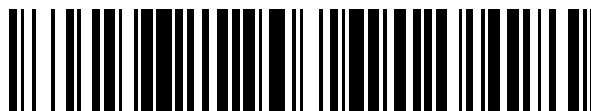


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 681**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07848557 .0**
96 Fecha de presentación: **17.12.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2121137**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.11.2009**

54 Título: **Derivados de quinuclidinol como antagonistas de receptores muscarínicos**

30 Prioridad:
19.12.2006 US 870638 P

73 Titular/es:
AstraZeneca AB
151 85 Södertälje, SE

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.07.2012

72 Inventor/es:
FORD, Rhonan;
METE, Antonio;
MILLICHIP, Ian y
TEOBALD, Barry

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.07.2012

74 Agente/Representante:
Lehmann Novo, Isabel

ES 2 385 681 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 quinuclidinol como antagonistas de receptores muscarínicos

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

Los receptores muscarínicos son una familia de receptores acoplados a proteína G (GPCR) que tienen cinco miembros de familia M₁, M₂, M₃, M₄ y M₅. De los cinco subtipos muscarínicos, se sabe que tres (M₁, M₂ y M₃) ejercen efectos fisiológicos sobre el tejido pulmonar humano.

Los nervios parasimpáticos son el camino principal para la broncoconstricción refleja en las vías aéreas humanas, y median el tono de las vías aéreas por liberación de acetilcolina en los receptores muscarínicos. El tono de las vías aéreas está incrementado en los pacientes con trastornos respiratorios tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), y por esta razón se han desarrollado los antagonistas de los receptores muscarínicos para uso en el tratamiento de las enfermedades de las vías aéreas. Los antagonistas de los receptores muscarínicos, denominados a menudo anticolinérgicos en el práctica clínica, han ganado una aceptación muy extendida como terapia de primera línea para individuos con COPD, y su uso ha sido revisado extensamente en la bibliografía (v.g. Lee et al. Current Opinion in Pharmacology 2001, 1, 223-229).

Cuando se utilizan para tratar trastornos respiratorios, los antagonistas de los receptores muscarínicos se administran típicamente por inhalación. Sin embargo, cuando se administran por inhalación, una porción importante del antagonista de los receptores muscarínicos se absorbe a menudo en la circulación sistémica dando como resultado efectos secundarios comunicados tales como sequedad de boca. Adicionalmente, la mayoría de los antagonistas muscarínicos tienen una duración de acción relativamente corta que requiere que los mismos se administren varias veces al día. Un régimen de dosificación diaria múltiple de este tipo no sólo es incómodo para el paciente sino que crea también un riesgo importante de tratamiento inadecuado debido a la falta de cumplimiento por el paciente asociada con el protocolo de dosificación repetida frecuente.

En la técnica anterior hay constancia de antagonistas de receptores muscarínicos.

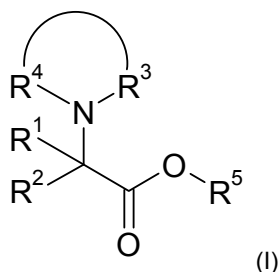
Tanto WO2004/096800 como WO2006048225 describen 3-acetoxi-1-azonia-biciclo[2.2.2]octanos que actúan sobre el receptor muscarínico para su uso en el tratamiento de enfermedades de las vías aéreas.

EP0424021 describe propanoatos de quinuclidin-3-il-3-hidroxi-2-heterocicli-2-fenilo como broncodilatadores antimuscarínicos.

WO2006112778 describe compuestos de 3-(2-ciclopentil-2-fenilpropanoiloxi)pirrolidinio para tratar COPD.

Por consiguiente, persiste la necesidad de nuevos compuestos que sean capaces de bloquear los receptores muscarínicos. En particular, existe la necesidad de nuevos antagonistas muscarínicos que tengan alta potencia y efectos secundarios sistémicos reducidos cuando se administran por inhalación. Además, existe necesidad de nuevos antagonistas muscarínicos que exhiban una duración de acción larga cuando se dosifican por inhalación, y que sean susceptibles de dosificación una sola vez o dos veces al día.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (1):



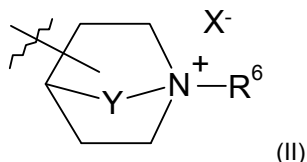
en donde

R¹ representa alquilo C₁₋₆;

R² representa fenilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, SH, S(O)₀₋₂R¹⁰, NR¹¹R¹², S(O)₂NR¹³R¹⁴, C(O)NR¹⁵R¹⁶, C(O)₂R¹⁷, NR¹⁸S(O)₂R¹⁹, NR²⁰C(O)R²¹, NR²²C(O)₂R²³, NR²⁴C(O)NR²⁵R²⁶, OR²⁷ y alquilo C₁₋₆, pudiendo estar dicho alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆) y N(alquilo C₁₋₆)₂;

- 5 R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos ambos, forman un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros que puede contener opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, y pudiendo estar dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} y alquilo C_{1-6} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo;

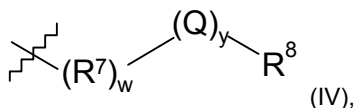
R^5 representa un grupo de fórmula (II);



en donde

Y es $-CH_2-$, $-CH_1CH_2-$ o $-CH_1CH_2CH_2-$ y la sustitución en el anillo del grupo (II) se halla en las posiciones 3 ó 4;

- 10 R^6 representa un grupo de fórmula (IV)



en donde

w es 1;

R^7 representa alquileo C_{1-4} sustituido opcionalmente con hidroxilo;

- 15 y es 0;

Q representa O, $C(O)$, $S(O)_{0-2}$, NR^9 , $-CONR^9-$, $-SO_2NR^9-$, $-NR^9CO-$, $-NR^9SO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-HC=CH-$ o etileno;

R^8 representa un grupo cíclico Cyc^1 o un grupo alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con un grupo cíclico Cyc^2 ;

- 20 Cyc^1 y Cyc^2 representan cada uno independientemente arilo, heteroarilo, un anillo carbocíclico alifático de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, SH, $S(O)_{0-2}R^{10}$, NR^{11} , R^{12} , $S(O)_2$, $NR^{13}R^{14}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $C(O)_2R^{17}$, $NR^{18}S(O)_2R^{19}$, $NR^{20}C(O)R^{21}$, $NR^{22}C(O)_2R^{23}$, $NR^{24}OR^{27}$, fenilo, heteroarilo y alquilo C_{1-6} , pudiendo estar dicho fenilo, heteroarilo o alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxi C_{1-6} , NH_2 , NH (alquilo C_{1-6}) y N (alquilo C_{1-6})₂;

- 25 R^9 representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^{10} y R^{19} representan cada uno independientemente alquilo C_{1-6} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , NH_2 , NH (alquilo C_{1-6}) y N (alquilo C_{1-6})₂; y

- 30 R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} y R^{27} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , NH_2 , NH (alquilo C_{1-6}) y N (alquilo C_{1-6})₂; o cualquiera de R^{11} y R^{12} , R^{13} y R^{14} , R^{15} y R^{16} o R^{25} y R^{26} , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos ambos, pueden formar un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros, pudiendo estar dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo y alquilo C_{1-6} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo; y X representa un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente.

- 40 Los compuestos de fórmula (I) comprenden un anión X asociado con la carga positiva en el átomo de nitrógeno cuaternario. El anión X puede ser cualquier anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente (v.g. bivalente). En una realización de la invención, X puede ser un anión de un ácido mineral, por ejemplo cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato o fosfato; o un anión de un ácido orgánico adecuado, por ejemplo acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato o napadisilato (naftaleno-1,5-disulfonato) (v.g. un heminapadisilato).

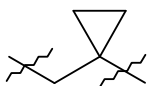
Se comprenderá que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas tanto solvatadas, por ejemplo hidratadas, como en formas no solvatadas. Debe entenderse que la presente invención abarca la totalidad de dichas formas solvatadas. Ciertos compuestos de fórmula (I) son capaces de existir en formas estereoisómeras. Se comprenderá que la invención abarca todos los isómeros geométricos y ópticos de los compuestos de fórmula (I) y mezclas de los mismos, con inclusión de racematos. Tautómeros y mezclas de los mismos forman también un aspecto de la presente invención.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término 'heteroarilo' denota sistemas de anillos aromáticos que comprenden al menos un heteroátomo seleccionado del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, e incluye anillos heteroaromáticos monocíclicos y bicíclicos. Ejemplos de anillos heteroarilo bicíclicos incluyen sistemas de anillos bicíclicos condensados en los cuales ambos anillos son aromáticos o, alternativamente, un anillo es aromático y el otro anillo es no aromático. En los sistemas de anillos bicíclicos condensados 6,6 ó 6,5, en los cuales un anillo es aromático y el otro anillo es no aromático, el anillo no aromático puede estar sustituido con oxo (=O) de tal modo que se forma en el anillo una funcionalidad cetona, amina o urea. A no ser que se indique otra cosa, los grupos heteroarilo pueden estar enlazados por carbono o nitrógeno. Ejemplos de anillos heteroarilo de 5 a 6 miembros de acuerdo con la presente invención incluyen tienilo, furanilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, tiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo y triazolilo. Ejemplos de anillos heteroarilo bicíclicos condensados 6,6 ó 6,5 incluyen indolilo, indazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, benzotiazolilo, bencisoxazolilo, triazolopiridinilo y 2-oxo-2,3-dihidro-1,2-benzoxazolilo.

La expresión 'anillo heterocíclico alifático' denota anillos monocíclicos y bicíclicos no aromáticos que comprenden al menos un heteroátomo seleccionado del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre. Los anillos heterocíclicos alifáticos pueden ser saturados o insaturados. Ejemplos de anillos heterocíclicos alifáticos saturados de 4 a 8 miembros de acuerdo con la presente invención incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, homopiperazinilo, azepanilo, tiomorfolinilo y azetidínilo.

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

A no ser que se indique otra cosa, en el contexto de la presente memoria descriptiva los grupos y restos alquilo pueden ser de cadena lineal o ramificada e incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo o *terc*-butilo. El término alquilenos denota grupos alquilo bivalentes, v.g. $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$. En el contexto de la presente memoria descriptiva, los grupos alquilenos pueden incorporar anillos cicloalquilo, v.g. un ejemplo de un alquilenos C_4 es



En el contexto de la presente memoria descriptiva, donde se indica que un grupo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, el grupo puede estar insustituido o sustituido; cuando está sustituido, el grupo estará sustituido por regla general con 1, 2 ó 3 sustituyentes. Por regla general, un resto hidroxilo no estará unido a un átomo de carbono que es adyacente a un átomo de nitrógeno.

En una realización de la invención, R^1 representa alquilo C_{1-4} , v.g. metilo o etilo. En una realización de la invención, R^1 es metilo.

En una realización de la invención, R^2 representa fenilo o tienilo, pudiendo estar dicho fenilo o tienilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , NH_2 , $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, OCF_3 y alquilo C_{1-4} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo. En un aspecto adicional de esta realización, R^2 representa fenilo o tienilo, pudiendo estar dicho fenilo o tienilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo, alquilo C_{1-4} , OMe , CF_3 y OCF_3 . En un aspecto adicional de esta realización, R^2 representa fenilo insustituido o tienilo insustituido.

En una realización de la invención, R^2 representa fenilo, pudiendo estar dicho fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , NH_2 , $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, OCF_3 y alquilo C_{1-4} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo. En un aspecto adicional de esta realización, R^2 representa fenilo, pudiendo estar dicho fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , OMe , CF_3 y OCF_3 . En un aspecto adicional de esta realización, R^2 representa fenilo insustituido.

En una realización de la invención, R^2 representa tienilo, pudiendo estar dicho tienilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , NH_2 , $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$,

N(alquilo C₁₋₄)₂, OCF₃ y alquilo C₁₋₄, pudiendo estar dicho alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo. En un aspecto adicional de esta realización, R² representa tienilo, pudiendo estar dicho tienilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, OMe, CF₃ y OCF₃. En un aspecto adicional de esta realización, R² representa tienilo insustituido.

R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos ambos, forman un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros, que puede contener opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, y pudiendo estar dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄ y alquilo C₁₋₆, pudiendo estar dicho alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo. Ejemplos de anillos heterocíclicos que pueden formar R³ y R⁴ junto con el átomo de hidrógeno al cual están unidos ambos, incluyen piperidinilo, azetidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y azepanilo.

En una realización de la invención, R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos ambos, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 8 miembros, que puede contener opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, y pudiendo estar dicho anillo heterocíclico saturado sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆, pudiendo estar dicho alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo. Ejemplos de anillos heterocíclicos saturados que pueden formar R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos ambos, incluyen piperidinilo, azetidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y azepanilo.

En una realización de la invención, R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos ambos, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 8 miembros que puede contener opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, y pudiendo estar dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo y alquilo C₁₋₆, pudiendo estar dicho alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo.

En una realización de la invención, R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos directamente ambos forman un anillo piperidinilo, azetidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o azepanilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄, pudiendo estar dicho alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo.

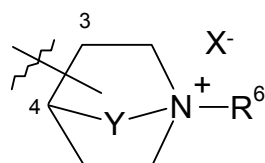
En una realización de la invención, R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos directamente ambos forman un anillo piperidinilo, azetidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o azepanilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos grupos alquilo C₁₋₄.

En una realización de la invención, R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos ambos directamente, forman un anillo piperidinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo insustituido.

En una realización de la invención, R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos directamente ambos forman un anillo azepanilo insustituido.

En una realización de la invención, R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos ambos directamente forman un anillo 3,3-dimetil-azetidinilo.

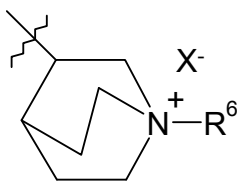
En una realización de la invención, R⁵ representa un grupo de fórmula (II). Cuando R⁵ es un grupo de fórmula (II), el mismo está unido al resto de la fórmula (I) por sustitución en las posiciones 3 ó 4. En el contexto de la presente memoria descriptiva, las posiciones 3 y 4 del grupo (II) están localizadas en las posiciones representadas en la representación de (II) a continuación; la localización de las posiciones 3 y 4 representadas a continuación se aplica cuando Y es -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂-.



(II).

En una realización de la invención, R⁵ representa un grupo de fórmula (II), Y es -CH₂- o -CH₂CH₂-, y la sustitución en el anillo del grupo (II) se halla en la posición 3.

En una realización de la invención, R⁵ representa un grupo de fórmula (IIa),



(IIa).

En una realización de la invención, Cyc¹ y Cyc² representan fenilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros, pudiendo estar dicho fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, OCF₃, fenilo y alquilo C₁₋₄, pudiendo estar dicho fenilo o alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo. Ejemplos de grupos heteroarilo de 5 a 6 miembros de acuerdo con esta realización incluyen isoxazolilo, oxadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, tiazolilo, piridinilo, tienilo y furanilo.

En una realización de la invención, Cyc¹ representa fenilo, naftilo, un heteroarilo de 5 a 6 miembros o un anillo cicloalquilo de 3 a 6 miembros, pudiendo estar dicho fenilo, naftilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros o cicloalquilo de 3 a 6 miembros sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, C(O)O(alquilo C₁₋₄), OCF₃, fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros y alquilo C₁₋₄, pudiendo estar dicho fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros o alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano e hidroxilo. Ejemplos de grupos heteroarilo de 5 a 6 miembros de acuerdo con esta realización incluyen isoxazolilo, oxadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, tiazolilo, piridinilo y tienilo.

En una realización de la invención, Cyc² representa fenilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros, pudiendo estar dicho fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, OCF₃, fenilo y alquilo C₁₋₄, pudiendo estar dicho fenilo o alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo. Ejemplos de grupos heteroarilo de 5 a 6 miembros de acuerdo con esta realización incluyen isoxazolilo, oxadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, tiazolilo, piridinilo, tienilo y furanilo.

En una realización de la invención, R⁶ representa alquilo C₁₋₄, pudiendo estar dicho alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de fenilo, naftilo, heteroarilo, y un cicloalquilo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, C(O)O(alquilo C₁₋₄), fenilo, un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros y alquilo C₁₋₆, pudiendo estar dicho fenilo, anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros y alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo y ciano. Ejemplos de grupos heteroarilo de acuerdo con esta realización incluyen isoxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, piridinilo, pirazinilo y piridazinilo.

En una realización de la invención, R⁶ representa alquilo C₁₋₄, estando dicho alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado de fenilo y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros, pudiendo estar dicho fenilo o anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, cloro, hidroxilo, ciano, C(O)O(alquilo C₁₋₄), CF₃, y alquilo C₁₋₆. Ejemplos de un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros de acuerdo con esta realización incluyen isoxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, piridinilo, pirazinilo y piridazinilo.

En una realización de la invención, R⁶ representa alquilo C₂ (-CH₂CH₂-) que está sustituido con un sustituyente seleccionado de fenilo y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros, pudiendo estar dicho fenilo o anillo heteroarilo de 5-6 miembros sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, cloro, hidroxilo, ciano, C(O)O(alquilo C₁₋₄), CF₃, y alquilo C₁₋₆. Ejemplos de grupos heteroarilo de 5-6 miembros de acuerdo con esta realización incluyen isoxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, piridinilo, pirazinilo y piridazinilo.

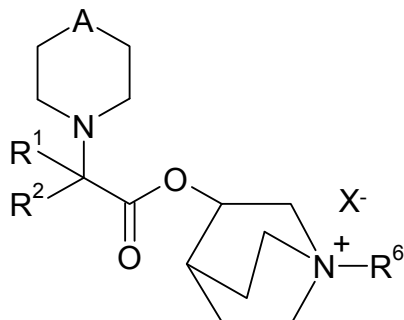
En una realización de la invención, R⁶ representa alquilo C₁₋₄, pudiendo estar dicho alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con fenilo, furanilo o fenoxi, pudiendo estar dicho grupo fenilo, furanilo o fenoxi sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, OMe, OCF₃ y OCF₃.

En una realización de la invención, R⁹ es hidrógeno o metilo. En una realización de la invención, R⁹ es hidrógeno.

En una realización de la presente invención, R¹⁰ y R¹⁹ representan cada uno independientemente alquilo C₁₋₄, pudiendo estar dicho alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo. En una realización de la invención, R¹⁰ y R¹⁹ representan cada uno independientemente alquilo C₁₋₄.

En una realización de la invención, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ y R²⁷ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄, pudiendo estar dicho alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo. En una realización de la invención, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ y R²⁷ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

Un aspecto adicional de la invención proporciona un compuesto de fórmula (VIIIa)



(VIIIa)

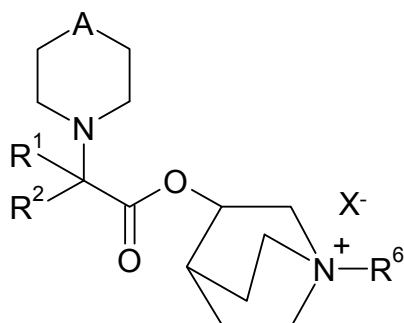
en donde A representa $-\text{CH}_2-$, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; R^1 es metilo; R^2 representa fenilo o tienilo, pudiendo estar dicho fenilo o tienilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , OMe, CF_3 y OCF_3 ; R^6 representa alquilo C_{1-4} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de fenilo, naftilo, heteroarilo y un anillo cicloalquilo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, fenilo, un anillo heteroarilo de 5-6 miembros y alquilo C_{1-6} , pudiendo estar dicho anillo fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo y ciano; y X representa un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente.

Un aspecto adicional proporciona un compuesto de fórmula (VIIIa), en donde A representa $-\text{CH}_2-$; R^2 representa fenilo insustituido o tienilo insustituido; y R^6 representa alquilo C_{1-4} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-4} sustituido con un sustituyente seleccionado de fenilo y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros, pudiendo estar dicho anillo fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, cloro, hidroxilo, ciano, $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, CF_3 , y alquilo C_{1-6} .

Un aspecto adicional proporciona un compuesto de fórmula (VIIIa), en donde A representa un átomo de oxígeno; R^2 representa fenilo insustituido o tienilo insustituido; y R^6 representa alquilo C_{1-4} , estando dicho alquilo C_{1-4} sustituido con un sustituyente seleccionado de fenilo y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros, pudiendo estar dicho anillo fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, cloro, hidroxilo, ciano, $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, CF_3 , y alquilo C_{1-6} .

Un aspecto adicional proporciona un compuesto de fórmula (VIIIa), en donde A representa un átomo de azufre; R^2 representa fenilo insustituido o tienilo insustituido; y R^6 representa alquilo C_{1-4} , estando dicho alquilo C_{1-4} sustituido con un sustituyente seleccionado de fenilo y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros, pudiendo estar dicho fenilo o anillo de 5-6 miembros sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, cloro, hidroxilo, ciano, $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, CF_3 , y alquilo C_{1-6} .

Un aspecto adicional de la invención proporciona un compuesto de fórmula (VIIIb)



(VIIIb)

en donde R^1 es metilo; R^2 representa fenilo o tienilo, pudiendo estar dicho fenilo o tienilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , OMe, CF_3 y OCF_3 ;

R^6 representa alquilo C_{1-4} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de fenilo, naftilo, heteroarilo y un anillo cicloalquilo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, fenilo, un anillo heteroarilo de 5-6 miembros y alquilo C_{1-6} , pudiendo estar dicho fenilo, anillo heteroarilo de 5-6 miembros y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados

independientemente de halógeno, hidroxilo y ciano; y X representa un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente.

Un aspecto adicional proporciona un compuesto de fórmula (IXa), en donde R^2 representa fenilo insustituido o tienilo insustituido; y R^6 representa alquilo C_{1-4} , estando dicho alquilo C_{1-4} sustituido con un sustituyente seleccionado de fenilo y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros, pudiendo estar dicho anillo fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros sustituido opcionalmente con fluoro, cloro, hidroxilo, ciano, $C(O)O$ (alquilo C_{1-4}), CF_3 , y alquilo C_{1-6} .

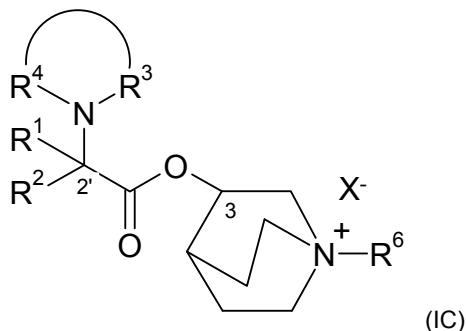
La presente invención abarca todos los isómeros ópticos de los compuestos de fórmula (I) y mezclas de los mismos con inclusión de racematos.

Los compuestos de la presente invención comprenden un centro quiral localizado en el átomo de carbono al cual están unidos directamente cada uno de R^1 , R^2 y NR^3R^4 (la posición 2'). En una realización de la presente invención, la configuración estereoquímica en la posición 2' es (S), como se designa por el sistema Cahn-Ingold-Prelog. El estereoisómero (S) de esta realización puede estar presente como una mezcla con el estereoisómero (R). Por ejemplo, el estereoisómero (S) puede estar presente en una mezcla racémica (1:1) con el estereoisómero (R). Sin embargo, un aspecto adicional de esta realización proporciona un compuesto de fórmula (I) en el cual la configuración estereoquímica en la posición 2' es (S), compuesto que es ópticamente puro en la posición 2'.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en el cual la configuración estereoquímica en la posición 2' es (R), compuesto que es ópticamente puro en la posición 2'.

Los compuestos de la presente invención en los cuales R^5 representa un grupo de fórmula (IIa) contienen un centro quiral adicional en la posición 3 del anillo quinuclidinilo (posición 3). En una realización de la presente invención, R^5 representa un grupo de fórmula (IIa) en donde la configuración estereoquímica en la posición 3 del anillo quinuclidinilo es (R), como se designa por el sistema Cahn-Ingold-Prelog. El estereoisómero (R) de esta realización puede estar presente como una mezcla con el estereoisómero (S). Por ejemplo, el estereoisómero (R) puede estar presente en una mezcla racémica (1:1) con el estereoisómero (S). Sin embargo, un aspecto adicional de esta realización proporciona un compuesto de fórmula (I) en la cual R^5 representa un grupo de fórmula (IIa) y en la cual la configuración estereoquímica en la posición 3 del anillo quinuclidinilo es (R) y el compuesto es ópticamente puro.

Los compuestos de la invención que comprenden el grupo (IIa) contienen dos centros quirales, el primero en la posición 2' y el segundo en la posición 3, como se indica en la representación siguiente (IC). Dado que los compuestos tienen dos centros quirales, para cada compuesto existen cuatro estereoisómeros posibles ($3R,2'R$), ($3S,2'S$), ($3R,2'S$) y ($3S,2'R$), en dos pares enantiómeros [$(3R,2'R)/(3S,2'S)$ y ($3R,2'S)/(3S,2'R$)]. La presente invención abarca todos los isómeros ópticos de los compuestos de fórmula (I) y mezclas de los mismos con inclusión de racematos.



En otra realización de la invención, los compuestos de fórmula (IC) tienen una configuración ($3R,2'S$). En un aspecto adicional de esta realización, los compuestos de fórmula (IC) son ópticamente puros.

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula (IC) tienen una configuración ($3R,2'R$). En un aspecto adicional de esta realización, los compuestos de fórmula (IC) son ópticamente puros.

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula (VIIIa) como se definen anteriormente en esta memoria tienen una configuración ($3R,2'R$). En un aspecto adicional de esta realización, los compuestos de fórmula (VIIIa) son ópticamente puros.

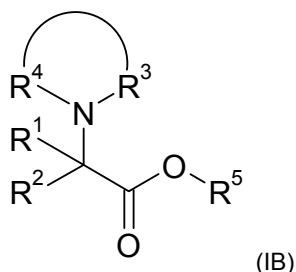
En otra realización de la invención, los compuestos de fórmula (VIIIa) como se definen anteriormente en esta memoria tienen una configuración ($3R,2'S$). En un aspecto adicional de esta realización, los compuestos de fórmula (VIIIa) son ópticamente puros.

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula (IXa) como se definen anteriormente en esta memoria tienen una configuración ($3R,2'R$). En un aspecto adicional de esta realización, los compuestos de fórmula (IXa) son ópticamente puros.

En otra realización de la invención, los compuestos de fórmula (IXa) como se definen anteriormente en esta memoria tienen una configuración (3R,2'S). En un aspecto adicional de esta realización, los compuestos de fórmula (IXa) son ópticamente puros.

- En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término ópticamente puro se define en términos de exceso enantiomérico (e.e.), que se calcula a partir de la relación de la diferencia entre las cantidades de los respectivos enantiómeros presentes y la suma de estas cantidades, expresada como porcentaje. Para ilustrar, una preparación que contenga 95% de un enantiómero y 5% de otro enantiómero tiene un exceso enantiomérico (e.e.) de 90% [es decir $(95-5)/(95+5) \times 100$]. Los compuestos ópticamente puros de acuerdo con la presente invención tienen un e.e. de al menos 90%. En una realización de la invención, los compuestos ópticamente puros tienen un e.e. de al menos 95%. En una realización adicional de la invención, los compuestos ópticamente puros tienen un e.e. de al menos 98%. En el caso en que el compuesto tiene un diastereoisómero, los compuestos ópticamente puros tienen un e.e. de al menos 90% y un exceso diastereomérico (d.e.) de al menos 90% [definiéndose el exceso diastereomérico por analogía al exceso enantiomérico]. En una realización de la invención, los compuestos ópticamente puros tienen un e.e. de al menos 95% y un d.e. de al menos 95%. En una realización adicional de la invención, los compuestos ópticamente puros tienen un e.e. de al menos 98% y un d.e. de al menos 98%.

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



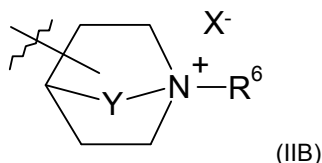
en donde

R¹ representa alquilo C₁₋₆;

- R² representa fenilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, SH, S(O)₀₋₂R¹⁰, NR¹¹R¹², S(O)₂NR¹³R¹⁴, C(O)NR¹⁵R¹⁶, C(O)₂R¹⁷, NR¹⁸S(O)₂R¹⁹, NR²⁰C(O)R²¹, NR²²C(O)₂R²³, NR²⁴C(O)NR²⁵R²⁶, OR²⁷ y alquilo C₁₋₆, pudiendo dicho alquilo C₁₋₆ estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂;

- R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos ambos, forman un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros que puede contener opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, pudiendo estar dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo y alquilo C₁₋₆, pudiendo estar dicho alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo;

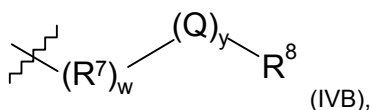
- R⁵ representa un grupo de fórmula (IIB) o (IIIB);



en donde

Y es -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂- y la sustitución en el anillo del grupo (IIB) puede hallarse en las posiciones 3 ó 4;

R⁶ representa un grupo de fórmula (IVB)



en donde

w es 0 ó 1;

R⁷ representa alquileo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con hidroxilo; y es 0;

Q representa O, S(O)₀₋₂, NR⁹, -CONR⁹-, -SO₂NR⁹-, -NR⁹CO-, -NR⁹SO₂-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C=C- o etinileno;

R⁸ representa un grupo cíclico Cyc¹ o un grupo alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con un grupo cíclico Cyc²;

5 Cyc¹ y Cyc² representan ariilo, heteroarilo, un anillo carbocíclico alifático de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, SH, S(O)₀₋₂R¹⁰, NR¹¹R¹², S(O)₂NR¹³R¹⁴, C(O)NR¹⁵R¹⁶, C(O)₂R¹⁷, NR¹⁸S(O)₂R¹⁹, NR²⁰C(O)R²¹, NR²²C(O)₂R²³, NR²⁴C(O)NR²⁵R²⁶, OR²⁷, fenilo y alquilo C₁₋₆, pudiendo estar dicho fenilo o alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆) y N(alquilo C₁₋₆)₂;

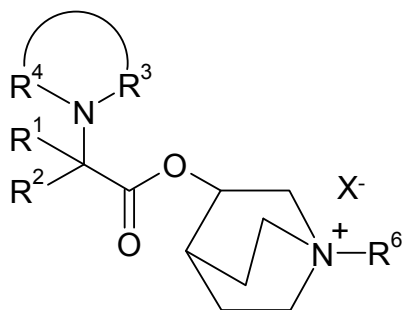
10 R⁹ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R¹⁰ y R¹⁹ representan cada uno independientemente alquilo C₁₋₆, pudiendo estar dicho alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆) y N(alquilo C₁₋₆)₂; y

15 R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ y R²⁷ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆, pudiendo estar dicho alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆) y N(alquilo C₁₋₆)₂; o cualquiera de R¹¹ y R¹², R¹³ y R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ o R²⁵ y R²⁶, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos ambos, pueden formar un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros, pudiendo estar dicho anillo heterocíclico sustituido
20 opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo y alquilo C₁₋₆, pudiendo estar dicho alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo; y X representa un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente.

En cuanto a los compuestos de fórmula (IB), realizaciones de la invención incluyen aquéllas en las cuales cada uno de R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se define anteriormente en esta memoria en las realizaciones de la invención que
25 conciernen a los compuestos de fórmula (I).

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



30 en donde R¹ representa alquilo C₁₋₄; R² representa fenilo, pudiendo estar dicho fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, OMe, CF₃ y OCF₃; en donde R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos directamente ambos forman un anillo piperidinilo o azetidínilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄, pudiendo estar dicho alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo;

35 R⁶ representa alquilo C₁₋₄, pudiendo estar dicho alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con fenilo, furanilo o fenoxi, pudiendo estar dicho grupo fenilo, furanilo o fenoxi sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, OMe, CF₃ y OCF₃; y X representa un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente.

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

(3R)-1-[2-(5-Cloro-2-tienil)etil]-3-[[[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano X,

40 (3R)-1-[2-(3-Metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)etil]-3-[[[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano X,

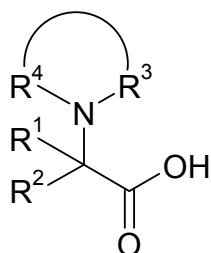
(3R)-1-[2-(2-Naftil)etil]-3-[[[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabiciclo-[2.2.2]octano X,

- (3R)-1-[2-(3-Bromofenil)etil]-3-[[2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[2-(3-Clorofenil)etil]-3-[[2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[2-(3-Fluorofenil)etil]-3-[[2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-3-[[2S)-2-Fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabiciclo-[2.2.2]octano X,
- 5 (3R)-3-[[2S)-2-Fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-(3-piridin-3-ilpropil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-(4-Fenilbutil)-3-[[2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabiciclo-[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[(3S)-3-Hidroxi-3-fenilpropil]-3-[[2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[(3R)-3-Hidroxi-3-fenilpropil]-3-[[2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[2-(5-Metil-2-tienil)etil]-3-[[2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano X,
- 10 (3R)-1-[2-(4-Fluorofenil)etil]-3-[[2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-(2-Feniletíl)-3-[[2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabiciclo-[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-(3-Fenilpropil)-3-[[2-(2-tienil)-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabiciclo-[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[2-(3-Fluorofenil)etil]-3-[[2-(2-tienil)-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil]oxi]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano X ,
- (3R)-1-[2-(3-Clorofenil)etil]-3-[[2-(2-tienil)-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil]oxi]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano X,
- 15 (3R)-1-[(3-Fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-3-[[2-(2-tienil)-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil]-oxi]-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano X ,
- (3R)-1-[2-(3-Clorofenil)etil]-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabi-ciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[2-(3-Fluorofenil)etil]-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-(2-Ciclohexiletíl)-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabiciclo-[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-(2-Feniletíl)-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabiciclo[2.2.2]-octano X,
- 20 (3R)-1-(3-Fenilpropil)-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabiciclo-[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-(4-Fenilbutil)-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabiciclo-[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-(1,3-Benzotiazol-2-ilmetil)-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[2-(3-Clorofenil)etil]-3-[(2-morfolin-4-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-azoniabiciclo-[2.2.2]octano X,
- (3R)-3-[[2-Piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-(3-piridin-4-ilpropil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano X,
- 25 (3R)-1-[(3-Fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-3-[(2-Azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-[2-(3-clorofenil)etil]-1-azoniabiciclo-[2.2.2]octano X ,
- (3R)-3-[(2-Azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-[2-(3-fluorofenil)etil]-1-azoniabiciclo-[2.2.2]octano X,
- (3R)-3-[(2-Azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-(2-feniletíl)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-3-[(2-Azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano X,
- 30 (3R)-3-[(2-Azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-(3-piridin-3-ilpropil)-1-azoniabiciclo-[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[2-(3-Clorofenil)etil]-3-[(2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil)oxi]-1-azoniabiciclo-[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-(2-Feniletíl)-3-[(2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil)oxi]-1-azoniabiciclo[2.2.2]-octano X,
- (3R)-1-(3-Fenilpropil)-3-[(2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil)oxi]-1-azoniabiciclo-[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-(3-Fenoxipropil)-3-[(2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil)oxi]-1-azoniabiciclo-[2.2.2]octano X,
- 35 en donde X representa un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente. Aniones farmacéuticamente aceptables de acuerdo con esta realización incluyen cloruro, bromuro y yoduro.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) que es (3*R*)-1-[2-(4-fluorofenil)etil]-3-[[[(2*S*)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoyl]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X, en donde X representa un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente.

