaporación para dar 1,4 g (rendimiento 75%) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido. **ANÁLISIS DE ^1H -RMN (300 MHz, DMSO-d6)**. δ : 7,31 (m, 8H), 6,72 (s, 1H), 4,66 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,58 (m, 5H), 1,96 (d, 1H, J = 2,98 Hz), 1,59 (m, 4H).

25 Los siguientes compuestos intermedios (ejemplo 3 a 13) se obtuvieron con un procedimiento similar al utilizado para preparar los compuestos del Ejemplo 2, haciendo reaccionar el compuesto preparado en el Ejemplo 1 con los alcoholes adecuados, tales como benzhidrol, fluorenol, 3-fluoro-benzol, 4-fluoro-benzol, 4-bromo-benzol, 2-hidroxi bifenilo, 2-hidroxi metil tiofeno, bis-(4-clorofenol) o bis-(4-bromo-fenol).

Ejemplo 3**Éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico éster benzhidrílico del ácido carbónico**

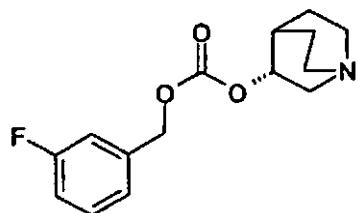
30 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico del ácido imidazol-1-carboxílico con benzhidrol.

Ejemplo 4**Éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico éster 9H-fluoren-9-ílico del ácido carbónico**

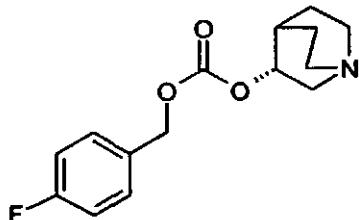
5 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico del ácido imidazol-1-carboxílico con fluorenol. **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6)**. δ : 7,86 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 7,63 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 7,48 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 7,36 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,77 (t, 1H, J = 4,2 Hz), 3,19 (dd, 1H, J = 8,3, 14,9 Hz), 2,65 (m, 5H), 2,04 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 1,55 (m, 4H).

Ejemplo 5**Éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico éster 3-fluoro-bencílico del ácido carbónico**

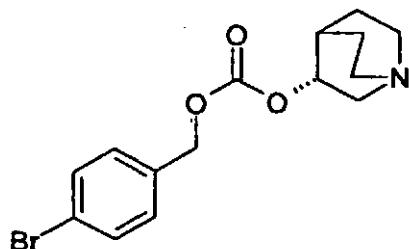
10



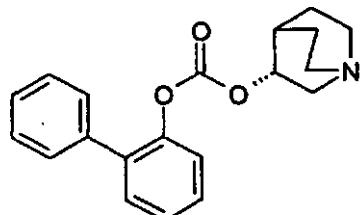
El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico del ácido imidazol-1-carboxílico con 3-fluoro-benzol. **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6)**. δ : 7,43 (m, 1H), 7,18 (m, 3H), 5,15 (s, 2H), 4,66 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,54 (m, 4H), 1,96 (m, 1H), 1,49 (m, 5H).

15 **Ejemplo 6****Éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico éster 4-fluoro-bencílico del ácido carbónico**

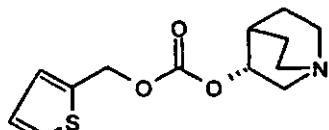
20 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico del ácido imidazol-1-carboxílico con 4-fluoro-benzol. **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6)**. δ : 7,46 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,63 (m, 1H), 2,61 (m, 5H), 1,95 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 1,48 (m, 5H).

Ejemplo 7**Éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico éster 4-bromo-bencílico del ácido carbónico**

- 5 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico del ácido imidazol-1-carboxílico con 4-bromo-benzol.

Ejemplo 8**Éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico éster bifenil-2-ílico del ácido carbónico**

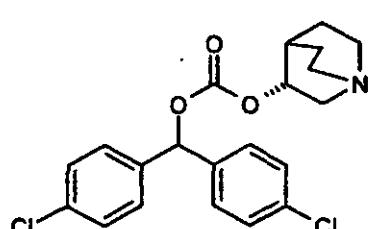
- 10 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico del ácido imidazol-1-carboxílico con 2-hidroxi bifenilo.

Ejemplo 9**Éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico éster tiofen-2-ilmetílico del ácido carbónico**

- 15 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico del ácido imidazol-1-carboxílico con 2-hidroxi metil tiofeno. **Ánáisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- $\text{d}6$)**. δ : 7,62 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,07 (M, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,67 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,64 (m, 5H), 1,98 (d, 1H, $J = 3,1$ Hz), 1,30 (m, 4H).

Ejemplo 10

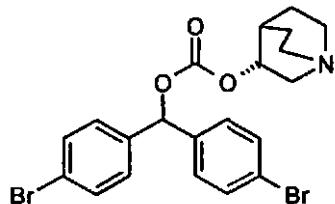
- 20 **Éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico éster bis-(4-cloro-fenil)-metílico del ácido carbónico**



El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico del ácido imidazol-1-carboxílico con bis-(4-cloro-fenol). **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- $\text{d}6$)**. δ : 7,47 (m, 8H), 6,74 (s, 1H), 4,66 (t, 1H, J = 4,0 Hz), 3,13 (m, 1H), 2,66 (m, 5H), 1,97 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 1,51 (m, 4H).

Ejemplo 11

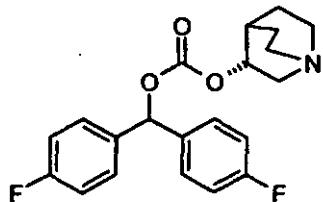
5 **Éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico éster bis-(4-bromo-fenil)-metílico del ácido carbónico**



El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico del ácido imidazol-1-carboxílico con bis-(4-bromo-fenol). **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- $\text{d}6$)**. δ : 7,59 (m, 4H), 7,37 (m, 4H), 6,68 (s, 1H), 4,63 (t, 1H, J = 3,0 Hz), 3,30 (s, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,64 (m, 4H), 1,94 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 1,59 (m, 4H)

10 **Ejemplo 12**

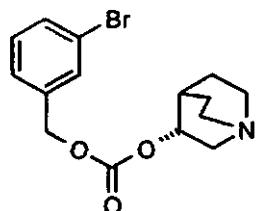
Éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico éster bis-(4-fluoro-fenil)-metílico del ácido carbónico



15 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico del ácido imidazol-1-carboxílico con bis-(4-fluoro-fenol). **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl₃- $\text{d}6$)**. δ : 7,34 (m, 4H), 7,06 (m, 4H), 6,67 (s, 1H), 4,72 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,83 (m, 5H), 2,08 (m, 1H), 1,49 (m, 4H).

Ejemplo 13

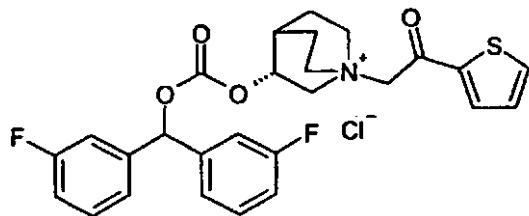
Éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico del éster 3-bromo-bencílico del ácido carbónico



20 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico del ácido imidazol-1-carboxílico con 3-bromo-benzol.

Ejemplo 14

Preparación del (R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-ethyl)-1-azonia-bi-ciclo[2,2,2]octano; cloruro (compuesto 1)



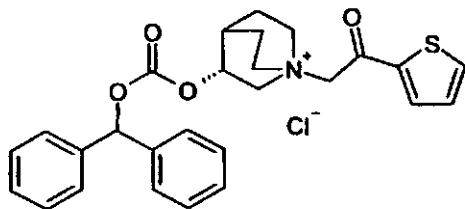
5 El producto deseado se prepara por reacción de 1,4 g, (3,7 mmol) del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico éster bis-(3-fluoro-fenil)-metílico del ácido carbónico (obtenido como se ha descrito en el ejemplo 2) con 2-(2-cloro)acetiltiopheno (602 mg, 3,7 mmol) en EtOAc (5 ml). Después de agitar durante 8 horas a temperatura ambiente, el sólido precipitado se filtra, se lava con Et₂O (2 ml) y se seca al vacío a 50°C.

Se obtienen 1,3 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- $\text{d}6$)**. δ : 2,06-1,97 (4H, m), 2,42 (1H, s a), 3,86-3,71 (6H, m), 4,25 (1H, m), 5,13 (2H, s), 6,78 (1H, s), 7,47-7,15 (9H, m), 8,11 (1H, d), 8,22 (1H, d).

10 Los siguientes compuestos se preparan usando la ruta descrita en el Ejemplo 14 y en particular haciendo reaccionar los compuestos descritos en los Ejemplos 3 a 13 con 2-(2-cloro)acetiltifeno o bromuro de 1-fenetilo o cloruro de 1-bencilo o yoduro de metilo o bromuro de 1-(3-fenoxi-propilo), como se describe a continuación.

Ejemplo 15

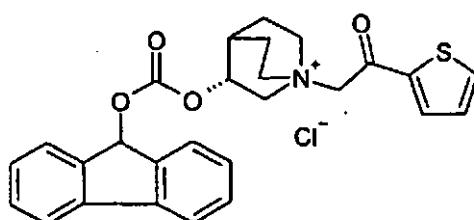
(R)-3-Benzhidrilocarboniloxi-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro (compuesto 2)



15 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico éster benzhidrílico del ácido carbónico con 2-(2-cloro)acetiltiofeno. **Ánalysis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- $\text{d}6$)**. δ : 2,03-1,95 (4H, m), 2,40 (1H, s), 3,88-3,65 (5H, m), 4,19 (1H, m), 5,13 (1H, s a), 5,24 (2H, s), 6,74 (1H, s), 7,45-7,30 (11H, m), 8,16 (1H, d), 8,22 (1H, s).

30 Example 16

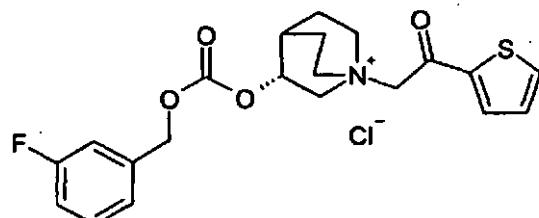
(R)-3-(9-Fluoren-9-iloxicarboniloxi)-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; (compuesto 3) cloruro



25 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico éster 9H-fluoren-9-ílico del ácido carbónico con 2-(2-cloro)acetiltiofeno. **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6)**. δ : 2,09-1,98 (4H, m), 2,50 (1H, s), 3,78-3,69 (4H, m), 3,95 (1H, d), 4,28 (1H, m), 5,27-5,22 (3H, s a), 6,52 (1H, s) 7,39-7,35 (3H, m), 7,50 (2H, d), 7,67 (2H, t), 7,87 (2H, d), 8,17 (1H, d), 8,23 (1H, d).

Ejemplo 17

10 (R)-3-(3-Fluoro-benciloxicarboniloxi)-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; **cloruro (compuesto 4)**

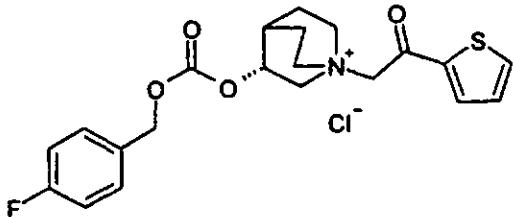


5

El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico éster 3-fluoro-bencílico del ácido carbónico con 2-(2-cloro)acetiltiofeno. **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6)**. δ : 2,07-1,93 (4H, m), 2,42 (1H, s), 3,93-3,66 (5H, m), 4,27-4,21 (1H, m), 5,14 (1H, s), 5,22 (2H, s), 5,30 (2H, s), 7,50-7,18 (5H, m), 8,21 (2H, m).

