

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 458**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/46** (2006.01)  
**C07D 451/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04810294 .1**  
96 Fecha de presentación: **04.11.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1682142**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.07.2006**

54 Título: **Antagonistas de receptores de acetilcolina muscarínicos M3**

30 Prioridad:  
**04.11.2003 US 517243 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**13.11.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**13.11.2012**

73 Titular/es:  
**GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)  
GLAXO WELLCOME HOUSE, BERKELEY  
AVENUE  
GREENFORD, MIDDLESEX UBS 0NN, GB**

72 Inventor/es:  
**WAN, ZEHONG;  
YAN, HONGXING;  
PALOVICH, MICHAEL, R.;  
LAINE, DRAMANE, I.;  
LEE, DENNIS;  
STAVENGER, ROBERT, A.;  
GOODMAN, KRISTA, B.;  
HILFIKER, MARK, A.;  
CUI, HAIFENG;  
VIET, ANDREW, W. y  
MARINO, JOSEPH, P.**

74 Agente/Representante:  
**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

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

ES 2 390 458 T3

## DESCRIPCIÓN

Antagonistas de receptores de acetilcolina muscarínicos M3

Esta invención se refiere a nuevos derivados de 8-azoniabicyclo[3.2.1]octanos, a composiciones farmacéuticas, a procedimientos para su preparación y a su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por receptores de acetilcolina muscarínicos M<sub>3</sub>.

## Antecedentes de la invención

La acetilcolina liberada de neuronas colinérgicas en los sistemas nerviosos periférico y central afecta a muchos procesos biológicos diferentes a través de la interacción con dos clases principales de receptores de acetilcolina: los receptores de acetilcolina nicotínicos y los muscarínicos. Los receptores de acetilcolina muscarínicos (mAChR) pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteína G que tienen siete dominios de transmembrana. Hay cinco subtipos de mAChR, denominados M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>, y cada uno de ellos es el producto de un gen distinto. Cada uno de los cinco subtipos exhibe propiedades farmacológicas únicas. Los receptores de acetilcolina muscarínicos están ampliamente distribuidos en los órganos de los vertebrados, y estos receptores pueden mediar en acciones tanto inhibitoras como excitadoras. Por ejemplo, en los músculos lisos que se encuentran en las vías respiratorias, la vejiga y el tracto gastrointestinal, los mAChR M<sub>3</sub> median las respuestas contráctiles. Para una recapitulación, por favor, véase Caulfield (1993 Pharmac. Ther. 58: 319-79).

En los pulmones, los mAChR se han localizado en el músculo liso en la tráquea y los bronquios, las glándulas submucosales, y los ganglios parasimpáticos. La densidad de los receptores muscarínicos es mayor en los ganglios parasimpáticos y después disminuye en densidad desde las glándulas submucosales a la tráquea y después el músculo liso bronquial. Los receptores muscarínicos están casi ausentes en los alvéolos. Para la recapitulación de la expresión y función de mAChR en los pulmones, por favor, véase Fryer and Jacoby (1998 Am J Respir Crit Care Med 158(5, pt 3) S 154 - 60).

Se han identificado tres subtipos de mAChR como importantes en los pulmones, los mAChR M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub> y M<sub>3</sub>. Los mAChR M<sub>3</sub>, localizados en los músculos lisos de las vías respiratorias, median la contracción muscular. La estimulación de los mAChR M<sub>3</sub> activa la enzima fosfolipasa C mediante la unión de la proteína G estimuladora Gq/11 (Gs), que conduce a la liberación de fosfatidil inositol-4,5-bisfosfato, dando como resultado la fosforilación de las proteínas contráctiles. Los mAChR M<sub>3</sub> se encuentran también en las glándulas submucosales pulmonares. La estimulación de esta población de los mAChR M<sub>3</sub> da como resultado la secreción de moco.

Los mAChR M<sub>2</sub> constituyen aproximadamente el 50-80% de la población de receptores colinérgicos en los músculos lisos de las vías respiratorias. Aunque la función precisa es todavía desconocida, inhiben la relajación catecolinérgica del músculo liso de las vías respiratorias mediante la inhibición de la generación de cAMP. Los mAChR M<sub>2</sub> neuronales se localizan en los nervios parasimpáticos postganglionares. En condiciones fisiológicas normales, los mAChR M<sub>2</sub> neuronales proporcionan un control estrecho de la liberación de acetilcolina de los nervios parasimpáticos. Los mAChR M<sub>2</sub> inhibitorios también se han demostrado sobre los nervios simpáticos en los pulmones de algunas especies. Estos receptores inhiben la liberación de noradrenalina, disminuyendo de este modo la entrada simpática a los pulmones.

Los mAChR M<sub>1</sub> se encuentran en los ganglios parasimpáticos pulmonares donde funcionan para potenciar la neurotransmisión. Estos receptores también se han localizado en el parénquima pulmonar periférico, sin embargo su función en el parénquima es desconocida.