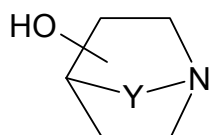
5 En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) que es bromuro de (3*R*)-1-[2-(4-fluorofenil)etil]-3-[[[(2*S*)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I), que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X) en donde R¹, R², R³ y R⁴ son como se define en la fórmula (I), o un alquiléster C₁₋₆, anhídrido de ácido o haluro de ácido del mismo,



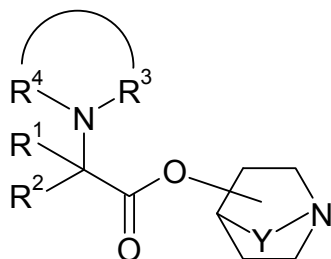
(X)

10 con un compuesto de fórmula (XI), en donde Y es como se define en la fórmula (I) y el grupo hidroxilo en (XI) se halla en la posición 3 ó 4



(XI),

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



(Va),

15 en donde R¹, R² y R³ son como se define en la reivindicación 1, y hacer reaccionar subsiguientemente (Va) con un compuesto R⁶-LG (XIII), en donde LG es un grupo lábil y R⁶ es como se define en la fórmula (I); y opcionalmente

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

20 La reacción del compuesto (X) (o alquiléster C₁₋₆ del mismo) con el compuesto (XI) puede efectuarse convenientemente en presencia de un disolvente adecuado tal como heptano, tolueno o diclorometano a una temperatura comprendida en el intervalo de 0 a 100°C. En una realización de la invención, el compuesto (X) puede tomar convenientemente la forma de un haluro de ácido (v.g. cloruro) que puede prepararse por reacción del ácido con un reactivo adecuado (v.g. cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo) en un disolvente adecuado tal como diclorometano o tolueno, a una temperatura en el intervalo de 0 a 100°C.

25 La reacción de los compuestos (Va) con R⁶-LG puede efectuarse convenientemente en presencia de un disolvente adecuado tal como diclorometano o acetonitrilo a una temperatura en el intervalo de 0 a 100°C.

Los compuestos de fórmula (X), o bien están disponibles comercialmente o pueden prepararse por química conocida utilizando métodos de acuerdo con o análogos a los descritos en la bibliografía. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (X) pueden prepararse convenientemente por tratamiento de un compuesto de fórmula R¹R²C(LG)CO₂H (XIV) (o alquiléster C₁₋₆ del mismo) en donde LG es un grupo lábil tal como bromuro, cloruro o tolueno-sulfonilo, con un compuesto de fórmula HNR³R⁴ (XV).

La reacción de los compuestos de fórmula (XIV) con HNR^3R^4 puede efectuarse convenientemente en presencia de un disolvente adecuado tal como acetonitrilo, dimetilformamida, tetrahidrofurano o *N*-metil-pirrolidinona a una temperatura en el intervalo de 0 a 100°C, opcionalmente con una base tal como trietilamina o diisopropiletilamina.

Los compuestos de fórmula $\text{R}^1\text{R}^2\text{C}(\text{LG})\text{CO}_2\text{H}$ (XIV) (o alquilésteres C_{1-6} de los mismos) pueden prepararse convenientemente por tratamiento de un compuesto de fórmula $\text{R}^1\text{R}^2\text{CHCO}_2\text{H}$ (o alquiléster C_{1-6} del mismo) con *N*-bromosuccinamida o *N*-clorosuccinamida en un disolvente tal como tetracloruro de carbono, opcionalmente con un aditivo tal como azoisobutironitrilo, trialkilborano o una fuente de luz. Alternativamente, los compuestos de fórmula $\text{R}^1\text{R}^2\text{C}(\text{LG})\text{CO}_2\text{H}$ (XIV) (o alquilésteres C_{1-6} de los mismos) pueden prepararse convenientemente por tratamiento de un compuesto de fórmula $\text{R}^1\text{R}^2\text{CHCO}_2\text{H}$ (o alquiléster C_{1-6} del mismo) con una base tal como diisopropilamido de litio, hexametiltisilazida de sodio o hidruro de sodio en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o dietil-éter a una temperatura en el intervalo de -78 a 30°C seguido por tratamiento con *N*-bromosuccinamida, *N*-clorosuccinamida o bromo.

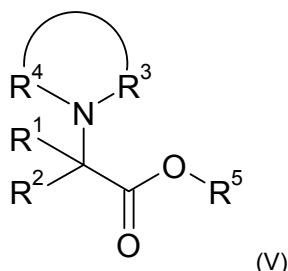
Alternativamente, los compuestos de fórmula $\text{R}^1\text{R}^2\text{C}(\text{LG})\text{CO}_2\text{H}$ (XIV) (o alquilésteres C_{1-6} de los mismos) pueden prepararse convenientemente por tratamiento de un compuesto de fórmulas $\text{R}^1(\text{C}=\text{O})\text{CO}_2\text{H}$ o $\text{R}^2(\text{C}=\text{O})\text{CO}_2\text{H}$ (o alquilésteres C_{1-6} de los mismos) con un compuesto organometálico R^2Met o R^1Met , en donde R^1 y R^2 son como se define en la fórmula (I) y Met es un metal adecuado tal como haluro de litio, sodio o magnesio (sic) en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o dietil-éter, seguido por conversión del alcohol resultante en un haluro tal como cloro o bromo por tratamiento con un reactivo tal como cloruro de tionilo, cloruro de sulfonilo, trifenilfosfina/bromo en un disolvente adecuado tal como diclorometano a una temperatura en el intervalo de 0 a 100°C.

La elaboración ulterior del ácido puede realizarse para proporcionar un alquiléster C_{1-6} por tratamiento con un alcohol C_{1-6} en un disolvente tal como metanol con un catalizador ácido tal como ácido toluenosulfónico o por tratamiento del ácido con TMS-diazometano o diazometano en una mezcla de disolventes tal como tetrahidrofurano/metanol. La elaboración ulterior del ácido puede realizarse para proporcionar un anhídrido de ácido o haluro de ácido por tratamiento con cloruro de oxalilo o cloruro de sulfonilo en un disolvente tal como diclorometano a una temperatura en el intervalo de -20°C a 40°C.

Los compuestos de fórmula (XI), (XII), (XIII), (XIV) y (XV), o bien están disponibles comercialmente o pueden prepararse por química conocida utilizando métodos de acuerdo con o análogos a los descritos en la bibliografía.

Se apreciará por los expertos en la técnica que en los procesos de la presente invención ciertos grupos funcionales tales como grupos hidroxilo, carboxilo o amino en los reactivos de partida o compuestos intermedios pueden precisar estar protegidos por grupos protectores. Así, la preparación de los compuestos de fórmula (I) puede implicar en una cierta etapa la eliminación de uno o más grupos protectores. La protección y desprotección de grupos funcionales se describe en 'Protective Groups in Organic Synthesis', 2ª edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991) y 'Protecting Groups', P.J. Kocienski, Georg Tieme Verlag (1994).

Los compuestos de fórmula (Va) no han sido preparados previamente. Además, estos compuestos no cuaternizados exhiben también actividad como agentes anticolinérgicos. Además de ser interesantes para uso en el tratamiento de trastornos respiratorios, los mismos presentan interés también para el tratamiento de afecciones del tracto urinario, tales como vejiga hiperactiva. De acuerdo con ello, la presente invención proporciona adicionalmente un compuesto de fórmula (V), o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo,



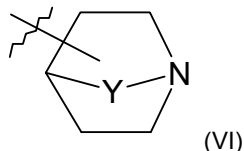
en donde

R^1 representa alquilo C_{1-6} ;

R^2 representa fenilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, SH, $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{10}$, $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{17}$, $\text{NR}^{18}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{19}$, $\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$, $\text{NR}^{22}\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{23}$, $\text{NR}^{24}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$, OR^{27} y alquilo C_{1-6} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , NH_2 , $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$ y $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$;

5 R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos ambos, forman un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros que puede contener opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, pudiendo estar dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} y alquilo C_{1-6} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo;

R^5 representa un grupo de fórmula (VI);



en donde

y es $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o $-CH_2CH_2CH_2-$ y la sustitución en el anillo del grupo (VI) se halla en las posiciones 3 ó 4;

10 R^{10} y R^{19} representan cada uno independientemente alquilo C_{1-6} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , NH_7 , NH (alquilo C_{1-6}) y N (alquilo C_{1-6})₂; y

15 R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} y R^{27} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} , pudiendo dicho alquilo C_{1-6} estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , NH_2 , NH (alquilo C_{1-6}) y N (alquilo C_{1-6})₂; o cualquiera de R^{11} y R^{12} , R^{13} y R^{14} , R^{15} y R^{16} o R^{25} y R^{26} , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos ambos, pueden formar un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros, pudiendo estar dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo y alquilo C_{1-6} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo.

20 Para los compuestos de fórmula (V), realizaciones de la invención incluyen aquéllas en las cuales cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} a R^{27} e Y son como se define anteriormente en esta memoria en las realizaciones de la invención concernientes a los compuestos de fórmula (I).

25 Sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (V) incluyen la sal hidrocloreuro, hidrobromuro, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, oxalato, metanosulfonato o p-toluenosulfonato.

Compuestos de fórmula (V) de acuerdo con la presente invención incluyen:

(2S)-2-Fenil-2-piperidin-1-ilpropanoato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,

(2R)-2-Fenil-2-piperidin-1-ilpropanoato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,

2-(4-Clorofenil)-2-(3,3-dimetilazetidín-1-il)propanoato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,

30 2-(3,3-Dimetilazetidín-1-il)-2-fenilpropanoato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,

2-(2-Tienil)-2-tiomorfolín-4-ilpropanoato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,

2-Piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,

2-Morfolín-4-il-2-fenilpropanoato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,

2-Azepán-1-il-2-fenilpropanoato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo, y

35 2-Fenil-2-tiomorfolín-4-ilpropanoato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de la invención tienen actividad como productos farmacéuticos, en particular como agentes anticolinérgicos con inclusión de antagonistas de los receptores muscarínicos (M_1 , M_2 , y M_3), en particular antagonistas M_3 . Enfermedades y afecciones que pueden tratarse con los compuestos incluyen:

40 1. *tracto respiratorio*: enfermedades obstructivas de las vías aéreas que incluyen: asma, con inclusión de asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por ejercicio, inducida por fármacos (con inclusión de la inducida por aspirina y NSAID) e inducida por polvo fino, tanto intermitente como persistente y de todas las gravedades, y otras causas de hipersensibilidad de las vías aéreas; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); bronquitis, con inclusión de bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema; bronquiectasia, fibrosis quística, sarcoidosis; pulmón de

- granjero y enfermedades afines; neumonitis por hipersensibilidad; fibrosis pulmonar, con inclusión de alveolitis fibrosante criptógena, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis complicante de la terapia anti-neoplásica e infección crónica, con inclusión de tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones fúngicas; complicaciones de trasplantes de pulmón; trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura pulmonar, e hipertensión pulmonar; actividad antitusígena con inclusión de tratamiento de la tos crónica asociada con afecciones inflamatorias y secretorias de las vías aéreas, y tos iatrogénica; rinitis aguda y crónica con inclusión de rinitis medicamentosa, y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional, con inclusión de rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección viral aguda con inclusión del resfriado común, e infección debida al virus respiratorio sincitial, gripe, coronavirus (con inclusión de SARS) y adenovirus;
- 5 2. *huesos y articulaciones*: artritis asociadas o que incluyen osteoartritis/osteoartrosis, tanto primaria como secundaria a, por ejemplo, displasia congénita de la cadera; espondilitis cervical y lumbar, y dolor en la parte baja de la espalda y el cuello; artritis reumatoide y enfermedad de Still; espondiloartropatías seronegativas con inclusión de espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, artritis reactiva y espondartropatía no diferenciada; artritis séptica y otras artropatías relacionadas con infección y trastornos óseos tales como tuberculosis, con inclusión de la enfermedad de Potts y el síndrome de Poncet; sinovitis aguda y crónica inducida por cristales con inclusión de gota de uratos, enfermedad de deposición de pirofosfato de calcio, e inflamación tendinal, bursal y sinovial relacionada con apatito cálcico; enfermedad de Behcet; síndrome de Sjogren primario y secundario; esclerosis sistémica y escleroderma limitado; lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo, y enfermedad no diferenciada del tejido conectivo; miopatías inflamatorias con inclusión de dermatomiositis y polimiositis; polimialgia reumática; artritis juvenil con inclusión de artritis inflamatorias idiopáticas de distribución de cualquier articulación y síndromes asociados, y fiebre reumática y sus complicaciones sistémicas; vasculitis con inclusión de arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, síndrome de Churg-Strauss, poliarteritis nodosa, poliarteritis microscópica, y vasculitis asociadas con infección viral, reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas, y paraproteínas; dolor en la parte baja de la espalda; fiebre Familiar Mediterránea, síndrome de Muckle-Wells, y Fiebre Familiar Irlandesa, enfermedad de Kikuchi; artralgiar inducidas por fármacos, tendinitis, y miopatías;
- 10 3. *dolor y remodelación del tejido conectivo de trastornos musculoesqueléticos debidos a lesión [por ejemplo lesión causada por deportes] o enfermedad*: artritis (por ejemplo artritis reumatoide, osteoartritis, gota, o artropatía cristalina), otras enfermedades de las articulaciones (tales como degeneración de discos intervertebrales o degeneración de la articulación temporomandibular), enfermedad de remodelación ósea (tal como osteoporosis, enfermedad de Paget u osteonecrosis), policondritis, escleroderma, trastorno mixto del tejido conectivo, espondiloartropatías o enfermedad periodontal (tal como periodontitis);
- 15 4. *piel*: psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis eccematosas y reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado; fito- y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroso y atrófico, mioderma gangrenoso, sarcoide de piel, lupus eritematoso discoidal, pénfigo, penfigoide, epidermólisis bullosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilia cutáneas, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infecciosa como no infecciosa; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de piel distinto del melanoma y otras lesiones displásicas; y trastornos inducidos por fármacos, con inclusión de erupciones fijas por fármacos;
- 20 5. *ojos*: blefaritis; conjuntivitis, con inclusión de conjuntivitis alérgica perenne y primaveral; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; trastornos autoinmunes, degenerativos o inflamatorios que afectan a la retina; oftalmitis con inclusión de oftalmitis simpática; sarcoidosis; e infecciones, con inclusión de virales, fúngicas y bacterianas;
- 25 6. *tracto gastrointestinal*: glositis, gingivitis, periodontitis; esofagitis, con inclusión de esofagitis de reflujo; gastroenteritis eosinofílicas, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis con inclusión de colitis ulcerosa, proctitis, pruritis ani; enfermedad celíaca, síndrome de intestino irritable, y alergias relacionadas con los alimentos que pueden tener efectos alejados del intestino (por ejemplo, migraña, rinitis o eccema);
- 30 7. *abdominales*: hepatitis, con inclusión de hepatitis autoinmune, alcohólica y viral; fibrosis y cirrosis del hígado; colecistitis; pancreatitis, tanto aguda como crónica;
- 35 8. *genitourinarias*: nefritis con inclusión de nefritis intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis con inclusión de cistitis aguda y crónica (intersticial) y úlcera de Hunner; uretritis aguda y crónica, prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvovaginitis; enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil (tanto masculina como femenina);
- 40 9. *rechazo de aloinjertos*: rechazo agudo y crónico subsiguiente, por ejemplo, a trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea o subsiguiente a transfusión sanguínea; o enfermedad crónica de rechazo inverso;
- 45 10. *CNS*: enfermedad de Alzheimer y otros trastornos demenciales con inclusión de CJD y nvCJD; amiloidosis; esclerosis múltiple y otros síndromes desmielinantes; ateroesclerosis y vasculitis cerebrales; arteritis temporal; miastenia grave; dolor agudo y crónico (agudo, intermitente o persistente, sea de origen central o periférico) con inclusión de dolor visceral, dolor de cabeza, migraña, neuralgia del trigémino, dolor facial atípico, dolor de articulaciones y huesos, dolor causado por el cáncer e invasión tumoral, síndromes de dolor neuropático con inclusión de neuropatías
- 50 55

diabéticas, post-herpéticas, y asociadas al HIV; neurosarcoidosis; complicaciones del sistema nervioso central y periférico de procesos malignos, infecciosos o autoinmunes;

11. otros trastornos autoinmunes y alérgicos con inclusión de la tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura trombocitopénica idiopática, fasciitis eosinofílica, síndrome hiper-IgE, síndrome antifosfolípido;

12. otros trastornos con componente inflamatorio o inmunológico; con inclusión del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), lepra, síndrome de Sezary, y síndromes paraneoplásticos;

13. *cardiovasculares*: aterosclerosis, que afecta a la circulación coronaria y periférica; pericarditis, miocarditis, cardiomiopatías inflamatorias y autoinmunes con inclusión de sarcoide de miocardio; lesiones de reperfusión isquémica; endocarditis, valvulitis, y aortitis con inclusión de las infecciosas (por ejemplo sífilítica); vasculitis; trastornos de las venas proximales y periféricas con inclusión de flebitis y trombosis, con inclusión de trombosis de las venas profundas y complicaciones de venas varicosas;

14. *oncología*: tratamiento de cánceres comunes con inclusión de tumores de próstata, mama, pulmón, ovario, páncreas, intestino y colon, estómago, piel y cerebro, y enfermedades malignas que afectan a la médula ósea (con inclusión de las leucemias) y sistemas linfoproliferativos, tales como linfomas de Hodgkin y no-Hodgkin; con inclusión de la prevención y el tratamiento de enfermedad metastásica y recurrencias de tumores, y síndromes paraneoplásticos; y,

15. *tracto gastrointestinal*: enfermedad celíaca, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis microscópica, colitis indeterminante, trastorno de intestino irritable, síndrome de intestino irritable, diarrea no inflamatoria, alérgicas relacionadas con alimentos que tienen efectos alejados del intestino, v.g., migraña, rinitis y eccema.

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

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

En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término "terapia" incluye también "profilaxis" a no ser que se hagan indicaciones específicas en el sentido contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deben interpretarse análogamente.

La presente invención proporciona también un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente en esta memoria, para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) (tal como COPD irreversible). La presente invención proporciona también un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente en esta memoria, para el tratamiento del asma.

La presente invención proporciona también el uso de un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente en esta memoria, en la fabricación de un medicamento para el uso en el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) (tal como COPD irreversible).

La presente invención proporciona también el uso de un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente en esta memoria, en la fabricación de un medicamento para el uso en el tratamiento del asma.

Con objeto de utilizar un compuesto de la invención para el tratamiento terapéutico de un animal de sangre caliente, tal como el hombre, dicho ingrediente se formula normalmente de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica.

Por esta razón, en otro aspecto la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención como se define anteriormente en esta memoria y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de dicha composición, que comprende mezclar el principio activo con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá por ejemplo desde 0,05 a 99% p (porcentaje en peso), tal como desde 0,05 a 80% p, por ejemplo desde 0,10 a 70% p, tal como desde 0,10 a 50% p, de principio activo, estando basados todos los porcentajes en peso en la composición total.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse de manera estándar para la afección que se desee tratar, por ejemplo por administración tópica (tal como al pulmón y/o las vías aéreas o a la piel), oral, rectal o parenteral. A estos propósitos, los compuestos de esta invención pueden formularse por medios conocidos de la técnica en forma de, por ejemplo, aerosoles, formulaciones de polvo seco, tabletas, cápsulas, jarabes, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones acuosas o aceitosas, emulsiones (lipídicas), polvos dispersables, supositorios, ungüentos, cremas, gotas y soluciones o suspensiones acuosas o aceitosas inyectables estériles.

Una composición farmacéutica adecuada de esta invención es una que es adecuada para administración oral en forma de dosificación unitaria, por ejemplo una tableta o cápsula, que contiene entre 0,1 mg y 1 g de principio activo.

- En otro aspecto, una composición farmacéutica de la invención es una adecuada para inyección intravenosa, subcutánea o intramuscular. Cada paciente puede recibir, por ejemplo, una dosis intravenosa, subcutánea o intramuscular de $0,01 \text{ mgkg}^{-1}$ a 100 mgkg^{-1} del compuesto, por ejemplo en el intervalo de $0,1 \text{ mgkg}^{-1}$ a 20 mgkg^{-1} de esta invención, administrándose la composición 1 a 4 veces al día. La dosis intravenosa, subcutánea e intramuscular puede administrarse por medio de una inyección de bolus. Alternativamente, la dosis intravenosa puede administrarse por infusión continua a lo largo de un periodo de tiempo. Alternativamente, cada paciente recibirá una dosis oral diaria, que es aproximadamente equivalente a la dosis diaria parenteral, administrándose la composición 1 a 4 veces al día.
- Otra composición farmacéutica adecuada de esta invención es una que es adecuada para administración inhalada, siendo la inhalación un método particularmente útil para administración de los compuestos de la invención cuando se trata de enfermedades respiratorias tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) o asma. Cuando se administran por inhalación, los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse eficazmente a dosis comprendidas en el intervalo de los μg , por ejemplo $0,1$ a $500 \mu\text{g}$, $0,1$ a $50 \mu\text{g}$, $0,1$ a $40 \mu\text{g}$, $0,1$ a $30 \mu\text{g}$, $0,1$ a $20 \mu\text{g}$, $0,1$ a $10 \mu\text{g}$, 5 a $10 \mu\text{g}$, 5 a $40 \mu\text{g}$, 5 a $30 \mu\text{g}$, 5 a $20 \mu\text{g}$, 5 a $10 \mu\text{g}$, 10 a $50 \mu\text{g}$, 10 a $40 \mu\text{g}$, 10 a $30 \mu\text{g}$, o 10 a $20 \mu\text{g}$ de principio activo.
- En una realización de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención como se define anteriormente en esta memoria, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, que está formulado para administración por inhalación.
- Cuando se administra por inhalación, pueden utilizarse dispositivos inhaladores de dosis medidas para administrar el principio activo, dispersado en un propelente adecuado y con o sin excipientes adicionales tales como etanol, agentes tensioactivos, lubricantes o agentes estabilizadores. Propelentes adecuados incluyen propelentes de hidrocarburos, clorofluorocarbonos e hidrofluoroalcanos (v.g. heptafluoroalcano), o mezclas de cualesquiera de tales propelentes. Propelentes preferidos son P134a y P227, cada uno de los cuales puede utilizarse solo o en combinación con otros propelentes y/o agentes tensioactivos y/u otros excipientes. Pueden emplearse también suspensiones o, preferiblemente, soluciones acuosas nebulizadas, con o sin un ajuste adecuado del pH y/o de la tonicidad, sea como formulaciones monodosis o multidosis.
- Pueden utilizarse inhaladores de polvo seco para administrar el principio activo, solo o en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el último caso sea como un polvo finamente dividido o como una mezcla ordenada. El inhalador de polvo seco puede ser monodosis o multidosis y puede utilizar un polvo seco o una cápsula que contenga polvo.
- Los dispositivos inhaladores de dosis medidas, nebulizadores e inhaladores de polvo seco son bien conocidos y están disponibles una diversidad de tales dispositivos.
- La invención se refiere adicionalmente a terapias de combinación en las cuales un compuesto de la invención o una composición o formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, se administra concurrente o secuencialmente o como una preparación combinada con otro u otros agentes terapéuticos, para el tratamiento de una o más de las afecciones enumeradas.
- En particular, para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias tales como (pero sin carácter limitante) artritis reumatoide, osteoartritis, asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), psoriasis, y enfermedad intestinal inflamatoria, los compuestos de la invención pueden combinarse con agentes enumerados más adelante.
- Agentes antiinflamatorios no esteroideos (en lo sucesivo NSAIDs) con inclusión de inhibidores no selectivos de ciclooxigenasa COX-1/COX-2, aplicados por vía tópica o sistémica (tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, quetoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, azapropazona, pirazolonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina); inhibidores selectivos de COX-2 (tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib); donantes de óxido nítrico inhibidores de ciclooxigenasas (CINODs); glucocorticosteroides (administrados por rutas tópica, oral, intramuscular, intravenosa, o intra-articular); metotrexato; leflunomida; hidroxiclороquina; d-penicilamina; auranofina u otras preparaciones de oro parenterales u orales; analgésicos; diacereína; terapias intra-articulares tales como derivados de ácido hialurónico, y suplementos de nutrición tales como glucosamina.
- La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención, junto con una citoquina o agonista o antagonista de la función de las citoquinas (con inclusión de agentes que actúan sobre los caminos de señalización de las citoquinas tales como moduladores del sistema SOCS) que incluyen alfa-, beta-, y gamma-interferones; el factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGF-1); interleuquinas (IL) con inclusión de IL1 a 17, y antagonistas o inhibidores de interleuquinas tales como anakinra; inhibidores del factor alfa de necrosis de tumores (TNF- α) tales como anticuerpos monoclonales anti-TNF (por ejemplo infliximab; adalimumab, y CDP-870) y antagonistas de receptores de TNF con inclusión de moléculas de inmunoglobulina (tales como etanercept) y agentes de peso molecular bajo tales como pentoxifilina.

Adicionalmente, la invención se refiere a una combinación de un compuesto de la invención con un anticuerpo monoclonal direccionado a los linfocitos B (tal como CD20 (rituximab), MRA-aIL16R y linfocitos T, CTLA4-Ig, HuMax I1-15).

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

10 La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención con un inhibidor de las metaloproteasas de la matriz (MMPs), es decir, las estromelisin, las colagenasas, y las gelatinasas, así como agrecanasa; especialmente colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelisin-1 (MMP-3), estromelisin-2 (MMP-10), y estromelisin-3 (MMP-11) y MMP-9 y MMP-12, con inclusión de agentes tales como doxiciclina.

15 La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención y un inhibidor de la biosíntesis de leucotrienos, inhibidor de 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonista de la proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP) tal como: zileuton, ABT-761; fenileuton, tepoxalina; Abbott-79175; Abbott-85761; una N-tiofeno-2-alquilsulfonamida sustituida en posición 5; 2,6-di-terc-butilfenolhidrazonas; un metoxitetrahidropirano tal como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; un compuesto de 2-ciano-naftaleno sustituido con piridinilo tal como L-739.010; un compuesto de 2-cianoquinolina tal como L-746.530; o un compuesto de indol o quinolina tal como MK-591, MK-886 y BAY x 1005.

20 La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención y un antagonista de los receptores de leucotrienos (LT) B₄, LTC₄, LTD₄ y LTE₄, seleccionado del grupo constituido por las fenotiazinas-3-Is tal como L-651.392; compuestos amidino tales como CGS-25019c; benzoxalaminas tales como ontazolast; bencenocarboximidamidas tales como BIIL 284/260; y compuestos como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlucast (MK-679), RG-12525, Ro-245913; iralukast (CGP 45615A), y BAY x 7195.

25 La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención y un inhibidor de las fosfodiesterasas (PDE) tal como una metilxantina con inclusión de teofilina y aminofilina; un inhibidor selectivo de las isoenzimas PDE con inclusión de un inhibidor de PDE4, un inhibidor de la isoforma PDE4D, o un inhibidor de PDE5.

30 La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención y un antagonista del receptor tipo 1 de histamina tal como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina, o mizolastina; aplicados por vía oral, tópica o parenteral.

La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención y un inhibidor de las bombas de protones (tal como omeprazol) o un antagonista de los receptores gastroprotectores tipo 2 de la histamina.

35 La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención y un antagonista del receptor tipo 4 de la histamina.

La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención y un agente simpatomimético vasoconstrictor agonista de los adrenoreceptores alfa-1/alfa-2, tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, hidrocloreto de nafazolina, hidrocloreto de oximetazolina, hidrocloreto de tetrahidrozolina, hidrocloreto de xilometazolina, hidrocloreto de tramazolina o hidrocloreto de etilnorepinefrina.

40 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y un agonista de los beta-adrenoreceptores (con inclusión de los beta-receptores subtipos 1-4) tales como isoprenalina, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, pirbuterol, o indacaterol o un enantiómero quiral de los mismos.

45 La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención y una cromona, tal como cromoglicato de sodio o nedocromil-sodio.

La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención con un glucocorticoide, tal como flunisolida, triamcinolona-acetonido, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona.

50 La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención con un agente que modula un receptor de hormonas nucleares tal como PPARs.

La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención junto con una inmunoglobulina (Ig) o preparación de Ig o un antagonista o anticuerpo modulador de la función de Ig tal como anti-IgE (por ejemplo omalizumab).

La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención y otro agente anti-inflamatorio aplicado sistémica o tópicamente, tal como talidomida o un derivado de la misma, un retinoide, ditranol o calcipotriol.

- 5 La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención y combinaciones de aminosalicilatos y sulfapiridina tales como sulfasalazina, mesalazina, balsalazida, y olsalazina; y agentes inmunomoduladores tales como las tiopurinas, y corticosteroides tales como budesonida.

- 10 La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención junto con un agente antibacteriano tal como un derivado de penicilina, una tetraciclina, un macrólido, una beta-lactama, una fluoroquinolona, metronidazol, un aminoglicósido inhalado; un agente antiviral que incluye aciclovir, fampiclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadina, rimantadina, ribavirina, zanamavir y oseltamavir; un inhibidor de las proteasas tal como indinavir, nelfinavir, ritonavir, y saquinavir; un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa tal como didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina, o zidovudina; o un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleosídico tal como nevirapina o efavirenz.

- 15 La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención y un agente cardiovascular tal como un bloqueante de los canales de calcio, un bloqueante de los beta-adrenoreceptores, un inhibidor de la enzima convertidora de las angiotensinas (ACE), un antagonista del receptor de la angiotensina-2; un agente de disminución de los lípidos tal como una estatina o un fibrato; un modulador de la morfología de las células sanguíneas tal como pentoxifilina; un trombolítico o un anticoagulante tal como un inhibidor de la agregación plaquetaria.

- 20 La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención y un agente del CNS tal como un antidepresivo (tal como sertralina), un fármaco anti-Parkinsoniano (tal como deprenil, L-dopa, ropinirol, pramipexol, un inhibidor de la MAOB tal como selegina y rasagilina, un inhibidor de comP tal como tasmar, un inhibidor A-2, un inhibidor de la reabsorción de dopamina, un antagonista de NMDA, un agonista de nicotina, un agonista de dopamina o un inhibidor de la sintasa de óxido nítrico neuronal), o un fármaco anti-Alzheimer tal como donepezil, rivastigmina, tacrina, un inhibidor de COX-2, propentofina o metrifonato.

- 25 La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención y un agente para el tratamiento del dolor agudo o crónico, tal como un analgésico de acción central o periférica (por ejemplo un opiode o derivado del mismo), carbamazepina, fenitoína, valproato de sodio, amitriptilina u otro agente o agentes anti-depresivo(s), paracetamol, o un agente anti-inflamatorio no esteroideal.

- 30 La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención junto con un agente anestésico local aplicado por vía parenteral o tópica (con inclusión de la inhalación) tal como lignocaína o un derivado del mismo.

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

- 35 La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención junto con un: (i) inhibidor de triptasa; (ii) antagonista del factor de activación de las plaquetas (PAF); (iii) inhibidor de la enzima convertidora de las interleuquinas (ICE); (iv) inhibidor de IMPDH; (v) inhibidores de moléculas de adhesión con inclusión de antagonistas de VLA-4; (vi) cathepsina; (vii) inhibidor de quinasas tal como un inhibidor de la tirosina-quinasa (tal como Btk, Itk, Jak3 o MAP, por ejemplo Gefitinib o Imatinib mesilato), una serina/treonina-quinasa (tal como un inhibidor de una quinasa MAP tal como p38, JNK, proteína-quinasa A, B o C, o IKK), o una quinasa implicada en la regulación del ciclo celular (tal como una quinasa dependiente de cilina); (viii) inhibidor de la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa; (ix) antagonista de los receptores quinín-B1. - o B2.; (x) agente anti-gota, por ejemplo colchicina; (xi) inhibidor de la xantina-oxidasa, por ejemplo alopurinol; (xii) agente uricosúrico, por ejemplo probenecid, sulfinpirazona o benzbromarona; (xiii) un secretagogo de la hormona del crecimiento; (xiv) factor de crecimiento transformante (TGFβ); (xv) factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF); (xvi) factor de crecimiento de los fibroblastos, por ejemplo factor de crecimiento de los fibroblastos básico (bFGF); (xvii) factor estimulante de colonias granulocitos-macrófagos (GM-CSF); (xviii) capsaicina-crema; (xix) antagonista del receptor de taquiquinina NK1 o NK3 tal como NKP-608C, SB-233412 (talnetant) o D-4418; (xx) inhibidor de la elastasa tal como UT-77 o ZD-0892; (xxi) inhibidor de la enzima convertidora TNF-alfa (TACE); (xxii) inhibidor de la sintasa del óxido nítrico inducida (iNOS); (xxiii) molécula homóloga del receptor quimioatrayente expresada en las células TH2 (tal como un antagonista CRTH2); (xxiv) inhibidor de P38; (xxv) agente modulator de la función de los receptores semejantes a peaje (TLR), (xxvi) agente modulator de la actividad de los receptores purinérgicos tal como P2X7; o (xxvii) inhibidor de la activación de factores de transcripción tal como NFκB, API, o STATS.