Ejemplo 18

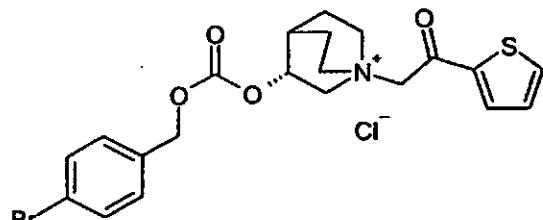
10 (R)-3-(4-Fluoro-benciloxicarboniloxi)-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; **cloruro (compuesto 5)**



15 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico éster 4-fluoro-bencílico del ácido carbónico con 2-(2-cloro)acetiltiofeno. **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6)**. δ : 2,09-1,89 (4H, m), 2,41 (1H, s a), 3,89-3,67 (5H, m), 4,25-4,18 (1H, m), 5,13 (1H, s a), 5,18 (2H, s), 5,25 (2H, s), 7,24 (2H, t), 7,35 (1H, t), 7,52-7,47 (2H, m), 8,17 (1H, d), 8,22 (1H, d).

Ejemplo 19

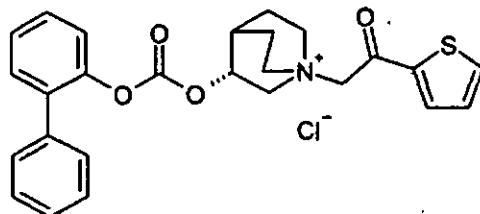
20 (R)-3-(4-Bromo-benciloxicarboniloxi)-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; **cloruro (compuesto 6)**



25 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico éster 4-bromo-bencílico del ácido carbónico con 2-(2-cloro)acetiltiofeno. **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6)**. δ : 2,06-1,93 (4H, m), 2,41 (1H, s), 3,91-3,35 (5H, m), 4,26-4,19 (1H, m), 5,12 (1H, s), 5,17 (2H, s), 5,27 (2H, s), 7,41-7,34 (3H, m), 7,61 (2H, d), 8,17 (1H, d), 8,22 (1H, d).

Ejemplo 20

10 (R)-3-(Bifenil-2-íoxicarboniloxi)-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; cloruro (compuesto 7)

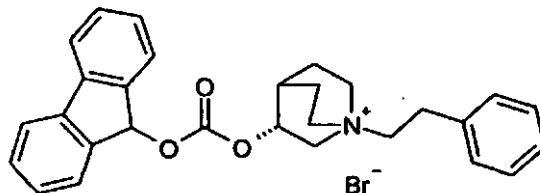


5

El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico éster bifenil-2-ílico del ácido carbónico con 2-(2-cloro)acetiltiopheno. **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-*d*6).** δ : 2,03-1,88 (4H, m), 2,23 (1H, s), 3,79-3,60 (5H, m), 4,17-4,10 (1H, m), 5,09 (1H, s a), 5,16 (2H, s), 7,49-7,36 (10H, m), 8,14 (1H, d), 8,23 (1H, d).

Ejemplo 21

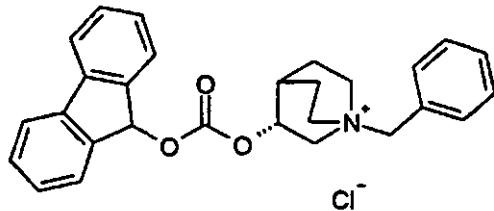
10 (R)-3-(9H-Fluoren-9-íoxicarboniloxi)-1-fenetyl-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; bromuro (compuesto 8)



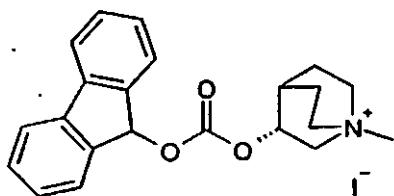
15 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico éster 9H-fluoren-9-ílico del ácido carbónico con 1-fenetyl bromuro. **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-*d*6).** δ : 2,04-1,92 (4H, m), 2,50 (2H, s), 3,09-3,00 (2H, m), 3,70-3,43 (7H, m), 4,06-3,99 (1H, m), 5,22 (1H, s), 6,65 (1H, s), 7,89-7,26 (13H, m).

Ejemplo 22

(R)-1-Bencil-3-(9H-fluoren-9-íoxicarboniloxi)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; cloruro (compuesto 9)



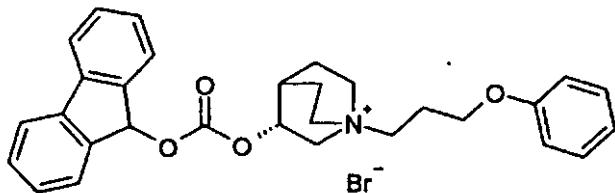
20 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico éster 9H-fluoren-9-ílico del ácido carbónico con 1-bencilo cloruro. **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-*d*6).** δ : 1,99-1,81 (4H, m), 2,42 (1H, s), 3,51-3,41 (4H, m), 3,71 (1H, m), 3,92 (1H, m), 4,63 (2H, c), 5,16 (1H, s), 6,64 (1H, s), 7,68-7,36 (11H, m), 7,87 (2H, d).

Ejemplo 23**(R)-3-(9H-Fluoren-9-íoxicarboniloxi)-1-metil-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; yoduro (compuesto 10)**

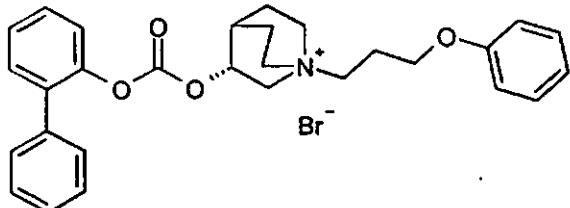
- 5 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico éster 9H-fluoren-9-ílico del ácido carbónico con yoduro de metilo. **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6)**. δ : 1,99 (5H, m), 2,50 (1H, s), 3,00 (3H, s), 3,44 (3H, m), 3,47 (1H, d), 3,67 (1H, m), 5,25 (1H, m), 6,64 (1H, s), 7,88-7,36 (8H, m).

Ejemplo 24**(R)-3-(9H-Fluoren-9-íoxicarboniloxi)-1-(3-fenoxi-propil)-1-biciclo[2,2,2]octano; bromuro (compuesto 11)**

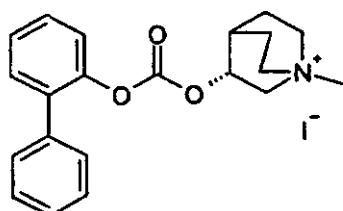
10



- El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico éster 9H-fluoren-9-ílico del ácido carbónico con 1-(3-fenoxi-propil) bromuro. **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6)**. δ : 2,19-1,90 (7H, m), 2,50 (1H, s), 3,68-3,32 (6H, m), 4,05-3,96 (3H, m), 5,18 (1H, s), 6,62 (1H, s), 7,88-6,94 (13H, m).

Ejemplo 25**(R)-3-(Bifenil-2-íoxicarboniloxi)-1-(3-fenoxi-propil)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; bromuro (compuesto 12)**

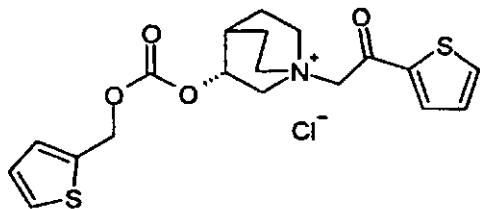
- 20 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico éster bifenil-2-ílico del ácido carbónico con bromuro de 1-(3-fenoxi-propilo). **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6)**. δ : 2,20-1,83 (7H, m), 2,50 (2H, s), 3,55-3,28 (5H, m), 3,90-3,83 (1H, m), 4,05 (2H, t), 4,98 (1H, s a), 6,99-6,95 (3H, m), 7,50-7,30 (11H, m).

Ejemplo 26**(R)-3-(Bifenil-2-iloxicarboniloxi)-1-metil-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; yoduro (compuesto 13)**

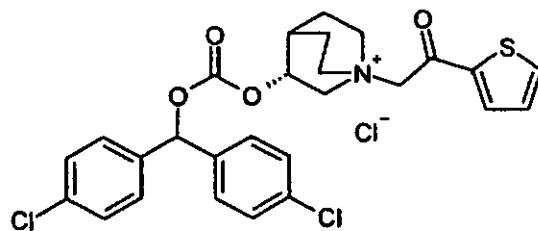
- 5 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico éster bifenil-2-ilico del ácido carbónico con yoduro de metilo. **Ánálisis ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆)**. δ: 2,18-1,80 (6H, m), 2,95 (3H, s), 3,47-3,32 (4H, m), 3,84-3,75 (1H, m), 4,98-4,96 (1H, m), 5,52-7,39 (9H, m).

Ejemplo 27**(R)-1-(2-Oxo-2-tiofen-2-il-etyl)-3-(tiofen-2-ilmetoxicarboniloxi)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; cloruro (compuesto 14)**

10



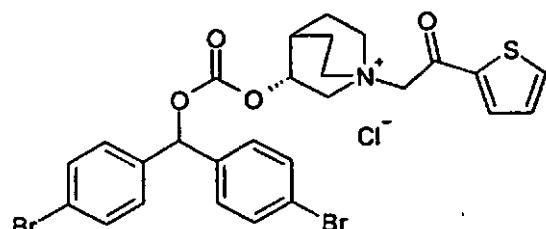
- El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico éster tiofen-2-ilmetílico del ácido carbónico con 2-(2-cloroacetiltiofeno. **Ánálisis ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆)**. δ: 2,10-1,95 (4H, m), 2,44 (1H, s a), 3,87-3,66 (5H, m), 4,25-4,16 (1H, m), 5,16 (3H, s), 5,40 (2H, s), 7,66-7,08 (4H, m), 8,15 (1H, dd), 8,24 (1H, dd).

Ejemplo 28**(R)-3-[Bis-(4-cloro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; cloruro (compuesto 15)**

- 20 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico éster bis-(4-cloro-fenil)-metílico del ácido carbónico con 2-(2-cloroacetiltiofeno. **Ánálisis ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆)**. δ: 1,90-2,06 (4H, m), 2,41 (1H, s), 3,61-3,85 (5H, m), 4,14 (1H, s), 5,12 (3H, s), 7,35 (1H, t), 7,47 (9H, d), 8,11 (1H, d), 8,22 (1H, d).

Ejemplo 29

(R)-3-[Bis-(4-bromo-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; cloruro (compuesto 16)

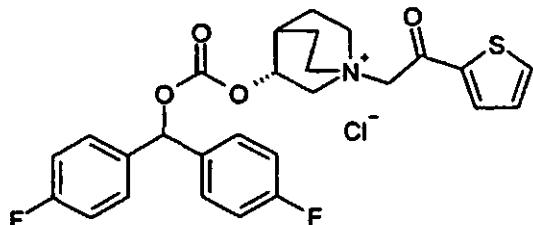


5

El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico éster bis-(4-bromo-fenil)-metílico del ácido carbónico con 2-(2-cloro)acetiltiopheno. **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6)**. δ : 2,09-1,96 (4H, m), 2,40 (1H, s), 3,78-3,72 (5H, m), 3,86-3,82 (1H, m), 5,16-5,13 (3H, m), 6,75 (1H, s), 7,43-7,35 (5H, m), 7,63-7,59 (4H, m), 8,12 (1H, d), 8,22 (1H, d).