La disfunción de receptores de acetilcolina muscarínicos ha sido apreciada en una diversidad de diferentes estados patofisiológicos. Por ejemplo, en el asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), afecciones inflamatorias que conducen a pérdida de función inhibitoria de auto-receptores de acetilcolina muscarínicos M<sub>2</sub> sobre los nervios parasimpáticos que suministra el músculo liso pulmonar, provocando una liberación aumentada de acetilcolina a continuación de una estimulación nerviosa vagal. (Fryer et al. 1999 Life Sci 64 (6-7) 449-55). Esta disfunción de mAChR da como resultado una hiper-reactividad e hipersensibilidad de las vías respiratorias mediada por una estimulación aumentada de los mAChR M<sub>3</sub>. De este modo, la identificación de antagonistas de mAChR potentes sería útil como agentes terapéuticos en estos estados patológicos mediados por mAChR.

EPOC es un término impreciso que abarca una diversidad de problemas de salud progresivos incluyendo bronquitis crónica, bronquiolitis crónica y enfisema, y es una causa principal de mortalidad y morbilidad en el mundo. Fumar es un factor de riesgo principal para el desarrollo de EPOC; aproximadamente 50 millones de personas solamente en los Estados Unidos, fuman cigarrillos, y una estimación de 3.000 personas toman el hábito diariamente. Como resultado, se espera que la EPOC figure entre los cinco máximos como un problema de salud en todo el mundo en el año 2020. La terapia anticolinérgica inhalada actualmente se considera el "estándar de oro" como terapia de primera línea para EPOC (Pauwels et al. 2001 Am. J. Respir. Crit. Care Med. 163:1256 - 1276).

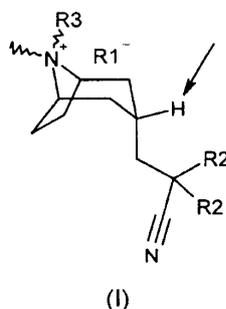
A pesar del amplio conjunto de evidencias que apoyan el uso de una terapia para el tratamiento de enfermedades hiper-reactivas de las vías respiratorias, relativamente están disponibles pocos compuestos anticolinérgicos para uso

en la clínica para indicaciones pulmonares. Más específicamente en los Estados Unidos, bromuro de Ipratropio (Atrovent®; y Combivent®, en combinación con albuterol) es actualmente el único anticolinérgico inhalado comercializado para el tratamiento de enfermedades hiper-reativas de las vías respiratorias. Aunque este compuesto es un potente agente anti-muscarínico, es de corta duración, y de este modo se debe administrar tanto como cuatro veces al día con el fin de proporcionar alivio para el paciente de EPOC. En Europa y Asia, el agente anticolinérgico de larga duración Bromuro de Tiotropio (Spiriva®) se aprobó recientemente, sin embargo este producto no está actualmente disponible en los Estados Unidos. De este modo, existe una necesidad de compuestos novedosos que sean capaces de provocar un bloqueo en los mAChR que sea de larga duración y que se pueda administrar una vez al día para el tratamiento de enfermedades hiper-reativos de las vías respiratorias tales como asma y EPOC.

Ya que los mAChR están ampliamente distribuidos por todo el cuerpo, la capacidad para aplicar agentes anticolinérgicos por vía local y / o tópica al tracto respiratorio es particularmente ventajosa, ya que permitiría que se utilicen menores dosis del fármaco. Además, la capacidad de diseñar fármacos tópicamente activos que tengan larga duración de acción, y en particular, estén retenidos o bien en el receptor o por el pulmón, permitiría la anulación de efectos secundarios no deseados que se pueden observar con el uso anticolinérgico sistémico.

### Sumario de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I).



en la que  $R1^-$  representa un anión asociado a la carga positiva del átomo de N; y R2 es arilo;

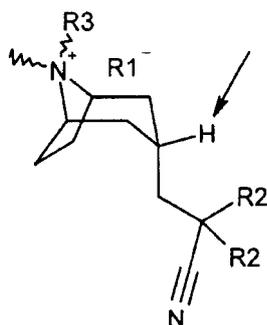
R3 se selecciona entre el grupo constituido por alquilo ( $C_2-C_{12}$ ), alqueno ( $C_2-C_6$ ), alquil ( $C_1-C_6$ )cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), alquil ( $C_1-C_6$ ) fenilo, alquil ( $C_1-C_6$ )-OH, alquil ( $C_1-C_6$ )-CN, alquil ( $C_1-C_6$ )-halógeno, alquil ( $C_1-C_6$ )-CF<sub>3</sub>, alquil ( $C_1-C_6$ )-OCH<sub>3</sub>, alquil ( $C_1-C_6$ )-O-alquil ( $C_1-C_6$ )-OCH<sub>3</sub> y alquil ( $C_1-C_6$ )-O-fenilo, en la que los sustituyentes R3 preferidos están en la posición endo.