Un compuesto de la invención puede utilizarse también en combinación con un agente terapéutico existente para el tratamiento del cáncer; por ejemplo agentes adecuados incluyen:

- 55 (i) un fármaco antiproliferativo/antineoplástico o una combinación de los mismos, como se utiliza en oncología médica, tal como un agente alquilante (por ejemplo cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucil, busulfán o una nitrosourea); un antimetabolito (por ejemplo un antifolato tal como una fluoropirimidina como 5-fluoruracilo o tegafur, taltitrexed, metotrexato, citosina-arabinosido, hidroxiurea, gemcitabina o paclitaxel); un

- antibiótico antitumoral (por ejemplo una antraciclina tal como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomomicina o mitramicina); un agente antimitótico (por ejemplo un alcaloide de la vinca tal como vincristina, vinblastina, vindesina o vinorelbina, o un taxoide tal como taxol o taxotere); o un inhibidor de las topoisomerasas (por ejemplo una epipodofilotoxina tal como etoposido, teniposido, amsacrina, topotecán o una camptotecina);
- (ii) un agente citostático tal como un antiestrógeno (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno o yodoxifeno), un regulador de disminución de los receptores de estrógenos (por ejemplo fulvestrant), un antiandrógeno (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida o acetato de ciproterona), un antagonista de LHRH o agonista de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorrelina o buserelina), un progestógeno (por ejemplo acetato de megestrol), un inhibidor de las aromatasas (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol o exemestano) o un inhibidor de la reductasa 5 α tal como finasterida;
- (iii) un agente inhibidor de la invasión de células cancerosas (por ejemplo un inhibidor de metaloproteinasas como marimastat o un inhibidor de la función receptora del activador uroquinasa-plasminógeno);
- (iv) un inhibidor de la función de factores de crecimiento, por ejemplo: un anticuerpo de factores de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab, o el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), un inhibidor de farnesil-transferasa, un inhibidor de tirosina-quinasa o un inhibidor de serina/treonina-quinasa; un inhibidor de la familia de factores de crecimiento epidérmico (por ejemplo un inhibidor de la tirosina-quinasa de la familia EGFR tal como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD 1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) o 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), un inhibidor de la familia de factores de crecimiento derivados de las plaquetas, o un inhibidor de la familia de factores de crecimiento de los hepatocitos;
- (v) un agente antiangiogénico tal como uno que inhibe los efectos del factor de crecimiento vascular endotelial (por ejemplo el anticuerpo anti-factor de crecimiento de las células endoteliales vasculares bevacizumab, un compuesto descrito en WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 o WO 98/13354), o un compuesto que actúa por otro mecanismo (por ejemplo linomida, un inhibidor de la función de la integrina $\alpha v \beta 3$ o una angiostatina);
- (vi) un agente de deterioro vascular tal como combretastatina A4, o un compuesto descrito en WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 o WO 02/08213;
- (vii) un agente utilizado en terapia antisentido, por ejemplo uno dirigido a una de las dianas arriba enumeradas, tal como ISIS 2503, un anti-ras antisentido;
- (viii) un agente utilizado en un enfoque de terapia génica, por ejemplo los enfoques para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, enfoques GDEPT (terapia pro-fármaco de enzimas dirigidas a genes) tales como los que utilizan citosina-desaminasa, timidina-quinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana, y enfoques para aumentar la tolerancia de los pacientes a la quimioterapia o la radioterapia tales como terapia génica de resistencia a multifármacos; o
- (ix) un agente utilizado en un enfoque inmunoterapéutico, por ejemplo los enfoques ex-vivo e in-vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales de los pacientes, tal como transfección con citoquinas tales como interleuquina-2, interleuquina-4 o factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, enfoques para reducir la anergia de las células T, enfoques que utilizan células inmunes transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citoquinas, enfoques que utilizan líneas de células tumorales transfectadas con citoquinas y enfoques que utilizan anticuerpos anti-idiotípicos.
- En una realización adicional, la presente invención proporciona un producto farmacéutico que comprende, en combinación, un primer principio activo que es un compuesto de fórmula (I) como se describe anteriormente en esta memoria, y al menos un principio activo adicional seleccionado de:-
- un inhibidor de las fosfodiesterasas
 - un agonista de los adrenoceptores $\beta 2$
 - un modulador de la función de los receptores de quimioquinas
 - un inhibidor de la función de las quinasas
 - un inhibidor de proteasas
 - un agonista de los receptores de glucocorticoides esteroideos
 - un agonista de los receptores de glucocorticoides no esteroideos.

El producto farmacéutico de acuerdo con esta realización puede, por ejemplo, ser una composición farmacéutica que comprende los ingredientes activos primero y adicionales en mezcla. Alternativamente, el producto farmacéutico puede,

por ejemplo, comprender los ingredientes activos primero y adicionales en preparaciones farmacéuticas separadas adecuadas para administración simultánea, secuencial o separada a un paciente que se halla en necesidad de ello. El producto farmacéutico de esta realización es de uso particular en el tratamiento de enfermedades respiratorias tales como asma, COPD o rinitis.

- 5 Ejemplos de un inhibidor de las fosfodiesterasas que pueden utilizarse en el producto farmacéutico de acuerdo con esta realización incluyen un inhibidor de PDE4 tal como un inhibidor de la isoforma PDE4D, un inhibidor de PDE3 y un inhibidor de PDE5. Ejemplos incluyen los compuestos

(Z)-3-(3,5-dicloro-4-piridil)-2-[4-(2-indanilo-5-metoxi-2-piridil)]propenonitrilo,

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

- 10 3-(benciloxi)-1-(4-fluorobencil)-N-[3-(metilsulfonil)fenil]-1H-indol-2-carboxamida,

(1S-exo)-5-[3-(biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]-tetrahydro-2(1H)-pirimidinona (Atizoram),

N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida (AWD-12-281),

β -[3-(ciclopentilo-4-metoxifenil)-1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-propanamida (CDC-801),

N-[9-metil-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-il]piridin-4-carboxamida (CI-1018),

- 15 ácido cis-[4-ciano-4-(3-ciclopentilo-4-metoxifenil)-ciclohexano-1-carboxílico (Cilomilast),

8-amino-1,3-bis(ciclopropilmetil)xantina (Cipamfilina),

N-(2,5-dicloro-3-piridinil)-8-metoxi-5-quinolinacarboxamida (D-4418),

5-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxibencilideno)-2-iminotiazilidin-4-ona (Darbufelona),

2-metil-1-[2-(1-metiletil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-1-propanona (Ibudilast),

- 20 2-(2,4-diclorofenilcarbonil)-3-ureidobenzofuran-6-il- metanosulfonato (Lirimilast),

(-)-(R)-5-(4-metoxi-3-propoxifenil)-5-metiloxazolidin-2-ona (Mesopram),

(-)-cis-9-etoxi-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-6-(4-diisopropilaminocarbonilfenil)-benzo[c][1,6]naftiridina (Pumafentrina),

3-(ciclopropilmetoxi)-N-(3,5-dicloro-4-piridil)-4-(difluorometoxi)benzamida (Roflumilast),

- 25 el N-óxido de Roflumilast,

ácido 5,6-dietoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (Tibenelast),

2,3,6,7-tetrahydro-2-(mesitilimino)-9,10-dimetoxi-3-metil-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (trequinsina) y

3-[[3-(ciclopentilo-4-metoxifenil)-metil]-N-etil-8-(1-metiletil)-3H-purin-6-amina (V-11294A).

- 30 Ejemplos de un agonista de los adrenoceptores β_2 que pueden utilizarse en el producto farmacéutico de acuerdo con esta realización incluyen metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol (v.g. como sulfato), formoterol (v.g. como fumarato), salmeterol (v.g. como xinafoato), terbutalina, orciprenalina, bitolterol (v.g. como mesilato), pirbuterol o indacaterol. El agonista de los adrenoceptores β_2 de esta realización puede ser un agonista β_2 de acción prolongada, por ejemplo salmeterol (v.g. como xinafoato), formoterol (v.g. como fumarato), bambuterol (v.g. como hidrocloreto), carmoterol (TA 2005, identificado químicamente como 2(1H)-quinolona, 8-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[[2-(4-metoxi-fenil)-1-metiletil]-amino]etil]-monohidrocloreto, [R-(R*,R*)] identificado también por el Número de Registro en el Servicio de Chemical Abstract 137888-11-0 y descrito en la Patente EE.UU. No. 4.579.854), indacaterol (CAS no 312753-06-3; QAB-149), derivados de formanilida, v.g. 3-(4-[[6-((2R)-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]-2-hidroxietil)amino]hexil]oxi)-butil)-bencenosulfonamida como se describe en WO 2002/76933, derivados de bencenosulfonamida, v.g. 3-(4-[[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino]-hexil]oxi)butil)-bencenosulfonamida como se describe en WO 2002/88167, agonistas de los receptores de aril-anilina como se describen en WO 2003/042164 y WO 2005/025555, derivados de indol como se describen en WO 2004/032921, en US 2005/222144, compuestos GSK 159797, GSK 159802, GSK 597901, GSK 642444 y GSK 678007.

Ejemplos de un modulador de la función de los receptores de quimioquinas que pueden utilizarse en el producto farmacéutico de acuerdo con esta realización incluyen un antagonista del receptor CCR1.

- 45 Ejemplos de un inhibidor de la función de las quinasas que pueden utilizarse en el producto farmacéutico de acuerdo con esta invención incluyen un inhibidor de la quinasa p38 y un inhibidor IKK.

Ejemplos de un inhibidor de proteasas que pueden utilizarse en el producto farmacéutico de acuerdo con esta realización incluyen un inhibidor de la elastasa de los neutrófilos o un inhibidor de MMP12.

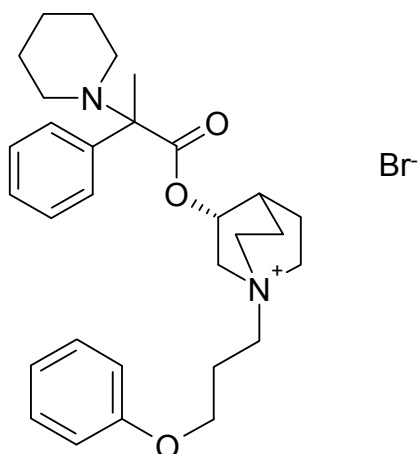
5 Ejemplos de un agonista de los receptores glucocorticoides esteroidales que pueden utilizarse en el producto farmacéutico de acuerdo con esta realización incluyen budesonida, fluticasona (v.g. como éster propionato), mometasona (v.g. como éster furoato), beclometasona (v.g. como ésteres 17-propionato o 17,21-dipropionato), ciclesonida, loteprednol (como v.g. etabonato), etiprednol (como v.g. dicloacetato), triamcinolona (v.g. como acetónido), flunisolida, zoticasona, flumoxonida, rofleponida, butixocort (v.g. como éster propionato), prednisolona, prednisona, tipredano, ésteres esteroidales v.g. S-fluorometil-éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonyl)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico, éster S-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-ílico) del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico y éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico, ésteres esteroidales de acuerdo con DE 4129535, esteroides de acuerdo con WO 2002/00679, WO 2005/041980, o los esteroides GSK 870086, GSK 685698 y GSK 799943.

15 Ejemplos de un modulador de un agonista de los receptores glucocorticoides no esteroidales que pueden utilizarse en el producto farmacéutico de acuerdo con esta realización incluyen los descritos en WO 2006/046916.

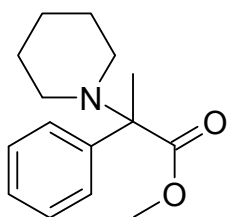
La presente invención se ilustrará a continuación con los ejemplos no limitantes que siguen.

En los ejemplos, los espectros NMR se midieron en un espectrómetro Varian Unity Inova a una frecuencia del protón de 300, 400 o 500 MHz. Los espectros MS se midieron en un espectrómetro Agilent 1100 MSD G1946D o un espectrómetro Hewlett Packard HP1100 MSD G1946A. Las separaciones por HPLC preparativa se realizaron utilizando una columna Waters Symmetry® o Xterra® utilizando ácido trifluoroacético acuoso al 0,1%:acetonitrilo, amoníaco acuoso al 0,1%:acetonitrilo o acetato de amonio al 0,1%:acetonitrilo como eluyente. Las separaciones por HPLC quiral preparativa se realizaron con los sistemas indicados en los ejemplos y la pureza quiral de los fragmentos resultantes confirmó que existía un exceso enantiomérico $\geq 95\%$ por HPLC quiral analítica. Las resinas SCX y NH₂ se obtuvieron de Varian Incorporated. Los nombres IUPAC se generaron utilizando el Programa de Ordenador ACD Labs Nombre. La estereoquímica se asignó de acuerdo con el sistema Cahn-Ingold-Prelog. La configuración absoluta de los Ejemplos 2-45, 110 y 112 se determinó por inferencia a datos de difracción de rayos X de monocristales obtenidos para los Ejemplos 37 y 44. La serie de datos se recogió a la temperatura ambiente con radiación MoK(a) monocromática de grafito en un difractómetro de rayos X KappaCCD Single Crystal equipado con un goniómetro de eje k y un detector de áreas CCD (Nonius, 1998). Los datos de difracción brutos se procesaron dentro del paquete de programas Denzo-SMN (Otwinowski & Minor, 1998) convirtiendo la información del marco de imagen digital en un archivo que contenía los índices h, k, l, intensidades corregidas por ruido de fondo y Lp de las manchas de difracción, junto con estimación de los errores. Los datos de difracción de rayos X de monocristales demostraron que la estructura del Ejemplo 37 era bromuro de (3R)-1-[2-(benciloxi)etil]-3-[[[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabencilo[2.2.2]octano, y el Ejemplo 44 era bromuro de (3R)-1-[2-(4-fluorofenil)etil]-3-[[[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabencilo[2.2.2]octano.

35 **Ejemplo de referencia 1: Bromuro de (3R)-1-(3-fenoxipropil)-3-[[[(2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]-oxi-1-azoniabencilo[2.2.2]octano**



a) 2-Fenil-2-piperidin-1-ilpropanoato de metilo

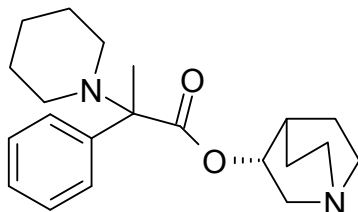


5

Una solución de 2-bromo-2-fenilpropanoato de metilo (1 g) en acetonitrilo (30 ml) se trató con piperidina (1 ml). La solución se agitó y se calentó a reflujo durante 3 horas, después de lo cual se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía súbita en columna sobre gel de sílice utilizando éter/isohexano (3:7) para proporcionar el compuesto racémico del subtítulo como un aceite incoloro (0,8 g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,52 - 7,47 (2H, m), 7,32 - 7,25 (2H, m), 7,26 - 7,18 (1H, m), 3,66 (3H, s), 2,54 - 2,42 (2H, m), 2,39 - 2,28 (2H, m), 1,60 - 1,51 (4H, m), 1,56 (3H, s), 1,48 - 1,39 (2H, m).

b) 2-Fenil-2-piperidin-1-ilpropanoato de (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo



10

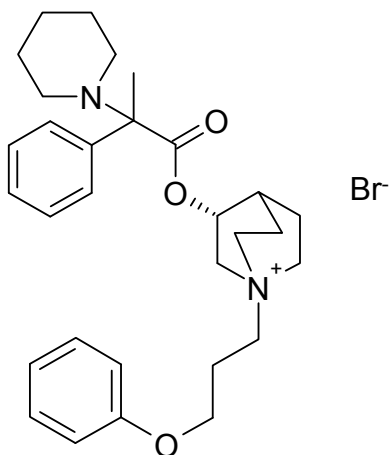
A una solución agitada de (3*R*)-quinuclidin-3-ol (disponible comercialmente de Acros Organics¹) (0,6 g) y 2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoato de metilo (Ejemplo de referencia 1a, 0,6 g) en tolueno seco (30 ml) y en atmósfera de nitrógeno, se añadió hidruro de sodio (0,18 g, dispersión al 60% en aceite mineral). Después que cesó la efervescencia, la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre agua (50 ml) y éter (150 ml), y la fase de éter se recogió y se secó sobre sulfato de magnesio. La concentración dio un aceite que se purificó sobre gel de sílice eluyendo con trietilamina al 2% en acetona para proporcionar el compuesto del subtítulo, como una mezcla de los dos diastereómeros, como un aceite incoloro (0,54 g). ¹La cantidad de isómero menor (s) en el (3*R*)-quinuclidin-3-ol se estimó utilizando HPLC quiral, encontrándose un valor menor que 0,5%.

15

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,57 - 7,51 (2H, m), 7,38 - 7,29 (2H, m), 7,29 - 7,21 (1H, m), 4,71 - 4,59 (1H, m), 3,11 - 2,94 (1H, m), 2,73 - 2,26 (9H, m), 1,85 - 1,75 (1H, m), 1,69 - 1,19 (13H, m).

20

Ejemplo de referencia 1: Bromuro de (3*R*)-1-(3-fenoxipropil)-3-[(2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil)oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano



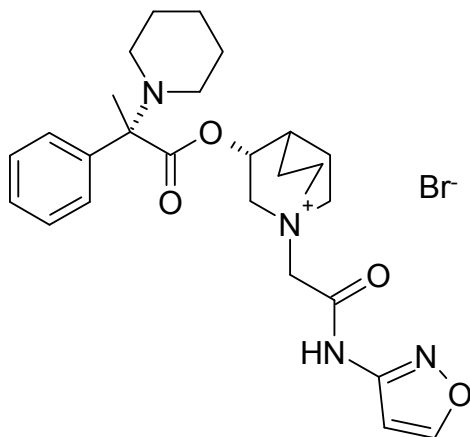
25

A una solución agitada de 2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoato de (3*R*)-1-azoniabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Ejemplo de referencia 1b, 0,3 g) en acetonitrilo (2 ml) se añadió (3-bromo-propoxi)-benceno (0,2 g). Después de 30 min, la mezcla se concentró a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía súbita en columna sobre gel de sílice utilizando metanol al 10% en diclorometano como eluyente. El compuesto del título se aisló después de trituración con éter como un sólido incoloro (350 mg como una mezcla de dos diastereómeros).

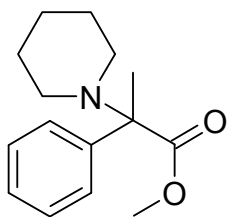
m/e 478 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,63 - 7,51 (2H, m), 7,43 - 7,23 (5H, m), 7,02 - 6,90 (3H, m), 5,13 - 5,01 (1H, m), 4,10 - 3,99 (2H, m), 3,96 - 3,82 (1H, m), 3,59 - 3,06 (7H, m), 2,50 - 1,71 (11H, m), 1,61 - 1,39 (9H, m).

5 **Ejemplo de referencia 2: Bromuro de (3*R*)-1-[2-(isoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-3-[[[(2*S*)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano (Isómero 1)**

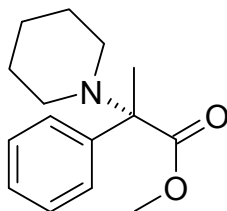


a) 2-Fenil-2-piperidin-1-ilpropanoato de metilo (enantiómeros 1 y 2)



10 Se sintetizó 2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoato de metilo racémico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 1a. La mezcla de enantiómeros se separó por HPLC quiral utilizando una columna Chiracel OJ-H con empleo de un sistema isocrático de 80% isohexano/etanol para proporcionar los dos enantiómeros (2*S*)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoato de metilo (Isómero 1) y (2*R*)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoato de metilo (Isómero 2).

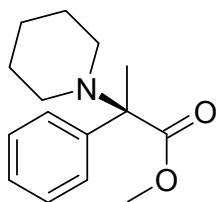
(2*S*)-2-Fenil-2-piperidin-1-ilpropanoato (Isómero 1)



15 HPLC quiral 80:20 isohexano:etanol (isocrático). Chiracel OJ-H 4,6 mm x 50 mm. Tiempo de retención 1,09 min.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,56 - 7,49 (2H, m), 7,35 - 7,20 (3H, m), 3,68 (3H, s), 2,54 - 2,45 (2H, m), 2,41 - 2,32 (2H, m), 1,64 - 1,54 (7H, m), 1,50 - 1,42 (2H, m).

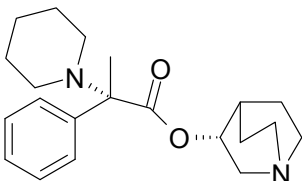
(2*R*)-2-Fenil-2-piperidin-1-ilpropanoato (Isómero 2)



HPLC quiral 80:20 isohexano:etanol (isocrático). Chiracel OJ-H 4,6 mm x 50 mm. Tiempo de retención 2,523 min.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,56 - 7,49 (2H, m), 7,35 - 7,20 (3H, m), 3,68 (3H, s), 2,54 - 2,45 (2H, m), 2,41 - 2,32 (2H, m), 1,64 - 1,54 (7H, m), 1,50 - 1,42 (2H, m).

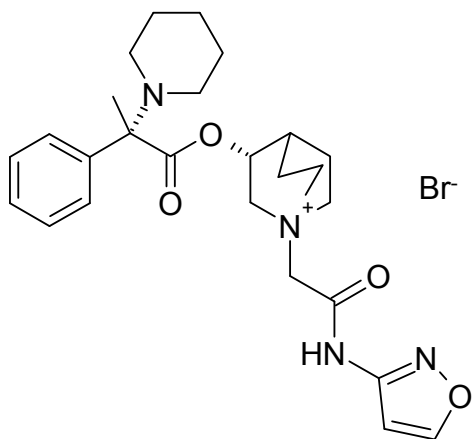
5 b) (2S)-2-Fenil-2-piperidin-1-ilpropanoato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Isómero 1)



El compuesto del subtítulo se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 1b utilizando (2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoato de metilo (Isómero 1) (Ejemplo 2a, 0,43 g), (3R)-quinuclidin-3-ol (0,55 g), e hidruro de sodio (170 mg, dispersión al 60% en aceite mineral). El compuesto del subtítulo se aisló como una goma (430 mg).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,59 - 7,51 (2H, m), 7,40 - 7,21 (3H, m), 4,72 - 4,62 (1H, m), 3,34 - 3,26 (1H, m), 3,04 - 2,92 (1H, m), 2,75 - 2,13 (7H, m), 1,89 - 1,75 (1H, m), 1,71 - 1,20 (14H, m).

Ejemplo de referencia 2: Bromuro de (3R)-1-[2-(isoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-3-[[2-(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)



15

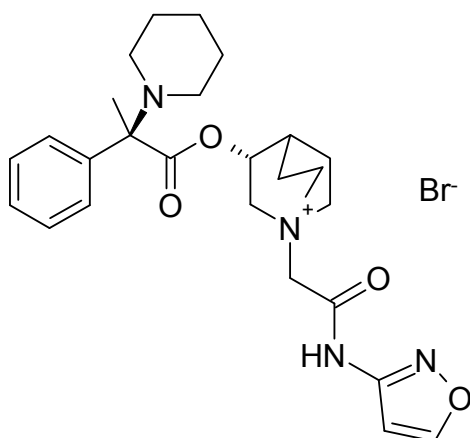
Se agitó (2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Ejemplo de referencia 2b, Isómero 1, 0,175 g) en acetonitrilo (2 ml) a la temperatura ambiente con 2-bromo-N-isoxazol-3-il-acetamida (0,105 g). Después de aproximadamente una hora se produjo cristalización, y el compuesto del título se recogió por filtración (208 mg).

p.f. 160-161°C

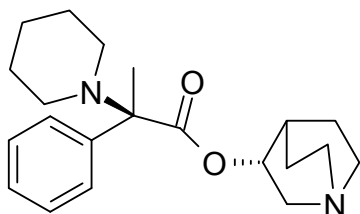
20 m/e 467 $[\text{M}]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,73 (1H, s), 8,91 (1H, d), 7,61 - 7,47 (2H, m), 7,41 - 7,31 (2H, m), 7,32 - 7,21 (1H, m), 6,91 (1H, s), 5,20 - 5,09 (2H, m), 4,35 - 4,25 (2H, m), 4,15 - 4,05 (1H, m), 3,75 - 3,47 (4H, m), 2,49 - 2,21 (5H, m), 2,07 - 1,79 (4H, m), 1,60 - 1,36 (9H, m).

Ejemplo de referencia 3: Bromuro de (3*R*)-1-[2-(isoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-3-[[2-(2*R*)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 2)



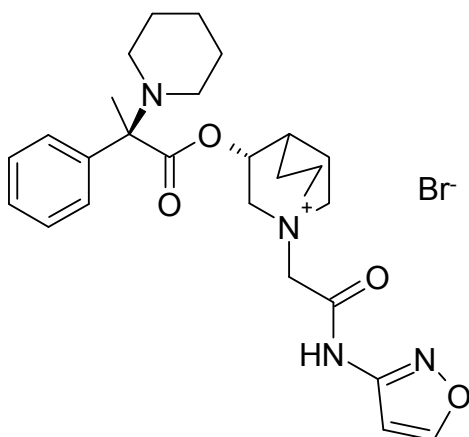
a) (2*R*)-2-Fenil-2-piperidin-1-ilpropanoato de (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Isómero 2)



5 El compuesto del subtítulo se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 1b utilizando (2*R*)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropionato (Ejemplo de referencia 2a, Isómero 2, 0,47 g), (3*R*)-quinuclidin-3-ol (0,6 g), e hidruro de sodio (175 mg, dispersión al 60% en aceite mineral). El compuesto del subtítulo se aisló como una goma (450 mg).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,58 - 7,50 (2H, m), 7,39 - 7,21 (3H, m), 4,70 - 4,60 (1H, m), 3,43 - 3,28 (1H, m), 3,13 - 3,01 (1H, m), 2,77 - 2,29 (7H, m), 1,83 - 1,76 (1H, m), 1,64 - 1,19 (14H, m).

10 Ejemplo de referencia 3: Bromuro de (3*R*)-1-[2-(isoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-3-[[2-(2*R*)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 2)



15 Se agitó (2*R*)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoato de (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Isómero 2) (Ejemplo de referencia 3a, Isómero 2, 0,2 g) en acetonitrilo (2 ml) a la temperatura ambiente con 2-bromo-*N*-isoxazol-3-ilacetamida (0,13 g). Después de aprox. una hora se produjo cristalización, y el compuesto del título se recogió por filtración, 178 mg.

m/e 467 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,74 (1H, s), 8,90 (1H, d), 7,59 - 7,54 (2H, m), 7,39 - 7,33 (2H, m), 7,31 - 7,25 (1H, m), 6,90 (1H, d), 5,14 - 5,08 (1H, m), 4,41 - 4,29 (2H, m), 4,18 - 4,09 (1H, m), 3,78 - 3,51 (5H, m), 2,49 - 2,31 (4H, m), 2,26 - 2,20 (1H, m), 2,04 - 1,71 (4H, m), 1,60 - 1,49 (7H, m), 1,49 - 1,40 (2H, m).

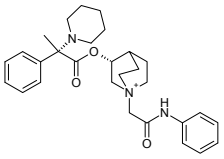
Los ejemplos siguientes se prepararon de manera similar a la descrita para los Ejemplos 2-3. El término "Ref" denota ejemplos descritos a efectos de referencia y que no forman parte de la invención.

5

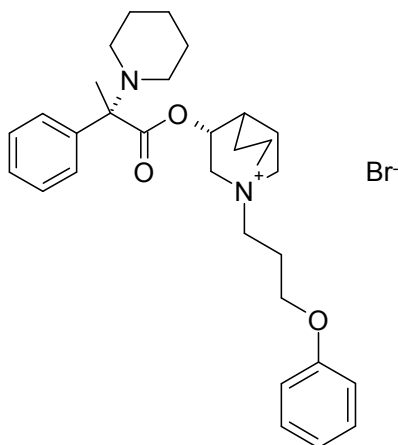
Ej	Nombre	Estructura	Nota	¹ H NMR	[M] ⁺
Ref 4	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-[2-(3-cloro-2-tienil)-2-oxoetil]-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Calentado a reflujo en acetonitrilo durante 2 min, y cristalizado luego por adición de éter	(400 MHz, DMSO) δ 8,23 (1H, d), 7,59 - 7,53 (2H, m), 7,41 - 7,34 (3H, m), 7,32 - 7,26 (1H, m), 5,21 - 5,15 (1H, m), 5,05 (2H, s), 4,17 - 4,08 (1H, m), 3,78 - 3,58 (5H, m), 2,50 - 2,31 (4H, m), 2,31 - 2,24 (1H, m), 2,08 - 1,75 (4H, m), 1,58 (3H, s), 1,57 - 1,49 (4H, m), 1,49 - 1,41 (2H, m).	501
Ref 5	Cloruro de (3 <i>R</i>)-1-[2-(2,4-difluorofenil)-2-oxoetil]-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Calentado a reflujo en acetonitrilo durante 2 min, y cristalizado luego por adición de éter	(400 MHz, DMSO) δ 8,05 (1H, q), 7,60 - 7,51 (3H, m), 7,43 - 7,26 (4H, m), 5,22 - 5,16 (1H, m), 5,04 (2H, d), 4,17 - 4,08 (1H, m), 3,76 - 3,58 (5H, m), 2,48 - 2,33 (4H, m), 2,31 - 2,25 (1H, m), 2,08 - 1,78 (4H, m), 1,57 - 1,48 (4H, m), 1,53 (3H, s), 1,48 - 1,39 (2H, m).	497
Ref 6	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-[2-(3-clorofenil)-2-oxoetil]-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Calentado a reflujo en acetonitrilo durante 2 min, y cristalizado luego por adición de éter	(400 MHz, DMSO) δ 8,02 (1H, s), 7,93 (1H, d), 7,83 (1H, dd), 7,65 (1H, t), 7,57 (2H, d), 7,39 (2H, t), 7,30 (1H, t), 5,24 - 5,17 (3H, m), 4,14 - 4,06 (1H, m), 3,75 - 3,54 (5H, m), 2,48 - 2,42 (2H, m), 2,41 - 2,34 (2H, m), 2,31 - 2,26 (1H, m), 2,09 - 1,78 (4H, m), 1,58 - 1,49 (4H, m), 1,58 (3H, s), 1,45 (2H, d).	495
Ref 7	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-[2-(3-fluorofenil)-2-oxoetil]-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Calentado a reflujo en acetonitrilo durante 2 min, y cristalizado luego por adición de éter	(400 MHz, DMSO) δ 7,86 - 7,76 (2H, m), 7,72 - 7,59 (2H, m), 7,59 - 7,54 (2H, m), 7,39 (2H, t), 7,32 - 7,27 (1H, m), 5,22 - 5,16 (3H, m), 4,15 - 4,03 (1H, m), 3,76 - 3,52 (5H, m), 2,50 - 2,42 (2H, m), 2,41 - 2,34 (2H, m), 2,32 - 2,26 (1H, m), 2,08 - 1,78 (4H, m), 1,58 - 1,48 (4H, m), 1,58 (3H, s), 1,48 - 1,38 (2H, m).	479
Ref 8	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetil]-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Calentado a reflujo en acetonitrilo durante 2 min, y cristalizado luego por adición de éter	(400 MHz, DMSO) δ 7,48 - 7,45 (1H, m), 7,59 - 7,50 (4H, m), 7,42 - 7,27 (4H, m), 5,22 - 5,16 (3H, m), 4,14 - 4,05 (1H, m), 3,75 - 3,53 (5H, m), 2,48 - 2,34 (4H, m), 2,32 - 2,25 (1H, m), 2,11 - 1,78 (4H, m), 1,58 (3H, s), 1,58 - 1,49 (4H, m), 1,49 - 1,40 (2H, m), 3,85 (3H, s),	491

Ej	Nombre	Estructura	Nota	¹ H NMR	[M] ⁺
Ref 9	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-(2-oxo-2-feniletil)-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Calentado a reflujo en acetonitrilo durante 2 min, y cristalizado luego por adición de éter	(400 MHz, DMSO) δ 8,01 - 7,95 (2H, m), 7,76 (1H, t), 7,66 - 7,53 (4H, m), 7,39 (2H, t), 7,29 (1H, t), 5,23 - 5,16 (3H, m), 4,17 - 4,06 (1H, m), 3,76 - 3,55 (5H, m), 2,48 - 2,42 (2H, m), 2,42 - 2,34 (2H, m), 2,32 - 2,25 (1H, m), 2,11 - 1,77 (4H, m), 1,60 - 1,49 (7H, m), 1,48 - 1,40 (2H, m).	461
Ref 10	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-(2-amino-2-oxoetil)-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano			(400 MHz, DMSO) δ 7,93 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,55 - 7,50 (2H, m), 7,39 - 7,32 (2H, m), 7,30 - 7,25 (1H, m), 5,15 - 5,09 (1H, m), 4,11 - 3,96 (3H, m), 3,70 - 3,47 (5H, m), 2,48 - 2,30 (4H, m), 2,27 - 2,19 (1H, m), 2,02 - 1,71 (4H, m), 1,59 - 1,38 (9H, m).	400
Ref 11	Cloruro de (3 <i>R</i>)-1-[2-[(4-cianofenil)amino]-2-oxoetil]-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Agitado 20 h a TA. Producto precipitado por adición de éter	(400 MHz, DMSO) δ 11,56 (1H, s), 7,83 (4H, dd), 7,55 (2H, dd), 7,36 (2H, t), 7,29 - 7,24 (1H, m), 5,18 - 5,13 (1H, m), 4,37 (2H, d), 4,14 - 4,06 (1H, m), 3,76 - 3,50 (5H, m), 2,48 - 2,31 (4H, m), 2,29 - 2,22 (1H, m), 2,07 - 1,77 (4H, m), 1,56 (3H, s), 1,55 - 1,39 (6H, m).	501
Ref 12	Cloruro de (3 <i>R</i>)-1-[2-(1 <i>H</i> -indazol-5-ilamino)-2-oxoetil]-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Agitado 20 h a TA. Producto precipitado por adición de éter	(400 MHz, DMSO) δ 13,10 (1H, s), 11,00 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,07 (1H, s), 7,54 (3H, d), 7,47 (1H, dd), 7,35 (2H, t), 7,25 (1H, t), 5,19 - 5,14 (1H, m), 4,31 (2H, dd), 4,16 - 4,08 (1H, m), 3,80 - 3,50 (5H, m), 2,49 - 2,32 (4H, m), 2,27 (1H, s), 2,07 - 1,78 (4H, m), 1,56 (3H, s), 1,55 - 1,39 (6H, m).	516
Ref 13	Cloruro de (3 <i>R</i>)-1-[2-oxo-2-[[[1,2,4]triazol[1,5- <i>a</i>]piridin-6-ilamino]etil]-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Agitado 20 h a TA. Producto precipitado por adición de éter	(400 MHz, DMSO) δ 11,09 (1H, s), 8,79 (1H, dd), 8,58 (1H, s), 8,28 (1H, d), 7,58 - 7,53 (2H, m), 7,38 - 7,32 (2H, m), 7,28 - 7,23 (2H, m), 5,21 - 5,13 (1H, m), 4,45 (2H, dd), 4,16 - 4,07 (1H, m), 3,78 - 3,49 (5H, m), 2,48 - 2,31 (4H, m), 2,27 (1H, s), 2,08 - 1,79 (4H, m), 1,57 (3H, s), 1,55 - 1,38 (6H, m).	517
Ref 14	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-[2-oxo-2-(piridazin-3-ilamino)etil]-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Aislado por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 10% metanol en DCM y trituración con éter	(400 MHz, DMSO) δ 11,68 (1H, s), 9,06 (1H, dd), 8,27 - 8,21 (1H, m), 7,80 (1H, dd), 7,58 - 7,53 (2H, m), 7,36 (2H, t), 7,27 (1H, t), 5,18 - 5,13 (1H, m), 4,37 (2H, s), 4,16 - 4,08 (1H, m), 3,76 - 3,50 (5H, m), 2,50 - 2,31 (4H, m), 2,30 - 2,24 (2H, m), 2,06 - 1,78 (4H, m), 1,57 (3H, s), 1,56 - 1,47 (4H, m), 1,48 - 1,39 (1H, m).	478