Ejemplo 30

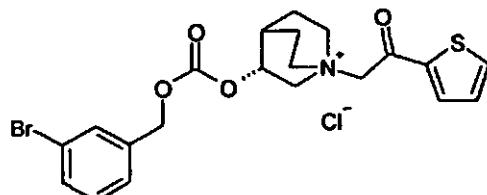
(R)-3-[Bis-(4-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; cloruro (compuesto 17)



15 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico éster bis-(4-fluoro-fenil)-metílico del ácido carbónico con 2-(2-cloro)acetiltiopheno. **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6)**. δ : 2,09-1,96 (4H, m), 2,40 (1H, s a), 3,89-3,65 (5H, m), 4,23-4,16 (1H, m), 5,14 (1H, d), 5,23 (2H, d), 6,79 (1H, s), 7,52-7,20 (9H, m), 8,16 (1H, d), 8,22 (1H, d).

Ejemplo 31

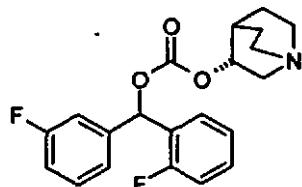
20 (R)-3-(3-Bromo-benciloxicarboniloxi)-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; cloruro (compuesto 18)



25 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico éster 3-bromo-bencílico del ácido carbónico con 2-(2-cloro)acetiltiopheno. **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6)**. δ : 2,14-1,96 (4H, m), 2,45 (1H, s a), 3,91-3,64 (5H, m), 4,26-4,19 (1H, m), 5,23-5,16 (5H, m), 7,59-7,37 (3H, m), 7,67-7,60 (2H, m), 8,17 (1H, d), 8,25 (1H, d).

Ejemplo 32

Preparación del éster (R)-(1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il) éster (3-fluoro-fenil)-(2-fluoro-fenil)-metílico del ácido carbónico



5

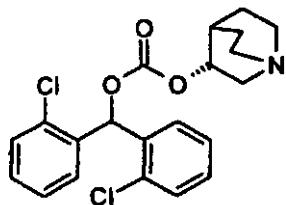
Se añade NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 36,3 mg, 0,9 mmol) a una solución de (2-fluoro-fenil)-(3-fluoro-fenil)-metanol (200 mg, 0,9 mmol) en THF anhídrido (3 ml), at 0°C. La mezcla de reacción se agita a esta temperatura durante 30 min, a continuación se añade (R)-quinuclidin-3-il 1H-imidazol-1-carboxilato (201 mg, 0,9 mmol), obtenido como se ha descrito en el ejemplo 1, y se continúa agitando a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación se añade una solución saturada de NH₄Cl y la fase acuosa se extrae con EtOAc (3x30 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhídrido y el disolvente se evapora a presión reducida. El producto bruto resultante se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/MeOH=9/1. El producto deseado se recoge como aceite incoloro viscoso (244 mg; rendimiento 72%; mezcla de diastereoisómeros). **Ánálisis ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆)**. δ: 7,34 - 7,57 (m, 3 H), 7,11 - 7,33 (m, 5 H), 6,87 (s, 1H), 4,50 - 4,81 (m, 1H), 3,13 (dd, 1H), 2,53 - 2,81 (m, 5 H), 1,91 - 2,08 (m, 1H), 1,54 - 1,76 (m, 2 H), 1,41 - 1,54 (m, 1H), 1,26 - 1,41 (m, 1H). **LC-MS (ESI POS): 374,14 (MH⁺)**.

Los siguientes intermedios (ejemplo 33 a 42) se obtuvieron con un procedimiento similar al utilizado para preparar el compuesto del Ejemplo 32, haciendo reaccionar el compuesto preparado en el Ejemplo 1 con los alcoholes adecuados, tales como bis(2-clorofenil)metanol, fenil-o-tolil-metanol, (3-fluorofenil)-(3-metoxi-fenil)-metanol, ciclohexil-(3-fluoro-fenil)-metanol, (3-cloro-fenil)-(3-fluoro-fenil)-metanol, (3,5-difluoro-fenil)-(3-fluorofenil)-metanol, (3-fluoro-fenil)-m-tolil-metanol, (3-fluoro-fenil)-(4-metilsulfanil-fenil)-metanol, (3-fluoro-fenil)-(4-fluoro-fenil)-metanol, (3,4-difluoro-fenil)-fenil-metanol, (3-fluoro-fenil)-fenil-metanol.

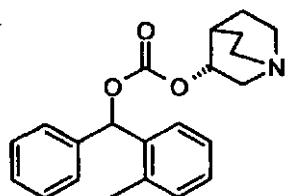
Ejemplo 33

Éster (R)-(1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il) éster bis-(2-cloro-fenil)-metílico del ácido carbónico

25

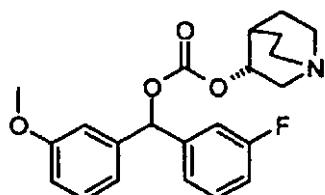


El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ilico éster del ácido imidazol-1-carboxílico con bis(2-clorofenil)metanol. **Ánálisis ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆)**. δ: 7,51 - 7,63 (m, 2 H), 7,37 - 7,51 (m, 4 H), 7,22 - 7,31 (m, 2 H), 7,21 (s, 1 H), 4,53 - 4,77 (m, 1 H), 3,13 (dd, 1 H), 2,54 - 2,81 (m, 5 H), 1,88 - 2,04 (m, 1 H), 1,54 - 1,78 (m, 2 H), 1,41 - 1,54 (m, 1 H), 1,27 - 1,41 (m, 1 H). **LC-MS (ESI POS): 406,05 (MH⁺)**.

Ejemplo 34**Éster (R)-(1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il) éster fenil-o-tolil-metílico del ácido carbónico**

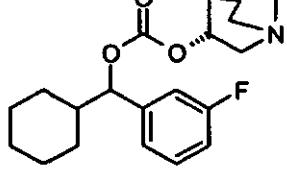
El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico del ácido imidazol-1-carboxílico con fenil-o-tolil-metanol. **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6)**. δ : 7,09 - 7,51 (m, 9 H), 6,80 (s, 1 H), 4,47 - 4,79 (m, 1 H), 3,10 (dd, 1 H), 2,54 - 2,77 (m, 5 H), 2,27 (s, 3 H), 1,94 (s a, 1H), 1,52 - 1,76 (m, 2 H), 1,38 - 1,52 (m, 1 H), 1,16 - 1,38 (m, 1 H). **LC-MS (ESI POS): 352,13 (MH $^+$)**.

5

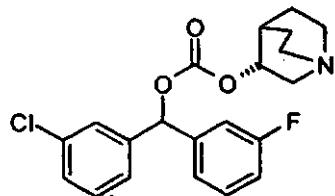
Ejemplo 35**Éster (R)-(1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il) éster (3-fluoro-fenil)-(3-metoxi-fenil)-metílico del ácido carbónico**

10 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico éster del ácido imidazol-1-carboxílico con (3-fluoro-fenil)-(3-metoxifenil)-metanol. **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6)**. δ : 7,37 - 7,51 (m, 1 H), 7,21 - 7,35 (m, 3 H), 7,08 - 7,20 (m, 1 H), 6,94 - 7,04 (m, 2 H), 6,82 - 6,92 (m, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 4,53 - 4,79 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,11 (dd, 1 H), 2,54 - 2,79 (m, 5 H), 1,86 - 2,01 (m, 1 H), 1,53 - 1,76 (m, 2 H), 1,40 - 1,53 (m, 1 H), 1,21 - 1,40 (m, 1 H). **LC-MS (ESI POS): 386,05 (MH $^+$)**.

15

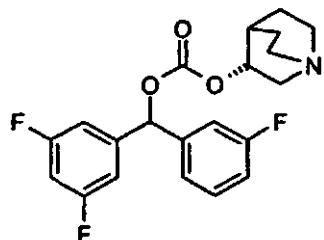
Ejemplo 36**Éster (R)-(1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il) éster ciclohexil-(3-fluoro-fenil)-metílico del ácido carbónico**

20 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico del ácido imidazol-1-carboxílico con ciclohexil-(3-fluoro-fenil)-metanol. **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6)**. δ : 7,33 - 7,49 (m, 1 H), 7,02 - 7,21 (m, 3 H), 5,31 (d, 1 H), 4,34 - 4,69 (m, 1 H), 2,99 - 3,21 (m, 1 H), 2,43 - 2,79 (m, 4 H), 1,85 - 1,98 (m, 1 H), 0,83 - 1,83 (m, 16 H). **LC-MS (ESI POS): 362,16 (MH $^+$)**.

Ejemplo 37**Éster (R)-(1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il) éster (3-cloro-fenil)-(3-fluoro-fenil)-metílico del ácido carbónico**

El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ilico del ácido imidazol-1-carboxílico con (3-cloro-fenil)-(3-fluorofenil)-metanol. **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6)**. δ : 7,50 - 7,56 (m, 1 H)

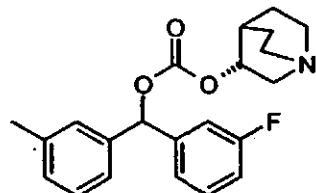
- 5 7,35 - 7,49 (m, 4 H) 7,25 - 7,35 (m, 2 H) 7,08 - 7,21 (m, 1 H) 6,71 (s, 1 H) 4,58 - 4,71 (m, 1 H) 3,02 - 3,17 (m, 1 H) 2,54 - 2,78 (m, 4 H) 1,91 - 1,98 (m, 1 H) 1,40 - 1,70 (m, 3 H) 1,21 - 1,38 (m, 2 H). **LC-MS (ESI POS): 390,04 (MH $^+$)**.

Ejemplo 38**Éster (R)-(1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il) éster (3,5-difluoro-fenil)-(3-fluoro-fenil)-metílico del ácido carbónico**

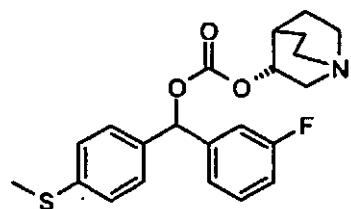
- 10 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ilico del ácido imidazol-1-carboxílico con (3,5-difluoro-fenil)-(3-fluorofenil)-metanol. **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6)**. δ : 7,40 - 7,60 (m, 2 H) 7,10 - 7,26 (m, 5 H) 6,97 (d, 1 H) 4,58 - 4,73 (m, 1 H) 3,01 - 3,19 (m, 1 H) 2,54 - 2,72 (m, 5 H) 1,85 - 2,06 (m, 1 H) 1,40 - 1,69 (m, 3 H) 1,23 - 1,38 (m, 1 H). **LC-MS (ESI POS): 392,05 (MH $^+$)**.

Ejemplo 39

- 15 **Éster (R)-(1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il) éster (3-fluoro-fenil)-m-tolil-metílico del ácido carbónico**

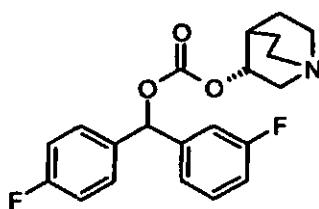


- 20 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ilico del ácido imidazol-1-carboxílico con (3-fluoro-fenil)-m-tolil-metanol. **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6)**. δ : 7,36 - 7,49 (m, 1 H), 7,06 - 7,32 (m, 7 H), 6,64 (s, 1 H), 4,32 - 4,80 (m, 1 H), 3,10 (dd, 1 H), 2,54 - 2,77 (m, 5 H), 2,30 (s, 3 H), 1,87 - 2,04 (m, 1 H), 1,11 - 1,76 (m, 4 H). **LC-MS (ESI POS): 370,1 (MH $^+$)**.