Esta invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) para uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por receptor de acetilcolina muscarínico (mAChR), en la que la acetilcolina se une a un mAChR M<sub>3</sub>.

Esta invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I) para inhibir la unión de acetilcolina a sus receptores en un mamífero con necesidad.

### Descripción detallada de la invención

Esta invención se refiere a nuevos derivados de 8-azoniabicyclo[3.2.1]octanos, a composiciones farmacéuticas, a procedimientos para su preparación y a su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por receptores de acetilcolina muscarínicos M<sub>3</sub>, representados por la fórmula (I)



(I)

en la que:

el átomo de H indicado está en la posición exo;

5 R1<sup>-</sup> representa un anión asociado con la carga positiva del átomo de N. R1<sup>-</sup> puede ser, pero sin limitación, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, benceno sulfonato y tolueno sulfonato;

R2 es arilo;

10 R3 se selecciona entre el grupo constituido por alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-fenilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-OH, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-halógeno, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CF<sub>3</sub>, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-OCH<sub>3</sub>, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-OCH<sub>3</sub> y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O- fenilo, en la que los sustituyentes R3 preferidos están en la posición endo

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

Los siguientes términos, usados en la presente memoria descriptiva, se refieren a:

- 20
- "halo" - todos los halógenos, es decir, cloro, flúor, bromo y yodo;
  - "alquilo C<sub>1-10</sub>" o "alquilo" - restos tanto de cadena lineal como ramificada de 1 a 10 átomos de carbono, salvo que la longitud de la cadena esté limitada por algún otro motivo, incluidos, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo y similares;
  - "cicloalquilo" es usado en la presente memoria descriptiva para indicar un resto cíclico, preferentemente de 25 3 a 8 átomos de carbono, incluidos, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares;
  - "alqueno" es usado en la presente memoria descriptiva en todas sus apariciones para indicar un resto de cadena lineal o ramificada de 2-10 átomos de carbono, salvo que la longitud de la cadena esté limitada para el mismo, que incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares;
  - "arilo" - fenilo y naftilo;
- 30

Los compuestos preferidos útiles en la presente invención incluyen:

bromuro de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-(ciclohexilmetil)-8-metil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;

bromuro de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-(ciclopropilmetil)-8-metil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;

bromuro de (3-endo)-8-butil-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-metil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;

35 bromuro de (3-endo)-8-(4-clorobutil)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-metil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;

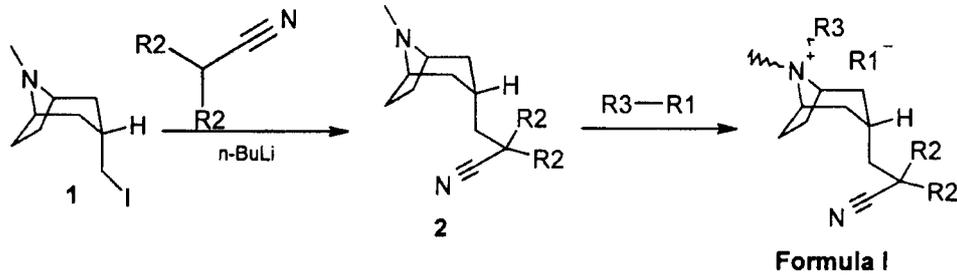
- bromuro de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8-dodecil-8-metil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;
- yoduro de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8-metil-8-(2-propen-1-il)-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;
- bromuro de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8-metil-8-(fenilmetil)-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;
- bromuro de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8-(2-hidroxi)etil-8-metil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;
- 5 bromuro de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8-etil-8-metil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;
- bromuro de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8-metil-8-propil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;
- bromuro de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8-(5-hexen-1-il)-8-metil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;
- bromuro de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8-metil-8-(4,4,4-trifluorobutil)-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;
- bromuro de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8-metil-8-(3-fenilpropil)-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;
- 10 bromuro de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8-(2-ciclohexiletil)-8-metil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;
- bromuro de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8-(3-cianopropil)-8-metil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;
- bromuro de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8-metil-8-[2-(metiloxi)etil]-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;
- bromuro de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8-metil-8-(2-[[2-(metiloxi)etil]oxi]etil)-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano.
- 15 bromuro de N-(endo)-(3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-(8-endo)-8-(5-hexen-1-il)-8-metil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;
- bromuro de N-(endo)-(3-endo)-(2-ciano-2,2-difeniletil)-(8-endo)-metil-8-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;
- bromuro de N-(endo)-(3-endo)-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8-metil-8-(3-fenilpropil)-8-azoniabicyclo[3.2.1] octano;
- y
- 20 bromuro de N-(endo)-(3-endo)-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8-metil-8-[3-(feniloxi)propil]-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano.