Ej	Nombre	Estructura	Nota	¹ H NMR	[M] ⁺
Ref 15	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-[2-oxo-2-(pirazin-2-ilamino)etil]-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Calentado a reflujo en acetonitrilo durante 2 min, y cristalizado luego por adición de éter	(400 MHz, DMSO) δ 11,37 (1H, s), 9,28 (1H, s), 8,49 - 8,46 (2H, m), 7,58 - 7,53 (2H, m), 7,36 (2H, t), 7,27 (1H, t), 5,19 - 5,13 (1H, m), 4,34 (2H, s), 4,16 - 4,07 (1H, m), 3,76 - 3,51 (5H, m), 2,48 - 2,32 (4H, m), 2,30 - 2,25 (1H, m), 2,06 - 1,83 (4H, m), 1,59 - 1,49 (4H, m), 1,57 (3H, s), 1,47 - 1,40 (2H, m).	478
Ref 16	Cloruro de (3 <i>R</i>)-1-[2-(bencilamino)-2-oxoetil]-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Agitado 20 h a TA. Producto precipitado por adición de éter	(400 MHz, DMSO) δ 9,26 (1H, t), 7,52 (2H, d), 7,38 - 7,23 (8H, m), 5,16 - 5,10 (1H, m), 4,34 (2H, d), 4,14 (2H, s), 4,11 - 4,02 (1H, m), 3,72 - 3,44 (5H, m), 2,48 - 2,30 (4H, m), 2,26 - 2,20 (1H, m), 2,04 - 1,70 (4H, m), 1,55 (3H, s), 1,55 - 1,47 (4H, m), 1,47 - 1,39 (2H, m).	490
Ref 17	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-[2-(4-metilfenil)-2-oxoetil]-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Calentado a reflujo en acetonitrilo durante 2 min, y cristalizado luego por adición de éter	(400 MHz, DMSO) δ 7,88 (2H, d), 7,57 (2H, dd), 7,45 - 7,35 (4H, m), 7,32 - 7,26 (1H, m), 5,22 - 5,14 (3H, m), 4,15 - 4,06 (1H, m), 3,75 - 3,55 (5H, m), 2,49 - 2,31 (7H, m), 2,31 - 2,26 (1H, m), 2,10 - 1,79 (4H, m), 1,58 (3H, s), 1,57 - 1,50 (4H, m), 1,49 - 1,40 (2H, m).	475
Ref 18	Cloruro de (3 <i>R</i>)-1-[2-[(2-metil-4-fenil-1,3-tiazol-5-il)amino]-2-oxoetil]-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Agitado 20 h a TA. Producto precipitado por adición de éter	(400 MHz, DMSO) δ 11,23 (1H, s), 7,77 (2H, s), 7,56 - 7,50 (2H, m), 7,48 - 7,40 (2H, m), 7,39 - 7,32 (3H, m), 7,29 - 7,23 (1H, m), 5,18 - 5,12 (1H, m), 4,42 - 4,29 (2H, m), 4,16 - 4,05 (1H, m), 3,75 - 3,46 (5H, m), 2,62 (3H, s), 2,48 - 2,31 (4H, m), 2,25 (1H, s), 2,06 - 1,75 (4H, m), 1,56 (3H, s), 1,54 - 1,38 (6H, m).	573
Ref 19	Cloruro de (3 <i>R</i>)-1-[2-[(4-(2-etoxi-2-oxoetil)-1,3-tiazol-2-il)amino]-2-oxoetil]-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Agitado 20 h a TA. Producto precipitado por adición de éter	(400 MHz, DMSO) δ 12,89 (1H, s), 7,58 - 7,53 (2H, m), 7,39 - 7,34 (2H, m), 7,30 - 7,25 (1H, m), 7,13 (1H, s), 5,18 - 5,12 (1H, m), 4,38 (2H, s), 4,15 - 4,05 (3H, m), 3,75 - 3,50 (7H, m), 2,49 - 2,30 (4H, m), 2,26 (1H, s), 2,07 - 1,79 (4H, m), 1,56 (3H, s), 1,56 - 1,38 (6H, m), 1,18 (3H, t).	569
Ref 20	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-[-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil]-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Calentado a reflujo en acetonitrilo durante 2 min, y cristalizado luego por adición de éter	(400 MHz, DMSO) δ 10,80 (1H, s), 7,62 - 7,53 (3H, m), 7,41 (1H, dd), 7,39 - 7,33 (2H, m), 7,31 - 7,24 (2H, m), 7,03 - 6,97 (1H, m), 5,19 - 5,14 (1H, m), 4,26 (2H, s), 4,15 - 4,05 (1H, m), 3,75 - 3,52 (5H, m), 2,49 - 2,32 (4H, m), 2,30 - 2,24 (1H, m), 2,07 - 1,80 (4H, m), 1,57 (3H, s), 1,56 - 1,49 (4H, m),	494

Ej	Nombre	Estructura	Nota	¹ H NMR	[M] ⁺
				1,48 - 1,39 (2H, m).	
Ref 21	Cloruro de (3 <i>R</i>)-1-(2-anilino-2-oxoetil)-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Calentado a reflujo en acetonitrilo durante 2 min, y cristalizado luego por adición de éter	(400 MHz, DMSO) δ 11,00 (1H, s), 7,62 (2H, dd), 7,54 (2H, dd), 7,41 - 7,32 (4H, m), 7,28 - 7,23 (1H, m), 7,17 - 7,12 (1H, m), 5,18 - 5,13 (1H, m), 4,36 - 4,25 (2H, m), 4,15 - 4,07 (1H, m), 3,77 - 3,49 (5H, m), 2,49 - 2,31 (4H, m), 2,29 - 2,23 (1H, m), 2,06 - 1,77 (4H, m), 1,56 (3H, s), 1,56 - 1,48 (4H, m), 1,48 - 1,39 (2H, m).	476

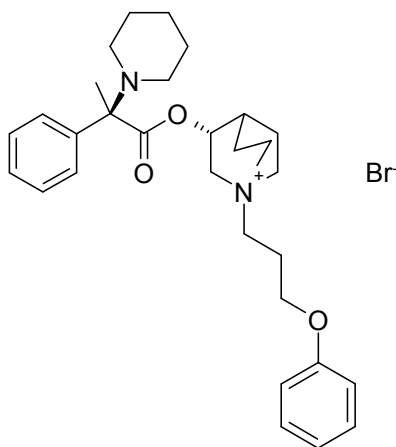
Ejemplo de referencia 22: Bromuro de (3*R*)-1-(3-fenoxipropil)-3-[[[(2*S*)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano



- 5 Se trató (2*S*)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoato de (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Ejemplo de referencia 2a, Isómero 1) (0,25 g) en acetonitrilo (2 ml) con Bromuro de 3-fenoxipropilo (0,164 g, 0,12 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 20 h. La solución se concentró a sequedad y el residuo se purificó dos veces en gel de sílice, eluyendo cada vez con 15% metanol/diclorometano. Después de trituración con éter, el compuesto del título se aisló como un sólido incoloro (130 mg).

10 m/e 477 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,59 - 7,53 (2H, m), 7,40 - 7,25 (5H, m), 6,99 - 6,92 (3H, m), 5,11 - 5,04 (1H, m), 4,02 (2H, t), 3,93 - 3,83 (1H, m), 3,56 - 3,32 (5H, m), 3,21 - 3,10 (2H, m), 2,48 - 2,31 (4H, m), 2,23 - 2,17 (1H, m), 2,12 - 2,02 (2H, m), 1,98 - 1,73 (4H, m), 1,57 (3H, s), 1,57 - 1,49 (4H, m), 1,47 - 1,40 (2H, m).

Ejemplo de referencia 23: Bromuro de (3R)-1-(3-fenoxipropil)-3-[[[(2R)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

Se trató (2R)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Ejemplo de referencia 3a, Isómero 2) (0,2 g) en acetonitrilo (2 ml) con Bromuro de 3-fenoxipropilo (0,136 g, 0,1 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 17 h. Se añadió dietil-éter (3 ml) a la solución y al cabo de 30 minutos se recogió el compuesto del título por filtración (150 mg).

m/e 477 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,59 - 7,55 (2H, m), 7,39 - 7,25 (5H, m), 6,99 - 6,92 (3H, m), 5,08 - 5,02 (1H, m), 4,04 (2H, t), 3,96 - 3,87 (1H, m), 3,58 - 3,48 (1H, m), 3,48 - 3,32 (4H, m), 3,30 - 3,23 (1H, m), 3,23 - 3,11 (1H, m), 2,47 - 2,30 (4H, m), 2,26 - 2,18 (1H, m), 2,17 - 2,05 (2H, m), 2,00 - 1,70 (4H, m), 1,60 - 1,50 (7H, m), 1,48 - 1,38 (2H, m).

Los ejemplos siguientes se prepararon de manera similar a la descrita para el Ejemplo de referencia 23. El término "Ref" denota ejemplos descritos a efectos de referencia y que no forman parte de la invención.

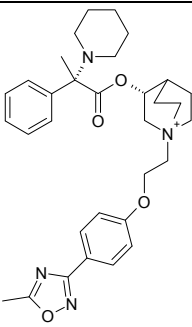
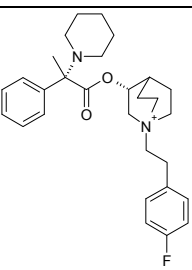
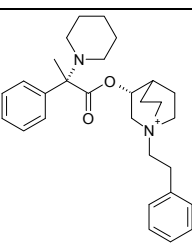
Ej	Nombre	Estructura	Nota	¹ H NMR	[M] ⁺
1	Cloruro de (3R)-1-[2-(5-cloro-2-tienil)etil]-3-[[[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Calentado a reflujo durante 24 h	(400 MHz, DMSO) δ 7,58 - 7,52 (2H, m), 7,41 - 7,34 (2H, m), 7,32 - 7,26 (1H, m), 7,02 (1H, d), 6,89 (1H, d), 5,13 - 5,06 (1H, m), 3,95 - 3,86 (1H, m), 3,60 - 3,35 (5H, m), 3,26 - 3,13 (4H, m), 2,47 - 2,40 (2H, m), 2,38 - 2,31 (2H, m), 2,23 - 2,17 (1H, m), 2,01 - 1,69 (4H, m), 1,57 (3H, s), 1,56 - 1,49 (4H, m), 1,47 - 1,39 (2H, m).	487
2	Bromuro de (3R)-1-[2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)etil]-3-[[[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Calentado a reflujo durante 24 h. Purificado por cromatografía sobre gel de sílice utilizando 10% de metanol en diclorometano	(400 MHz, DMSO) δ 7,58 - 7,54 (2H, m), 7,40 - 7,32 (3H, m), 7,31 - 7,21 (2H, m), 7,20 - 7,15 (1H, m), 5,14 - 5,08 (1H, m), 3,93 - 3,85 (1H, m), 3,60 - 3,50 (1H, m), 3,47 - 3,37 (4H, m), 3,33 (3H, s), 3,25 - 3,16 (2H, m), 3,03 - 2,95 (2H, m), 2,47 - 2,30 (4H, m), 2,24 - 2,19 (1H, m), 2,02 - 1,69 (4H, m), 1,58 (3H, s), 1,56 - 1,48 (4H, m), 1,47 - 1,39 (2H, m).	518

Ej	Nombre	Estructura	Nota	¹ H NMR	[M] ⁺
3	Bromuro de (3R)-1-[2-(2-naftil)etil]-3-[[[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Método como en el Ejemplo Ref 23	(400 MHz, DMSO) δ 7,94 - 7,81 (4H, m), 7,61 - 7,46 (5H, m), 7,42 - 7,33 (2H, m), 7,33 - 7,24 (1H, m), 5,17 - 5,09 (1H, m), 3,99 - 3,90 (1H, m), 3,66 - 3,41 (5H, m), 3,31 - 3,20 (2H, m), 3,20 - 3,07 (2H, m), 2,48 - 2,39 (2H, m), 2,40 - 2,31 (2H, m), 2,27 - 2,19 (1H, m), 2,05 - 1,72 (4H, m), 1,58 (3H, s), 1,57 - 1,49 (4H, m), 1,48 - 1,40 (2H, m).	497
4	Cloruro de (3R)-1-[2-(3-bromofenil)etil]-3-[[[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Calentado a reflujo durante 24 h	(400 MHz, DMSO) δ 7,61 - 7,52 (3H, m), 7,51 - 7,45 (1H, m), 7,40 - 7,26 (5H, m), 5,15 - 5,08 (1H, m), 3,94 - 3,85 (1H, m), 3,61 - 3,51 (1H, m), 3,49 - 3,38 (4H, m), 3,25 - 3,15 (2H, m), 2,97 (2H, t), 2,47 - 2,31 (4H, m), 2,24 - 2,19 (1H, m), 2,02 - 1,71 (4H, m), 1,58 (3H, s), 1,57 - 1,48 (4H, m), 1,47 - 1,39 (2H, m).	525
5	Bromuro de (3R)-1-[2-(3-clorofenil)etil]-3-[[[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Método como en el Ejemplo Ref 23	(400 MHz, DMSO) δ 7,58 - 7,53 (2H, m), 7,46 - 7,44 (1H, m), 7,41 - 7,33 (4H, m), 7,31 - 7,25 (2H, m), 5,15 - 5,07 (1H, m), 3,94 - 3,84 (1H, m), 3,60 - 3,50 (1H, m), 3,48 - 3,38 (5H, m), 3,25 - 3,15 (1H, m), 2,98 (2H, t), 2,47 - 2,39 (2H, m), 2,39 - 2,31 (2H, m), 2,24 - 2,18 (1H, m), 2,02 - 1,68 (4H, m), 1,56 - 1,49 (4H, m), 1,53 (3H, s), 1,48 - 1,40 (2H, m).	481
6	Bromuro de (3R)-1-[2-(3-fluorofenil)etil]-3-[[[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Método como en el Ejemplo Ref 23	(400 MHz, DMSO) δ 7,59 - 7,53 (2H, m), 7,45 - 7,33 (3H, m), 7,33 - 7,25 (1H, m), 7,24 - 7,07 (3H, m), 5,15 - 5,07 (1H, m), 3,95 - 3,84 (1H, m), 3,62 - 3,36 (6H, m), 3,25 - 3,15 (2H, m), 3,04 - 2,94 (2H, m), 2,44 - 2,18 (4H, m), 2,03 - 1,69 (4H, m), 1,77 (3H, s), 1,58 - 1,47 (4H, m), 1,49 - 1,39 (2H, m).	465
7	Bromuro de (3R)-1-[2-(2-feniletil)-3-[[[(2R)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Método como en el Ejemplo Ref 23	(400 MHz, DMSO) δ 7,61 - 7,55 (m, 2H), 7,40 - 7,25 (m, 8H), 5,11 - 5,05 (m, 1H), 3,98 - 3,89 (m, 1H), 3,64 - 3,53 (m, 1H), 3,52 - 3,40 (m, 4H), 3,36 - 3,28 (m, 1H), 3,26 - 3,16 (m, 1H), 3,04 - 2,91 (m, 2H), 2,49 - 2,30 (m, 4H), 2,27 - 2,20 (m, 1H), 2,03 - 1,67 (m, 4H), 1,61 - 1,50 (m, 7H), 1,50 - 1,38 (m, 2H).	447

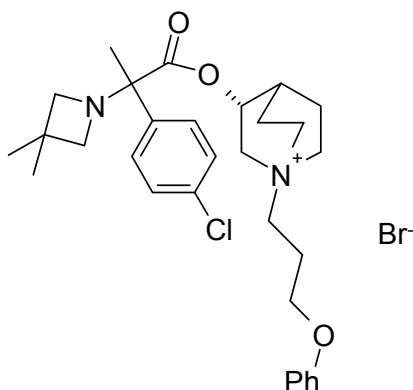
Ej	Nombre	Estructura	Nota	¹ H NMR	[M] ⁺
8	Bromuro de (3 <i>R</i>)-3-[[<i>(2S)</i> -2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Método como en el Ejemplo Ref 23	(400 MHz, DMSO) δ 7,58 - 7,50 (2H, m), 7,38 - 7,17 (8H, m), 5,10 - 5,02 (1H, m), 3,86 - 3,75 (1H, m), 3,51 - 2,97 (7H, m), 2,61 - 2,25 (6H, m), 2,22 - 2,14 (1H, m), 1,98 - 1,70 (6H, m), 1,61 - 1,35 (9H, m).	461
9	Bromuro de (3 <i>R</i>)-3-[[<i>(2S)</i> -2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-(3-piridin-3-ilpropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Método como en el Ejemplo Ref 23	(400 MHz, DMSO) δ 8,49 (1H, d), 8,46 (1H, dd), 7,69 (1H, dt), 7,57 - 7,54 (1H, m), 7,54 - 7,52 (1H, m), 7,39 - 7,28 (3H, m), 7,24 - 7,17 (1H, m), 5,10 - 5,02 (1H, m), 3,86 - 3,77 (1H, m), 3,51 - 3,27 (3H, m), 3,28 - 3,13 (2H, m), 3,13 - 2,98 (2H, m), 2,63 - 2,54 (2H, m), 2,46 - 2,38 (2H, m), 2,38 - 2,29 (2H, m), 2,23 - 2,14 (1H, m), 1,97 - 1,67 (6H, m), 1,59 - 1,35 (9H, m).	462
10	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-(4-fenilbutil)-3-[[<i>(2S)</i> -2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Método como en el Ejemplo Ref 23	(400 MHz, DMSO) δ 7,55 (2H, d), 7,36 (2H, t), 7,33 - 7,25 (3H, m), 7,23 - 7,18 (3H, m), 5,08 - 5,03 (1H, m), 3,83 - 3,75 (1H, m), 3,47 - 3,15 (5H, m), 3,10 - 2,97 (2H, m), 2,62 (2H, t), 2,46 - 2,39 (2H, m), 2,38 - 2,30 (2H, m), 2,19 (1H, s), 1,98 - 1,72 (4H, m), 1,56 (3H, s), 1,60 - 1,48 (8H, m), 1,47 - 1,39 (2H, m)-	475
Ref 24	Cloruro de (3 <i>R</i>)-1-[3-(4-fluorofenoxi)propil]-3-[[<i>(2S)</i> -2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Método como en el Ejemplo Ref 23	(400 MHz, DMSO) δ 7,56 (2H, d), 7,36 (2H, t), 7,28 (1H, t), 7,17 - 7,11 (2H, m), 6,98 - 6,93 (2H, m), 5,10 - 5,05 (1H, m), 4,00 (2H, t), 3,90 - 3,82 (1H, m), 3,54 - 3,43 (1H, m), 3,43 - 3,31 (2H, m), 3,17 - 3,09 (2H, m), 2,49 - 2,31 (6H, m), 2,20 (1H, s), 2,10 - 2,00 (2H, m), 2,00 - 1,81 (2H, m), 1,82 - 1,71 (2H, m), 1,57 (3H, s), 1,59 - 1,48 (4H, m), 1,43 (2H, d).	495

Ej	Nombre	Estructura	Nota	¹ H NMR	[M] ⁺
Ref 25	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-{3-[(4-cianofenil)sulfonyl]propil}-3-[[2 <i>S</i>]-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano		Método como en el Ejemplo Ref 23	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,09 (2H, dd), 8,00 (2H, dd), 7,63 - 7,58 (2H, m), 7,57 - 7,51 (3H, m), 5,42 - 5,36 (1H, m), 3,96 - 3,87 (1H, m), 3,53 - 3,30 (9H, m), 3,26 - 3,15 (2H, m), 2,99 - 2,88 (2H, m), 2,28 - 2,11 (6H, m), 2,08 - 1,82 (6H, m), 1,78 - 1,57 (3H, m), 1,45 - 1,36 (1H, m).	550
Ref 26	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-(2-fenoxietil)-3-[[2 <i>S</i>]-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano		Método como en el Ejemplo Ref 23	(400 MHz, DMSO) δ 7,54 - 7,50 (2H, m), 7,38 - 7,27 (4H, m), 7,22 (1H, tt), 7,02 (1H, t), 6,97 (2H, dd), 5,09 (1H, t), 4,39 (2H, d), 4,04 - 3,95 (1H, m), 3,72 - 3,66 (2H, m), 3,66 - 3,56 (1H, m), 3,56 - 3,41 (2H, m), 3,35 - 3,23 (3H, m), 2,46 - 2,38 (2H, m), 2,37 - 2,29 (2H, m), 2,21 (1H, s), 2,02 - 1,85 (2H, m), 1,86 - 1,75 (2H, m), 1,55 (3H, s), 1,53 - 1,47 (3H, m), 1,46 - 1,37 (2H, m).	463
Ref 27	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-[2-(Benciloxi)etil]-3-[[2 <i>S</i>]-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano		Calentado a reflujo en acetonitrilo durante 2 min y cristalizado luego por adición de éter	(400 MHz, DMSO) δ 7,55 - 7,50 (2H, m), 7,41 - 7,23 (8H, m), 5,10 - 5,04 (1H, m), 4,50 (2H, s), 3,99 - 3,90 (1H, m), 3,88 - 3,77 (2H, m), 3,59 - 3,36 (5H, m), 3,30 - 3,18 (2H, m), 2,46 - 2,30 (4H, m), 2,23 - 2,18 (1H, m), 2,02 - 1,75 (4H, m), 1,78 (3H, s), 1,55 - 1,47 (4H, m), 1,46 - 1,38 (2H, m).	477
11	Cloruro de (3 <i>R</i>)-1-[(3 <i>S</i>)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-3-[[2 <i>S</i>]-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano		Calentado a reflujo en acetonitrilo durante 24 h	(400 MHz, DMSO) δ 7,56 - 7,51 (2H, m), 7,40 - 7,35 (4H, m), 7,33 - 7,26 (3H, m), 7,19 - 7,13 (1H, m), 5,62 (1H, d), 5,07 - 5,01 (1H, m), 4,61 - 4,55 (1H, m), 3,86 - 3,77 (1H, m), 3,49 - 3,21 (5H, m), 3,14 - 3,04 (1H, m), 3,04 - 2,98 (1H, m), 2,46 - 2,37 (2H, m), 2,38 - 2,29 (2H, m), 2,20 - 2,14 (1H, m), 1,93 - 1,79 (4H, m), 1,81 - 1,71 (2H, m), 1,56 - 1,47 (4H, m), 1,55 (3H, s), 1,46 - 1,37 (2H, m).	477

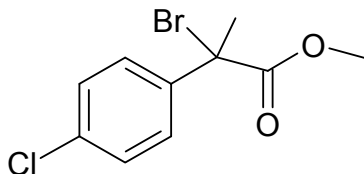
Ej	Nombre	Estructura	Nota	¹ H NMR	[M] ⁺
12	Cloruro de (3 <i>R</i>)-1-[(3 <i>R</i>)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano		Calentado a reflujo en acetonitrilo durante 24 h	(400 MHz, DMSO) δ 7,54 (2H, dd), 7,40 - 7,35 (4H, m), 7,33 - 7,26 (3H, m), 7,20 - 7,14 (1H, m), 5,61 (1H, d), 5,06 - 5,01 (1H, m), 4,61 - 4,55 (1H, m), 3,86 - 3,78 (1H, m), 3,11 - 3,02 (2H, m), 2,46 - 2,30 (4H, m), 2,20 - 2,15 (1H, m), 1,95 - 1,72 (6H, m), 1,56 - 1,47 (4H, m), 1,52 (3H, s), 1,45 - 1,37 (2H, m), 3,50 - 3,25 (5H, m).	477
Ref 28	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-[2-(4-metilfenoxi)etil]-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano		Método como en el Ejemplo Ref 23	(500 MHz, DMSO) δ 7,52 (2H, d), 7,30 (2H, t), 7,22 (1H, t), 7,14 (2H, d), 6,86 (2H, d), 5,08 (1H, t), 4,39 - 4,30 (2H, m), 4,01 - 3,94 (1H, m), 3,72 - 3,56 (3H, m), 3,55 - 3,41 (2H, m), 3,34 - 3,23 (2H, m), 2,45 - 2,38 (2H, m), 2,37 - 2,30 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,21 (1H, s), 2,00 - 1,84 (2H, m), 1,83 - 1,76 (2H, m), 1,55 (3H, s), 1,53 - 1,47 (4H, m), 1,44 - 1,38 (2H, m).	477
13	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-[2-(5-metil-2-tienil)etil]-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano		Método como en el Ejemplo Ref 23	(400 MHz, DMSO) δ 7,55 (2H, d), 7,37 (2H, t), 7,31 - 7,26 (1H, m), 6,76 (1H, d), 6,69 - 6,66 (1H, m), 5,12 - 5,06 (1H, m), 3,94 - 3,84 (1H, m), 3,59 - 3,50 (1H, m), 3,49 - 3,34 (4H, m), 3,27 - 3,17 (2H, m), 3,16 - 3,08 (2H, m), 2,47 - 2,31 (7H, m), 2,23 - 2,16 (1H, m), 2,00 - 1,67 (4H, m), 1,57 (3H, s), 1,57 - 1,47 (4H, m), 1,48 - 1,38 (2H, m).	467
Ref 29	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-[2-(3-metilfenoxi)etil]-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano		Método como en el Ejemplo Ref 23	(400 MHz, DMSO) δ 7,52 (2H, d), 7,30 (2H, t), 7,22 (2H, t), 6,83 (1H, d), 6,80 - 6,74 (2H, m), 5,11 - 5,06 (1H, m), 4,42 - 4,32 (2H, m), 4,02 - 3,94 (1H, m), 3,74 - 3,55 (3H, m), 3,55 - 3,41 (2H, m), 3,34 - 3,23 (2H, m), 2,46 - 2,38 (2H, m), 2,38 - 2,28 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,21 (1H, s), 2,02 - 1,73 (4H, m), 1,55 (3H, s), 1,53 - 1,46 (4H, m), 1,45 - 1,37 (2H, m).	477

Ej	Nombre	Estructura	Nota	¹ H NMR	[M] ⁺
Ref 30	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-[2-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etil]-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano		Método como en el Ejemplo Ref 23	(500 MHz, DMSO) δ 7,99 (2H, d), 7,53 (2H, d), 7,31 (2H, t), 7,22 (1H, t), 7,13 (2H, d), 5,09 (1H, t), 4,53 - 4,45 (2H, m), 4,05 - 3,98 (1H, m), 3,78 - 3,68 (2H, m), 3,67 - 3,43 (3H, m), 3,34 - 3,25 (2H, m), 2,65 (3H, s), 2,45 - 2,39 (2H, m), 2,38 - 2,30 (2H, m), 2,21 (1H, s), 2,02 - 1,77 (4H, m), 1,56 (3H, s), 1,54 - 1,45 (4H, m), 1,44 - 1,37 (2H, m).	545
14	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-[2-(4-fluorofenil)etil]-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano		Método como en el Ejemplo Ref 23	(400 MHz, DMSO) δ 7,58 - 7,54 (2H, m), 7,40 - 7,32 (4H, m), 7,31 - 7,26 (1H, m), 7,23 - 7,16 (2H, m), 5,14 - 5,09 (1H, m), 3,95 - 3,85 (1H, m), 3,62 - 3,51 (1H, m), 3,50 - 3,36 (4H, m), 3,25 - 3,16 (2H, m), 2,95 (2H, t), 2,48 - 2,31 (4H, m), 2,24 - 2,18 (1H, m), 2,02 - 1,69 (4H, m), 1,57 (3H, s), 1,56 - 1,48 (4H, m), 1,47 - 1,40 (2H, m).	465
15	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-(2-Feniletíl)-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano		Método como en el Ejemplo Ref 23	(400 MHz, DMSO) δ 7,60 - 7,53 (2H, m), 7,41 - 7,26 (8H, m), 5,15 - 5,08 (1H, m), 3,97 - 3,88 (1H, m), 3,65 - 3,53 (1H, m), 3,53 - 3,39 (4H, m), 3,27 - 3,17 (2H, m), 3,00 - 2,91 (2H, m), 2,47 - 2,32 (4H, m), 2,25 - 2,18 (1H, m), 2,03 - 1,71 (4H, m), 1,58 (3H, s), 1,57 - 1,48 (4H, m), 1,48 - 1,38 (2H, m).	447

Ejemplo de referencia 31: Bromuro de (3*R*)-3-[[2-(4-clorofenil)-2-(3,3-dimetilazetidín-1-il)-propanoil]oxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano (Isómero 1)



a) 2-Bromo-2-(4-clorofenil)propanoato de metilo

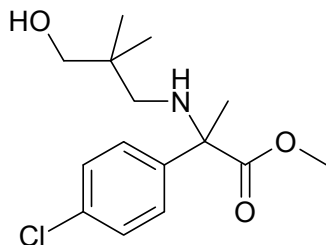


5

Se agitaron éster metílico del ácido 2-(4-cloro-fenil)propiónico (10,4 g), *N*-bromosuccinimida (12 g) y 2,2'-azobisisobutironitrilo (0,25 g) en formiato de metilo (200 ml) bajo reflujo con una lámpara de cuarzo de 500W dirigida sobre la mezcla. Después de 5 h, se enfrió la solución a la temperatura ambiente, se diluyó con isohexano (200 ml), y la mezcla se lavó con metabisulfito de sodio acuoso al 10% (100 ml) y agua (2 x 200 ml). Se recogió la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El compuesto del subtítulo se aisló como un aceite incoloro (10,4 g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,60 - 7,17 (4H, m), 3,83 (3H, s), 2,31 (3H, s).

b) 2-(4-Clorofenil)-2-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]propanoato de metilo



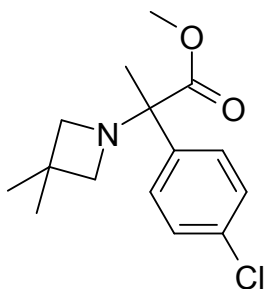
10

Se trató éster metílico del ácido 2-bromo-2-(4-cloro-fenil)-propiónico (Ejemplo de referencia 31a, 0,7 g) en acetonitrilo (20 ml) con 3-amino-2,2-dimetil-propan-1-ol (0,5 g) y la solución se agitó y se calentó a 60°C durante 20 h. La mezcla se concentró a sequedad y el residuo se trató en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30% éter-isohexano. El compuesto del subtítulo se aisló como un aceite (0,5 g).

15

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,44 - 7,37 (4H, m), 4,50 (1H, t), 3,63 (3H, s), 3,16 (2H, d), 2,38 (1H, t), 2,18 - 2,12 (2H, m), 1,50 (3H, s), 0,80 (6H, s).

c) 2-(4-Clorofenil)-2-(3,3-dimetilazetidín-1-il)propionato de metilo



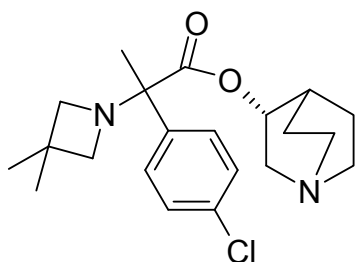
20

Se trató éster metílico del ácido 2-(4-cloro-fenil)-2-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propilamino)-propiónico (Ejemplo de referencia 31b, 0,5 g) en acetonitrilo (25 ml) con trifenilfosfina (0,45 g) y tetrabromometano (0,6 g) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 24 h. Después de 24 h, la mezcla de reacción se extinguió con bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml), y los productos se extrajeron en dietil-éter (2 x 100 ml). Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con éter al 10% en isohexano para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido (380 mg).

25

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,26 (4H, s), 3,73 (3H, s), 3,10 (2H, d), 2,98 (2H, d), 1,42 (3H, s), 1,16 (6H, s).

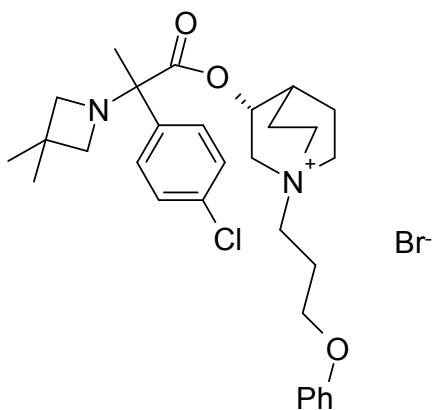
d) 2-(4-Clorofenil)-2-(3,3-dimetilazetidín-1-il)propanoato de (3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo



Se preparó por el método descrito en el Ejemplo de referencia 1b utilizando 2-(4-clorofenil)-2-(3,3-dimetilazetidín-1-il)propanoato de metilo, Ejemplo 46c.

m/e 377 [M+H]⁺

- 5 Ejemplo de referencia 31: Bromuro de (3*R*)-3-[[2-(4-clorofenil)-2-(3,3-dimetilazetidín-1-il)propanoíl]oxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano (Isómero 1)

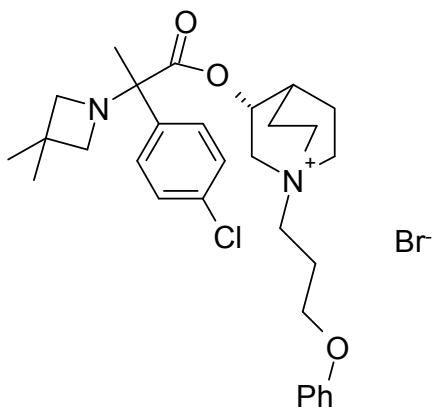


- 10 Se agitó 2-(4-clorofenil)-2-(3,3-dimetilazetidín-1-il)propanoato de (3*R*)-1-azabíciclo[2.2.2]oct-3-ilo (Ejemplo de referencia 31d, 0,24 g) en acetonitrilo (2 ml) a la temperatura ambiente con (3-bromo-propoxi)-benceno (0,2047 g, 0,15 ml) durante 6 h. La suspensión resultante se filtró y el sólido se recogió y se secó. Este material se recrystalizó en acetonitrilo para proporcionar un producto cristalino (80 mg, designado isómero 1).

m/e 511 [M]⁺

- 15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,51 - 7,38 (4H, m), 7,36 - 7,26 (2H, m), 7,02 - 6,92 (3H, m), 4,12 - 3,93 (3H, m), 3,60 - 3,31 (7H, m), 3,30 - 3,16 (1H, m), 3,09 - 2,95 (4H, m), 2,29 - 2,05 (3H, m), 2,03 - 1,88 (2H, m), 1,84 - 1,59 (2H, m), 1,47 (3H, s), 1,17 (6H, d).