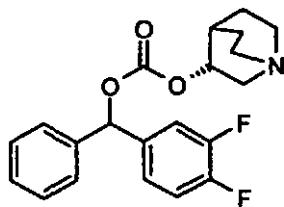
Ejemplo 40**Éster (R)-(1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il) éster (3-fluoro-fenil)-(4-metilsulfanil-fenil)-metílico del ácido carbónico**

El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico del ácido imidazol-1-carboxílico con (3-fluoro-fenil)-(4-metilsulfanil-fenil)-metanol. **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6)**. δ : 7,31 - 7,49 (m, 3 H), 7,20 - 7,30 (m, 4 H), 7,07 - 7,20 (m, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 4,64 (ddd, 1 H), 3,10 (dd, 1 H), 2,54 - 2,76 (m, 5 H), 2,46 (s, 3 H), 1,86 - 2,02 (m, 1 H), 1,38 - 1,77 (m, 3 H), 1,16 - 1,38 (m, 1 H). **LC-MS (ESI POS): 401,93 (MH $^+$)**.

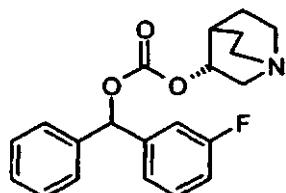
5

Ejemplo 41**Éster (R)-(1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il) éster (4-fluoro-fenil)-(3-fluoro-fenil)-metílico del ácido carbónico**

10 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico del ácido imidazol-1-carboxílico con (3-fluoro-fenil)-(4-fluorofenil)-metanol. **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6)**. δ : 7,36 - 7,56 (m, 3 H), 7,03 - 7,32 (m, 5 H), 6,72 (s, 1 H), 4,64 (ddd, 1 H), 3,10 (dd, 1 H), 2,65 - 2,80 (m, 2 H), 2,54 - 2,65 (m, 3 H), 1,95 (s a, 1 H), 1,53 - 1,74 (m, 2H), 1,40 - 1,53 (m, 1 H), 1,18 - 1,40 (m, 1 H). **LC-MS (ESI POS): 374,14 (MH $^+$)**.

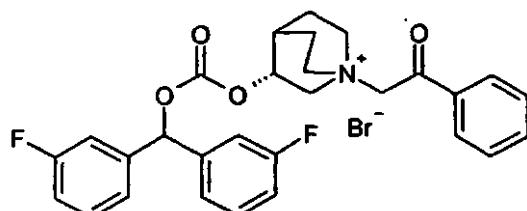
Ejemplo 42**Éster (R)-(1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il) éster (3,4-difluorofenil)-fenil-metil del ácido carbónico**

20 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico del ácido imidazol-1-carboxílico con (3,4-difluorofenil)-fenil-metanol. **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6)**. δ : 7,47 - 7,62 (m, 1 H), 7,20 - 7,47 (m, 7 H), 6,69 (s, 1 H), 4,64 (m, 1 H), 3,10 (dd, 1 H), 2,54 - 2,79 (m, 5 H), 1,87 - 2,01 (m, 1 H), 1,53 - 1,74 (m, 2 H), 1,39 - 1,53 (m, 1 H), 1,17 - 1,39 (m, 1 H). **LC-MS (ESI POS): 373,96 (MH $^+$)**.

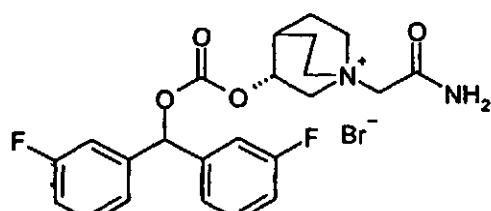
Ejemplo 43**Éster (R)-(1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il) éster (3-fluoro-fenil)-fenil-metílico del ácido carbónico**

5 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ilico del ácido imidazol-1-carboxílico con (3-fluoro-fenil)-fenil-metanol. **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6)**. δ : 7,21 - 7,55 (m, 7 H), 7,00 - 7,20 (m, 2 H), 6,69 (s, 1 H), 4,52 - 4,73 (m, 1H), 3,10 (dd, 1 H), 2,54 - 2,78 (m, 5 H), 1,89 - 1,97 (m, 1 H), 1,52 - 1,75 (m, 2 H), 1,40 - 1,52 (m, 1 H), 1,19 - 1,39 (m, 1 H). **LC-MS (ESI POS): 356,16 (MH $^+$)**.

10 Los siguientes compuestos se preparan usando la ruta descrita en el Ejemplo 14 y en particular haciendo reaccionar el compuesto descrito en el Ejemplo 2 con 2-bromo-1-fenil-etanona, 2-bromo-acetamida, 2-bromo-1-p-tolil-etanona, 2-bromo-1-(4-fluoro-fenil)-etanona, 2-bromo-1-(4-metoxi-fenil)-etanona, 2-bromo-1-tiofen-3-il-etanona, 2-bromo-N-fenil-acetamida, 2-bromo-1-(5-cloro-tiofen-2-il)-etanona, 2-bromo-1-(3,5-dibromo-tiofen-2-il)-etanona, 2-bromo-1-tiazol-2-il-etanona, 2-bromo-1-o-tolil-etanona, 2-bromo-1-m-tolil-etanona, 5-bromo-2-metilpent-2-eno, 1-benzo[b]tiofen-2-il-2-bromo-etanona, bromometil-benceno, (2-bromoetoxi)benceno, yoduro de metilo, como se describe en el siguiente

Ejemplo 44**(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-fenil-ethyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; bromuro (compuesto 19)**

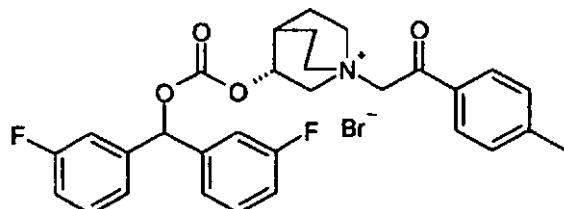
20 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ilico éster bis-(3-fluoro-fenil)-metílico con 2-bromo-1-fenil-etanona. **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6)**. δ : 7,89 - 8,06 (m, 2 H), 7,70 - 7,86 (m, 1 H), 7,56 - 7,70 (m, 2 H), 7,39 - 7,55 (m, 2 H), 7,26 - 7,39 (m, 4 H), 7,07 - 7,26 (m, 2 H), 6,79 (s, 1 H), 5,19 (s, 2 H), 5,13 - 5,18 (m, 1 H), 4,03 - 4,27 (m, 1 H), 3,56 - 3,86 (m, 5 H), 2,35 - 2,47 (m, 1 H), 1,91 - 2,16 (m, 4 H). **LC-MS (ESI POS): 492,10 (MH $^+$)**.

Ejemplo 45**(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-carbamoylmetil-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; bromuro (compuesto 20)**

30 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ilico éster bis-(3-fluoro-fenil)-metílico con 2-bromo-acetamida. **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6)**. δ : 7,92 (s a, 1 H), 7,69 (s a, 1 H), 7,38 - 7,53 (m, 2 H), 7,25 - 7,38 (m, 4 H), 7,06 - 7,25 (m, 2 H), 6,77 (s, 1 H), 5,10 (s a, 1 H), 4,02 - 4,20 (m, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 3,76 - 3,85 (m, 1 H), 3,49 - 3,74 (m, 4 H), 2,32 - 2,43 (m, 1 H), 1,83 - 2,09 (m, 4 H). **LC-MS (ESI POS): 431,10 (MH $^+$)**.

Ejemplo 46

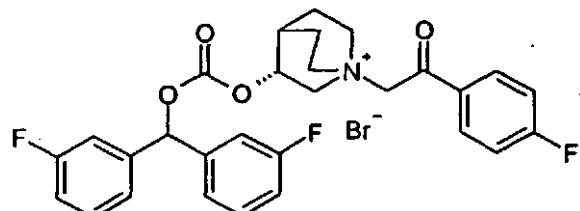
(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-p-tolil-etyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; bromuro (compuesto 21)



- 5 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico éster bis-(3-fluoro-fenil)-metílico con 2-bromo-1-p-tolil-etonona. **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6)**. δ : 7,73 - 8,03 (m, 2 H), 7,26 - 7,50 (m, 8 H), 7,03 - 7,25 (m, 2 H), 6,78 (s, 1 H), 5,15 - 5,21 (m, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 4,07 - 4,26 (m, 1 H), 3,76 - 3,93 (m, 1 H), 3,48 - 3,76 (m, 4 H), 2,43 - 2,47 (m, 1 H), 2,42 (s, 3 H), 1,91 - 2,15 (m, 4 H). **LC-MS (ESI POS)**: 505,95 (MH $^+$).

Ejemplo 47

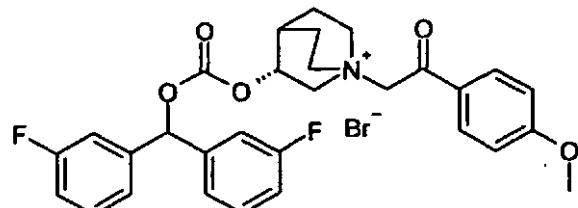
10 (R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-[2-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-etyl]-1-azonia-biciclo[2,2,2] octano; bromuro (compuesto 22)



- 15 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico éster bis-(3-fluoro-fenil)-metílico con 2-bromo-1-(4-fluoro-fenil)-etonona. **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6)**. δ : 7,98 - 8,18 (m, 2 H), 7,40 - 7,58 (m, 4 H), 7,25 - 7,40 (m, 4 H), 7,05 - 7,25 (m, 2 H), 6,78 (s, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 5,13 - 5,24 (m, 1 H), 4,08 - 4,27 (m, 1 H), 3,55 - 3,86 (m, 5 H), 2,34 - 2,47 (m, 1 H), 1,90 - 2,17 (m, 4 H). **LC-MS (ESI POS)**: 509,94 (MH $^+$).

Ejemplo 48

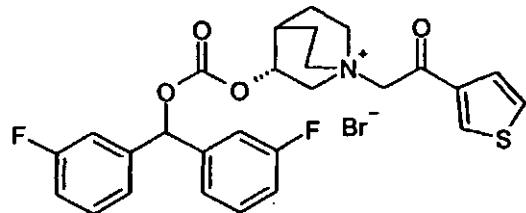
(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-[2-(4-metoxi-fenil)-2-oxo-etyl]-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; bromuro (compuesto 23)



- 20 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico éster bis-(3-fluoro-fenil)-metílico con 2-bromo-1-(4-metoxi-fenil)-etonona. **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6)**. δ : 7,92 - 8,03 (m, 2 H), 7,25 - 7,52 (m, 6 H), 6,95 - 7,25 (m, 4 H), 6,78 (s, 1 H), 5,13 - 5,24 (m, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 4,05 - 4,27 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,48 - 3,87 (m, 5 H), 2,33 - 2,46 (m, 1 H), 1,90 - 2,15 (m, 4 H). **LC-MS (ESI POS)**: 521,98 (MH $^+$).

Ejemplo 49

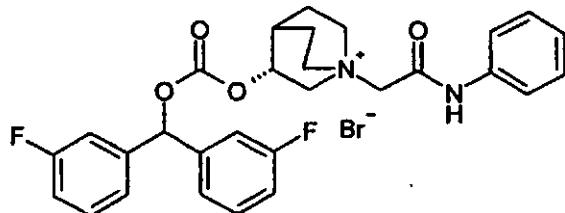
5 (R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-3-il-etyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; bromuro (compuesto 24)



10 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico éster bis-(3-fluoro-fenil)-metílico con 2-bromo-1-tiofen-3-il-etanona. **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6)**. δ : 8,62 (dd, 1 H), 7,74 (dd, 1 H), 7,56 (dd, 1 H), 7,39 - 7,52 (m, 2 H), 7,27 - 7,39 (m, 4 H), 7,09 - 7,25 (m, 2 H), 6,78 (s, 1 H), 5,10 - 5,27 (m, 1 H), 5,03 (s, 2 H), 4,14 (dd, 1 H), 3,45 - 3,94 (m, 5 H), 2,36 - 2,47 (m, 1 H), 1,70 - 2,19 (m, 4 H). **LC-MS (ESI POS): 497,89 (MH $^+$)**.