### **Procedimientos de preparación**

#### **Preparación**

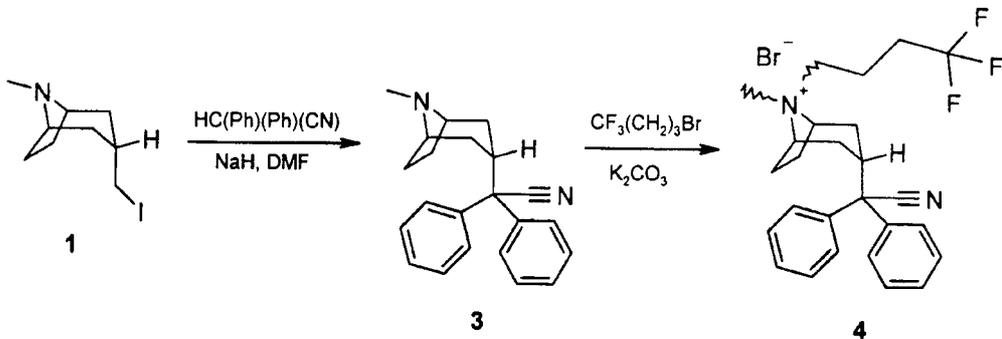
- Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser obtenidos aplicando procedimientos sintéticos, algunos de los cuales son ilustrados en los Esquemas siguientes. Las síntesis proporcionadas por estos Esquemas son aplicables para producir compuestos de fórmula (I) que tienen una diversidad de diferentes R1, R2 y R3 que se hacen reaccionar, empleando sustituyentes que estén adecuadamente protegidos, para conseguir una compatibilidad con las reacciones indicadas en la presente memoria descriptiva. Con posterioridad a la desprotección, en esos casos, se proporcionan seguidamente compuestos de la naturaleza generalmente descrita. Aunque se muestran algunos esquemas con compuestos específicos, esto es meramente para fines de ilustración.
- 25
- 30 Un procedimiento de preparación general se muestra en el **Esquema I**. La síntesis comenzó con el compuesto **1**. La reacción de acoplamiento con el anión derivado de HC(CN)(R2)(R2) proporcionó **2**. El tratamiento con R3-R1 suministró seguidamente la sal de amonio cuaternario de la fórmula (I).

## Esquema I



Un procedimiento de preparación más específico que conduce a compuestos de fórmula (I) está indicado en el **Esquema II**. La alquilación de difenilacetnitrilo con **1** proporcionó el compuesto **3**. Un tratamiento con  $\text{CF}_3(\text{CH}_2)_3\text{Br}$  proporcionó seguidamente una sal de amonio cuaternario **4**.

## Esquema II



Una ruta específica para el compuesto N-endo de la Fórmula (I) se ejemplifica en el Esquema III. El tratamiento del alcohol **5** con yodo y trifenilfosfina soportada por polímero proporciona el yoduro **6** que a su vez se puede convertir en el compuesto **7** mediante reacción con un derivado de acetonitrilo disustituido **13** en condiciones básicas. La retirada del grupo bencilo de **7** conduce a la amina secundaria **8**. La N-alquilación secuencial de **8** con R3-R1 y bromuro de metilo produce la sal de amonio cuaternario **10** de la Fórmula (I) como una mezcla de diastereoisómeros. La recrystalización en una mezcla de disolventes orgánicos constituida por disolvente tal como DCM, AcOET o hexano produce el isómero N-endo puro **11** de la fórmula (I).