Ejemplo de referencia 32: Bromuro de (3*R*)-3-[[2-(4-clorofenil)-2-(3,3-dimetilazetidín-1-il)propanoíl]oxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano (Isómero 2)

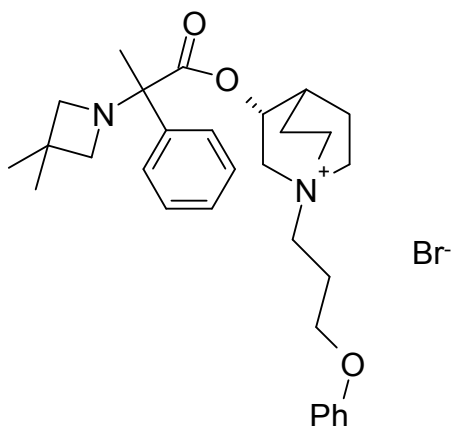


- 20 Las aguas madres del Ejemplo de referencia 31 se concentraron a sequedad y el residuo se trató con acetato de etilo y éter para proporcionar una cantidad adicional de sólido impuro. El filtrado de esta cristalización depositó un sólido altamente cristalino que se recogió (42 mg, designado isómero 2).

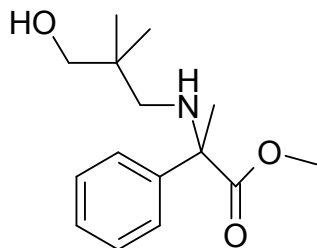
m/e 511 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,48 - 7,38 (4H, m), 7,35 - 7,27 (2H, m), 7,01 - 6,93 (3H, m), 5,26 - 5,19 (1H, m), 4,08 - 3,90 (3H, m), 3,61 - 3,34 (6H, m), 2,37 - 1,84 (6H, m), 1,46 (3H, s), 1,17 (6H, s), 3,07 - 2,95 (4H, m), 3,33 - 3,25 (2H, m).

5 **Ejemplo de referencia 33: Bromuro de (3*R*)-3-[[2-(3,3-dimetilazetidín-1-il)-2-fenilpropanoíl]oxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano (Isómero 1)**



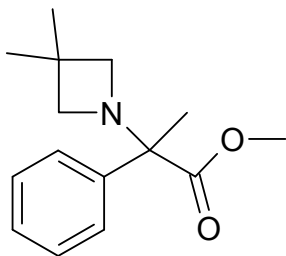
a) 2-[3-(Hidroxí-2,2-dimetilpropil)amino]-2-fenilpropanoato de metilo



Se preparó por el método descrito para el Ejemplo de referencia 31b utilizando 2-bromo-2-fenilpropanoato.

10 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38 - 7,26 (5H, m), 3,73 (3H, s), 3,48 (2H, dd), 2,41 (2H, dd), 1,69 (3H, s), 0,95 (3H, s), 0,89 (3H, s).

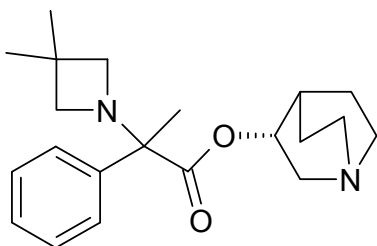
b) 2-(3,3-Dimetilazetidín-1-il)-2,2-fenilpropanoato de metilo



15 Se preparó por el método descrito para el Ejemplo de referencia 31c utilizando 2-[(3-hidroxí-2,2-dimetilpropil)amino]-2-fenilpropanoato de metilo (Ejemplo de referencia 33a).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,37 - 7,21 (5H, m), 3,76 (3H, s), 3,19 - 3,15 (2H, m), 3,05 - 3,01 (2H, m), 1,48 (3H, s), 1,18 (6H, s).

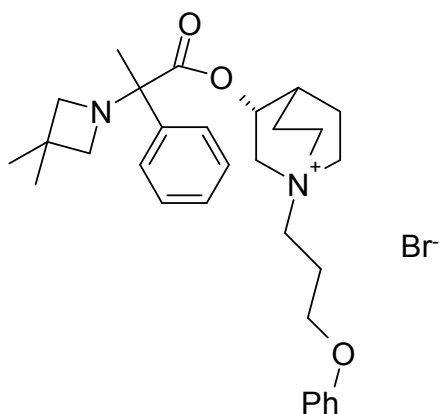
c) 2-(3,3-Dimetilazetidín-1-il)-2,2-fenilpropanoato de (3*R*)-1-azabíciclo[2.2.2]oct-3-ilo



Se preparó por el método descrito para el Ejemplo de referencia 31d utilizando 2-(3,3-dimetilazetidin-1-il)-2-fenilpropanoato de metilo (Ejemplo de referencia 33b).

5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,39 - 7,35 (2H, m), 7,34 - 7,28 (2H, m), 7,27 - 7,21 (1H, m), 4,95 - 4,87 (1H, m), 3,30 - 3,14 (3H, m), 3,07 - 3,00 (2H, m), 2,84 - 2,63 (5H, m), 2,03 - 1,93 (1H, m), 1,73 - 1,62 (2H, m), 1,63 - 1,52 (1H, m), 1,51 (3H, s), 1,38 - 1,25 (1H, m), 1,20 - 1,14 (6H, m).

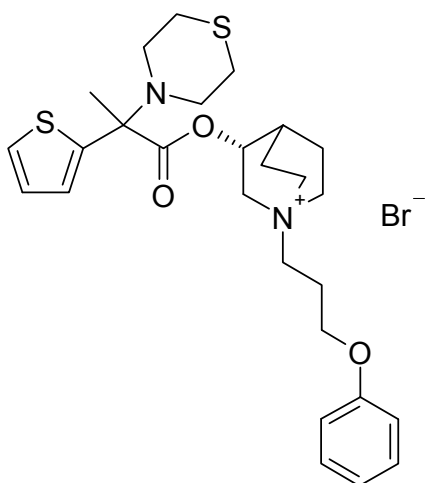
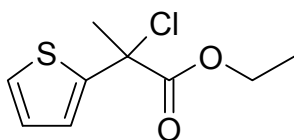
Ejemplo de referencia 33: Bromuro de (3*R*)-3-[[2-(3,3-dimetilazetidin-1-il)-2-fenilpropanoil]oxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano (Isómero 1)



10 Se trató 2-(3,3-dimetilazetidin-1-il)-2-fenilpropanoato de (3*R*)-1-azabíciclo[2.2.2]oct-3-ilo (Ejemplo 47c, 0,22 g) en acetonitrilo (2 ml) con bromuro de 3-fenoxipropilo (0,1638 g, 0,12 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 minutos. El producto se aisló por adición de éter (3 ml) y filtración del sólido. El producto bruto se recrystalizó varias veces en mezclas acetonitrilo/éter para proporcionar el compuesto del título (20 mg).

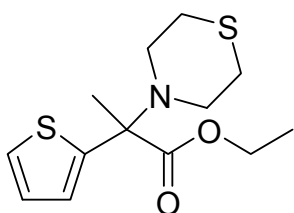
m/e 477 $[\text{M}]^+$

15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,44 - 7,23 (7H, m), 6,99 - 6,93 (3H, m), 5,26 - 5,20 (1H, m), 4,07 - 4,00 (2H, m), 4,01 - 3,92 (1H, m), 3,58 - 3,48 (1H, m), 3,47 - 3,34 (5H, m), 3,27 - 3,19 (1H, m), 3,11 - 3,04 (2H, m), 3,01 - 2,94 (2H, m), 2,37 - 2,31 (1H, m), 2,19 - 2,09 (2H, m), 2,04 - 1,83 (4H, m), 1,47 (3H, s), 1,16 (6H, s).

Ejemplo de referencia 34: Bromuro de (3*R*)-1-(3-fenoxipropil)-3-[[2-(2-tienil)-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano (Isómero 1)**a) 2-Cloro-2-(2-tienil)propanoato de etilo**

5 Una solución de 2-hidroxi-2-(tiofen-2-il)propanoato de etilo (10 g) y piridina (8,1 ml) en dietil-éter (60 ml) se añadió gota a gota durante 45 minutos a una solución agitada de cloruro de tionilo (7,3 ml) en dietil-éter (100 ml), y se preenfrió a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 35 minutos, se diluyó luego con ácido clorhídrico 2M y se extrajo dos veces con dietil-éter. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite pardo (9,8 g).

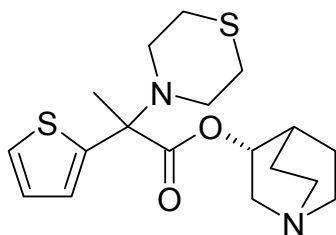
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32 (dd, 1H), 7,18 (dd, 1H), 6,96 (dd, 1H), 4,27 (q, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,30 (t, 3H).

10 b) 2-(2-Tienil)-2-tiomorfolin-4-ilpropanoato de etilo (Isómeros 1 y 2)

15 Se disolvió 2-cloro-2-(2-tienil)propanoato de etilo (Ejemplo de referencia 34a, 9,8 g) en DMF (60 ml), se enfrió a 0°C y se trató con una solución de tiomorfolina (10 ml) en DMF (40 ml), añadida gota a gota durante 10 minutos, completando la adición con lavados de DMF (20 ml). Se retiró el baño de refrigeración y la solución se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se vertió en ácido clorhídrico 2M y se extrajo dos veces con dietil-éter. Se desecharon las fases orgánicas, mientras que la fase acuosa se basificó con hidróxido de sodio acuoso al 10% y se extrajo dos veces más con dietil-éter. Estas fases orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera y se purificaron por cromatografía súbita sobre sílice eluida con dietil-éter al 10% en isohexano para proporcionar el producto racémico como un aceite amarillo claro (7,53 g). La mezcla de enantiómeros se separó por HPLC quiral utilizando una columna Chiracel OJ-H eluida con 100% etanol para proporcionar los dos enantiómeros designados por el orden de su elución como Isómero 1 (3,26 g) e isómero 2 (3,25 g).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,27 (d, 1H), 7,01 (dd, 1H), 6,91 (dd, 1H), 4,19 (qd, 2H), 2,92 - 2,84 (m, 2H), 2,79 - 2,72 (m, 2H), 2,72 - 2,66 (m, 4H), 1,65 (s, 3H), 1,26 (t, 3H).

c) 2-(2-Tienil)-2-tiomorfolin-4-ilpropanoato de (3*R*)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilo (Isómero 1)



El compuesto del título se preparó por el método del Ejemplo de referencia 1b utilizando 2-(2-tienil)-2-tiomorfolin-4-ilpropanoato de etilo (Isómero 1) (Ejemplo de referencia 34b, 3,16 g). La purificación por cromatografía súbita sobre sílice eluida con trietilamina:etanol:isohexano (1:10:89) proporcionó el producto del subtítulo como una goma incolora (2,42 g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,28 (dt, 1H), 7,03 - 7,00 (m, 1H), 6,93 - 6,89 (m, 1H), 4,82 - 4,76 (m, 1H), 3,17 - 3,09 (m, 1H), 2,93 - 2,81 (m, 4H), 2,81 - 2,65 (m, 8H), 2,55 - 2,47 (m, 1H), 1,99 - 1,93 (m, 1H), 1,92 - 1,81 (m, 1H), 1,73 - 1,63 (m, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,57 - 1,47 (m, 1H), 1,44 - 1,34 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 34: Bromuro de (3R)-1-(3-fenoxipropil)-3-[[2-(2-tienil)-2-tiomorfolin-4-ilpropanoilo]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)

Una solución de 2-(2-tienil)-2-tiomorfolin-4-ilpropanoato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Isómero 1) (Ejemplo 49c, 78 mg) y (3-bromopropoxi)benceno (0,037 ml) en acetonitrilo (2 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 48 horas. La solución se concentró luego a un volumen pequeño y el residuo se trituroó con dietil-éter para proporcionar un sólido que se separó por filtración y se secó a vacío a la temperatura ambiente para proporcionar el producto del título como un polvo blanco (105 mg).

m/e 501 $[\text{M}]^+$

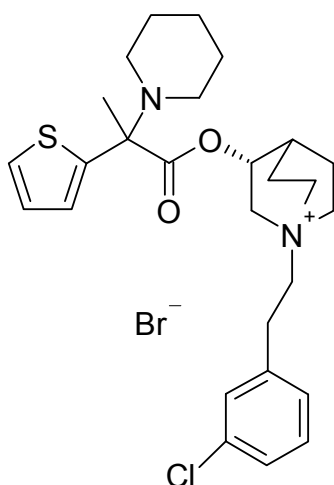
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,54 (dd, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 7,12 (dd, 1H), 6,99 - 6,91 (m, 4H), 5,14 - 5,07 (m, 1H), 4,02 (t, 2H), 3,90 (ddd, 1H), 3,60 - 3,49 (m, 1H), 3,49 - 3,34 (m, 5H), 3,15 (d, 1H), 2,82 - 2,73 (m, 2H), 2,72 - 2,57 (m, 6H), 2,30 - 2,23 (m, 1H), 2,15 - 2,04 (m, 2H), 2,03 - 1,81 (m, 4H), 1,64 (s, 3H).

Los ejemplos siguientes se prepararon de manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 34. El término "Ref" denota ejemplos descritos a efectos de referencia únicamente y que no forman parte de la invención.

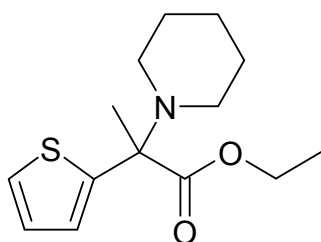
Ej	Nombre	Estructura	Nota	^1H NMR	$[\text{M}]^+$
16	Bromuro de (3R)-1-(3-fenilpropil)-3-[[2-(2-tienil)-2-tiomorfolin-4-ilpropanoilo]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)			(DMSO) δ 7,49 (dd, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 2H), 7,28 - 7,20 (m, 3H), 7,10 (dd, 1H), 6,94 (dd, 1H), 5,12 - 5,05 (m, 1H), 3,88 - 3,79 (m, 1H), 3,55 - 3,44 (m, 1H), 3,44 - 3,14 (m, 5H), 3,06 (d, 1H), 2,81 - 2,72 (m, 2H), 2,71 - 2,54 (m, 8H), 2,28 - 2,21 (m, 1H), 2,02 - 1,78 (m, 6H), 1,62 (s, 3H).	485
17	Bromuro de (3R)-1-[2-(3-fluorofenil)etil]-3-[[2-(2-tienil)-2-tiomorfolin-4-ilpropanoilo]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)			(DMSO) δ 7,55 (dd, 1H), 7,40 (td, 1H), 7,21 (dt, 1H), 7,18 - 7,08 (m, 3H), 6,98 (dd, 1H), 5,17 - 5,11 (m, 1H), 3,91 (ddd, 1H), 3,65 - 3,54 (m, 1H), 3,52 - 3,36 (m, 4H), 3,36 - 3,26 (m, 1H), 3,20 (d, 1H), 3,05 - 2,96 (m, 2H), 2,81 - 2,73 (m, 2H), 2,72 - 2,59 (m, 6H), 2,31 - 2,25 (m, 1H), 2,06 - 1,83 (m, 4H), 1,64 (s, 3H).	489

Ej	Nombre	Estructura	Nota	¹ H NMR	[M] ⁺
18	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-[2-(3-clorofenil)etil]-3-[[2-(2-tienil)-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano (Isómero 1)			(DMSO) δ 7,55 (dd, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 2H), 7,28 (dt, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,98 (dd, 1H), 5,17 - 5,11 (m, 1H), 3,90 (ddd, 1H), 3,64 - 3,54 (m, 1H), 3,51 - 3,36 (m, 4H), 3,35 - 3,25 (m, 1H), 3,20 (d, 1H), 3,04 - 2,95 (m, 2H), 2,81 - 2,73 (m, 2H), 2,72 - 2,58 (m, 6H), 2,31 - 2,26 (m, 1H), 2,06 - 1,83 (m, 4H), 1,64 (s, 3H).	505 /507
Ref 35	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-[2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil]-3-[[2-(2-tienil)-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano (Isómero 1)			(DMSO a 90°C) δ 7,51 (dt, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,99 - 6,92 (m, 2H), 5,23 - 5,17 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,14 (ddd, 1H), 3,81 - 3,70 (m, 2H), 3,70 - 3,57 (m, 4H), 2,87 - 2,78 (m, 2H), 2,76 - 2,68 (m, 2H), 2,67 - 2,58 (m, 4H), 2,37 - 2,30 (m, 1H), 2,13 - 1,91 (m, 4H), 1,66 (s, 3H).	518
Ref 36	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-[2-oxo-2-(pirazin-2-ilamino)etil]-3-[[2-(2-tienil)-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano (Isómero 1)			(DMSO) δ 11,36 (br s, 1H), 9,27 (br s, 1H), 8,49 - 8,44 (m, 2H), 7,52 (dd, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,96 (dd, 1H), 5,20 - 5,14 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,17 - 4,08 (m, 1H), 3,79 - 3,68 (m, 1H), 3,68 - 3,56 (m, 4H), 2,82 - 2,72 (m, 2H), 2,72 - 2,56 (m, 6H), 2,36 - 2,29 (m, 1H), 2,09 - 1,88 (m, 4H), 1,64 (s, 3H).	502
19	Cloruro de (3 <i>R</i>)-1-[(3-fenilisoxazol-5-il)metil]-3-[[2-(2-tienil)-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano (Isómero 1)			(DMSO) δ 7,96 - 7,91 (m, 2H), 7,61 - 7,54 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,85 (dd, 1H), 5,16 - 5,10 (m, 1H), 4,88 (dd, 2H), 3,98 (ddd, 1H), 3,70 - 3,60 (m, 1H), 3,58 - 3,21 (m, 4H), 2,78 - 2,70 (m, 2H), 2,70 - 2,54 (m, 6H), 2,32 - 2,26 (m, 1H), 2,06 - 1,85 (m, 4H), 1,61 (s, 3H).	524
20	Cloruro de (3 <i>R</i>)-1-[(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-3-[[2-(2-tienil)-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano (Isómero 1)			(DMSO) δ 8,08 - 8,03 (m, 2H), 7,69 - 7,60 (m, 3H), 7,44 (dd, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,88 (dd, 1H), 5,17 - 5,07 (m, 3H), 4,14 (ddd, 1H), 3,82 - 3,71 (m, 1H), 3,71 - 3,46 (m, 4H), 2,79 - 2,63 (m, 4H), 2,63 - 2,57 (m, 4H), 2,34 - 2,27 (m, 1H), 2,06 - 1,84 (m, 4H), 1,63 (s, 3H).	525

Ejemplo 21: Bromuro de (3*R*)-1-[2-(3-clorofenil)etil]-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)



a) 2-Piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoato de etilo (Isómeros 1 y 2)



5 A una solución de cloruro de tionilo (18,44 ml) bajo nitrógeno en dietil-éter (180 ml) a 0°C se añadió gota a gota durante 25 min una solución de 2-hidroxi-2-(tiofen-2-il)propanoato de etilo (25,3 g) y piridina (20,44 ml) en dietil-éter (180 ml). La suspensión se agitó a 0°C durante 15 min adicionales, y se diluyó luego con HCl acuoso 2M (250 ml) a < 20°C. Se separó la fase acuosa y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con solución acuosa de salmuera al 20% (200 ml), se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se evaporaron. El residuo se disolvió en NMP (120 ml) y se trató gota a gota a 0°C con una solución de piperidina (25,02 ml) en NMP (60 ml) durante 5 min.

10 La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante una hora, se dejó calentar luego a la temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se añadió a agua (1,8 l) y HCl acuoso 2M (200 ml) y la fase acuosa (pH 1) se lavó con EtOAc (3 x 250 ml). La fase acuosa se basificó a pH 12 con solución acuosa de NaOH al 48% y se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml); las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución acuosa de salmuera al 20% (2 x 150 ml), se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se evaporaron para proporcionar 23 g de un aceite oscuro. Se pasó a través de un taco de sílice (457 g), eluyendo con isohexano/10% EtOAc. La evaporación del eluyente (azeótropo con MeCN para eliminar el EtOAc residual) proporcionó 20 g de un líquido amarillo claro. Este material se sometió a HPLC quiral utilizando una columna Chiralpak OJ-H de 50 x 250 mm, eluyendo con etanol 100% a un caudal de 118 ml/min y a 25°C, proporcionando los enantiómeros. El primer enantiómero que se diluyó se designó Isómero 1, y el que se eluyó en segundo lugar Isómero 2.

20 Isómero 1

m/e 268 [M+H]⁺

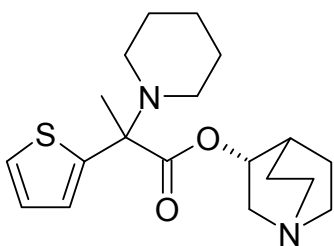
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (d, 1H, d), 7,00 (1H, d), 6,90 (1H, t), 4,19 (2H, q), 2,53 (2H, quintete), 2,41 (2H, quintete), 1,64 (s, 3H, s), 1,62 - 1,54 (4H, m), 1,46 (2H, q), 1,25 (3H, t).

Isómero 2

25 m/e 268 [M+H]⁺

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (1H, d), 7,00 (1H, d), 6,90 (1H, t), 4,19 (2H, q), 2,53 (2H, quintete), 2,41 (2H, quintete), 1,64 (s, 3H, s), 1,62 - 1,54 (4H, m), 1,46 (2H, q), 1,25 (3H, t).

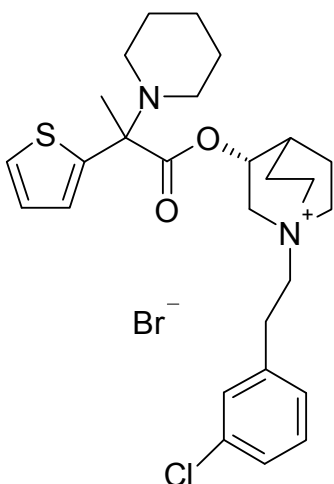
b) 2-Piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoato de (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Isómero 1)



Se preparó por el método del Ejemplo de referencia 1b utilizando 2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoato de etilo (Isómero 1) (Ejemplo 21a).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25 (1H, s), 7,02 - 6,99 (1H, m), 6,92 - 6,88 (1H, m), 4,83 - 4,78 (1H, m), 3,18 - 3,09 (1H, m), 2,89 - 2,65 (4H, m), 2,60 - 2,49 (3H, m), 2,45 - 2,34 (2H, m), 2,01 - 1,77 (2H, m), 1,74 - 1,33 (12H, m).

Ejemplo 21: Bromuro de (3R)-1-[2-(3-clorofenil)etil]-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)

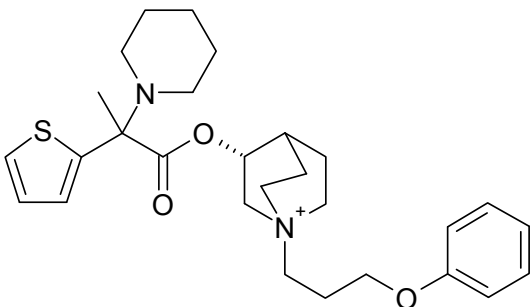


Se trató 2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (ejemplo 21b, Isómero 1, 0,5 g) en acetonitrilo (3 ml) con 1-(2-bromoetil)-3-clorobenceno (0,35 g) y la mezcla se agitó y se calentó a 80°C durante 4 h. La mezcla se concentró a sequedad, y el residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 5% en diclorometano. El producto de la columna se trituró con éter para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (160 mg).

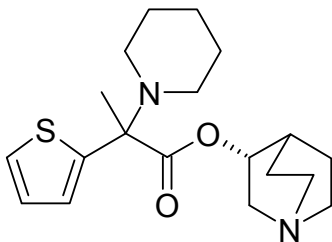
m/e 487 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,51 (1H, dd), 7,48 - 7,44 (1H, m), 7,41 - 7,32 (2H, m), 7,32 - 7,27 (1H, m), 7,10 (1H, dd), 6,97 (1H, dd), 5,17 - 5,13 (1H, m), 3,95 - 3,88 (1H, m), 3,65 - 3,56 (1H, m), 3,50 - 3,40 (4H, m), 3,33 - 3,26 (1H, m), 3,24 - 3,16 (1H, m), 3,04 - 2,97 (2H, m), 2,51 - 2,42 (2H, m), 2,41 - 2,32 (2H, m), 2,31 - 2,23 (1H, m), 2,04 - 1,83 (4H, m), 1,62 (3H, s), 1,56 - 1,38 (6H, m).

Ejemplo de referencia 37: Bromuro de (3R)-1-(3-fenoxipropil)-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 2)



a) 2-Piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoato de (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Isómero 2)



El compuesto del subtítulo se preparó siguiendo el método descrito para el Ejemplo 21b utilizando 2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoato de etilo (Ejemplo 21a, Isómero 2).

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,24 (1H, dd), 7,00 (1H, dd), 6,89 (1H, dd), 4,79 - 4,73 (1H, m), 3,25 - 3,16 (1H, m), 2,88 - 2,62 (5H, m), 2,59 - 2,50 (2H, m), 2,46 - 2,38 (2H, m), 2,25 (1H, s), 2,00 - 1,94 (1H, m), 1,84 - 1,73 (1H, m), 1,71 - 1,41 (10H, m), 1,41 - 1,31 (1H, m).

Ejemplo de referencia 37: Bromuro de (3*R*)-1-(3-fenoxipropil)-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 2)

- 10 El compuesto del título se preparó por el método del Ejemplo 21 utilizando 2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoato de (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Ejemplo de referencia 37a, Isómero 2).

m/e 483 $[\text{M}]^+$

- 15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,49 (1H, dd), 7,34 - 7,27 (2H, m), 7,08 (1H, dd), 6,99 - 6,93 (4H, m), 5,09 - 5,04 (1H, m), 4,04 (2H, t), 3,98 - 3,90 (1H, m), 3,63 - 3,54 (1H, m), 3,50 - 3,33 (4H, m), 3,27 - 3,16 (1H, m), 2,49 - 2,43 (2H, m), 2,42 - 2,36 (2H, m), 2,30 - 2,23 (1H, m), 2,21 - 2,05 (2H, m), 2,03 - 1,79 (5H, m), 1,61 (3H, s), 1,57 - 1,48 (4H, m), 1,48 - 1,38 (2H, m).

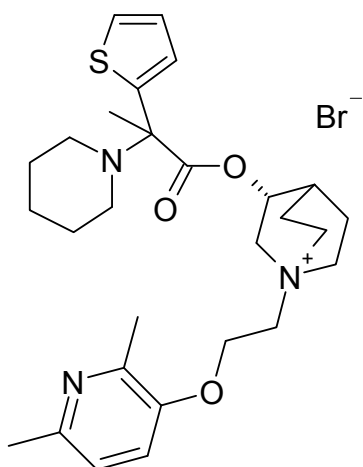
Los ejemplos siguientes se prepararon de manera similar a la descrita para el Ejemplo 21 y del Ejemplo de referencia 37. El término "Ref" denota ejemplos descritos a efectos de referencia únicamente y que no forman parte de la invención.

20

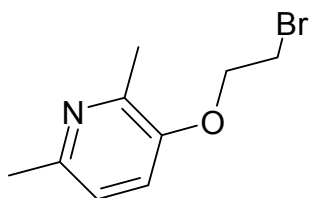
Ej	Nombre	Estructura	Nota	^1H NMR	$[\text{M}]^+$
22	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-[2-(3-fluorofenil)etil]-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)		Método como para el Ejemplo 21 pero realizado a TA y aislado por adición de éter a la mezcla de reacción	(400 MHz, DMSO) δ 7,51 (1H, dd), 7,43 - 7,36 (1H, m), 7,25 - 7,06 (4H, m), 6,96 (1H, dd), 5,18 - 5,12 (1H, m), 3,97 - 3,85 (1H, m), 3,66 - 3,54 (1H, m), 3,53 - 3,36 (4H, m), 3,34 - 3,25 (1H, m), 3,24 - 3,14 (1H, m), 3,06 - 2,97 (2H, m), 2,50 - 2,40 (2H, m), 2,40 - 2,31 (2H, m), 2,27 (1H, s), 2,07 - 1,85 (4H, m), 1,62 (3H, s), 1,56 - 1,38 (6H, m).	471
23	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-(2-ciclohexiletíl)-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)		Método como para el Ejemplo 21 pero realizado a TA y aislado por filtración	(400 MHz, DMSO) δ 7,50 (1H, dd), 7,11 - 7,07 (1H, m), 6,96 (1H, dd), 5,12 - 5,06 (1H, m), 3,85 - 3,75 (1H, m), 3,51 - 3,41 (1H, m), 3,39 - 3,32 (1H, m), 3,32 - 3,11 (5H, m), 3,05 - 2,98 (1H, m), 2,50 - 2,42 (2H, m), 2,40 - 2,31 (2H, m), 2,27 - 2,21 (1H, m), 2,01 - 1,78 (5H, m), 1,71 - 1,55 (9H, m), 1,55 - 1,37 (5H, m), 1,27 - 1,09 (4H, m), 0,99 - 0,86 (2H, m).	459

Ej	Nombre	Estructura	Nota	¹ H NMR	[M] ⁺
24	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-(2-feniletil)-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano (Isómero 1)		Método como para el Ejemplo 21 pero realizado a TA y aislado por adición de éter a la mezcla de reacción	(400 MHz, DMSO) δ 7,51 (1H, d), 7,38 - 7,25 (5H, m), 7,10 (1H, d), 6,97 (1H, t), 5,18 - 5,12 (1H, m), 3,96 - 3,87 (1H, m), 3,64 - 3,56 (1H, m), 3,52 - 3,38 (4H, m), 3,34 - 3,28 (1H, m), 3,20 (1H, d), 3,00 - 2,94 (2H, m), 2,48 - 2,42 (2H, m), 2,39 - 2,33 (2H, m), 2,27 (1H, s), 2,05 - 1,82 (4H, m), 1,62 (3H, s), 1,56 - 1,46 (4H, m), 1,47 - 1,38 (2H, m).	453
25	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-(3-fenilpropil)-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano (Isómero 1)		Método como para el Ejemplo 21 pero realizado a TA y aislado por filtración	(400 MHz, DMSO) δ 7,45 (1H, dd), 7,35 - 7,30 (2H, m), 7,27 - 7,20 (3H, m), 7,08 (1H, dd), 6,92 (1H, dd), 5,12 - 5,06 (1H, m), 3,90 - 3,79 (1H, m), 3,55 - 3,44 (1H, m), 3,44 - 3,26 (2H, m), 3,27 - 3,15 (3H, m), 3,10 - 3,01 (1H, m), 2,57 (2H, t), 2,49 - 2,42 (2H, m), 2,39 - 2,32 (2H, m), 2,27 - 2,21 (1H, m), 1,99 - 1,78 (6H, m), 1,60 (3H, s), 1,55 - 1,47 (4H, m), 1,45 - 1,38 (2H, m),	467
26	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-(4-fenilbutil)-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano (Isómero 1)		Método como para el Ejemplo 21 pero realizado a TA y aislado por cromatografía en columna	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,39 - 7,31 (2H, m), 7,29 - 7,11 (4H, m), 7,05 (1H, s), 6,92 (1H, s), 5,13 (1H, s), 3,82 - 3,71 (1H, m), 3,51 - 3,09 (7H, m), 2,93 (1H, d), 2,72 - 2,61 (2H, m), 2,58 - 2,48 (2H, m), 2,44 - 2,29 (3H, m), 2,17 - 2,02 (2H, m), 2,01 - 1,87 (2H, m), 1,72 - 1,39 (12H, m).	481
Ref 38	Cloruro de (3 <i>R</i>)-1-[3-(4-fluorofenoxi)propil]-3-[[2-piperidin-1-il-2-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano (Isómero 1)		Método como para el Ejemplo 21 y aislado por adición de éter a la mezcla de reacción	(400 MHz, DMSO) δ 7,50 (1H, d), 7,19 - 7,06 (3H, m), 7,00 - 6,92 (3H, m), 5,14 - 5,08 (1H, m), 4,05 - 3,96 (2H, m), 3,96 - 3,86 (1H, m), 3,60 - 3,50 (1H, m), 3,50 - 3,27 (5H, m), 3,28 - 3,19 (1H, m), 3,14 (1H, d), 2,50 - 2,41 (2H, m), 2,40 - 2,32 (1H, m), 2,29 - 2,22 (1H, m), 2,14 - 2,01 (2H, m), 2,01 - 1,81 (4H, m), 1,62 (3H, s), 1,55 - 1,37 (6H, m).	501
Ref 39	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-(3-fenoxipropil)-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano (Isómero 1)			(400 MHz, DMSO) δ 7,52 - 7,47 (1H, m), 7,35 - 7,27 (2H, m), 7,12 - 7,08 (1H, m), 7,00 - 6,91 (4H, m), 5,15 - 5,07 (1H, m), 4,06 - 3,98 (2H, m), 3,96 - 3,86 (1H, m), 3,60 - 3,51 (1H, m), 3,48 - 3,09 (6H, m), 2,48 - 2,31 (4H, m), 2,29 - 2,22 (1H, m), 2,15 - 2,03 (2H, m), 2,03 - 1,82 (4H, m), 1,62 (3H, s), 1,56 - 1,37 (6H, m).	483

Ejemplo de referencia 40: Bromuro de (3*R*)-1-{2-[(2,6-dimetilpiridin-3-il)oxi]etil}-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)



a) 3-(2-Bromoetoxi)-2,6-dimetilpiridina



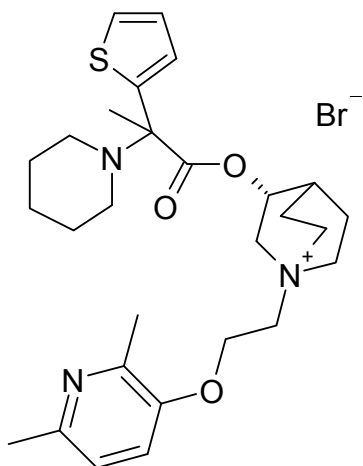
5

10

Se trató 2,6-dimetilpiridin-3-ol (2 g) en DMF seca (20 ml) bajo nitrógeno con hidruro de sodio (1,234 g). Después de cesar la efervescencia inicial, se añadió 1,2-dibromoetano (6,10 g) en una sola porción, causando una exotermia hasta 40°C. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una noche, se diluyó con agua (100 ml), y los productos se extrajeron en éter (3 x 75 ml). Los extractos secos se concentraron a sequedad, y el residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con éter/diclorometano (1:1). El compuesto del subtítulo se aisló como un aceite (1,2 g).

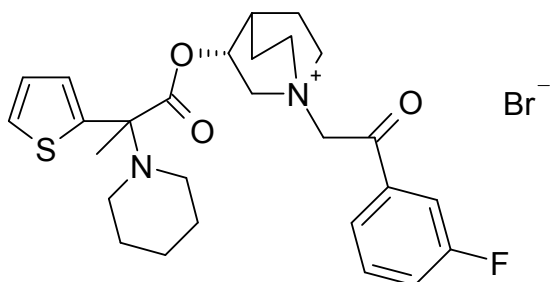
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,98 (1H, d), 6,92 (1H, d), 4,26 (2H, t), 3,65 (2H, t), 2,47 (6H, d).