Ejemplo 50

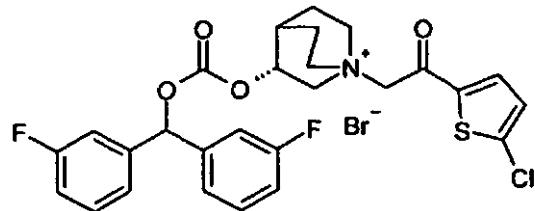
15 (R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-fenilcarbamoilmethyl-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; bromuro (compuesto 25)



20 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico éster bis-(3-fluoro-fenil)-metílico con 2-bromo-N-fenil-acetamida. **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6)**. δ : 10,52 (s, 1 H), 7,52 - 7,63 (m, 2 H), 7,26 - 7,51 (m, 8 H), 7,01 - 7,23 (m, 3H), 6,78 (s, 1 H), 4,91 - 5,31 (m, 1 H), 4,26 (d, 1 H), 4,19 (d, 1 H), 4,02 - 4,20 (m, 1 H), 3,81 - 3,95 (m, 1 H), 3,51 - 3,81 (m, 4 H), 2,43 (dd, 1 H), 1,71 - 2,17 (m, 4 H). **LC-MS (ESI POS): 506,94 (MH $^+$)**.

Ejemplo 51

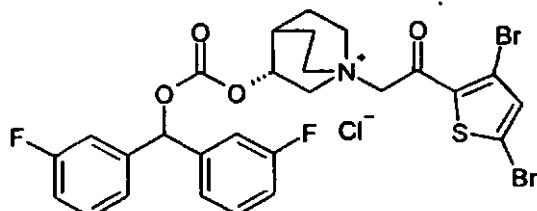
25 (R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-[2-(5-cloro-tiofen-2-il)-2-oxo-etyl]-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; bromuro (compuesto 26)



30 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico éster bis-(3-fluoro-fenil)-metílico con 2-bromo-1-(5-cloro-tiofen-2-il)-etanona. **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6)**. δ : 8,00 (d, 1 H), 7,38 - 7,60 (m, 3 H), 7,25 - 7,38 (m, 4 H), 7,02 - 7,25 (m, 2H), 6,78 (s, 1 H), 5,06 - 5,36 (m, 1 H), 4,99 (s, 2 H), 3,97 - 4,24 (m, 1 H), 3,51 - 3,84 (m, 5 H), 2,36 - 2,45 (m, 1 H), 1,89 - 2,15 (m, 4 H). **LC-MS (ESI POS): 531,82 (MH $^+$)**.

Ejemplo 52

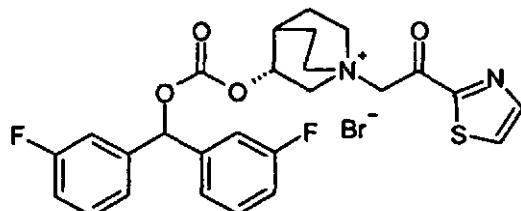
(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-[2-(3,5-dibromo-tiofen-2-il)-2-oxo-ethyl]-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; cloruro (compuesto 27)



- 5 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico éster bis-(3-fluoro-fenil)-metílico con 2-bromo-1-(3,5-dibromo-tiofen-2-il)-etanona. **Ánálisis ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆)**. δ: 7,68 (s, 1 H), 7,40 - 7,52 (m, 2 H), 7,26 - 7,39 (m, 4 H), 7,11 - 7,23 (m, 2 H), 6,78 (s, 1 H), 5,11 - 5,23 (m, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 4,07 - 4,32 (m, 1 H), 3,49 - 4,00 (m, 5 H), 2,35 - 2,46 (m, 1 H), 1,74 - 2,19 (m, 4 H). **LC-MS (ESI POS): 653,62 (MH⁺)**.

Ejemplo 53

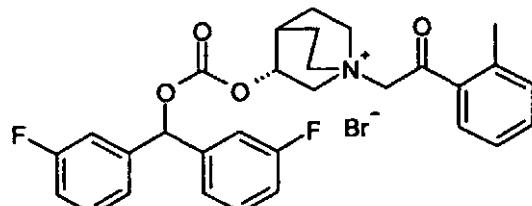
- 10 (R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiazol-2-il-ethyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; bromuro (compuesto 28)



- 15 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico éster bis-(3-fluoro-fenil)-metílico con 2-bromo-1-tiazol-2-il-etanona. **Ánálisis ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆)**. δ: 8,39 (d, 1 H), 8,24 (d, 1 H), 7,39 - 7,52 (m, 2 H), 7,26 - 7,39 (m, 4 H), 7,10 - 7,25 (m, 2 H), 6,78 (s, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 4,98 - 5,19 (m, 1 H), 4,07 - 4,33 (m, 1 H), 3,52 - 4,01 (m, 5 H), 2,36 - 2,45 (m, 1 H), 1,80 - 2,17 (m, 4 H). **LC-MS (ESI POS): 499,04 (MH⁺)**.

Ejemplo 54

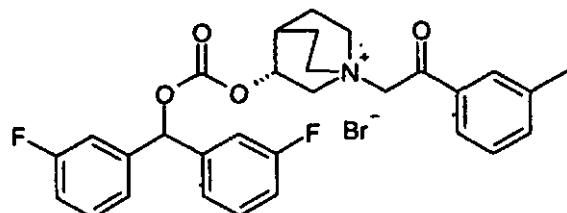
(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-o-tolil-ethyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; bromuro (compuesto 29)



- 20 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico éster bis-(3-fluoro-fenil)-metílico con 2-bromo-1-o-tolil-etanona. **Ánálisis ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆)**. δ: 7,66 - 7,92 (m, 1 H), 7,52 - 7,65 (m, 1 H), 7,26 - 7,51 (m, 8 H), 7,09 - 7,24 (m, 2 H), 6,79 (s, 1 H), 5,11 - 5,24 (m, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 4,06 - 4,26 (m, 1 H), 3,53 - 3,92 (m, 5 H), 2,46 (s, 3 H), 2,36 - 2,45 (m, 1 H), 1,83 - 2,19 (m, 4 H). **LC-MS (ESI POS): 505,95 (MH⁺)**.

Ejemplo 55

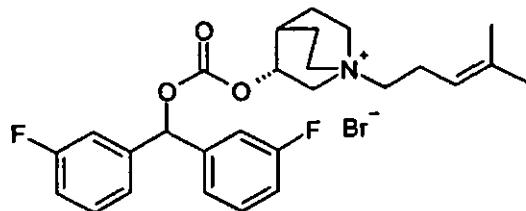
(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-m-tolil-ethyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; bromuro (compuesto 30)



- 5 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico éster bis-(3-fluoro-fenil)-metílico con 2-bromo-1-m-tolil-etanona. **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6)**. δ : 7,70 - 7,84 (m, 2 H), 7,39 - 7,64 (m, 4 H), 7,26 - 7,39 (m, 4 H), 7,10 - 7,24 (m, 2 H), 6,79 (s, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 5,15 - 5,26 (m, 1 H), 4,00 - 4,29 (m, 1 H), 3,48 - 3,90 (m, 5 H), 2,42 - 2,46 (m, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 1,86 - 2,15 (m, 4 H). **LC-MS (ESI POS): 506,11 (MH $^+$)**.

Ejemplo 56

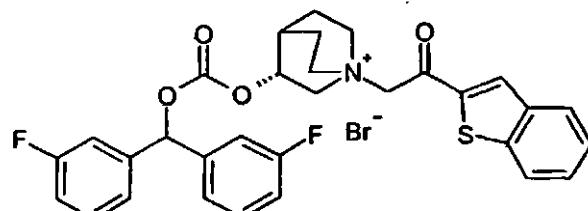
- 10 (R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(4-metil-pent-3-enil)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; bromuro (compuesto 31)



- 15 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico éster bis-(3-fluoro-fenil)-metílico con 5-bromo-2-metilpent-2-eno. **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6)**. δ : 7,39 - 7,52 (m, 2 H), 7,25 - 7,39 (m, 4 H), 7,08 - 7,23 (m, 2 H), 6,77 (s, 1 H), 5,03 - 5,09 (m, 1 H), 4,89 - 5,02 (m, 1 H), 3,74 - 3,99 (m, 1 H), 3,48 - 3,60 (m, 1 H), 3,31 - 3,47 (m, 4 H), 3,15 (t, 2 H), 2,29 - 2,43 (m, 3 H), 1,77 - 2,13 (m, 4 H), 1,68 (s, 3 H), 1,63 (s, 3 H). **LC-MS (ESI POS): 456,00 (MH $^+$)**.

Ejemplo 57

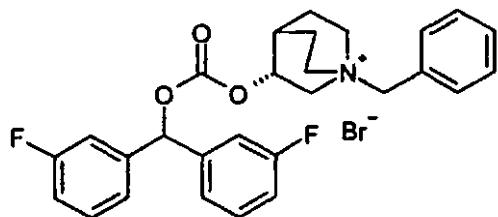
- 20 (R)-1-(2-Benzo[b]tiofen-2-il-2-oxo-ethyl)-3-[bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; bromuro (compuesto 32)



- 25 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico éster bis-(3-fluoro-fenil)-metílico con 1-benzo[b]tiofen-2-il-2-bromo-etanona. **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6)**. δ : 8,50 (s, 1 H), 8,01 - 8,26 (m, 2 H), 7,58 - 7,67 (m, 1 H), 7,51 - 7,58 (m, 1 H), 7,40 - 7,51 (m, 2 H), 7,26 - 7,40 (m, 4 H), 7,08 - 7,24 (m, 2 H), 6,79 (s, 1 H), 5,19 (s, 2 H), 5,10 - 5,17 (m, 1 H), 4,09 - 4,26 (m, 1 H), 3,81 - 3,93 (m, 1 H), 3,57 - 3,81 (m, 4 H), 2,32 - 2,47 (m, 1 H), 1,84 - 2,19 (m, 4 H). **LC-MS (ESI POS): 547,92 (MH $^+$)**.

Ejemplo 58

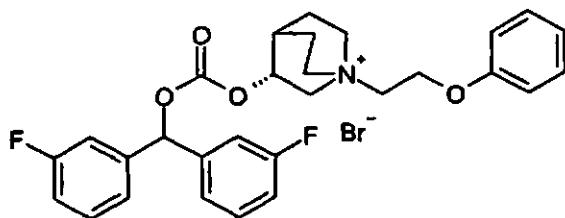
(R)-1-Bencil-3-[bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; bromuro (compuesto 33)



5 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico éster bis-(3-fluoro-fenil)-metílico con bromometil-benceno. **Ánálisis ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆)**. δ: 7,39 - 7,60 (m, 7 H), 7,24 - 7,37 (m, 4 H), 7,11 - 7,24 (m, 2 H), 6,77 (s, 1 H), 4,86 - 5,18 (m, 1 H), 4,51 (d, 1 H), 4,45 (d, 1 H), 3,68 - 3,84 (m, 1 H), 3,52 - 3,65 (m, 1 H), 3,41 - 3,52 (m, 2 H), 3,32 - 3,38 (m, 2 H), 2,30 - 2,41 (m, 1 H), 1,63-2,16 (m, 4 H). **LC-MS (ESI POS): 463,98 (MH⁺)**.