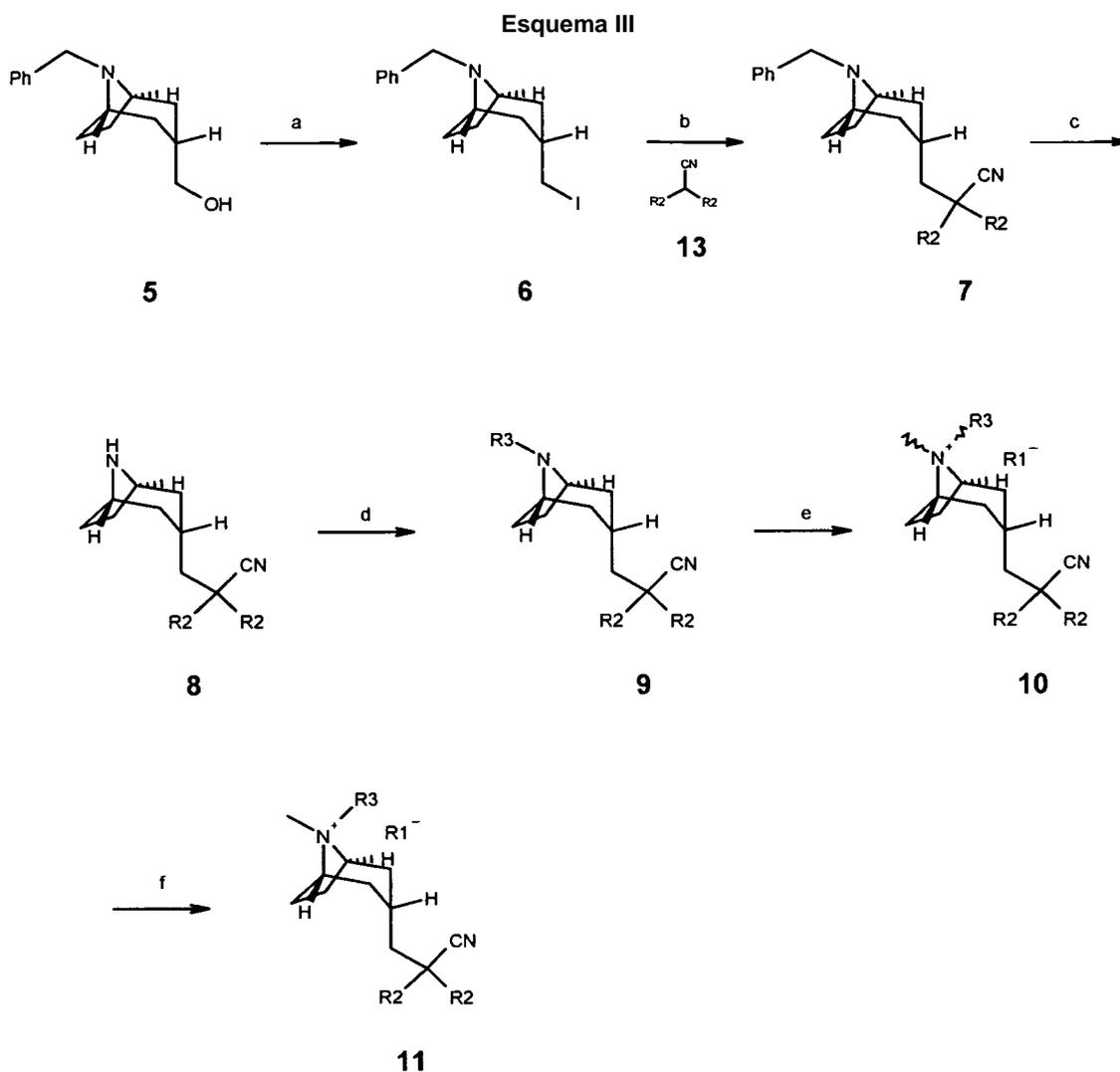
10

20

25

30

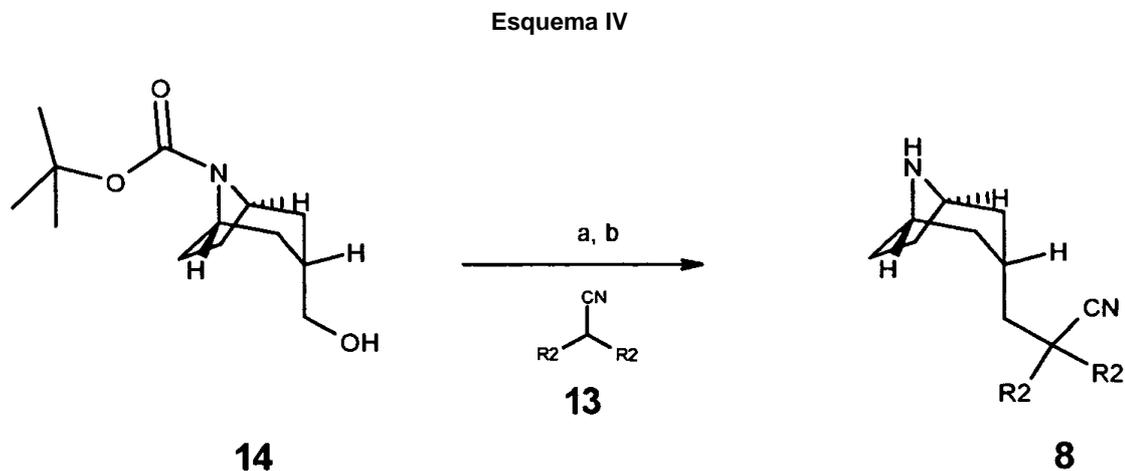
35



**Reactivos y condiciones:** a) Yodo, trifenilfosfina soportada por polímero, DCM; b) NaH, DMF; c)  $\text{ClCO}_2\text{CHClCH}_3$ , mw,  $140\text{ }^\circ\text{C}$  o  $\text{H}_2$ , 10%  $\text{Pd}(\text{OH})_2$ ; d) R3-R1,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , acetonitrilo; e) MeBr, acetona; f) recristalización.

De manera alternativa la amina secundaria **8** se puede preparar a partir de derivado de alcohol protegido por N-Boc **14** mediante la generación de un derivado de tosilato que se puede desplazar por el acetonitrilo disustituido **13** con la retirada simultánea del grupo BOC como se muestra en el Esquema IV.