Ejemplo de referencia 40: Bromuro de (3*R*)-1-{2-[(2,6-dimetilpiridin-3-il)oxi]etil}-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)



15

El compuesto del título se preparó por el método del Ejemplo 21 utilizando 3-(2-bromoetoxi)-2,6-dimetilpiridina (Ejemplo 40a).

Ejemplo de referencia 41: Bromuro de (3R)-1-[2-(3-fluorofenil)-3-oxoetil]-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)

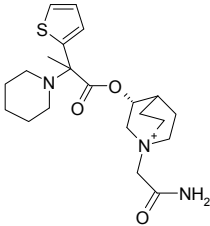
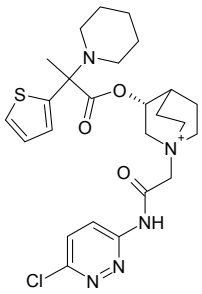
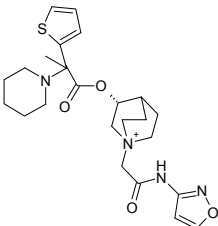
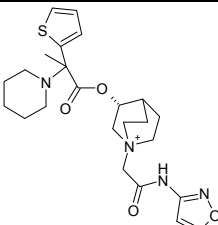
Se trató 2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Isómero 1) (Ejemplo 21b, 140 mg) en acetonitrilo (1 ml) con 2-bromo-1-(3-fluorofenil)etanona (90 mg). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 20 h y el compuesto del título se recogió por filtración (190 mg).

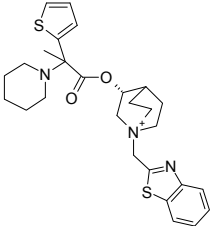
5 m/e 485 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,85 - 7,76 (2H, m), 7,71 - 7,58 (2H, m), 7,52 (1H, dd), 7,10 (1H, dd), 6,97 (1H, dd), 5,26 - 5,14 (3H, m), 4,16 - 4,05 (1H, m), 3,79 - 3,53 (5H, m), 2,51 - 2,44 (2H, m), 2,43 - 2,30 (3H, m), 2,13 - 1,94 (4H, m), 1,62 (3H, s), 1,56 - 1,47 (4H, m), 1,49 - 1,41 (2H, m).

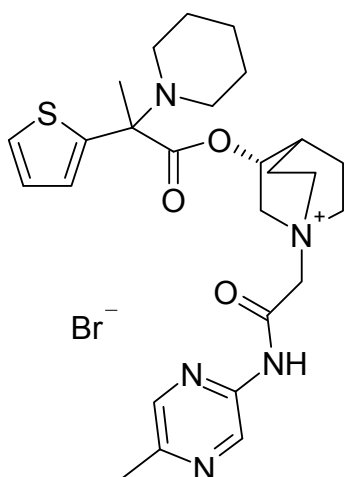
10 Los ejemplos siguientes se prepararon de una manera similar a la descrita para los Ejemplos de referencia 40-41. El término "Ref" denota ejemplos descritos a efectos de referencia únicamente y que no forman parte de la invención.

Ej	Nombre	Estructura	Nota	¹ H NMR	[M] ⁺
Ref 42	Bromuro de (3R)-1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)			(400 MHz, DMSO) δ 10,79 (1H, s), 7,57 (1H, dt), 7,47 (1H, dd), 7,41 (1H, dd), 7,30 - 7,26 (1H, m), 7,09 (1H, dd), 7,02 - 6,96 (1H, m), 6,95 (1H, dd), 5,21 - 5,16 (1H, m), 4,26 (2H, s), 4,16 - 4,07 (1H, m), 3,80 - 3,69 (1H, m), 3,69 - 3,58 (4H, m), 2,50 - 2,42 (2H, m), 2,41 - 2,33 (2H, m), 2,35 - 2,27 (1H, m), 2,09 - 1,88 (4H, m), 1,61 (3H, s), 1,56 - 1,38 (6H, m).	500
Ref 43	Cloruro de (3R)-1-(2-anilino-2-oxoetil)-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)			(400 MHz, DMSO) δ 11,01 (1H, s), 7,62 (2H, d), 7,45 (1H, dd), 7,36 (2H, t), 7,14 (1H, t), 7,08 (1H, dd), 6,94 (1H, dd), 5,21 - 5,15 (1H, m), 4,31 (2H, dd), 4,17 - 4,07 (1H, m), 3,81 - 3,53 (5H, m), 2,49 - 2,43 (2H, m), 2,41 - 2,27 (3H, m), 2,10 - 1,86 (4H, m), 1,67 - 1,58 (3H, m), 1,55 - 1,39 (6H, m).	482
Ref 44	Bromuro de (3R)-1-(2-amino-2-oxoetil)-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 2)		Método como para el Ejemplo 21 utilizando el Ejemplo Ref 37 2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo, Isómero 2, a TA y aislado por	(400 MHz, DMSO) δ 7,95 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,50 (1H, dd), 7,07 (1H, dd), 6,94 (1H, dd), 5,11 - 5,05 (1H, m), 4,13 - 4,03 (3H, m), 3,79 (1H, d), 3,73 - 3,50 (4H, m), 2,49 - 2,43 (2H, m), 2,41 - 2,34 (2H, m), 2,25 (1H, s), 2,04 - 1,85 (4H, m), 1,59 (3H, s), 1,57 - 1,47 (4H, m),	406

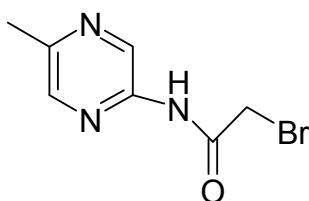
Ej	Nombre	Estructura	Nota	¹ H NMR	[M] ⁺
			filtración	1,47 - 1,39 (2H, m).	
Ref 45	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-(2-amino-2-oxoetil)-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)			(400 MHz, DMSO) δ 7,91 (1H, s), 7,70 (1H, s), 7,49 (1H, dd), 7,08 (1H, dd), 6,95 (1H, dd), 5,17 - 5,10 (1H, m), 4,10 - 3,97 (3H, m), 3,71 - 3,47 (5H, m), 2,50 - 2,42 (2H, m), 2,40 - 2,31 (2H, m), 2,31 - 2,24 (1H, m), 2,06 - 1,84 (4H, m), 1,61 (3H, s), 1,54 - 1,37 (6H, m).	406
Ref 46	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-[2-[(6-cloropiridazin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)		Método como en el Ejemplo Ref 41 pero calentado a 80°C durante 2 min y recogido por filtración	(400 MHz, DMSO) δ 11,88 (1H, s), 8,30 (1H, d), 8,01 (1H, d), 7,49 (1H, dd), 7,09 (1H, dd), 6,96 (1H, dd), 5,20 - 5,15 (1H, m), 4,37 (2H, s), 4,16 - 4,07 (1H, m), 3,79 - 3,67 (1H, m), 3,68 - 3,56 (4H, m), 2,48 - 2,28 (5H, m), 2,09 - 1,89 (4H, m), 1,61 (3H, s), 1,56 - 1,48 (4H, m), 1,47 - 1,39 (2H, m).	518
Ref 47	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-[2-(isoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)			(400 MHz, DMSO) δ 11,70 (1H, s), 8,90 (1H, d), 7,49 (1H, dd), 7,09 (1H, dd), 6,95 (2H, dd), 6,90 (1H, d), 4,30 (2H, s), 4,14 - 4,06 (1H, m), 3,76 - 3,66 (1H, m), 3,67 - 3,53 (4H, m), 2,50 - 2,43 (2H, m), 2,41 - 2,32 (2H, m), 2,33 - 2,27 (1H, m), 2,05 - 1,88 (4H, m), 1,62 (3H, s), 1,56 - 1,39 (6H, m).	473
Ref 48	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-[2-(isoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-3-[[1[2-piperidin-1-il-2-(2-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 2)			(400 MHz, DMSO) δ 11,72 (1H, s), 8,90 (1H, d), 7,50 (1H, dd), 7,07 (1H, dd), 6,95 (1H, dd), 6,90 (1H, d), 5,15 - 5,08 (1H, m), 4,37 (2H, dd), 4,19 - 4,09 (1H, m), 3,81 - 3,71 (2H, m), 3,70 - 3,55 (3H, m), 2,51 - 2,44 (2H, m), 2,43 - 2,33 (2H, m), 2,31 - 2,23 (1H, m), 2,08 - 1,86 (4H, m), 1,60 (3H, s), 1,56 - 1,49 (4H, m), 1,49 - 1,40 (2H, m).	473

Ej	Nombre	Estructura	Nota	¹ H NMR	[M] ⁺
27	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano (Isómero 1)		Método como en el Ejemplo Ref 41 pero producto aislado por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 10% en diclorometano	(400 MHz, DMSO) δ 8,27 (1H, d), 8,16 (1H, d), 7,71 - 7,57 (2H, m), 7,17 (1H, d), 6,98 (1H, d), 6,68 (1H, t), 5,18 - 4,98 (3H, m), 4,14 - 4,02 (1H, m), 3,84 - 3,72 (1H, m), 3,70 - 3,54 (2H, m), 3,48 - 3,40 (1H, m), 3,39 - 3,32 (1H, m), 2,45 - 2,35 (2H, m), 2,35 - 2,25 (3H, m), 2,08 - 1,85 (4H, m), 1,57 (3H, s), 1,50 - 1,33 (6H, m).	496

Ejemplo de referencia 49: Bromuro de (3*R*)-1-{2-[(5-metilpirazin-2-il)amino]-2-oxoetil}-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano (Isómero 1)



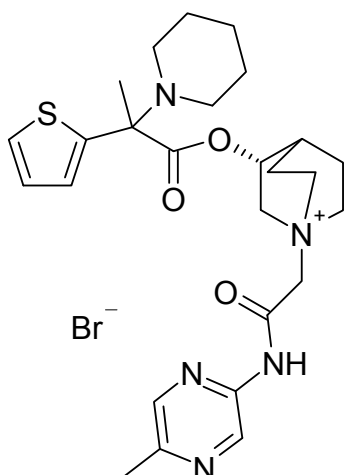
5 a) 2-Bromo-*N*-(5-metilpirazin-2-il)acetamida



10 Se calentó 5-metilpirazin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (2,4 g) en ácido clorhídrico (50 ml) a 50°C durante 30 min. La solución parda se enfrió a la temperatura ambiente y se basificó por adición de carbonato de sodio sólido. Los productos se extrajeron luego con acetato de etilo (2 x 100 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio. La concentración de los extractos proporcionó un sólido bruto. El sólido se disolvió en DMF seca (30 ml) y se añadió carbonato de cesio (11,21 g). Se añadió bromuro de bromoacetilo a la mezcla agitada y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua (200 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La concentración del extracto a ~ 50 ml y la adición de isohexano (100 ml) proporcionaron el compuesto del subtítulo como un sólido (1,640 g).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,06 (1H, s), 9,17 (1H, s), 8,31 (1H, d), 4,16 (2H, s), 2,46 (3H, s).

15 Ejemplo de referencia 49: Bromuro de (3*R*)-1-{2-[(5-metilpirazin-2-il)amino]-2-oxoetil}-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano (Isómero 1)

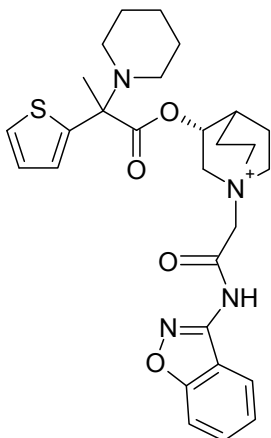


Se preparó por el método descrito para el Ejemplo de referencia 41 utilizando 2-bromo-*N*-(5-metilpirazin-2-il)acetamida (Ejemplo de referencia 49a) y 2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoato de (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Ejemplo 21b, Isómero 1).

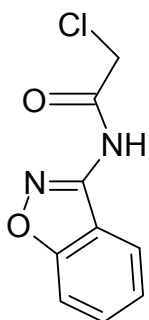
5 m/e 498 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9,10 (1H, s), 8,20 (1H, d), 7,28 (1H, dd), 7,00 (1H, dd), 6,86 (1H, dd), 5,16 - 5,10 (1H, m), 4,12 (2H, s), 4,04 - 3,95 (1H, m), 3,70 - 3,52 (5H, m), 2,51 - 2,42 (2H, m), 2,43 (3H, s), 2,20 - 2,03 (2H, m), 2,04 - 1,87 (2H, m), 1,60 (3H, s), 1,55 - 1,46 (4H, m), 1,45 - 1,37 (2H, m), 2,37 - 2,30 (3H, m).

10 **Ejemplo de referencia 50: Cloruro de (3*R*)-1-[2-(1,2-bencisoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)**



a) *N*-1,2-bencisoxazol-3-il-2-cloroacetamida



15 Se agitaron benzo[d]isoxazol-3-amina (1 g) y carbonato de cesio (2,429 g) en DMF seca (20 ml) a 23°C mientras se añadía cloruro de bromoacetilo (0,624 ml) gota a gota a la mezcla. Después de agitar durante 8 h, se vertió la reacción en agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con dietiléter (2 x 200 ml). Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de

magnesio y se concentraron a sequedad. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice utilizando 40% éter-*isohexano*. El compuesto del subtítulo se aisló como un sólido incoloro (0,5 g).

m/e 210 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,45 (1H, s), 8,02 (1H, d), 7,72 - 7,63 (2H, m), 7,39 (1H, ddd), 4,47 (2H, s).

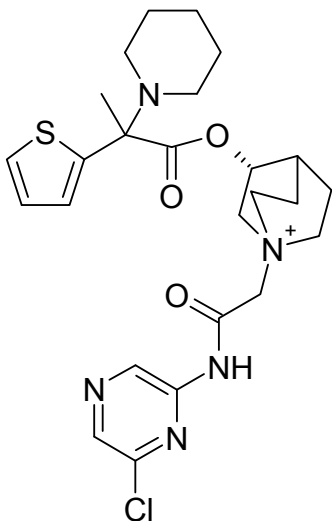
- 5 Ejemplo de referencia 50: Cloruro de (3*R*)-1-[2-(1,2-bencisoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, Isómero 1

El compuesto del título se preparó por el método descrito para el Ejemplo de referencia 41 utilizando *N*-1,2-bencisoxazol-3-il-2-cloroacetamida (Ejemplo 50a), y 2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoato de (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Isómero 1) (Ejemplo 21b).

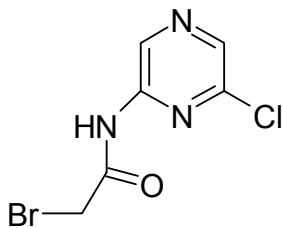
- 10 m/e 523 $[M]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,18 (1H, s), 8,17 (1H, d), 7,78 - 7,65 (2H, m), 7,49 - 7,38 (2H, m), 7,09 (1H, d), 6,94 (1H, t), 5,24 - 5,17 (1H, m), 4,65 - 4,50 (2H, m), 4,24 - 4,12 (1H, m), 3,88 - 3,60 (5H, m), 2,50 - 2,27 (5H, m), 2,08 - 1,90 (4H, m), 1,62 (3H, s), 1,56 - 1,37 (6H, m).

- 15 **Ejemplo de referencia 51: Bromuro de (3*R*)-1-{2-[(6-cloropirazin-2-il)amino]-2-oxoetil}-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)**



a) 2-Bromo-*N*-(6-cloropirazin-2-il)acetamida



- 20 Se suspendió 6-cloropirazin-2-amina (2,5 g) en agua (50 ml) que contenía bicarbonato de sodio (16,21 g). A la suspensión agitada se añadió gota a gota bromuro de 2-bromoacetilo (19,48 g). Después que se completó la adición, la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 0,5 h y se extrajo luego con éter (2 x 100 ml). Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para proporcionar un aceite. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/éter (1:1) para proporcionar el compuesto del subtítulo (0,600 g).

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,52 (1H, s), 9,26 (1H, s), 8,54 (1H, s), 4,17 (2H, s).

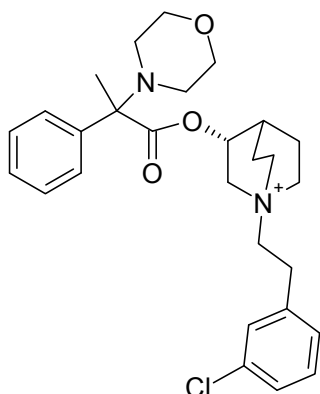
- 25 Ejemplo de referencia 51: Bromuro de (3*R*)-1-{2-[(6-cloropirazin-2-il)amino]-2-oxoetil}-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)

Se trató 2-(piperidin-1-il)-2-(tiofen-2-il)propanoato de (3*R*)-quinuclidin-3-ilo (Ejemplo 21b, 138 mg) en acetonitrilo (3 ml) con 2-bromo-*L*-(6-cloropirazin-2-il)acetamida (Ejemplo 51a, 99 mg) y la mezcla se calentó a 80°C durante 2 minutos. La mezcla se enfrió y el compuesto del título se recogió por filtración (210 mg).

m/e 518 [M]⁺

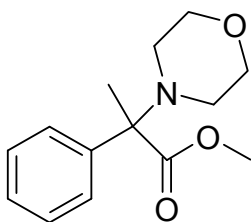
- 5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,23 (1H, s), 8,60 (1H, d), 7,48 (1H, dd), 7,09 (1H, dd), 6,97 - 6,94 (1H, m), 5,21 - 5,15 (1H, m), 4,35 (2H, s), 4,19 - 4,08 (1H, m), 3,80 - 3,57 (5H, m), 2,52 - 2,45 (2H, m), 2,41 - 2,34 (2H, m), 2,34 - 2,29 (1H, m), 2,09 - 1,89 (5H, m), 1,61 (3H, s), 1,56 - 1,47 (4H, m), 1,47 - 1,38 (2H, m).

Ejemplo 28: Bromuro de (3*R*)-1-[2-(3-clorofenil)etil]-3-[(2-morfolin-4-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano (Isómero 1)



10

a) 2-Morfolin-4-il-2-fenilpropanoato de metilo



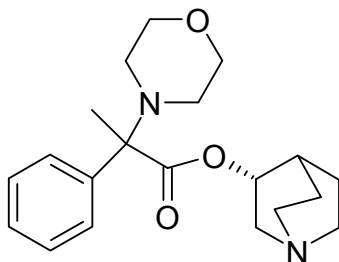
15

Una solución de 2-bromo-2-fenilpropanoato de metilo (2,0 g) y morfolina (1,8 g) en acetonitrilo (25 ml) se agitó a la temperatura ambiente. Después de 20 h, la suspensión resultante se diluyó con agua (100 ml) y los productos se extrajeron en dietil-éter (2 x 100 ml). Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a sequedad. El aceite bruto se purificó sobre sílice flash eluyendo con 5% de éter en isohexano para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro (1,9 g).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51 - 7,47 (2H, m), 7,35 - 7,30 (2H, m), 7,28 - 7,23 (1H, m), 3,74 - 3,70 (7H, m), 2,63 - 2,56 (2H, m), 2,52 - 2,45 (2H, m), 1,62 (3H, s).

20

b) 2-Morfolin-4-il-2-fenilpropanoato de (3*R*)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilo (Isómeros 1 y 2)



25

Se trataron (*R*)-(-)-3-quinuclidinol (1 g) y 2-morfolino-2-fenilpropanoato de metilo (Ejemplo 28a, 1 g) en tolueno seco (20 ml) en atmósfera de nitrógeno con hidruro de sodio (0,28 g, dispersión al 60% en aceite mineral). La mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante 24 h, se enfrió a la temperatura ambiente y se repartió entre agua (200 ml) y dietil-éter (2 x 250 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para proporcionar un aceite. El producto bruto se purificó por cromatografía súbita en columna sobre gel de sílice eluyendo con metanol al

10% en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite (0,78 g). La mezcla de diastereómeros se separó utilizando HPLC quiral en una columna Chiracel OJ-H de 50 x 4,6 mm, utilizando etanol 100% y un caudal de 0,7 ml/min, y a una temperatura de 25°C. La primera fracción que se eluyó se designó isómero 1, y la segunda fracción que se eluyó se designó isómero 2.

5 2-Morfolin-4-il-2-fenilpropanoato de (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Isómero 1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,57 - 7,53 (2H, m), 7,37 - 7,21 (3H, m), 4,85 - 4,77 (1H, m), 3,76 - 3,68 (4H, m), 3,22 - 3,10 (1H, m), 2,83 - 2,45 (9H, m), 1,96 - 1,88 (1H, m), 1,69 - 1,58 (5H, m), 1,58 - 1,45 (1H, m), 1,38 - 1,25 (1H, m).

2-Morfolin-4-il-2-fenilpropanoato de (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Isómero 2)

10 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,59 - 7,50 (2H, m), 7,37 - 7,22 (3H, m), 4,84 - 4,75 (1H, m), 3,76 - 3,69 (4H, m), 3,24 - 3,13 (1H, m), 2,87 - 2,47 (9H, m), 1,99 - 1,90 (1H, m), 1,73 - 1,43 (6H, m), 1,39 - 1,26 (1H, m).

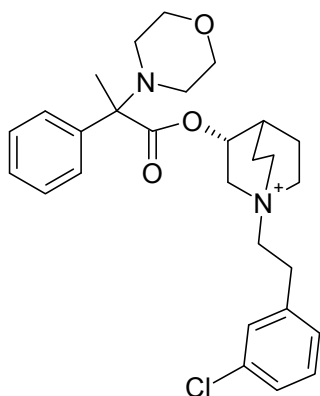
Ejemplo 28: Bromuro de (3*R*)-1-[2-(3-clorofenil)etil]-3-[(2-morfolin-4-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)

Se preparó por el método descrito para el Ejemplo de referencia 41 utilizando 2-morfolin-4-il-2-fenilpropanoato de (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Isómero 1) (Ejemplo 28b), y se aisló por adición de dietil-éter a la mezcla de reacción.

15 m/e 483 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,56 - 7,51 (2H, m), 7,47 - 7,45 (1H, m), 7,42 - 7,33 (4H, m), 7,33 - 7,28 (2H, m), 5,19 - 5,13 (1H, m), 3,98 - 3,90 (1H, m), 3,66 - 3,40 (9H, m), 3,35 - 3,18 (2H, m), 3,07 - 2,96 (2H, m), 2,53 - 2,39 (4H, m), 2,25 - 2,20 (1H, m), 2,03 - 1,64 (4H, m), 1,61 (3H, s).

20 **Ejemplo 29: Bromuro de (3*R*)-1-[2-(3-clorofenil)etil]-3-[(2-morfolin-4-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 2)**

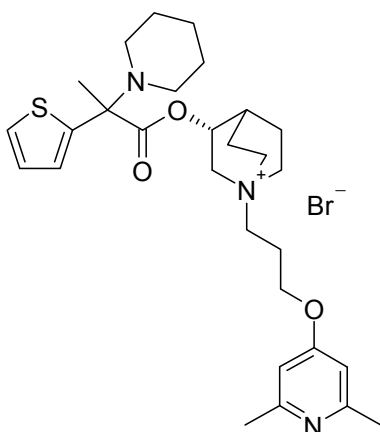


El compuesto del título se preparó por el método descrito para el Ejemplo de referencia 41 utilizando 2-morfolin-4-il-2-fenilpropanoato de (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Isómero 2) (Ejemplo 28b) y se aisló por adición de dietil-éter a la mezcla de reacción y recogida por filtración del sólido resultante.

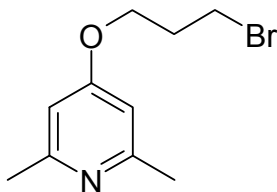
25 m/e 483 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,58 - 7,53 (2H, m), 7,47 (1H, t), 7,43 - 7,27 (7H, m), 5,17 - 5,11 (1H, m), 3,97 - 3,90 (1H, m), 3,66 - 3,52 (4H, m), 3,51 - 3,40 (4H, m), 3,37 - 3,31 (1H, m), 3,26 - 3,15 (1H, m), 3,09 - 2,95 (2H, m), 2,46 - 2,38 (2H, m), 2,55 - 2,47 (2H, m), 2,30 - 2,25 (1H, m), 2,05 - 1,72 (4H, m), 1,59 (3H, s).

30 **Ejemplo de referencia 52: Bromuro de (3*R*)-1-{3-[(2,6-dimetilpiridin-4-oxi)propil]-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)**



a) 4-(3-Bromopropoxi)-2,6-dimetilpiridina



5

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,50 (s, 2H), 4,13 (t, 2H), 3,58 (t, 2H), 2,47 (s, 6H), 2,32 (quintete, 2H).

10

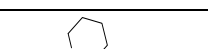
Ejemplo de referencia 52: Bromuro de (3*R*)-1-{3-[(2,6-dimetilpiridin-4-)oxi]propil}-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoilo]oxi]-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano (Isómero 1)

15

m/e 512 [M]⁺

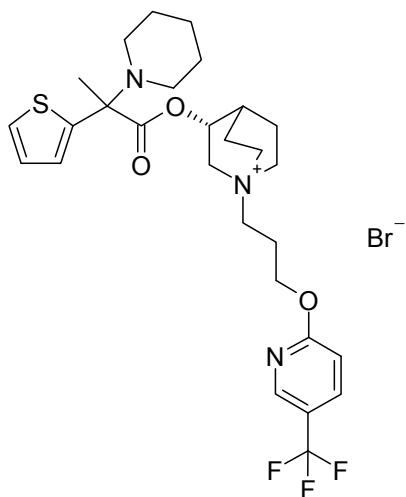
20

Los ejemplos siguientes se prepararon de manera similar a la descrita en el Ejemplo de referencia 52. El término “Re” denota ejemplos descritos a efectos de referencia únicamente y que no forman parte de la invención.

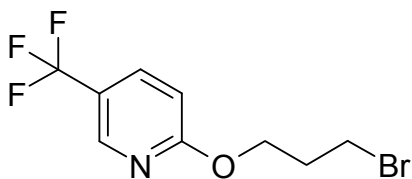
Ej	Nombre	Estructura	Nota	¹ H NMR	[M] ⁺
30	Bromuro de (3 <i>R</i>)-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-(3-piridin-4-ilpropil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano (Isómero 1)			(DMSO) δ 8,52 - 8,49 (m, 2H), 7,46 (dd, 1H), 7,30 - 7,27 (m, 2H), 7,08 (dd, 1H), 6,93 (dd, 1H), 5,12 - 5,07 (m, 1H), 3,84 (ddd, 1H), 3,55 - 3,45 (m, 1H), 3,44 - 3,26 (m, 2H), 3,26 - 3,13 (m, 3H), 3,06 (d, 1H), 2,59 (t, 2H), 2,50 - 2,41 (m, 2H), 2,39 - 2,30 (m, 2H), 2,28 - 2,21 (m,	468

Ej	Nombre	Estructura	Nota	¹ H NMR	[M] ⁺
				1H), 2,01 - 1,79 (m, 6H), 1,60 (s, 3H), 1,55 - 1,46 (m, 4H), 1,46 - 1,37 (m, 2H).	
31	Cloruro de (3 <i>R</i>)-1-[(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)			(DMSO) δ 8,09 - 8,03 (m, 2H), 7,69 - 7,60 (m, 3H), 7,39 (dd, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,87 (dd, 1H), 5,18 - 5,08 (m, 3H), 4,15 (ddd, 1H), 3,81 - 3,72 (m, 1H), 3,72 - 3,44 (m, 4H), 2,48 - 2,40 (m, 2H), 2,39 - 2,26 (m, 3H), 2,06 - 1,85 (m, 4H), 1,61 (s, 3H), 1,53 - 1,35 (m, 6H).	507
Ref 53	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-(2-oxo-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]etil)-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)		Método como en el Ejemplo Ref 23	(400 MHz, DMSO) δ 11,49 (1H, s), 8,79 (1H, s), 8,31 (1H, dd), 8,22 - 8,16 (1H, m), 7,49 (1H, dd), 7,09 (1H, dd), 6,96 (1H, dd), 5,20 - 5,15 (1H, m), 4,33 (2H, s), 4,15 - 4,06 (1H, m), 3,72 (1H, t), 3,67 - 3,55 (5H, m), 2,42 - 2,28 (3H, m), 2,09 - 1,88 (5H, m), 1,61 (3H, s), 1,56 - 1,38 (6H, m).	551

Ejemplo de referencia 54: Bromuro de (3*R*)-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)



5 a) 2-(3-Bromopropoxi-5-(trifluorometil)piridina



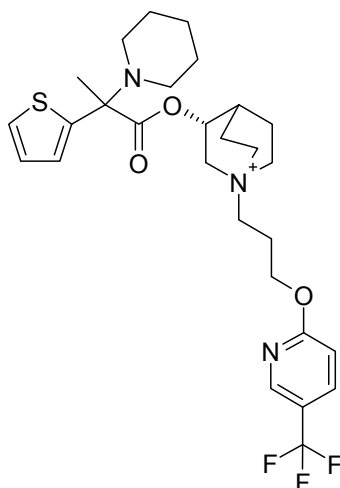
Se agitó 3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]propan-1-ol (0,235 g, 1,06 mmol) en diclorometano (11 ml) y se trató con *N*-bromosuccinimida (0,246 g, 1,38 mmol) seguido por trifetilfosfina (0,315 g) poco a poco enfriando con hielo. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió agua y el producto se extrajo en diclorometano (x2). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente. El producto se

purificó por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo/isohehexano (20/80) como eluyente. La purificación repetida proporcionó el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro (0,137 g).

m/e 284 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (1H, s), 7,47 (1H, dd), 6,63 (1H, d), 4,13 (2H, t), 3,42 (2H, t), 2,35 (2H, quintete).

- 5 Ejemplo de referencia 54: Bromuro de (3*R*)-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]propil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano (Isómero 1)

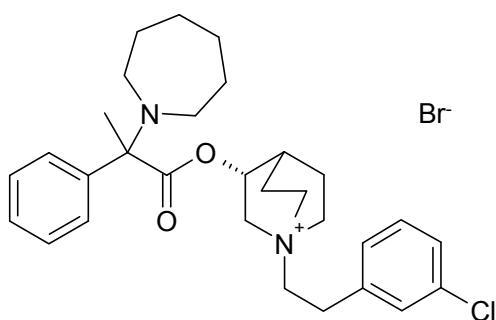


El compuesto del título se obtuvo utilizando el método del Ejemplo de referencia 23 con empleo de 2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoato de (3*R*)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilo (Isómero 1) y 2-(3-propoxi)-5-(trifluorometil)piridina.

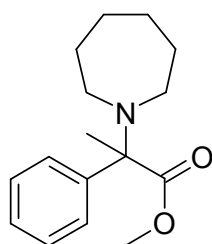
- 10 m/e 552 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,38 (1H, s), 7,70 (1H, dd), 7,46 (1H, d), 7,08 (1H, d), 6,92 (1H, dd), 6,57 (1H, d), 5,09 (1H, t), 4,01 - 3,90 (2H, m), 3,88 - 3,81 (1H, m), 3,49 (1H, t), 3,44 - 3,14 (5H, m), 3,08 (1H, d), 2,63 - 2,42 (2H, m), 2,39 - 2,31 (2H, m), 2,24 (1H, s), 2,10 - 1,79 (6H, m), 1,60 (3H, s), 1,55 - 1,38 (6H, m).

- 15 **Ejemplo 32: Bromuro de (3*R*)-3-[[2-azepan-1-il-2-fenilpropanoil]oxi]-1-[2-(3-clorofenil)etil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano (Isómero 1)**



a) 2-Azepan-1-il-2-fenilpropanoato de metilo

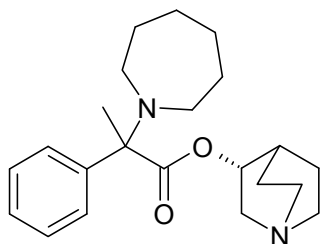


Una solución de 2-bromo-2-fenilpropanoato de metilo (9 g) en acetonitrilo (140 ml) se trató con acepan (9,2 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 horas y se calentó luego a 60°C durante 3 horas. La mezcla enfriada se vertió en agua y se extrajo luego en dietil-éter. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente. El aceite resultante se purificó por cromatografía súbita utilizando dietil-éter/isohexano (5:95) como eluyente para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro (7,42 g).

m/e 262 [M]⁺

¹H NMR (399,824 MHz, CDCl₃) δ 7,53 - 7,49 (2H, m), 7,33 - 7,21 (3H, m), 3,69 (3H, s), 2,68 - 2,60 (2H, m), 2,54 - 2,47 (2H, m), 1,67 - 1,51 (8H, m), 1,61 (3H, s).

b) 2-Azepan-1-il-2-fenilpropanoato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Isómero 1 y 2)



Se preparó 2-azepan-1-il-2-fenilpropanoato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo por el método del Ejemplo de referencia 1b utilizando 2-azepan-1-il-2-fenilpropanoato de metilo (Ejemplo 32a) y (R)-(-)-3-quinuclidinol. El producto bruto se purificó por cromatografía súbita utilizando diclorometano/metanol (95/5) como eluyente, seguido por disolución en éter, filtración y evaporación del disolvente para proporcionar una mezcla de los compuestos del subtítulo como un aceite incoloro.

m/e 357 [M+H]⁺

La mezcla de diastereómeros se separó por HPLC quiral utilizando una columna AD y un sistema isocrático de 80% isohexano/20% propan-2-ol para proporcionar los dos diastereómeros designados isómero 1 e isómero 2 por orden de elución:

Isómero 1, aceite incoloro, tiempo de retención 1,42 minutos en columna Chiralpak IA de 50 x 4,6 mm.

¹H NMR (299,946 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (2H, d), 7,35 - 7,20 (3H, m), 4,82 - 4,74 (1H, m), 3,20 (1H, dd), 2,84 - 2,50 (10H, m), 1,95 - 1,87 (1H, m), 1,63 (3H, s), 1,72 - 1,54 (10H, m), 1,39 - 1,25 (1H, m).

Isómero 2, aceite incoloro, tiempo de retención 3,50 minutos en columna Chiralpak IA de 50 x 4,6 mm.

¹H NMR (399,824 MHz, CDCl₃) δ 7,61 - 7,57 (2H, m), 7,33 - 7,28 (2H, m), 7,23 (1H, tt), 4,79 - 4,74 (1H, m), 3,10 (1H, ddd), 2,84 - 2,60 (6H, m), 2,57 - 2,49 (2H, m), 2,35 (1H, dt), 1,97 (1H, sextete), 1,86 - 1,76 (1H, m), 1,63 (3H, s), 1,71 - 1,46 (10H, m), 1,40 - 1,31 (1H, m).