Ejemplo 59

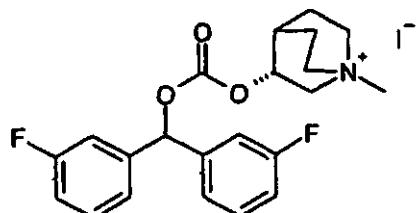
10 (R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-fenoxi-ethyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; bromuro (compuesto 34)



15 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico éster bis-(3-fluoro-fenil)-metílico con (2-bromoetoxi)benceno. **Ánálisis ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆)**. δ: 7,39 - 7,51 (m, 2 H), 7,26 - 7,37 (m, 6 H), 7,11 - 7,23 (m, 2 H), 6,94 - 7,06 (m, 3 H), 6,78 (s, 1 H), 4,92 - 5,20 (m, 1 H), 4,44 (s a, 2 H), 3,92 - 4,10 (m, 1 H), 3,67 - 3,75 (m, 2 H), 3,41 - 3,67 (m, 5 H), 2,33 - 2,42 (m, 1 H), 1,74 - 2,15 (m, 4 H). **LC-MS (ESI POS): 493,97 (MH⁺)**.

Ejemplo 60

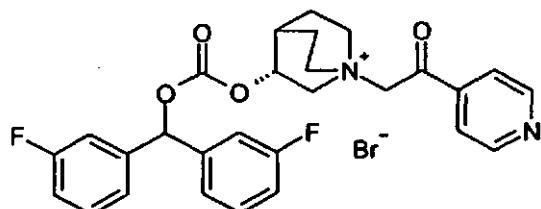
(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-metil-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; yoduro (compuesto 35)



20 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico éster bis-(3-fluoro-fenil)-metílico con yoduro de metilo. **Ánálisis ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆)**. δ: 7,40 - 7,52 (m, 2 H), 7,25 - 7,37 (m, 4 H), 7,10 - 7,25 (m, 2 H), 6,77 (s, 1 H), 4,87 - 5,16 (m, 1 H), 3,84 (dd, 1 H), 3,57 (dt, 1 H), 3,32 - 3,50 (m, 4 H), 2,96 (s, 3 H), 2,32 - 2,40 (m, 1 H), 1,63 - 2,21 (m, 4 H). **LC-MS (ESI POS): 387,97 (MH⁺)**.

Ejemplo 61

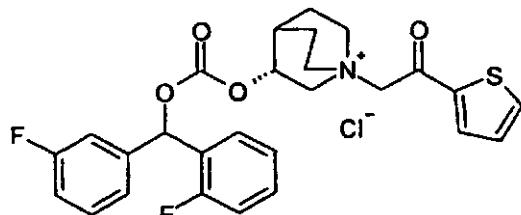
Preparación del (R)-3-[bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-piridin-4-il-etyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; bromuro (compuesto 36)



- 5 Se añade N,N-Diisopropiletilamina (0,037 ml, 0,22 mmol) a una solución de hidrobromuro de 2-bromo-1-(piridin-4-il)etanona (60,2 mg, 0,22 mmol) disuelto en EtOAc (0,5 ml). Después de 10 minutos, se añade una solución de carbonato de (R)-bis(3-fluorofenil) metil quinuclidin-3-ilo (80 mg, 0,22 mmol), obtenida como se describe en el ejemplo 2, en EtOAc (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se añade Et_2O (1 ml) y el precipitado se recoge por filtración por succión. El sólido se disuelve en agua y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhídrico, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida para dar el compuesto deseado en forma de sólido de color rosa (76 mg; rendimiento 62%). **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6)**. δ : 8,47 - 9,13 (m, 2 H), 7,67 - 7,95 (m, 2 H), 7,39 - 7,56 (m, 2 H), 7,25 - 7,39 (m, 4 H), 7,06 - 7,25 (m, 2 H), 6,78 (s, 1 H), 5,19 (s, 2 H), 5,07 - 5,18 (m, 1 H), 4,00 - 4,30 (m, 1 H), 3,47 - 3,89 (m, 5 H), 2,39 - 2,46 (m, 1 H), 1,88 - 2,22 (m, 4 H). **LC-MS (ESI POS)**: 492,97 (MH $^+$).
- 10

Ejemplo 62

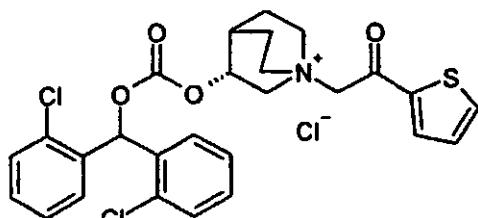
(R)-3-[(2-Fluoro-fenil)-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; cloruro (compuesto 37).



- 20 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-(1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il) éster (3-fluoro-fenil)-(2-fluoro-fenil)-metílico del ácido carbónico con 2-(2-cloro)acetiltiopheno. **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6)**. δ : 8,21 (d, 1 H), 7,97 - 8,15 (m, 1 H), 7,10 - 7,59 (m, 9 H), 6,93 (s, 1 H), 5,12 - 5,27 (m, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 4,05 - 4,28 (m, 1 H), 3,52 - 3,95 (m, 5 H), 2,38 - 2,46 (m, 1 H), 1,71 - 2,18 (m, 4 H). **LC-MS (ESI POS)**: 498,02 (MH $^+$).

Ejemplo 63

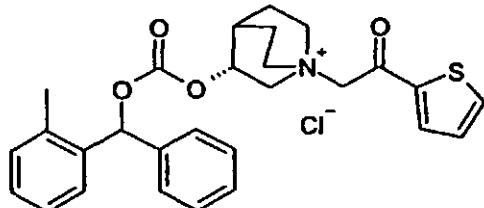
- 25 (R)-3-[Bis-(2-cloro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; cloruro (compuesto 38)



El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-(1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il) éster bis-(2-cloro-fenil)-metílico del ácido carbónico con 2-(2-cloro)acetiltiofeno. **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6)**. δ : 8,21 (dd, 1 H), 8,09 (dd, 1 H), 7,52 - 7,69 (m, 2 H), 7,39 - 7,53 (m, 4 H), 7,27 - 7,39 (m, 3 H), 7,26 (s, 1 H), 5,12 - 5,29 (m, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 4,15 (dd, 1 H), 3,45 - 3,95 (m, 5 H), 2,45 (s a, 1 H), 1,86 - 2,17 (m, 4 H). **LC-MS (ESI POS): 529,96 (MH $^+$)**.

5 **Ejemplo 64**

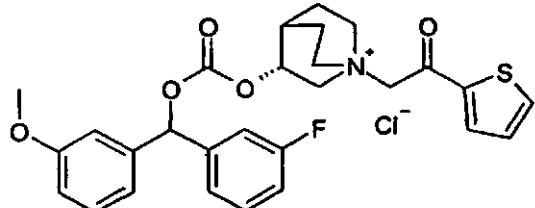
(R)-1-(2-Oxo-2-tiofen-2-il-etyl)-3-(fenil-o-tolil-metoxicarboniloxi)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; cloruro (compuesto 39)



10 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-(1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il) éster fenil-o-tolil-metílico del ácido carbónico con 2-(2-cloro)acetiltiofeno. **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6)**. δ : 8,21 (d, 1 H), 7,99 - 8,14 (m, 1 H), 7,12 - 7,53 (m, 10 H), 6,85 (s, 1 H), 5,09 - 5,21 (m, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 3,94 - 4,23 (m, 1 H), 3,44 - 3,90 (m, 5 H), 2,34 - 2,47 (m, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 1,77 - 2,16 (m, 4 H). **LC-MS (ESI POS): 476,08 (MH $^+$)**.

15 **Ejemplo 65**

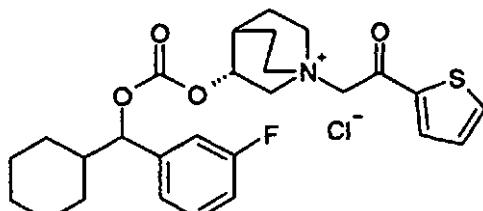
(R)-3-[(3-Fluoro-fenil)-(3-metoxi-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; cloruro (compuesto 40)



20 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-(1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il) éster (3-fluoro-fenil)-(3-metoxi-fenil)-metílico del ácido carbónico con 2-(2-cloro)acetiltiofeno. **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6)**. δ : 8,21 (dd, 1 H), 8,09 (d, 1 H), 7,38 - 7,51 (m, 1 H), 7,24 - 7,38 (m, 4 H), 7,09 - 7,22 (m, 1 H), 6,97 - 7,06 (m, 2 H), 6,84 - 6,95 (m, 1 H), 6,72 (s, 1 H), 5,12 - 5,20 (m, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 4,06 - 4,22 (m, 1 H), 3,78 - 3,89 (m, 1 H), 3,76 y 3,75 (s, 3 H), 3,52 - 3,73 (m, 4 H), 2,36 - 2,46 (m, 1 H), 1,84 - 2,18 (m, 4 H). **LC-MS (ESI POS): 510,08 (MH $^+$)**.

Ejemplo 66

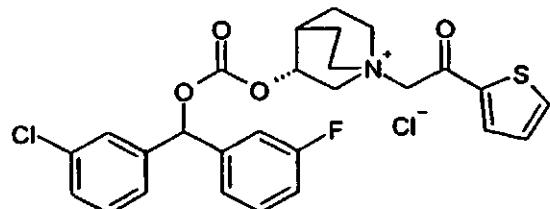
(R)-3-[Ciclohexil-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; cloruro (compuesto 41)



25 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-(1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il) éster ciclohexil-(3-fluoro-fenil)-metílico del ácido carbónico con 2-(2-cloro)acetiltiofeno. **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6)**. δ : 8,12 - 8,31 (m, 1 H), 7,88 - 8,15 (m, 1 H), 7,29 - 7,53 (m, 2 H), 6,96 - 7,24 (m, 3 H), 5,30 - 5,47 (m, 1 H), 5,02 - 5,20 (m, 3 H), 3,99 - 4,25 (m, 1 H), 3,47 - 3,89 (m, 5 H), 1,45 - 2,21 (m, 9 H), 0,79 - 1,45 (m, 7 H). **LC-MS (ESI POS): 486,11 (MH $^+$)**.

Ejemplo 67

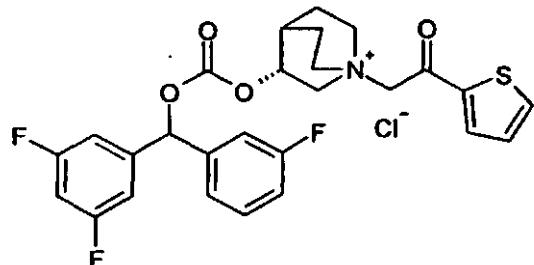
(R)-3-[(3-Cloro-fenil)-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; cloruro (compuesto 42)



- 5 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-(1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il) éster (3-cloro-fenil)-(3-fluoro-fenil)-metílico del ácido carbónico con 2-(2-cloro)acetiltiopheno. **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6)**. δ : 8,21 (dd, 1 H), 8,08 (dd, 1 H), 7,52 - 7,61 (m, 1 H), 7,26 - 7,51 (m, 7 H), 7,11 - 7,23 (m, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 5,11 - 5,20 (m, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 4,04 - 4,23 (m, 1 H), 3,78 - 3,89 (m, 1 H), 3,51 - 3,78 (m, 4 H), 2,37 - 2,46 (m, 1 H), 1,69 - 2,21 (m, 4 H). **LC-MS (ESI POS): 514,05 (MH $^+$)**.

Ejemplo 68

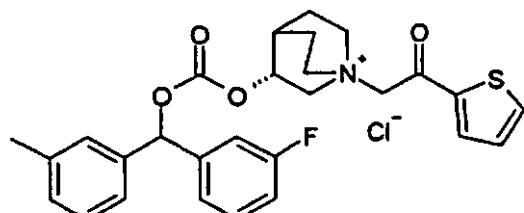
- 10 (R)-3-[(3,5-Difluoro-fenil)-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; cloruro (compuesto 43)



- 15 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-(1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il) éster (3,5-difluoro-fenil)-(3-fluoro-fenil)-metílico del ácido carbónico con 2-(2-cloro)acetiltiopheno. **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6)**. δ : 8,21 (dd, 1 H), 8,08 (dd, 1 H), 7,39 - 7,60 (m, 2 H), 7,31 - 7,39 (m, 1 H), 7,12 - 7,29 (m, 5 H), 7,02 (s, 1 H), 5,11 - 5,26 (m, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 4,04 - 4,27 (m, 1 H), 3,48 - 3,96 (m, 5 H), 2,33 - 2,45 (m, 1 H), 1,83 - 2,22 (m, 4 H). **LC-MS (ESI POS): 515,8 (MH $^+$)**.