10



**Reactivos y condiciones:** a) Cloruro de tosilo, TEA; b) NaH, DMF

### EJEMPLOS SINTÉTICOS

5 La invención se describirá ahora por referencia a los siguientes Ejemplos que son meramente ilustrativos y no se consideran como limitación del alcance de la presente invención. La mayoría de los reactivos e intermedios están comercialmente disponibles o se preparan de acuerdo a procedimientos con los procedimientos en la bibliografía. La preparación de intermedios no descrita en la bibliografía también se ilustra a continuación.

10 La cromatografía en columna ultrarrápida se llevó a cabo usando sílice Merck 9385 salvo que se indique de otra manera.

Los análisis de CL/EM se llevaron a cabo en las siguientes condiciones:

- Columna: 3,3cm x 4,6mm ID, 3 um ABZ+PLUS
- Caudal: 3 ml/min
- Volumen de inyección: 5 µl
- Temp: temperatura ambiente
- Disolventes:

A: 0,1 % de ácido fórmico + acetato de amonio 10 mMolar.

B: 95% de Acetonitrilo + 0,05% de ácido fórmico

- Gradiente:

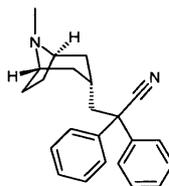
	Tiempo	A%	B%
25	0,00	100	0
	0,70	100	0
	4,20	0	100
	5,30	0	100
	5,50	100	0

La HPLC preparatoria de Gilson se llevó a cabo en las siguientes condiciones:

- Columna: 75 x 33mm I. D. , S-5um, 12 nm
- Caudal: 30mUmin
- Volumen de inyección: 0,800 ml
- Temperatura ambiente
- Disolvente A: 0,1% de ácido trifluoroacético en agua
- Disolvente B: 0,1% de ácido trifluoroacético en acetonitrilo

35

#### **Intermedio 1: Preparación de 3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionitrilo**



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

Se calentó una mezcla de (endo)-3-(hidroximetil)-8-azabicyclo[3.2.1] octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,50 g, 2,05 mmol) y LiAlH<sub>4</sub> (6,16 ml, 1,0 M en THF, 6,16 mmol) a 80 °C en un reactor de microondas durante 60 min. Después la solución se mezcló con solución saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró a través de celita y se concentró proporcionando el compuesto del título (0,31 g, 97 %): CLEM (ES) m/z 156 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,28 (s, 1H), 1,59 (m, 4H), 1,90 (m, 1 H), 2,13 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 3,17 (s, 2H), 3,59 (d, 2H).

45

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

Se mezcló una solución de yodo (6,67 g, 25,8 mmol) y ((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-metanol (2,0 g, 12,9 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (120 ml) con PPh<sub>3</sub> (sobre resina, 8,6 g, 3 mmol/g, 25,8 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 17 horas, se filtró y se concentró proporcionando el compuesto del título (2,63 g, 77 %): CLEM (ES) m/z 266 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,05 (m, 4H), 2,39 (m, 3H), 2,79 (d, 3H), 2,98 (m, 2H), 3,45 (d, 2H), 3,81 (s, 2H),

50

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

55

Se mezcló una solución de (endo)-3-yodometil-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]octano (1,06 g, 4,0 mmol) y Ph<sub>2</sub>CHCN (2,32 g, 12,0 mmol) en DMF (20 ml) con NaH (0,288 g, 12,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. La filtración y purificación mediante una HPLC de fase inversa (Gilson) produjo

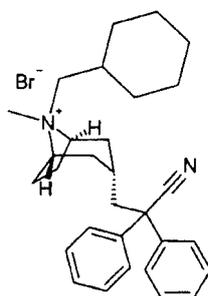
después el compuesto del título (1,16 g, 93 %): CLEM (ES)  $m/z$  331 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,64 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 2,75 (m, 5H), 3,83 (s, 2H), 7,39 (d, 10H).

#### Procedimientos generales de preparación

- 5 Una solución de 3-((3-endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionitrilo (33,0 mg, 0,10 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 ml) y MeCN (0,5 ml) se mezcló con RBr (1,0 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (27,6 mg, 0,20 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante cierto tiempo de reacción (especificado en los ejemplos que siguen). Seguidamente se diluyó con DMSO (0,3 ml) y se concentró. La purificación por HPLC de fase inversa (Gilson) proporcionó el compuesto buscado.

10

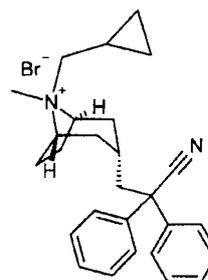
#### Ejemplo 1



#### Bromuro de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-(ciclohexilmetil)-8-metil-8-azoniabiciclo[3.2.1]octano

- 15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 15% siguiendo el procedimiento experimental general (tiempo de reacción = 7 días): CLEM (ES)  $m/z$  427 (M)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,29 (m, 3H), 1,43 (m, 2H), 1,83 (m, 8H), 2,19 (m, 1H), 2,42 (m, 6H), 3,00 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 3,10 (d, 2H), 3,84 (s, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,43 (m, 4H), 7,49 (m, 4H).