Ejemplo 32: Bromuro de (3R)-3-[(2-azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-[2-(3-clorofenil)etil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)

El compuesto del título se obtuvo utilizando el método del Ejemplo 23 empleando 2-azepan-1-il-2-fenilpropanoato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Ejemplo 32b, Isómero 1) y 1-(2-bromoetil)-3-clorobenceno.

m/e 495 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,54 (2H, d), 7,46 (1H, s), 7,42 - 7,34 (4H, m), 7,32 - 7,26 (2H, m), 5,14 - 5,09 (1H, m), 3,97 - 3,89 (1H, m), 3,61 - 3,52 (1H, m), 3,50 - 3,38 (4H, m), 3,29 - 3,14 (2H, m), 3,06 - 2,95 (2H, m), 2,68 - 2,58 (2H, m), 2,55 - 2,46 (2H, m), 2,26 (1H, s), 2,04 - 1,74 (4H, m), 1,67 - 1,48 (8H, m), 1,59 (3H, s).

Ejemplo 33: Bromuro de (3R)-3-[(2-azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-[2-(3-clorofenil)etil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 2)

El compuesto del título se obtuvo utilizando el método del Ejemplo de referencia 23 con empleo de 2-azepan-1-il-2-fenilpropanoato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Ejemplo 32b, Isómero 2 y 1-bromo-3-(2-cloroetil)benceno.

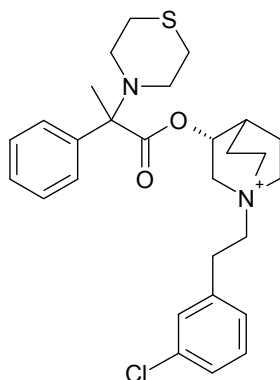
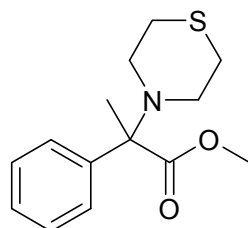
m/e 495 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,56 - 7,52 (2H, m), 7,45 - 7,33 (5H, m), 7,31 - 7,25 (2H, m), 5,17 - 5,11 (1H, m), 3,92 - 3,84 (1H, m), 3,59 - 3,50 (1H, m), 3,48 - 3,33 (4H, m), 3,26 - 3,16 (1H, m), 3,14 (1H, d), 2,95 (2H, dd), 2,69 - 2,50 (4H, m), 2,24 (1H, s), 2,04 - 1,76 (4H, m), 1,66 - 1,47 (8H, m), 1,61 (3H, s).

Los compuestos siguientes se prepararon utilizando el Ejemplo 32b: 2-azepan-1-il-2-fenilpropanoato de (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo, Isómeros 1 ó 2, con empleo de un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 32. El término "Ref" denota ejemplos descritos a efectos de referencia únicamente y que no forman parte de la invención.

Ej	Nombre	Estructura	Nota	¹ H NMR	[M] ⁺
Ref 55	Bromuro de (3 <i>R</i>)-3-[(2-azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-1-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 2)		Método como en el Ejemplo Ref 23	(400 MHz, DMSO) δ 10,76 (1H, s), 7,60 - 7,52 (3H, m), 7,45 - 7,34 (3H, m), 7,27 (2H, t), 6,99 (1H, td), 5,199 - 5,14 (1H, m), 4,23 (2H, s), 4,13 - 4,05 (1H, m), 3,74 - 3,52 (6H, m), 2,69 - 2,57 (2H, m), 2,29 (1H, s), 2,08 - 1,85 (4H, m), 1,60 (3H, s), 1,66 - 1,45 (9H, m).	508
Ref 56	Cloruro de (3 <i>R</i>)-1-(2-amino-2-oxoetil)-3-[(2-azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 2)		Método como en el Ejemplo Ref 23	(400 MHz, DMSO) δ 10,78 (1H, s), 7,59 (2H, dd), 7,53 (2H, dd), 7,37 (4H, td), 7,26 (1H, t), 7,14 (1H, t), 5,19 - 5,14 (1H, m), 4,25 (2H, s), 4,15 - 4,06 (1H, m), 3,75 - 3,50 (5H, m), 2,69 - 2,57 (2H, m), 2,55 - 2,44 (2H, m), 2,28 (1H, s), 2,08 - 1,82 (4H, m), 1,60 (3H, s), 1,67 - 1,46 (8H, m).	490
Ref 57	Bromuro de (3 <i>R</i>)-3-[(2-azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-[2-(isoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 2)		Método como en el Ejemplo Ref 23	(400 MHz, DMSO) δ 11,69 (1H, s), 8,90 (1H, s), 7,53 (2H, d), 7,37 (2H, t), 7,28 (1H, t), 6,89 (1H, d), 5,18 - 5,13 (1H, m), 4,28 (2H, t), 4,14 - 4,05 (1H, m), 3,73 - 3,49 (5H, m), 2,69 - 2,57 (2H, m), 2,56 - 2,46 (2H, m), 2,28 (1H, s), 2,09 - 1,82 (4H, m), 1,60 (3H, s), 1,66 - 1,46 (8H, m).	481
Ref 58	Bromuro de (3 <i>R</i>)-3-[(2-azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-[2-[(5-metilpirazin-2-il)amino]-2-oxoetil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 2)		Método como en el Ejemplo Ref 23	(400 MHz, DMSO) δ 11,24 (1H, s), 9,14 (1H, s), 8,36 (1H, s), 7,54 (2H, d), 7,37 (2H, t), 7,27 (1H, t), 5,16 (1H, t), 4,30 (2H, s), 4,15 - 4,06 (1H, m), 3,74 - 3,48 (5H, m), 2,69 - 2,57 (2H, m), 2,55 - 2,42 (2H, m), 2,48 (3H, s), 2,29 (1H, s), 2,08 - 1,85 (4H, m), 1,67 - 1,46 (8H, m), 1,60 (3H, s).	506
34	Bromuro de (3 <i>R</i>)-3-[(2-azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-[2-(3-fluorofenil)etil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 2)		Método como en el Ejemplo Ref 23	(400 MHz, DMSO) δ 7,54 (2H, dd), 7,43 - 7,36 (3H, m), 7,29 (1H, tt), 7,21 - 7,08 (3H, m), 5,14 (1H, t), 3,92 - 3,85 (1H, m), 3,59 - 3,50 (1H, m), 3,49 - 3,34 (4H, m), 3,25 - 3,10 (2H, m), 2,96 (2H, dd), 2,68 - 2,55 (3H, m), 2,24 (1H, s), 2,03 - 1,74 (5H, m), 1,61 (3H, s), 1,67 - 1,46 (8H, m).	479

Ej	Nombre	Estructura	Nota	¹ H NMR	[M] ⁺
35	Bromuro de (3 <i>R</i>)-3-[(2-azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-(2-feniletíl)-azoniabíciclo[2.2.2]octano (Isómero 2)		Método como en el Ejemplo Ref 23	(400 MHz, DMSO) δ 7,56 - 7,53 (2H, m), 7,41 - 7,33 (4H, m), 7,31 - 7,25 (4H, m), 5,16 - 5,11 (1H, m), 3,93 - 3,85 (1H, m), 3,60 - 3,51 (1H, m), 3,48 - 3,36 (4H, m), 3,26 - 3,09 (2H, m), 2,95 - 2,88 (2H, m), 2,68 - 2,56 (2H, m), 2,56 - 2,44 (2H, m), 2,24 (1H, s), 2,04 - 1,77 (4H, m), 1,61 (3H, s), 1,67 - 1,45 (8H, m).	461
36	Bromuro de (3 <i>R</i>)-3-[(2-azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano (Isómero 1)		Método como en el Ejemplo Ref 23	(400 MHz, DMSO) δ 7,53 (2H, d), 7,33 (4H, t), 7,28 - 7,20 (4H, m), 5,09 - 5,04 (1H, m), 3,89 - 3,81 (1H, m), 3,51 - 3,42 (1H, m), 3,41 - 3,26 (2H, m), 3,25 - 3,18 (2H, m), 3,14 - 3,01 (2H, m), 2,63 - 2,54 (3H, m), 2,54 - 2,43 (3H, m), 2,22 (1H, s), 1,97 - 1,73 (6H, m), 1,65 - 1,47 (8H, m), 1,58 (3H, s).	475
37	Bromuro de (3 <i>R</i>)-3-[(2-azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano (Isómero 2)		Método como en el Ejemplo Ref 23	(400 MHz, DMSO) δ 7,53 (2H, dd), 7,36 - 7,30 (4H, m), 7,26 - 7,21 (3H, m), 7,17 (1H, t), 5,10 - 5,05 (1H, m), 3,82 - 3,75 (1H, m), 3,48 - 3,24 (3H, m), 3,23 - 3,02 (3H, m), 2,92 (1H, d), 2,63 - 2,44 (6H, m), 2,21 (1H, s), 2,01 - 1,72 (6H, m), 1,59 (3H, s), 1,65 - 1,46 (8H, m).	475
38	Bromuro de (3 <i>R</i>)-3-[(2-azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-(3-piridin-3-ilpropil)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano (Isómero 2)		Método como en el Ejemplo Ref 23	(400 MHz, DMSO) δ 8,48 - 8,45 (2H, m), 7,67 (1H, dt), 7,53 (2H, dd), 7,37 (1H, ddd), 7,33 (2H, t), 7,17 (1H, t), 5,11 - 5,05 (1H, m), 3,79 (1H, ddd), 3,49 - 3,25 (3H, m), 3,25 - 3,02 (3H, m), 2,93 (1H, d), 2,63 - 2,53 (4H, m), 2,53 - 2,44 (2H, m), 2,21 (1H, s), 2,00 - 1,73 (6H, m), 1,65 - 1,45 (8H, m), 1,59 (3H, s).	476
Ref 59	Bromuro de (3 <i>R</i>)-3-[(2-azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano (Isómero 2)		Método como en el Ejemplo Ref 23	(400 MHz, DMSO) δ 7,54 (2H, dd), 7,38 (2H, t), 7,34 - 7,26 (3H, m), 6,99 - 6,91 (3H, m), 5,13 - 5,08 (1H, m), 4,01 (2H, t), 3,90 - 3,83 (1H, m), 3,55 - 3,27 (5H, m), 3,16 (1H, q), 3,06 (1H, d), 2,69 - 2,56 (2H, m), 2,55 - 2,31 (2H, m), 2,22 (1H, s), 2,09 - 1,76 (6H, m), 1,61 (3H, s), 1,66 - 1,47 (8H, m).	491

Ejemplo 39: Bromuro de azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)**(3R)-1-[2-(3-clorofenil)etil]-3-[(2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil)oxi]-1-****a) 2-Fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoato de metilo (Isómeros 1 y 2)**

5 Se trató 2-bromo-2-fenilpropanoato de metilo (9 g) en acetonitrilo (150 ml) con tiomorfolina (4,5 ml) y trietilamina (5,1 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 horas y se calentó luego a 65°C durante 4 horas. Se vertió en agua y se extrajo con dietil-éter. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente. El aceite resultante se purificó por cromatografía súbita utilizando dietil-éter/*isohexano* (5:95) como eluyente para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro que solidificó (6,6 g).

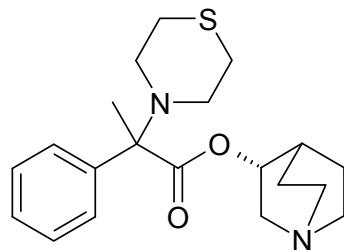
10 La mezcla de enantiómeros se separó por HPLC quiral utilizando una columna OJ-H y un sistema isocrático de 80% *isohexano*/20% propan-2-ol para proporcionar los dos enantiómeros designados isómero 1 e isómero 2 por orden de elución:

Isómero 1, aceite incoloro, tiempo de retención 1,43 minutos en columna Chiralcell OJ-H de 50 x 4,6 mm.

¹H NMR (399,824 MHz, CDCl₃) δ 7,52 - 7,48 (2H, m), 7,35 - 7,30 (2H, m), 7,28 - 7,23 (1H, m), 3,69 (3H, s), 2,87 - 2,81 (2H, m), 2,75 - 2,65 (6H, m), 1,60 (3H, s).

15 Isómero 2, aceite incoloro, tiempo de retención 3,60 minutos en columna Chiralcell OJ-H de 50 x 4,6 mm.

¹H NMR (399,824 MHz, CDCl₃) δ 7,52 - 7,48 (2H, m), 7,35 - 7,30 (2H, m), 7,28 - 7,23 (1H, m), 3,69 (3H, s), 2,89 - 2,80 (2H, m), 2,76 - 2,65 (6H, m), 1,60 (3H, s).

b) 2-Fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Isómero 1)

20 Se preparó el compuesto del subtítulo por el método del Ejemplo de referencia 1b utilizando 2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoato de metilo (Ejemplo 39a, Isómero 1) y (*R*)-(-)-3-quinuclidinol.

El producto se purificó por cromatografía súbita utilizando diclorometano/metanol (95:5) como eluyente, seguido por disolución en éter, filtración y evaporación del disolvente para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro.

m/e 361 [M+H]⁺

¹H NMR (399,824 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (2H, dd), 7,32 (2H, t), 7,28 - 7,23 (1H, m), 4,78 - 4,73 (1H, m), 3,14 - 3,07 (1H, m), 2,87 - 2,63 (12H, m), 2,40 (1H, d), 1,94 - 1,89 (1H, m), 1,74 - 1,63 (2H, m), 1,62 (3H, s), 1,55 - 1,44 (1H, m), 1,38 - 1,28 (1H, m).

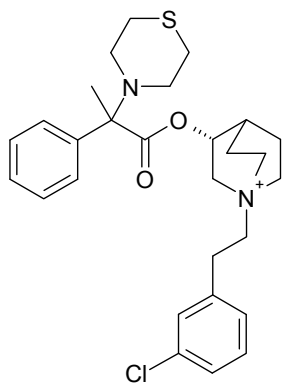
- 5 Ejemplo 39: Bromuro de (3*R*)-1-[2-(3-clorofenil)etil]-3-[(2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil)oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano (Isómero 1)

El compuesto del título se obtuvo utilizando el método del Ejemplo de referencia 23 con empleo de 2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoato de (3*R*)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilo (Ejemplo 39b, Isómero 1) y 1-(2-bromoetil)-3-clorobenceno.

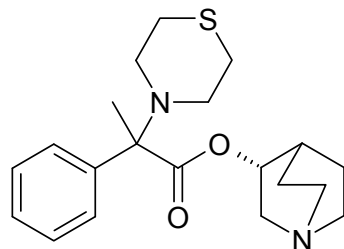
m/e 499 [M⁺]

- 10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,55 (2H, d), 7,46 - 7,25 (7H, m), 5,15 - 5,08 (1H, m), 3,94 - 3,82 (1H, m), 3,61 - 3,15 (7H, m), 3,03 - 2,91 (2H, m), 2,79 - 2,59 (8H, m), 2,29 - 2,18 (1H, m), 2,05 - 1,70 (4H, m), 1,60 (3H, s).

Ejemplo 40: Bromuro de (3*R*)-1-[2-(3-clorofenil)etil]-3-[(2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil)oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano (Isómero 2)



- 15 a) 2-Fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoato de (3*R*)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilo (Isómero 2)



El compuesto del subtítulo se preparó por el método del Ejemplo de referencia 1b utilizando 2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoato de metilo (Ejemplo 39b, Isómero 2) y (*R*)-(-)-3-quinuclidinol. El producto se purificó por cromatografía súbita utilizando diclorometano/metanol (95:5) como eluyente, seguido por disolución en éter, filtración y evaporación del disolvente para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro.

20

m/e 361 [M+H]⁺

¹H NMR (399,824 MHz, CDCl₃) δ 7,59 - 7,55 (2H, m), 7,35 - 7,29 (2H, m), 7,28 - 7,23 (1H, m), 4,76 - 4,71 (1H, m), 3,16 (1H, ddd), 2,89 - 2,64 (12H, m), 2,53 (1H, d), 1,90 (1H, sextete), 1,69 - 1,58 (2H, m), 1,62 (3H, s), 1,53 - 1,42 (1H, m), 1,37 - 1,27 (1H, m).

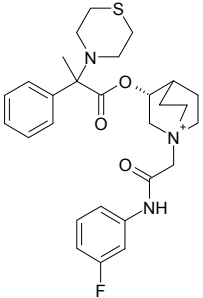
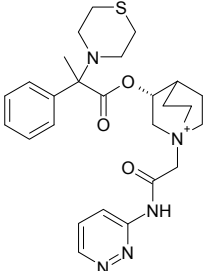
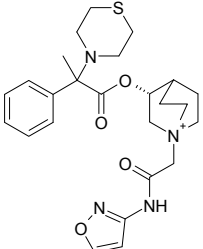
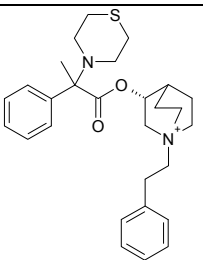
- 25 Ejemplo 40: Bromuro de (3*R*)-1-[2-(3-clorofenil)etil]-3-[(2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil)oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano (Isómero 2).

El compuesto del título se obtuvo utilizando el método del Ejemplo de referencia 23 con empleo de 2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoato de (3*R*)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilo (Ejemplo 40a, Isómero 2) y 1-(2-bromoetil)-3-clorobenceno.

m/e 499 [M⁺]

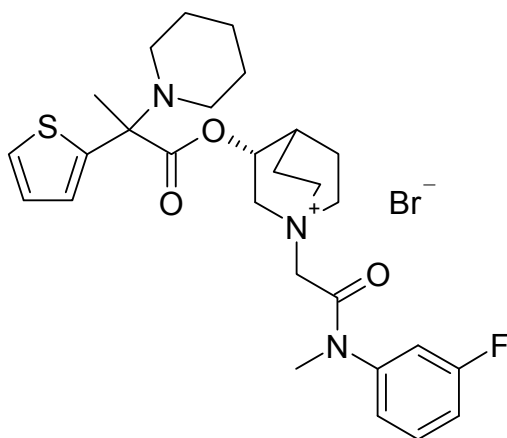
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,61 - 7,57 (2H, m), 7,48 - 7,46 (1H, m), 7,43 - 7,34 (4H, m), 7,33 - 7,28 (2H, m), 5,10 - 5,05 (1H, m), 3,95 - 3,86 (1H, m), 3,62 - 3,52 (1H, m), 3,51 - 3,28 (5H, m), 3,24 - 3,14 (1H, m), 3,09 - 2,94 (2H, m), 2,79 - 2,61 (8H, m), 2,21 (1H, s), 2,02 - 1,63 (4H, m), 1,58 (3H, s).

5 Los compuestos siguientes se prepararon utilizando el Ejemplo 39b: 2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoato de (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Isómero 1) o el Ejemplo 40a: 2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoato de (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Isómero 2) utilizando un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo de referencia 23. El término "Ref" denota ejemplos descritos a efectos de referencia únicamente y que no forman parte de la invención.

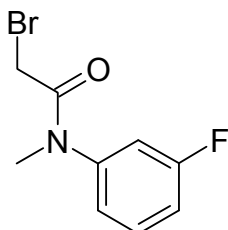
Ej	Nombre	Estructura	Nota	¹ H NMR	[M] ⁺
Ref 60	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-[2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil]-3-[(2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil)oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)		Método como en el Ejemplo Ref 23	(400 MHz, DMSO) δ 10,74 (1H, s), 7,60 - 7,53 (3H, m), 7,45 - 7,35 (3H, m), 7,31 - 7,25 (2H, m), 6,99 (1H, td), 5,19 - 5,14 (1H, m), 4,22 (2H, s), 4,12 - 4,05 (1H, m), 3,74 - 3,50 (5H, m), 2,79 - 2,72 (2H, m), 2,71 - 2,59 (6H, m), 2,27 (1H, s), 2,07 - 1,78 (4H, m), 1,59 (3H, s).	512
Ref 61	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-[2-oxo-2-(piridazin-3-ilamino)etil]-3-[(2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil)oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)		Método como en el Ejemplo Ref 23 seguido de purificación por cromatografía súbita utilizando metanol/dicloro-metano como eluyente	(400 MHz, DMSO) δ 11,68 (1H, s), 9,06 (1H, dd), 8,24 (1H, d), 7,79 (1H, dd), 7,58 - 7,53 (2H, m), 7,38 (2H, t), 7,29 (1H, t), 5,18 - 5,13 (1H, m), 4,34 (2H, s), 4,14 - 4,06 (1H, m), 3,75 - 3,49 (5H, m), 2,78 - 2,60 (6H, m), 2,27 (1H, s), 2,07 - 1,78 (6H, m), 1,59 (3H, s).	496
Ref 62	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-[2-(isoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-3-[(2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil)oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)		Método como en el Ejemplo Ref 23	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,69 (1H, s), 8,90 (1H, d), 7,55 (2H, d), 7,38 (2H, t), 7,30 (1H, tt), 6,91 (1H, d), 5,15 (1H, t), 4,28 (2H, t), 4,12 - 4,04 (1H, m), 3,73 - 3,49 (6H, m), 2,79 - 2,60 (6H, m), 2,26 (1H, s), 2,06 - 1,77 (5H, m), 1,59 (3H, s).	485
41	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-(2-feniletil)-3-[(2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil)oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)		Método como en el Ejemplo Ref 23	(400 MHz, DMSO) δ 7,57 - 7,54 (2H, m), 7,42 - 7,25 (8H, m), 5,11 (1H, t), 3,93 - 3,85 (1H, m), 3,56 (1H, t), 3,49 - 3,34 (2H, m), 3,30 - 3,17 (3H, m), 2,95 (2H, t), 2,79 - 2,59 (8H, m), 2,22 (1H, s), 2,03 - 1,70 (5H, m), 1,60 (3H, s).	465

Ej	Nombre	Estructura	Nota	¹ H NMR	[M] ⁺
42	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-(3-fenilpropil)-3-[(2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil)oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)		Método como en el Ejemplo Ref 23	(400 MHz, DMSO) δ 7,54 (2H, d), 7,37 - 7,31 (4H, m), 7,27 - 7,19 (4H, m), 5,05 (1H, t), 3,83 - 3,75 (1H, m), 3,50 - 3,39 (1H, m), 3,38 - 3,23 (1H, m), 3,23 - 2,97 (4H, m), 2,76 - 2,59 (8H, m), 2,56 (2H, t), 2,19 (1H, s), 1,97 - 1,73 (7H, m), 1,58 (3H, s).	479
43	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-(3-fenilpropil)-3-[(2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil)oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 2)		Método como en el Ejemplo Ref 23	(400 MHz, DMSO) δ 7,58 - 7,55 (2H, m), 7,34 (4H, dd), 7,28 - 7,21 (4H, m), 5,04 - 4,99 (1H, m), 3,86 - 3,79 (1H, m), 3,51 - 3,42 (1H, m), 3,40 - 3,28 (2H, m), 3,28 - 3,15 (3H, m), 3,13 - 3,02 (1H, m), 2,78 - 2,54 (10H, m), 2,18 (1H, s), 1,97 - 1,64 (6H, m), 1,57 (3H, s).	479
44	Bromuro de (3 <i>R</i>)-3-[(2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil)oxi]-1-(3-piridin-3-ilpropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)		Método como en el Ejemplo Ref 23	(400 MHz, DMSO) δ 8,48 (1H, d), 8,46 (1H, dd), 7,68 (1H, dt), 7,54 (2H, dd), 7,39 - 7,35 (1H, m), 7,34 (2H, t), 7,22 (1H, t), 5,08 - 5,03 (1H, m), 3,83 - 3,75 (1H, m), 3,49 - 3,39 (1H, m), 3,39 - 3,24 (1H, m), 3,24 - 2,99 (5H, m), 2,76 - 2,55 (10H, m), 2,19 (1H, s), 1,97 - 1,71 (6H, m), 1,58 (3H, s).	480
Ref 63	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-(3-fenoxipropil)-3-[(2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil)oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)		Método como en el Ejemplo Ref 23	(400 MHz, DMSO) δ 7,55 (2H, d), 7,38 (2H, t), 7,34 - 7,27 (3H, m), 6,99 - 6,91 (3H, m), 5,08 (1H, t), 4,02 (2H, t), 3,91 - 3,82 (1H, m), 3,55 - 3,45 (1H, m), 3,44 - 3,32 (2H, m), 3,29 (2H, s), 3,23 - 3,10 (2H, m), 2,78 - 2,60 (7H, m), 2,21 (1H, s), 2,12 - 2,02 (2H, m), 1,99 - 1,70 (5H, m), 1,60 (3H, s).	495
Ref 64	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-{2-[(4-clorobencil)oxi]etil}-3-[(2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil)oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)		Método como en el Ejemplo Ref 23	(400 MHz, DMSO) δ 7,52 (2H, m), 7,45 - 7,41 (2H, m), 7,39 - 7,26 (5H, m), 5,10 - 5,04 (1H, m), 4,48 (2H, s), 3,96 - 3,88 (1H, m), 3,88 - 3,75 (2H, m), 3,58 - 3,35 (5H, m), 3,27 - 3,19 (2H, m), 2,76 - 2,58 (8H, m), 2,21 (1H, s), 2,02 - 1,73 (4H, m), 1,57 (3H, s).	529

Ejemplo de referencia 65: Bromuro de (3*R*)-1-{2-[(3-fluorofenil)(metil)amino]-2-oxoetil}-3-{[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1).



a) 2-Bromo-*N*-(3-fluorofenil)-*N*-metilacetamida



5

Una solución de bromuro de bromoacetilo (0,35 ml) en diclorometano (10 ml) se añadió gota a gota durante 10 minutos a una mezcla agitada de 3-fluoro-*N*-metilanilina (0,45 ml) y bicarbonato de sodio sólido (1,07 g) en diclorometano (90 ml) a la temperatura ambiente, completando la adición con lavados de diclorometano (1 ml). La mezcla se agitó durante una noche, se lavó luego con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto del subtítulo como un aceite incoloro (0,94 g).

10

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,43 (dd, 1H), 7,16 - 7,08 (m, 2H), 7,04 (dt, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,31 (s, 3H).

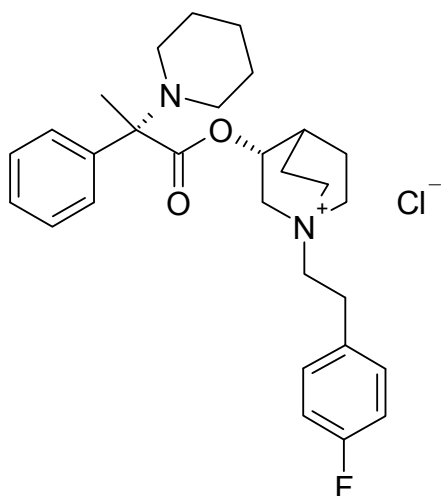
b) Bromuro de (3*R*)-1-{2-[(3-fluorofenil)(metil)amino]-2-oxoetil}-3-{[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)

Una solución de 2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoato de (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Isómero 1) (Ejemplo 21b, 77 mg) y 2-bromo-*N*-(3-fluorofenil)-*N*-metilacetamida (Ejemplo de referencia 65a, 57 mg) en acetonitrilo (2 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 3 noches. Se añadió dietil-éter hasta que comenzó a producirse cristalización, y la suspensión resultante se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. Se separó luego el sólido por filtración, se lavó con dietil-éter y se secó a vacío a la temperatura ambiente para proporcionar el producto como un sólido blanco (89 mg).

15

20 m/e 514 $[\text{M}]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO a 90°C) δ 7,56 - 7,48 (m, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,32 - 7,20 (m, 3H), 7,06 (dd, 1H), 6,94 (dd, 1H), 5,17 - 5,12 (m, 1H), 4,14 - 4,02 (m, 3H), 3,73 - 3,48 (m, 5H), 3,21 (s, 3H), 2,55 - 2,45 (m, 2H), 2,44 - 2,36 (m, 2H), 2,33 - 2,26 (m, 1H), 2,06 - 1,84 (m, 4H), 1,62 (s, 3H), 1,56 - 1,48 (m, 4H), 1,48 - 1,39 (m, 2H).

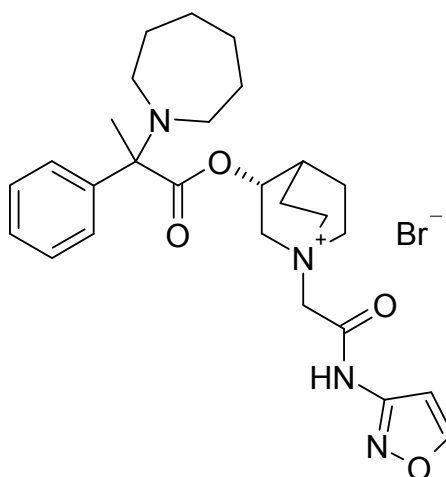
Ejemplo 45: Cloruro de (3R)-1-[2-(4-fluorofenil)etil]-3-[[2-(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabisciclo[2.2.2]octano

Se añadió a (2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoato de (3R)-1-azabisciclo[2.2.2]oct-3-ilo (Ejemplo de referencia 2b, Isómero 1, 400 mg) en acetonitrilo (3 ml) 1-(2-cloroetil)-4-fluorobenceno (222 mg) y la mezcla se calentó a 80°C durante 20 h. Se añadió a la solución enfriada dietil-éter (10 ml) y después de agitar durante 15 minutos, se recogió el sólido por filtración (350 mg). El sólido se recrystalizó por disolución en la cantidad mínima de acetonitrilo caliente y adición posterior de dietil-éter hasta que se produjo una ligera turbidez. Después de enfriar a la temperatura ambiente durante una noche, se recogieron los cristales por filtración (290 mg).

m.p. 202-205°C.

m/e 465 [M]⁺

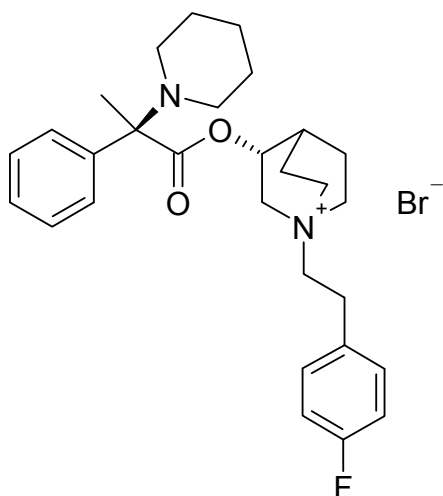
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,58 - 7,54 (2H, m), 7,40 - 7,32 (4H, m), 7,31 - 7,26 (1H, m), 7,23 - 7,16 (2H, m), 5,14 - 5,09 (1H, m), 3,95 - 3,85 (1H, m), 3,62 - 3,51 (1H, m), 3,50 - 3,36 (4H, m), 3,25 - 3,16 (2H, m), 2,95 (2H, t), 2,48 - 2,31 (4H, m), 2,24 - 2,18 (1H, m), 2,02 - 1,69 (4H, m), 1,57 (3H, s), 1,56 - 1,48 (4H, m), 1,47 - 1,40 (2H, m).

Ejemplo de referencia 66: Bromuro de (3R)-3-[[2-(azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-[2-(isoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-1-azoniabisciclo[2.2.2]octano (Isómero 1)

El compuesto del título se obtuvo utilizando el método del Ejemplo 23 con empleo de 2-azepan-1-il-2-fenilpropanoato de (3R)-1-azabisciclo[2.2.2]oct-3-ilo (Ejemplo 32b, Isómero 1) y 2-bromo-N-isoxazol-3-ilacetamida.

m/e 481 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,72 (1H, s), 8,90 (1H, s), 7,54 (2H, d), 7,36 (2H, t), 7,28 (1H, t), 6,91 (1H, d), 5,19 - 5,14 (1H, m), 4,32 (2H, dd), 4,17 - 4,09 (1H, m), 3,77 - 3,54 (5H, m), 2,68 - 2,60 (2H, m), 2,56 - 2,45 (2H, m), 2,26 (1H, s), 2,05 - 1,71 (4H, m), 1,58 (3H, s), 1,69 - 1,49 (8H, m).

Ejemplo 46: Bromuro de (3R)-1-[2-(4-fluorofenil)etil]-3-[[2-(2R)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabisciclo[2.2.2]octano

El compuesto del título se obtuvo utilizando el método del Ejemplo de referencia 23 con empleo de (2R)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoato de (3R)-1-azabisciclo[2.2.2]oct-3-ilo (Ejemplo de referencia 3a, Isómero 2) y 1-(2-bromoetil)-4-fluorobenceno.

m/e 465 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 7,60 - 7,55 (2H, m), 7,40 - 7,34 (4H, m), 7,31 - 7,26 (1H, m), 7,23 - 7,17 (2H, m), 5,11 - 5,04 (1H, m), 3,96 - 3,89 (1H, m), 3,62 - 3,53 (1H, m), 3,49 - 3,40 (4H, m), 3,34 - 3,28 (1H, m), 3,25 - 3,14 (2H, m), 2,47 - 2,40 (2H, m), 2,39 - 2,32 (2H, m), 2,26 - 2,20 (1H, m), 2,02 - 1,67 (4H, m), 1,61 - 1,50 (7H, m), 1,48 - 1,40 (3H, m).

Datos de Forma Física**Descripción de las Figuras**

Figura 1: Patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma A del Ejemplo 14

Figura 2: Patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma A del Ejemplo 21

Figura 3: Patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma A del Ejemplo de referencia 57

Detalles de los Instrumentos

Los datos XRPD se obtuvieron utilizando una máquina PANalytical CubiX PRO o una máquina Philips X-Pert MPD.

XRPD-PANalytical CubiX PRO

Los datos se obtuvieron con una máquina PANalytical CubiX PRO en configuración θ - θ a lo largo del intervalo de escaneo de 2° a 40° 2 θ con exposición durante 100 segundos para incrementos de 0,02°. Los rayos X se generaron por un tubo de foco de cobre largo y estrecho que operaba a 45 kV y 40 mA. La longitud de onda de los rayos X del cobre era 1,5418 Å. Los datos se obtuvieron en colectores con ruido de fondo cero en los cuales se pusieron ~ 2 mg del compuesto. El colector estaba hecho de un monocristal de silicio, que se había cortado a lo largo de un plano no difractante y se había pulimentado luego en un acabado ópticamente plano. Los rayos X incidentes sobre esta superficie se anulaban por extinción Bragg.

Philips X-Pert MPD

Los datos se obtuvieron utilizando una máquina Philips X-Pert MPD en configuración θ -2 θ a lo largo del intervalo de escaneo de 2° a 40° 2 θ con exposición de 100 segundos para incrementos de 0,03°. Los rayos X se generaron por medio de un tubo de foco de cobre largo y estrecho que operaba a 45 kV y 40 mA. Las longitudes de onda de rayos X del cobre era 1,5405 Å (K α 1). Los datos se obtuvieron sobre colectores con ruido de fondo cero en los cuales se pusieron ~ 2 mg del compuesto. El colector estaba hecho de un monocristal de silicio, que se había cortado a lo largo de un plano no difractante y pulimentado luego con un acabado ópticamente plano. Los rayos X incidentes sobre esta superficie se anulaban por extinción Bragg.