Ejemplo 69

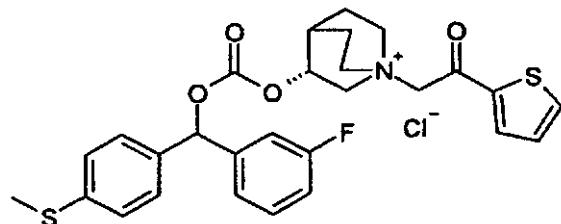
- 20 (R)-3-[(3-Fluoro-fenil)-m-tolil-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; cloruro (compuesto 44)



- 25 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-(1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il) éster (3-fluoro-fenil)-m-tolil-metílico del ácido carbónico con 2-(2-cloro)acetiltiopheno. **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6)**. δ : 8,21 (d, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 7,39 - 7,52 (m, 1 H), 7,04 - 7,38 (m, 8 H), 6,71 (s, 1 H), 5,13 (m, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 4,02 - 4,23 (m, 1 H), 3,50 - 3,92 (m, 5 H), 2,39 - 2,46 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 1,76 - 2,18 (m, 4 H). **LC-MS (ESI POS): 494,05 (MH $^+$)**.

Ejemplo 70

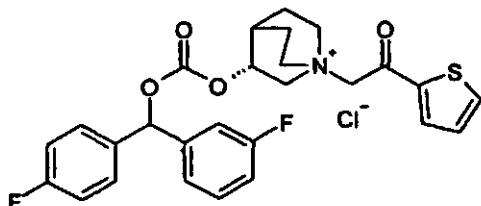
(R)-3-[(3-Fluoro-fenil)-(4-metilsulfanil-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; cloruro (compuesto 45)



- 5 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-(1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il) éster (3-fluoro-fenil)-(4-metilsulfanil-fenil)-metílico del ácido carbónico con 2-(2-cloro)acetiltiopheno. **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6)**. δ : 8,21 (dd, 1 H), 8,09 (d, 1 H), 7,32 - 7,59 (m, 4 H), 7,22 - 7,32 (m, 4 H), 7,09 - 7,22 (m, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 5,11 - 5,19 (m, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 4,05 - 4,23 (m, 1 H), 3,51 - 3,89 (m, 5 H), 2,46 (s, 3 H), 2,37 - 2,44 (m, 1 H), 1,79 - 2,14 (m, 4 H). **LC-MS (ESI POS): 525,91 (MH $^+$)**.

Ejemplo 71

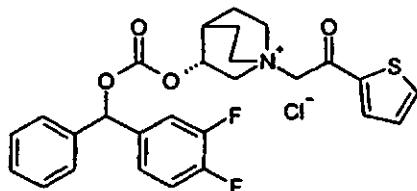
(R)-3-[(3-Fluoro-fenil)-(4-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; cloruro (compuesto 46)



- 15 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-(1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il) éster (4-fluoro-fenil)-(3-fluoro-fenil)-metílico del ácido carbónico con 2-(2-cloro)acetiltiopheno. **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6)**. δ : 8,21 (dd, 1 H), 8,08 (dd, 1 H), 7,40 - 7,58 (m, 3 H), 7,35 (dd, 1 H), 7,08 - 7,33 (m, 5 H), 6,78 (s, 1 H), 5,10 - 5,19 (m, 1 H), 5,05 (s, 2 H), 3,97 - 4,23 (m, 1 H), 3,50 - 3,89 (m, 5 H), 2,33 - 2,46 (m, 1 H), 1,88-2,17 (m, 4 H). **LC-MS (ESI POS): 497,91 (MH $^+$)**.

Ejemplo 72

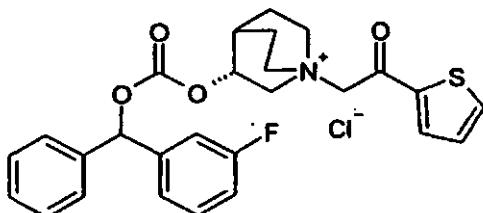
- 20 **(R)-3-[(3,4-Difluoro-fenil)-fenil-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etyl)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; cloruro (compuesto 47)**



- 25 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-(1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il) éster (3,4-difluoro-fenil)-fenil-metílico del ácido carbónico con 2-(2-cloro)acetiltiopheno. **Ánálisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6)**. δ : 8,21 (ddd, 1 H), 8,01 - 8,13 (m, 1 H), 7,49 - 7,64 (m, 1 H), 7,21 - 7,49 (m, 8 H), 6,76 (s, 1 H), 5,11 - 5,21 (m, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 4,02 - 4,28 (m, 1 H), 3,46 - 3,92 (m, 5 H), 2,33 - 2,46 (m, 1 H), 1,69 - 2,17 (m, 4 H). **LC-MS (ESI POS): 497,90 (MH $^+$)**.

Ejemplo 73

(R)-3-[(3-Fluoro-fenil)-fenil-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etil)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano; cloruro (compuesto 48)



- 5 El producto deseado se prepara por reacción del éster (R)-(1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il) éster (3-fluoro-fenil)-fenil-
10 metílico con 2-(2-cloro)acetiltiopheno. **Ánalisis $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6)**. δ : 8,21 (dd, 1 H), 8,08 (ddd, 1 H), 7,22 -
15 7,54 (m, 9 H), 7,00 - 7,23 (m, 1 H), 6,76 (s, 1 H), 5,11 - 5,22 (m, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 4,01 - 4,22 (m, 1 H), 3,47 - 3,92
(m, 5 H), 2,36 - 2,45 (m, 1 H), 1,70 - 2,17 (m, 4 H). **LC-MS (ESI POS): 479,94 (MH $^+$)**.

Leyenda

- * RMN
- 10 s = singlete
- d = doblete
- t = triplete
- c = cuarteto
- 15 dd = doblete de dobletes
- m = multiplete
- a = ancho

Caracterización biológica

- 20 La interacción con los receptores muscarínicos M3 se puede estimar mediante los resultados de los estudios in vitro, los cuales evaluaron los ensayos de unión M3/M2, la potencia de los compuestos de ensayo y el efecto de contrarrestado de la actividad inhibitoria producida después del lavado de los antagonistas en tráquea de cobaya aislada y mediante la duración in vivo de la acción frente al broncoespasmo inducido por acetilcolina en cobaya.

Ejemplo 74**Ensayos de unión a M3/M2**

- 25 Se cosecharon células de clones de CHO-K1 que expresan los receptores humanos M2 o M3 (Swissprot P08172, P20309 respectivamente) en solución salina con tampón fosfato sin $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ y se recogieron por centrifugación a 1500 rpm durante 3 min. Los residuos celulares se resuspendieron en tampón A enfriado en hielo (Tris-HCl 15 mM pH 7,4, MgCl_2 2 mM, EDTA 0,3 mM, EGTA 1 mM) y se homogeneizó en un politrón PBI (ajuste 5 durante 15 s). La fracción de la membrana bruta se recogió mediante dos pasos consecutivos de centrifugación a 40.000 g durante 20 min a 4°C, se separaron en un paso de lavado en tampón A. Los residuos celulares obtenidos se resuspendieron finalmente en tampón B (Tris HCl 75 mM pH 7,4, MgCl_2 12,5 mM, EDTA 0,3 mM, EDTA 1 mM, sacarosa 250 mM) y se conservaron alícuotas a - 80°C.

- 35 El día del experimento, se resuspendieron membranas congeladas en tampón C (Tris-HCl 50 mM pH 7,4, MgCl_2 2,5 mM, EDTA 1 mM). Se usó el radioligando muscarínico no selectivo [^3H]-N-metil escopolamina (Mol. Pharmacol. 45:899-907) para marcar los sitios de unión a M2 y M3. Los experimentos de unión se realizaron por duplicado (curvas de concentración de diez puntos) en placas de 96 pocillos a una concentración del radioligando de 0,1-0,3 nM. La unión no específica se determinó en presencia de N-metil escopolamina fría 10 μM . Las muestras (volumen final 0,75 ml) se incubaron a temperatura ambiente durante 60 min para el ensayo de unión a M2 y durante 90 min para el ensayo de unión a M3. La reacción se terminó por filtración rápida a través de placas GF/B Unifilter y dos lavados (0,75 ml) con tampón frío C usando un cosechador Packard Filtermate. La radiactividad de los filtros se midió mediante un contador de centello para microplaca TriCarb 2500 (PerkinElmer).

Ejemplo 75**Interacción in vitro con los receptores M3**

- 40 Se examinó la potencia de la actividad del antagonista en tráquea de cobaya aislada siguiendo un método descrito previamente por Haddad EB et al. en Br J Pharmacol 127, 413-420, 1999, con pocas modificaciones.

Se creó una curva concentración-respuesta para ensayar los antagonistas en las preparaciones contraídas previamente con carbachol, hasta conseguir la inhibición completa del tono del músculo liso. La concentración del antagonista que produce un 50% de reversión de la contracción tónica inducida por carbachol (IC_{50}) se tomó como medida de su potencia en este bioensayo.

- 5 En los experimentos destinados a evaluar el efecto contrarrestante de los efectos inhibitorios producidos por los compuestos de ensayo, se administró la concentración mínima de los compuestos de ensayo que se sabe que produce un efecto inhibitorio máximo a preparaciones contraídas previamente con carbachol. Tan pronto como la contracción tónica hubo revertido completamente, la solución del baño orgánico se renovó y las preparaciones se lavaron exhaustivamente con solución fresca de Krebs. Se administró carbachol (0,3 μ M) de nuevo (a intervalos de 30 min entre el lavado y la siguiente administración) durante las siguientes 4 horas.

Después de la administración de carbachol, los efectos inhibitorios de los compuestos de la invención, administrados a una concentración de 10 nM, se expresaron como porcentaje de la recuperación de la respuesta contráctil al carbachol. El porcentaje de recuperación cuatro horas después del lavado fue inferior al 50%.

- 10 Los valores de la actividad inhibitoria de M3 ensayada en los compuestos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 17 y 18 a 48 están comprendidos entre 0,05 y 414 nM.

Ejemplo 76

Estudios in vivo

- 20 Los ensayos in vivo sobre el broncoespasmo inducido por acetilcolina en cobaya se realizaron de acuerdo con H. Konzett H y Rossler F Arch Exp Path Pharmacol 195, 71-74, 1940. Se instilaron soluciones acuosas de los compuestos de ensayo por vía intratraqueal en cobayas anestesiados con ventilación mecánica. Se determinó la respuesta bronquial a la estimulación con acetilcolina intravenosa antes y después de la administración del fármaco y los cambios en la resistencia pulmonar en varios puntos temporales se expresaron como porcentaje de la inhibición del broncoespasmo.

- 25 La actividad del broncodilatador de los compuestos de ensayo permaneció sin cambios hasta 24 horas después de la administración.

Ejemplo 77

Estabilidad en plasma (compuesto 1)

- 30 Con el fin de demostrar que los compuestos se degradan, se ensayó la estabilidad en rata y plasma humano después de 1 hora y 5 horas para un compuesto representativo de la invención, que es el compuesto 1. En resumen, se añadieron 10 μ l de una solución madre 250 μ M del compuesto 1 en acetonitrilo a 1 ml de plasma de rata y humano y las muestras se incubaron a 37°C. Se extrajo el plasma (50 μ l) después de 0, 1 y 5 horas de la incubación y se añadió a 140 μ l de acetonitrilo con la adición de verapamilo como patrón interno (250 ng/ml). Las muestras se analizaron mediante análisis HPLC-MS/MS.