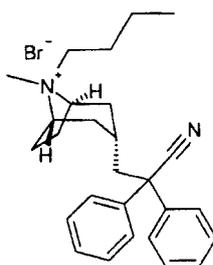
#### Ejemplo 2



- 20 Bromuro de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-(ciclopropilmetil)-8-metil-8-azoniabiciclo[3.2.1]octano

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 51% siguiendo el procedimiento experimental general (tiempo de reacción = 70 horas): CLEM (ES)  $m/z$  385 (M)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,48 (m, 2H), 0,83 (m, 2H), 1,13 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 2,42 (m, 6H), 3,01 (m, 2H), 3,12 (m, 3H), 3,19 (d, 2H), 3,90 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,43 (m, 4H), 7,50 (m, 4H).

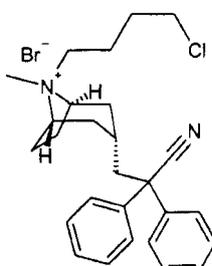
- 25 **Ejemplo 3**



**Bromuro de (3-endo)-8-butil-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-metil-8-azoniabíciclo[3.2.1]octano**

- 5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 26% siguiendo el procedimiento experimental general (tiempo de reacción = 70 horas). CLEM (ES)  $m/z$  387 ( $M$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,04 (m, 3H), 1,45 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,84 (d, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,45 (m, 6H), 3,00 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,42 (m, 4H), 7,49 (m, 4H).

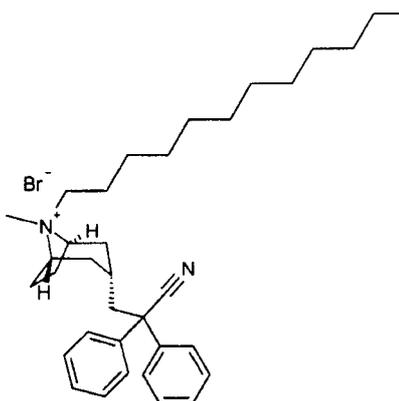
**Ejemplo 4**



**Bromuro de (3-endo)-8-(4-clorobutil)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-metil-8-azoniabíciclo[3.2.1]octano**

- 10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 37% siguiendo el procedimiento experimental general (tiempo de reacción = 70 horas): CLEM (ES)  $m/z$  421 ( $M$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,88 (m, 6H), 2,18 (m, 1H), 2,45 (m, 6H), 3,01 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 3,28 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,42 (m, 4H), 7,49 (m, 4H).

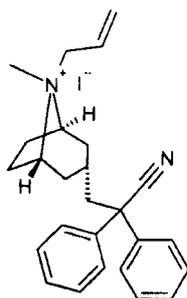
**Ejemplo 5**



- 15 **Bromuro de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-dodecil-8-metil-8-azoniabíciclo[3.2.1]octano**

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 10% siguiendo el procedimiento experimental general (tiempo de reacción = 70 horas): CLEM (ES)  $m/z$  499 ( $M$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,36(m, 18H), 1,73(m, 2H), 1,82 (d, 2H), 2,18 (m, 1H), 2,46 (m, 6H), 3,00 (d, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,19 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,42 (m, 4H), 7,49 (m, 4H).

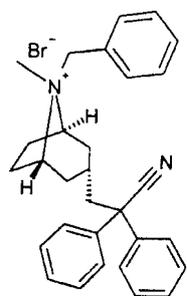
- 20 **Ejemplo 6**



Bromuro de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8-metil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano

5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 37% siguiendo el procedimiento experimental general (tiempo de reacción = 3 horas): CLEM (ES)  $m/z$  371 ( $M$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,83 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,36 (m, 2H), 2,47 (m, 4H), 3,02 (m, 5H), 3,85 (s, 2H), 3,92 (d, 2H), 5,71 (m, 2H), 6,09 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,42 (m, 4H), 7,51 (m, 4H).

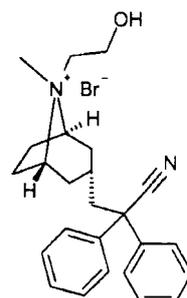
**Ejemplo 7**



Bromuro de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8-metil-8-(fenilmetil)-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano

10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 39% siguiendo el procedimiento experimental general (tiempo de reacción = 3 horas): CLEM (ES)  $m/z$  421 ( $M$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,85 (d, 2H), 2,17 (m, 1H), 2,45 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 3,04 (d, 2H), 3,86 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,42 (m, 4H), 7,48 (m, 4H), 7,56 (m, 5H).