Los termogramas DSC se midieron utilizando un Calorímetro de Barrido Diferencial TA Q1000, con bandejas de aluminio y tapas perforadas. Los pesos de muestra variaban entre 0,5 y 5 mg. El procedimiento se llevó a cabo en una

corriente de nitrógeno gaseoso (50 ml/min) y la temperatura estudiada de 25 a 300°C a una tasa constante de aumento de temperatura de 10°C por minuto.

Los termogramas TGA se midieron utilizando un Analizador Termogravimétrico TA Q500, con bandejas de platino. Los pesos de muestra variaban entre 1 y 5 mg. El procedimiento se llevó a cabo en una corriente de nitrógeno gaseoso (60 ml/min) y la temperatura estudiada de 25 a 300°C a una tasa constante de aumento de temperatura de 10°C por minuto.

Los perfiles GVS se midieron utilizando un instrumento Dynamic Vapour Sorption DVS-1. La muestra sólida, de aprox. 1-5 mg, se puso en un recipiente de vidrio y se registró el peso de la muestra a lo largo de un procedimiento de paso de ciclo dual (40 a 90 a 0 a 90 a 0% de humedad relativa (RH), en pasos de 10% RH).

Preparación del bromuro del Ejemplo 14: (3R)-1-[2-(4-fluorofenil)etil]-3-[[2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, Forma Cristalina A

Se trató (2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Ejemplo de referencia 2b, Isómero 1, 3 g) en acetonitrilo (25 ml) con 1-(2-bromoetil)-4-fluorobenceno (2,384 g) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 24 h. Se concentró la mezcla a sequedad, y el residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 10% en diclorometano. Las fracciones que contenían el producto se reunieron, se concentraron a sequedad y el residuo de espuma se redisolvió en acetonitrilo (20 ml). Se añadió a la solución dietil-éter (40 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración. El sólido se disolvió en acetona caliente (75 ml) y se dejó luego enfriar durante una noche. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó a 50°C para proporcionar el compuesto del título (3,70 g).

m/e 465 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,58 - 7,54 (2H, m), 7,40 - 7,32 (4H, m), 7,31 - 7,26 (1H, m), 7,23 - 7,16 (2H, m), 5,14 - 5,09 (1H, m), 3,95 - 3,85 (1H, m), 3,62 - 3,51 (1H, m), 3,50 - 3,36 (4H, m), 3,25 - 3,16 (2H, m), 2,95 (2H, t), 2,48 - 2,31 (4H, m), 2,24 - 2,18 (1H, m), 2,02 - 1,69 (4H, m), 1,57 (3H, s), 1,56 - 1,48 (4H, m), 1,47 - 1,40 (2H, m).

Análisis del bromuro del Ejemplo 14: (3R)-1-[2-(4-fluorofenil)etil]-3-[[2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, Forma Cristalina A

Una muestra de la Forma A del bromuro cristalino del Ejemplo 14 obtenida por el procedimiento descrito arriba se realizó por XRPD (medido utilizando PANalytical CubiX PRO), DSC y TGA.

La temperatura de fusión de la Forma A del bromuro del Ejemplo 14 como se determinó por DSC permitió descubrir que tenían lugar sucesos endotérmicos dobles a 171°C (primera aparición) y 183°C (segunda aparición) (± 2°C). La pérdida de peso observada antes de la fusión por TGA era insignificante. La determinación GVS dio 0,1% de aumento de peso (% p/p) a 80% de RH (± 0,2%).

Un espectro XRPD de la Forma A del bromuro del Ejemplo 14 se presenta en la Figura 1.

Preparación del bromuro del Ejemplo 21: Bromuro de (3R)-1-[2-(3-clorofenil)etil]-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1), Forma Cristalina A

Se trató 2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Ejemplo 21b, Isómero 1, 0,5 g) en acetonitrilo (3 ml) con 1-(2-bromoetil)-3-clorobenceno (0,35 g) y la mezcla se agitó y se calentó a 80°C durante 4 h. Se concentró la mezcla a sequedad, y el residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 5% en diclorometano. El producto de la columna se trituró con dietil-éter para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (160 mg).

m/e 487 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,51 (1H, dd), 7,48 - 7,44 (1H, m), 7,41 - 7,32 (2H, m), 7,32 - 7,27 (1H, m), 7,10 (1H, dd), 6,97 (1H, dd), 5,17 - 5,13 (1H, m), 3,95 - 3,88 (1H, m), 3,65 - 3,56 (1H, m), 3,50 - 3,40 (4H, m), 3,33 - 3,26 (1H, m), 3,24 - 3,16 (1H, m), 3,04 - 2,97 (2H, m), 2,51 - 2,42 (2H, m), 2,41 - 2,32 (2H, m), 2,31 - 2,23 (1H, m), 2,04 - 1,83 (4H, m), 1,62 (3H, s), 1,56 - 1,38 (6H, m).

Análisis del bromuro del Ejemplo 21: Bromuro de (3R)-1-[2-(3-clorofenil)etil]-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1), Forma Cristalina A

Una muestra de la Forma A del bromuro cristalino del Ejemplo 21 obtenida por el procedimiento descrito arriba se analizó por XRPD (medida utilizando Philips X-Pert MPD), DSC y TGA.

La temperatura de fusión de la Forma A del Ejemplo 21 como se determinó por DSC era 143°C (comienzo) (± 2°C). La pérdida de peso observada antes de la fusión por TGA era insignificante, aproximadamente 0,4%. La determinación GVS dio un aumento de peso de 1,2% (% p/p) a 80% de RH (± 0,2%).

Un espectro XRPD de la Forma A del bromuro del Ejemplo 21 se presenta en la Figura 2.

Preparación del bromuro del Ejemplo 57: Bromuro de (3R)-3-[(2-azepan-1-il-2-fenilpropanoilo)oxi]-1-[2-(isoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 2), Forma Cristalina A

Se agitó 2-azepan-1-il-2-fenilpropanoato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Ejemplo 32b, Isómero 2) (0,5 g) en acetonitrilo (6 ml) a la temperatura ambiente con 2-bromo-*N*-isoxazol-3-il-acetamida (0,316 g). La mezcla se agitó durante una noche y se añadió luego dietil-éter. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con dietil-éter. El sólido se secó para proporcionar el compuesto del título (740 mg).

m/e 481 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,69 (1H, s), 8,90 (1H, s), 7,53 (2H, d), 7,37 (2H, t), 7,28 (1H, t), 6,89 (1H, d), 5,18 - 5,13 (1H, m), 4,28 (2H, t), 4,14 - 4,05 (1H, m), 3,73 - 3,49 (5H, m), 2,69 - 2,57 (2H, m), 2,56 - 2,46 (2H, m), 2,28 (1H, s), 2,09 - 1,82 (4H, m), 1,60 (3H, s), 1,66 - 1,46 (8H, m).

Análisis del bromuro del Ejemplo de referencia 57: (3R)-3-[(2-azepan-1-il-2-fenilpropanoilo)oxi]-1-[2-(isoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-1-azoniabicyclo (Isómero 2), Forma Cristalina A

Una muestra de la Forma A del bromuro cristalino del Ejemplo de referencia 57 obtenida por el procedimiento descrito arriba se analizó por XRPD (medida utilizando PANalytical CubiX PRO), DSC y TGA.

Se encontró que la temperatura de fusión de la Forma A del bromuro del Ejemplo de referencia 57 como se determinó por DSC era 203°C (comienzo) (± 2°C). La pérdida de peso observada antes de la fusión por TGA era insignificante. La determinación GVS dio un aumento de peso insignificante (% p/p) a 80% RH (± 0,2%).

Un espectro XRPD de la Forma A del bromuro del Ejemplo de referencia 57 se presenta en la Figura 3.

Análisis Farmacológico

La afinidad (pCl₅₀) de los compuestos para el receptor M₃ se determinó por fijación competitiva de [³H] N-metil-escopolamina (NMS) a CHO-K1 (Ovario de Hámster Chino) a membranas celulares que expresaban el receptor M₃ de acetilcolina humano muscarínico (M₃-ACh) en un formato de ensayo de centelleo por proximidad (SPA).

Se recubrieron previamente cuentas de SPA con membranas y se incubaron luego a razón de 2 mg de cuentas por pocillo con diluciones seriadas de los compuestos de la invención, [³H]NMS a 0,2 nM, K_d mitad (constante de disociación determinada experimentalmente) y tampón de ensayo (HEPES 20 mM de pH 7,4 que contenía MgCl₂ 5 mM). El ensayo se condujo en un volumen final de 200 µl, en presencia de 1% (v/v) de dimetil-sulfóxido (DMSO). La fijación total de [³H]NMS se determinó en ausencia del compuesto competidor y la fijación inespecífica de [³H]NMS se determinó en presencia de atropina 1 µM. Las placas se incubaron durante 16 horas a la temperatura ambiente y se leyeron luego en Wallac Microbeta™ utilizando un protocolo ³H normalizado. Se determinó el valor pCl₅₀, definido como el logaritmo negativo de la concentración de compuesto requerida para 50% de reducción en la fijación específica de [³H]-NMS. La tabla siguiente muestra las cifras pCl₅₀ para ejemplos representativos. El término "Ref" denota ejemplos descritos a efectos de referencia únicamente y que no forman parte de la invención.

Compuesto del Ejemplo No.	pCl ₅₀	Compuesto del Ejemplo No.	pCl ₅₀	Compuesto del Ejemplo No.	pCl ₅₀
Ref 1	+++	12	+++	Ref 50	+++
Ref 2	+++	Ref 28	+++	Ref 51	+++
Ref 3	++	13	+++	28	+++
Ref 4	++	Ref 29	+++	29	++
Ref 5	++	Ref 30	++	Ref 52	++
Ref 6	+++	14	+++	30	+++
Ref 7	+++	15	+++	31	+++
Ref 8	+++	Ref 31	+	Ref 53	++
Ref 9	+++	Ref 32	+++	Ref 53	+++
Ref 10	+++	Ref 33	++	32	+++
Ref 11	++	Ref 34	+++	33	+++
Ref 12	++	16	+++	Ref 55	+++

Compuesto del Ejemplo No.	pIC ₅₀	Compuesto del Ejemplo No.	pIC ₅₀	Compuesto del Ejemplo No.	pIC ₅₀
Ref 13	+++	17	+++	Ref 56	+++
Ref 14	+++	18	+++	Ref 57	+++
Ref 15	+++	Ref 35	+++	Ref 58	+++
Ref 16	++	Ref 36	+++	34	+++
ReP 17	+++	19	++	35	+++
Ref 18	++	20	+++	36	+++
Ref 19	++	21	+++	37	+++
Ref 20	+++	Ref 37	++	38	+++
Ref 21	+++	22	+++	Ref 59	+++
Ref 22	+++	22	+++	39	+++
Ref 23	++	23	+++	40	++
1	+++	24	+++	Ref 60	+++
2	+++	25	+++	Ref 61	+++
3	+++	26	+++	Ref 62	+++
4	+++	38	+++	41	+++
5	+++	Re f40	++	42	+++
6	+++	Ref 41	+++	43	++
7	++	Ref 42	+++	44	++
8	+++	Ref 43	+++	Ref 63	+++
9	+++	Ref 44	+++	Ref 64	++
10	+++	Ref 45	+++	Ref 65	++
Ref 24	+++	Ref 46	+++	45	+++
Ref 25	++	Ref 47	++	Ref 66	++
Ref 26	+++	Ref 48	+++	46	+
Ref 27	+++	27	+++		
11	+++	Ref 49	+++		

Fijación de M3, Cl₅₀ < 2 nM "+++"; Cl₅₀ 2-10 nM "++"; Cl₅₀ > 10 nM "+".

- 5 Utilizando el procedimiento arriba indicado, los valores pCl₅₀ determinados para los Ejemplos de referencia 1, 2, Ejemplos 14, 21 y Ejemplo de referencia 57 eran 10,4, 9,9, 9,8, 10,4 y 9,2 respectivamente.

Medida de la Fijación de Proteínas Plasmáticas

10 La magnitud de fijación de proteínas plasmáticas se determinó por diálisis en equilibrio de un compuesto entre plasma humano y tampón acuoso a 37°C, y determinación de la concentración de compuesto en el plasma y tampón por HPLC-MS/MS.

Método

15 Se prepararon celdas de diálisis (corte por peso molecular 5000) por lavado con agua seguido por impregnación en el tampón de diálisis durante un mínimo de 1 hora. El tampón de diálisis se hizo isotónico con solución salina tamponada de pH 7,4. Se prepararon soluciones stock de los compuestos en dimetilsulfóxido a una concentración de 0,5 mM. Se obtuvo plasma humano agrupado congelado de individuos voluntarios.

Se añadió la solución stock en DMSO de un compuesto al plasma en una relación de 10 µl de DMSO por cada ml de plasma. Esto proporcionó una solución al 1% de DMSO en plasma con cada compuesto para una concentración de 5 µM.

20 Se prepararon luego las celdas de diálisis y una mitad de la celda se llenó con 750 µl de tampón de diálisis y la otra mitad de la celda con 750 µl de solución plasmática del compuesto. Una vez preparadas las celdas se sellaron y se

pusieron en una cámara incubadora a 37°C. Estas celdas se dejaron luego en rotación durante un mínimo de 4 horas para alcanzar el equilibrio.

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

Las muestras se analizaron luego utilizando HPLC-MS/MS. Se obtuvo una curva de calibración de cuatro puntos por diluciones de las soluciones stock con plasma diluido 6 veces a concentraciones de 0,013 µM, 0,05 µM, 0,25 µM y 1,25 µM, que se inyectaron por este orden seguidas por el tampón muestra y luego la muestra de plasma.

Cálculo

- La concentración de compuesto en las muestras se determinó utilizando el software MassLynx versión 4.1 (producido por Waters/Micromass) que calculaba automáticamente una curva de calibración y la concentración del compuesto en las celdas. Se determinó la fijación de proteínas del plasma a partir de la curva de calibración como el porcentaje de compuesto fijado en plasma humano (% fijado) utilizando la ecuación siguiente:

$$\% \text{ fijado} = 100 - 100 \left[\frac{\text{área máxima de tampón} / \text{volumen de inyección de tampón}}{5 (\text{área máxima de plasma} / \text{volumen de inyección de plasma})} \right]$$

Para el Ejemplo 21, la cifra de fijación de proteínas del plasma humano medida utilizando el procedimiento arriba descrito era 98% de fijación.

Broncoconstricción Inducida por Metacolina in vivo

- Cobayos Dunkin-Hartley (300-600 g) fueron suministrados por un establecimiento de crianza designado. Los animales se dosificaron con el compuesto de test o con vehículo por inhalación en los cobayos conscientes o por instilación intratraqueal (0,5 ml/kg) bajo anestesia gaseosa recuperable (5% halotano). Se dejó que los animales se recuperaran de la anestesia antes de la medida de la broncoconstricción. Hasta 48 horas después de la dosificación se anestesiaron terminalmente los cobayos con pentobarbitona sódica (60 mg/kg), se canuló la tráquea por ventilación artificial y se canuló la vena yugular para administración intravenosa de metacolina. Los cobayos se ventilaron utilizando una bomba respiratoria de volumen constante (Harvard Rodent Ventilator modelo 683) a una tasa de 60 respiraciones/minuto y un volumen de ventilación pulmonar de 5 ml/kg durante la preparación quirúrgica. Se midió la función pulmonar (resistencia y adaptabilidad del pulmón) en los cobayos anestesiados y ventilados utilizando un sistema de medición pulmonar Flexivent (SCIREQ, Montreal, Canadá) conectado a las cánulas traqueales. Los animales se ventilaron (patrón de ventilación cuasi-sinusoidal) a 60 respiraciones/min con un volumen de ventilación pulmonar de 5 ml/kg. Se aplicó una presión espiratoria positiva final de 2-3 cm H₂O. La resistencia respiratoria se midió utilizando el equipo Flexivent "de instantánea" (duración de un segundo, frecuencia 1 Hz). Se midieron la resistencia pulmonar y la adaptabilidad antes y después de la administración intravenosa de metacolina (3, 10 y 30 µg/kg). Se calculó el aumento pico de la resistencia después de la exposición a metacolina y se calculó también el efecto del compuesto de test sobre los cambios de la función pulmonar inducidos por la metacolina.

El porcentaje de inhibición de la broncoconstricción se calculó para cada dosis de metacolina como sigue:

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

Inhibición de la salivación inducida por pilocarpina por administración intranasal de los compuestos

- Cobayos (450-550 g) fueron suministrados por Harlan, Reino Unido, o por David Hall, Staffs, Reino Unido, y se aclimataron a las instalaciones del laboratorio durante un mínimo de 3 días antes de su utilización. Los cobayos se asignaron aleatoriamente a grupos de tratamiento y se pesaron. Cada animal se anestesió ligeramente (halotano al 4%) y se administró el compuesto o vehículo por vía intranasal (0,5 ml/kg) hasta 24 horas antes de la exposición a pilocarpina. En el momento del test, los cobayos se anestesiaron terminalmente con uretano (solución al 25% en agua, 1,5 g/kg). Una vez que se hubo comprobado una anestesia suficiente (ausencia del reflejo de pinchazo en el dedo del pie) se insertó en la boca de cada animal un taco absorbente y se mantuvo durante 5 minutos para secar la saliva residual, se retiró este taco y se reemplazó con un taco nuevo pesado previamente durante 5 minutos para establecer una lectura de producción de referencia de saliva. Al final de este periodo de 5 minutos, se retiró el taco y se pesó. Se insertó un nuevo taco previamente pesado en la boca antes que cada animal recibiera pilocarpina subcutánea administrada bajo la piel en la parte posterior del cuello (0,6 mg/kg a 2 ml/kg). Se retiró el taco, se pesó y se reemplazó con un taco nuevo previamente pesado cada 5 minutos hasta los 15 minutos.

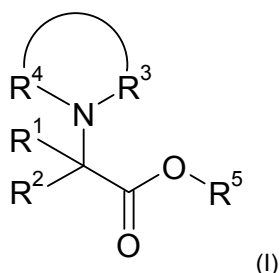
Se calculó la producción de saliva por sustracción del peso previamente pesado del taco pesado posteriormente después de cada 5 minutos y se sumaron estos números para producir una acumulación de saliva durante 15 minutos. Pudo analizarse cada periodo de 5 minutos además del periodo de registro total de 15 minutos. La producción de

referencia de saliva se supuso constante y se multiplicó por 3 para producir una lectura para producción de referencia de saliva a lo largo de 15 minutos.

La inhibición de la saliva producida por el compuesto pudo calcularse utilizando la ecuación siguiente: $(1 - (\text{test} - \text{referencia})/(\text{veh} - \text{referencia})) * 100$.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I),



en donde

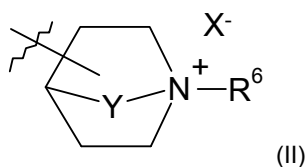
5 R^1 representa alquilo C_{1-6} ;

R^2 representa fenilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, SH, $S(O)_{0-2}R^{10}$, $NR^{11}R^{12}$, $S(O)_2NR^{13}R^{14}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $C(O)_2R^{17}$,

10 $NR^{18}S(O)_2R^{19}$, $NR^{20}OC(O)R^{21}$, $NR^{22}C(O)_2R^{23}$, $NR^{24}C(O)NR^{25}R^{26}$, OR^{27} y alquilo C_{1-6} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , NH_2 , NH (alquilo C_{1-6}) y N (alquilo C_{1-6})₂;

15 R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos ambos, forman un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros que puede contener opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, y pudiendo estar dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} y alquilo C_{1-6} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo;

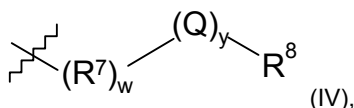
R^5 representa un grupo de fórmula (II);



en donde

20 Y es $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o $-CH_2CH_2CH_2-$ y la sustitución en el anillo del grupo (II) se halla en las posiciones 3 ó 4;

R^6 representa un grupo de fórmula (IV)



en donde

w es 1;

25 R^7 representa alquilenos C_{1-4} sustituido opcionalmente con hidroxilo;

y es 0;

Q representa O, $C(O)$, $S(O)_{0-2}$, NR^9 , $-CONR^9-$, $-SO_2NR^9-$, $-NR^9CO-$, $-NR^9CO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-HC=CH-$ o etinileno;

R^8 representa un grupo cíclico Cyc¹ o un grupo alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con un grupo cíclico Cyc²;

30 Cyc¹ y Cyc² representan cada uno independientemente arilo, heteroarilo, un anillo carbocíclico alifático de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, SH, $S(O)_{0-2}R^{10}$, $NR^{11}R^{12}$, $S(O)_2NR^{13}R^{14}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $C(O)_2R^{17}$, $NR^{18}S(O)_2R^{19}$, $NR^{20}C(O)R^{21}$, $NR^{22}C(O)_2R^{23}$, $NR^{24}C(O)NR^{25}R^{26}$, OR^{27} , fenilo, heteroarilo y alquilo C_{1-6} , pudiendo estar dicho fenilo, heteroarilo o alquilo C_{1-6} sustituido

opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxi C₁₋₆, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆) y N(alquilo C₁₋₆)₂;

R⁹ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

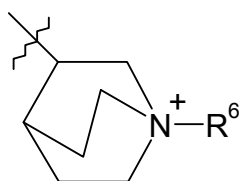
5 R¹⁰ y R¹⁹ representan cada uno independientemente alquilo C₁₋₆, pudiendo estar dicho alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆) y N(alquilo C₁₋₆)₂; y

10 R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ y R²⁷ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆, pudiendo estar dicho alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆) y N(alquilo C₁₋₆)₂; o cualquiera de R¹¹ y R¹², R¹³ y R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ o R²⁵ y R²⁶, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos ambos, pueden formar un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros, pudiendo estar dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo y alquilo C₁₋₆, pudiendo estar dicho alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo; y X representa un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono-
15 o polivalente.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R² representa fenilo o tienilo, pudiendo estar dicho fenilo o tienilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, OMe, CF₃ y OCF₃.

20 3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos directamente ambos, forman un anillo piperidinilo, azetidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o azepanilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄, pudiendo estar dicho alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo.

25 4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R⁵ representa un grupo de fórmula (IIa)



(IIa).

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R⁶ representa alquilo C₁₋₄, pudiendo estar dicho alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de fenilo, naftilo, heteroarilo y un cicloalquilo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, C(O)O(alquilo C₁₋₄), fenilo, un anillo heteroarilo de 5-6 miembros y alquilo C₁₋₆, pudiendo estar dicho fenilo, anillo heteroarilo de 5-6 miembros y alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo y ciano.

35 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R⁶ representa alquilo C₁₋₄, estando dicho alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado de fenilo y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros, pudiendo estar dicho fenilo o anillo heteroarilo de 5-6 miembros sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, cloro, hidroxilo, ciano, C(O)O(alquilo C₁₋₄), CF₃, y alquilo C₁₋₆.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de

40 (3R)-1-[2-(5-Cloro-2-tienil)etil]-3-[[[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano X, (3R)-1-12-(3-Metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)etil]-3-[[[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano X,

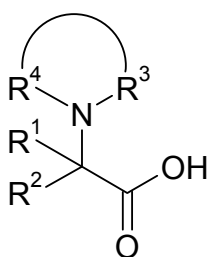
(3R)-1-[2-(2-Naftil)etil]-3-[[[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano X,

(3R)-1-[2-(3-Bromofenil)etil]-3-[[[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano X,

(3R)-1-[2-(3-Clorofenil)etil]-3-[[[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano X,

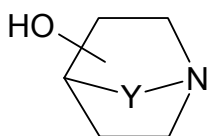
45 (3R)-1-[2-(3-Fluorofenil)etil]-3-[[[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano X,

- (3R)-3-[[[(2S)-2-Fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X, (3R)-3-[[[(2S)-2-Fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-(3-piridin-3-ilpropil)-1-azonia-bicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-(4-Fenilbutil)-3-[[[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicciclo-[2.2.2]octano X,
- 5 (3R)-1-[(3S)-3-Hidroxi-3-fenilpropil]-3-[[[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X, (3R)-1-[(3R)-3-Hidroxi-3-fenilpropil]-3-[[[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X, (3R)-1-[2-(5-Metil-2-tienil)etil]-3-[[[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azonia-bicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[2-(4-Fluorofenil)etil]-3-[[[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azonia-bicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-(2-Feniletíl)-3-[[[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicciclo-[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-(3-Fenilpropil)-3-[[2-(2-tienil)-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicciclo-[2.2.2]octano X,
- 10 (3R)-1-[2-(3-Fluorofenil)etil]-3-[[2-(2-tienil)-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil]oxi]-1-azonia-bicciclo[2.2.2]octano X ,
- (3R)-1-[2-(3-Clorofenil)etil]-3-[[2-(2-tienil)-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil]oxi]-1-azonia-bicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[(3-Fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-3-[[2-(2-tienil)-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil]-oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X ,
- (3R)-1-[2-(3-Clorofenil)etil]-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[2-(3-Fluorofenil)etil]-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- 15 (3R)-1-(2-Ciclohexiletíl)-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicciclo-[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-(2-Feniletíl)-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]-octano X,
- (3R)-1-(3-Fenilpropil)-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicciclo-[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-(4-Fenilbutil)-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicciclo-[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-(1,3-Benzotiazol-2-ilmetil)-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- 20 (3R)-1-[2-(3-Clorofenil)etil]-3-[[2-morfolin-4-il-2-fenilpropanoil]oxi]-1-azoniabicciclo-[2.2.2]octano X,
- (3R)-3-[[2-Piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-(3-piridin-4-ilpropil)-1-azonia-bicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[(3-Fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-3-[(2-Azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-[2-(3-clorofenil)etil]-1-azoniabicciclo-[2.2.2]octano X ,
- (3R)-3-[(2-Azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-[2-(3-fluorofenil)etil]-1-azoniabicciclo-[2.2.2]octano X,
- 25 (3R)-3-[(2-Azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-(2-feniletíl)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-3-[(2-Azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-3-[(2-Azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-(3-piridin-3-ilpropil)-1-azoniabicciclo-[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[2-(3-Clorofenil)etil]-3-[[2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicciclo-[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-(2-Feniletíl)-3-[[2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]-octano X,
- 30 (3R)-1-(3-Fenilpropil)-3-[[2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicciclo-[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-(3-Fenoxipropil)-3-[[2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicciclo-[2.2.2]octano X,
- en donde X representa un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es (3R)-1-[2-(4-Fluorofenil)etil]-3-[[[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X, en donde X representa un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente.
- 35 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es bromuro de (3R)-1-[2-(4-Fluorofenil)etil]-3- [[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano.
10. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X) en donde R¹, R², R³ y R⁴ son como se define en la fórmula (I), o un alquiléster C₁₋₆, anhídrido de ácido o haluro de ácido del mismo,
- 40



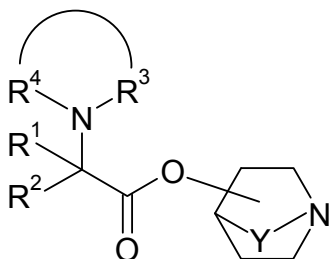
(X)

con un compuesto de fórmula (XI), en donde Y es como se define en la fórmula (I) y el grupo hidroxilo en (XI) se halla en la posición 3 ó 4



(XI),

5 para proporcionar un compuesto de fórmula (Va)



(Va),

en donde R^1 , R^2 y R^3 son como se define en la reivindicación 1, y hacer reaccionar subsiguientemente (Va) con un compuesto R^6 -LG (XIII), en donde LG es un grupo lábil y R^6 es como se define en la fórmula (I); y opcionalmente

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

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 11, que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I), como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

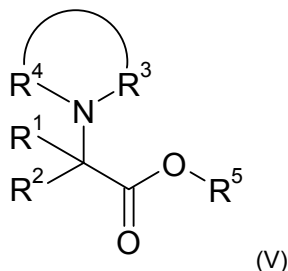
13. Un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en terapia.

14. Uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

15. Un producto farmacéutico que comprende, en combinación, un primer principio activo que es un compuesto de fórmula (I), como se describe anteriormente en esta memoria, y al menos un principio activo adicional seleccionado de:

- un inhibidor de las fosfodiesterasas,
- un agonista de los adrenoceptores β_2 ,
- un modulador de la función de los receptores de quimioquinas,
- un inhibidor de la función de las quinasas,
- un inhibidor de proteasas,
- un agonista de los receptores de glucocorticoides esteroideos, y
- un agonista de los receptores de glucocorticoides no esteroideos.

16. Un compuesto de fórmula (V), o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo,



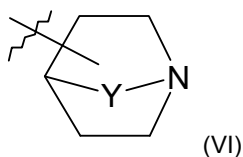
en donde

R¹ representa alquilo C₁₋₆;

5 R² representa fenilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, SH, S(O)₀₋₂R¹⁰, NR¹¹R¹², S(O)₂NR¹³R¹⁴, C(O)NR¹⁵R¹⁶, C(O)₂R¹⁷, NR¹⁸S(O)₂R¹⁹, NR²⁰C(O)R²¹, NR²²C(O)₂R²³, NR²⁴C(O)NR²⁵R²⁶, OR²⁷ y alquilo C₁₋₆, pudiendo estar dicho alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆) y N(alquilo C₁₋₆)₂;

10 R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos ambos, forman un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros que puede contener opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, pudiendo estar dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆, pudiendo estar dicho alquilo C₁₋₆ sustituido
15 opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo;

R⁵ representa un grupo de fórmula (VI);



en donde

y es -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂- y la sustitución en el anillo del grupo (VI) se halla en las posiciones 3 ó 4;

20 R¹⁰ y R¹⁹ representan cada uno independientemente alquilo C₁₋₆, pudiendo estar dicho alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆) y N(alquilo C₁₋₆)₂; y

R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ y R²⁷ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆, pudiendo dicho alquilo C₁₋₆ estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes
25 seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆) y N(alquilo C₁₋₆)₂; o cualquiera de R¹¹ y R¹², R¹³ y R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ o R²⁵ y R²⁶, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos ambos, pueden formar un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros, pudiendo estar dicho anillo heterocíclico sustituido
opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo y alquilo C₁₋₆,
pudiendo estar dicho alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados
30 independientemente de halógeno e hidroxilo.

Figura 1: XRPD para el Ejemplo 44 Forma A

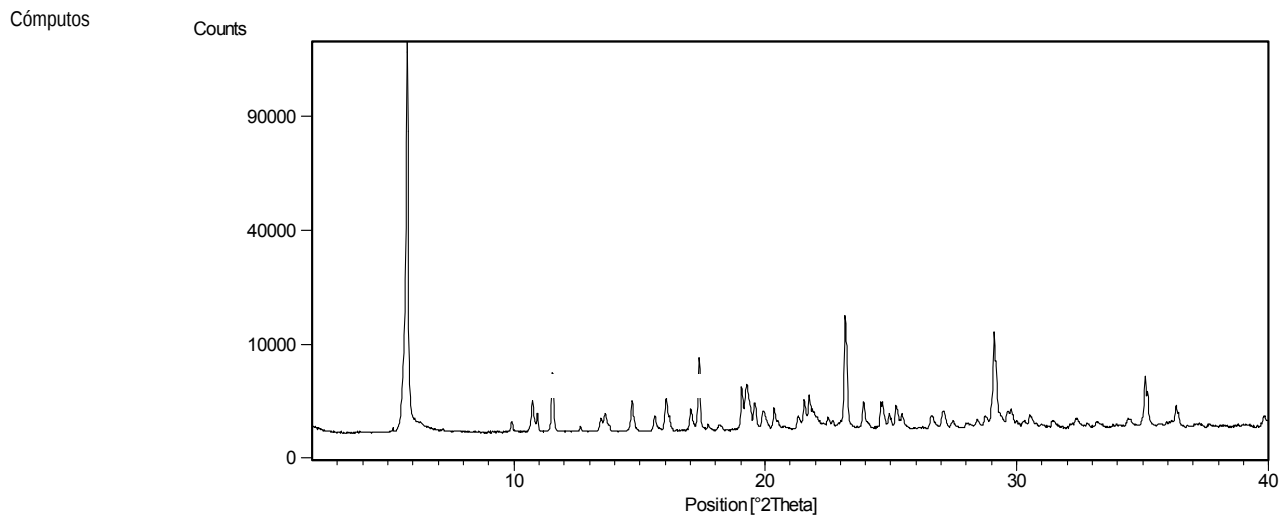


Figura 2: XRPD para el Ejemplo 57 Forma A

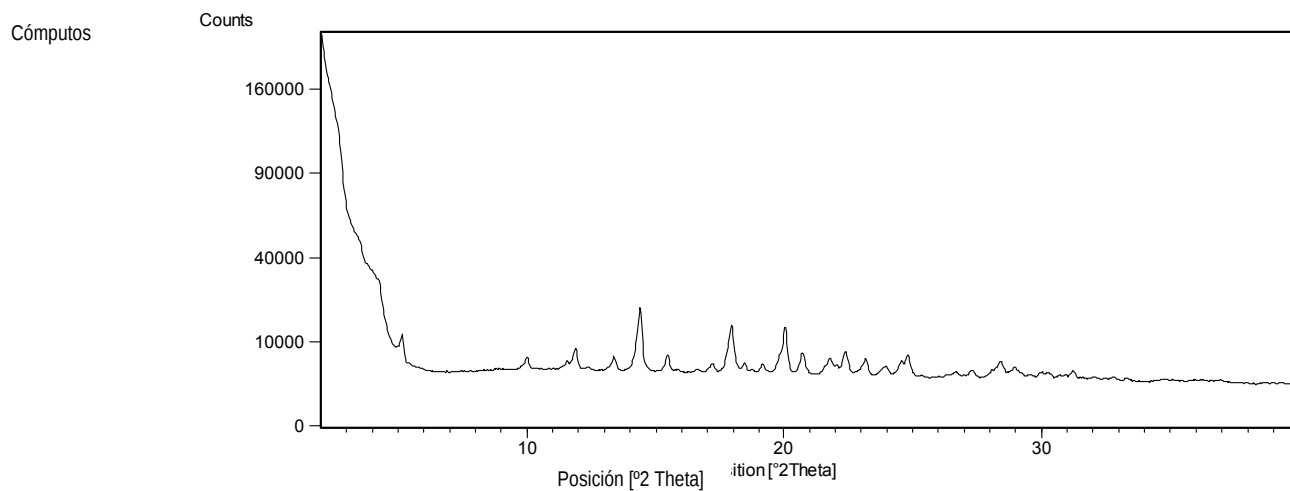


Figura 3: XRPD para el Ejemplo 90 Forma A

A