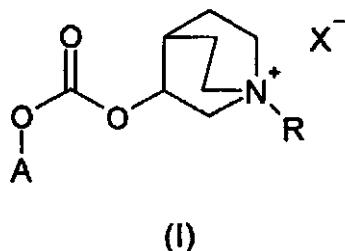
- 35 La estabilidad del plasma se calculó como porcentaje remanente después de 1 y 5 horas dividiendo el área del pico a 1 hora y 5 horas por el área del pico en el tiempo 0.

Después de 1 y 5 horas de incubación, se detectó menos del 2% del compuesto 1, lo que indica que el compuesto 1 es muy inestable en ambas especies plasmáticas.

Los otros compuestos de la invención se comportaron de forma muy similar.

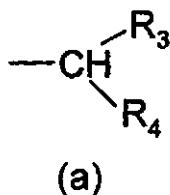
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I)



en la que:

5 A puede ser arilo en el que uno o más átomos de hidrógeno están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno o fenilo o heteroarilo en donde uno o más átomos de hidrógeno están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno o arilalquilo o heteroarilalquilo o un grupo de fórmula (a)



en la que

10 R₃ y R₄ son iguales o diferentes y pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en H, cicloalquilo (C₃-C₈), arilo o heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un átomo de halógeno o con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, O-alquilo (C₁-C₁₀), oxo (=O), SH, S-alquilo (C₁-C₁₀), NO₂, CN, CONH₂, COOH, alcoxi (C₁-C₁₀) carbonilo, alquil (C₁-C₁₀) sulfonilo, alquil (C₁-C₁₀) sulfinilo, alquil (C₁-C₁₀) sulfonilo, alquilo (C₁-C₁₀) y alcoxilo (C₁-C₁₀) o cuando R₃ y R₄ son ambos independientemente arilo o heteroarilo, estos pueden estar unidos a través de un grupo Y que puede ser un (CH₂)_n con n =0-2, en donde cuando n=0 Y es un enlace sencillo, formando un sistema de anillo tricíclico en el que el átomo de carbono de (CH₂)_n puede estar sustituido con un heteroátomo seleccionado entre O, S, N y con la condición de que R₃ y R₄ nunca sean ambos H. R es un residuo seleccionado de:

20 - alquilo (C₁-C₁₀), alquenilo (C₂-C₁₀) y alquinilo (C₂-C₁₀) opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre:
 - un grupo seleccionado de NH₂, NR₁R₂, CONR₁R₂, NR₂COR₁, OH, SOR₁, SO₂R₁, SH, CN, NO₂ y compuestos alicíclicos;
 - Z-R₁, en el que Z se selecciona entre CO, O, COO, OCO, SO₂, S, SO, COS y SCO o es un enlace y
 - cicloalquilo (C₃-C₈).

25 R₁ es un residuo seleccionado de:

- compuesto alicíclico opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, oxo (=O), SH, NO₂, CN, CONH₂, NR₂CO-alquilo (C₁-C_x), COOH, alcoxi (C₁-C₁₀) carbonilo, alquil (C₁-C₁₀) sulfanilo, alquil (C₁-C₁₀) sulfinilo, alquil (C₁-C₁₀) sulfonilo, alquilo (C₁-C₁₀) y alcoxil (C₁-C₁₀)-NR₂CO-alquilo (C₁-C₁₀);
 30 - arilo opcionalmente sustituido con NR₂CO-alquilo (C₁-C₁₀) y
 - heteroarilo opcionalmente sustituido con NR₂CO-alquilo (C₁-C₁₀), alquilo (C₁-C₁₀), O-alquilo (C₁-C₁₀) o halógeno.

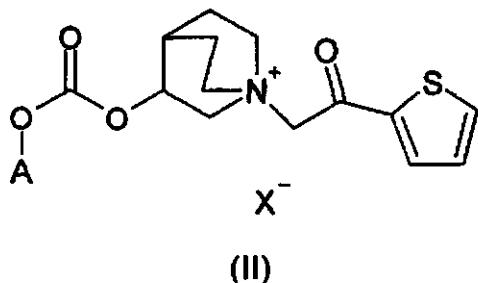
R₂ es un resto seleccionado entre H, fenoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, alcoxi (C₁-C₁₀) carbonilo, alquil (C₁-C₁₀) carbonilo, alquil (C₁-C₁₀) sulfonilo y alquilo (C₁-C₁₀).

35 X es un anión fisiológicamente aceptable

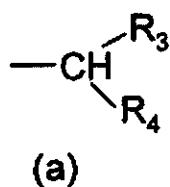
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R es alquilo (C₁-C₆) sustituido con -Z-R₁.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R es alquilo (C₁-C₆) sustituido con Z-R₁, en el que Z es O, CO o un enlace y R₁ es arilo o heteroarilo, preferiblemente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R es CH_2 , Z es CO y R_1 es tienilo, de acuerdo con la fórmula (II):



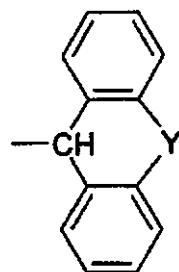
5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que A es arilo en el que uno o más átomos de hidrógeno están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno o fenilo o heteroarilo en el que uno o más átomos de hidrógeno están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno o arilalquilo o heteroarilalquilo o un grupo de fórmula (a)



en la que R_3 y R_4 son ambos independientemente arilo o heteroarilo, preferiblemente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

10. 6. El compuesto de la reivindicación 4, en el que A es un grupo de fórmula (a) en el que R_3 y R_4 son ambos fenilo, preferiblemente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

7. El compuesto de la reivindicación 4, en el que A es un grupo de fórmula (a) en el que R_3 y R_4 son ambos independientemente fenilo y están unidos a través de un grupo Y que puede ser un $(\text{CH}_2)_n$ con $n = 0-2$, en el que cuando $n=0$, Y es un enlace sencillo, formando un sistema de anillo tricíclico de fórmula (b)



15. (b)
en el que el átomo de carbono de $(\text{CH}_2)_n$ puede estar sustituido con un heteroátomo seleccionado entre O, S, N.

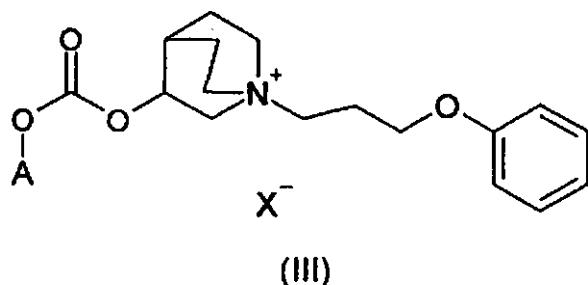
8. El compuesto de la reivindicación 4, donde A es un 9H-fluoren-9-ilo, preferiblemente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

9. El compuesto de la reivindicación 4, donde A es un bencilo, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

10. El compuesto de la reivindicación 4, donde A es un bifenilmetilo, preferiblemente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

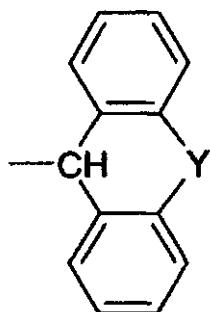
11. El compuesto de la reivindicación 4, donde A es un tiofenilmetilo, preferiblemente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

25. 12. El compuesto de la reivindicación 1, donde R es un grupo propilo, sustituido con un grupo $\text{Z}-\text{R}_1$ en el que Z es O y R_1 es fenilo, de acuerdo con la fórmula (III):



13. El compuesto de la reivindicación 12, en el que A es arilo o heteroarilo o arilalquilo o heteroarilalquilo o un grupo de fórmula (a) donde R₃ y R₄ son ambos independientemente arilo o heteroarilo, preferiblemente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

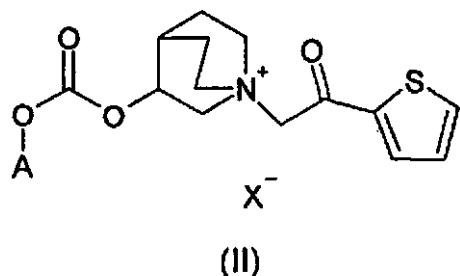
- 5 14. El compuesto de la reivindicación 12, en el que A es un grupo de fórmula (a) donde R₃ y R₄ son ambos fenilo, preferiblemente sustituido con uno o más átomos de halógeno.
15. El compuesto de la reivindicación 12, en el que A es un grupo de fórmula (a) donde R₃ y R₄ son ambos independientemente arilo o heteroarilo, y están unidos a través de un grupo Y que puede ser un (CH₂)_n con n =0-2, donde cuando n=0, Y es un enlace sencillo, formando un sistema de anillo tricíclico de fórmula (b)



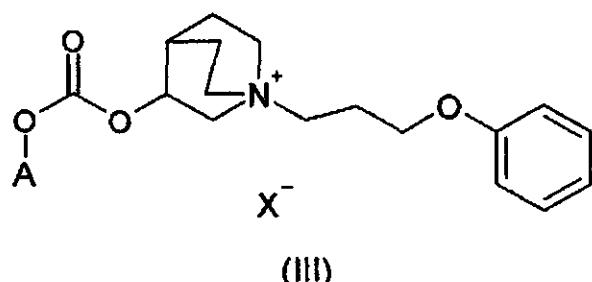
(b)

- 10 en el que el átomo de carbono de (CH₂)_n puede estar sustituido con un heteroátomo seleccionado entre O, S, N.
16. El compuesto de la reivindicación 12, en el que A es a 9H-fluoren-9-ilo, preferiblemente sustituido con uno o más átomos de halógeno.
- 15 17. El compuesto de la reivindicación 12, en el que A es a bencilo, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.
18. El compuesto de la reivindicación 12, en el que A es un bifenilmetilo, preferiblemente sustituido con uno o más átomos de halógeno.
19. El compuesto de la reivindicación 12, en el que A es un tiofenilmetilo, preferiblemente sustituido con uno o más átomos de halógeno.
20. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de las reivindicaciones 1 a 19 mezclado con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.
21. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-19 para su uso en el tratamiento de enfermedades bronco-obstructivas o enfermedades inflamatorias, preferiblemente asma o bronquitis crónica o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
- 25 22. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-19 para su uso como un medicamento.
23. Un dispositivo que comprende la composición farmacéutica de la reivindicación 20.
24. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 23 que es un inhalador de polvo seco monodosis o multidosis, un inhalador de dosis medida o un nebulizador de neblina suave.

25. Un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de la reivindicación 1, incluyendo las etapas de (i) hacer reaccionar un aminoalcohol de fórmula (2)

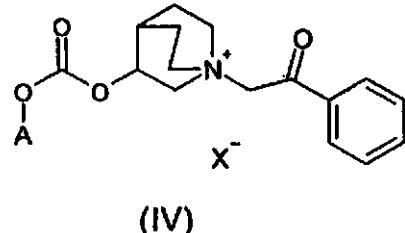


con 1,1'-carbonildiimidazol para dar un derivado de imidazol de fórmula (3)

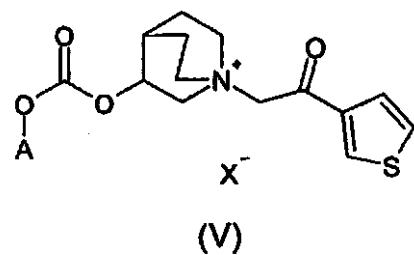


5

(ii) hacer reaccionar a continuación con un alcohol de fórmula (4),



obteniendo así un compuesto de fórmula (5)



10 (iii) alquilar a continuación por medio de un agente de alquilación RX, dando una sal de amonio cuaternario de fórmula (I).