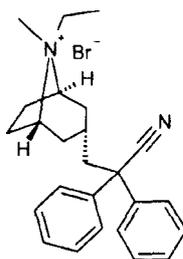
**Ejemplo 8**



15 Bromuro de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8-(2-hidroxiethyl)-8-metil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 40% siguiendo el procedimiento experimental general (tiempo de reacción = 10 días): CLEM (ES)  $m/z$  375 ( $M$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,84 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,74 (s, 1H), 2,95 (d, 1H), 3,01 (d, 1H), 3,14 (s, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,99 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,42 (m, 4H), 7,48 (m, 4H).

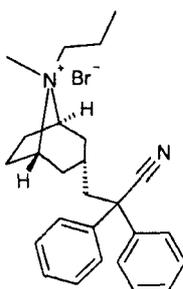
**Ejemplo 9**



**Bromuro de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-etil-8-metil-8-azoniabíciclo[3.2.1]octano**

5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 60% siguiendo el procedimiento experimental general (tiempo de reacción = 70 horas): CLEM (ES)  $m/z$  359 ( $M^+$ );  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1,32 (t, 3H), 1,83 (d, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,36 (m, 4H), 2,52 (m, 2H), 3,02 (m, 5H), 3,35 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,42 (m, 4H), 7,49 (m, 4H).

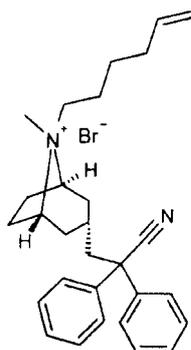
**Ejemplo 10**



**Bromuro de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-metil-8-propil-8-azoniabíciclo[3.2.1]octano**

10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 20% siguiendo el procedimiento experimental general (tiempo de reacción = 70 horas): CLEM (ES)  $m/z$  373 ( $M^+$ );  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1,02 (t, 3H), 1,74 (m, 1H), 1,81 (d, 2H), 2,18 (m, 1H), 2,34 (m, 2H), 2,45 (m, 4H), 3,00 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,17 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,42 (m, 4H), 7,49 (m, 4H).

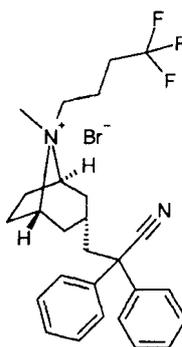
**Ejemplo 11**



15 **Bromuro de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-(5-hexen-1-il)-8-metil-8-azoniabíciclo[3.2.1]octano**

El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 29% siguiendo el procedimiento experimental general (tiempo de reacción = 70 horas): CLEM (ES)  $m/z$  413 ( $M^+$ );  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1,48 (m, 2H), 1,79 (m, 4H), 2,18 (m, 3H), 2,42 (m, 6H), 3,00 (m, 5H), 3,22 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 5,05 (m, 2H), 5,86 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,42 (m, 4H), 7,49 (m, 4H).

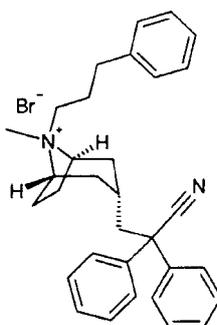
20 **Ejemplo 12**



Bromuro de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-metil-8-(4,4,4-trifluorobutil)-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano

- 5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 23% siguiendo el procedimiento experimental general (tiempo de reacción = 70 horas): CLEM (ES)  $m/z$  441 ( $M^+$ );  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1,80 (d, 2H), 2,03 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 2,41 (m, 8H), 3,01 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,42 (m, 4H), 7,49 (m, 4H).

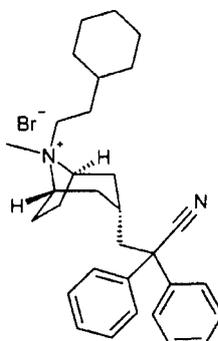
**Ejemplo 13**



Bromuro de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-metil-8-(3-fenilpropil)-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano

- 10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 43% siguiendo el procedimiento experimental general (tiempo de reacción = 7 días): CLEM (ES)  $m/z$  449 ( $M^+$ );  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1,78 (d, 2H), 2,07 (m, 2H), 2,26 (m, 4H), 2,46 (m, 3H), 2,71 (t, 2H), 2,97 (d, 2H), 2,99 (s, 3H), 3,21 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,31 (m, 4H), 7,41 (m, 5H), 7,47 (m, 4H).

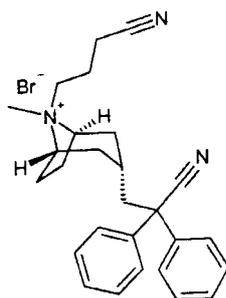
**Ejemplo 14**



Bromuro de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-(2-ciclohexiletíl)-8-metil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano

- 15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 21% siguiendo el procedimiento experimental general (tiempo de reacción = 7 días): CLEM (ES)  $m/z$  441 ( $M^+$ );  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1,04 (m, 2H), 1,29 (m, 4H), 1,62 (m, 2H), 1,75 (m, 7H), 2,18 (m, 1H), 2,34 (m, 4H), 2,49 (m, 2H), 3,00 (m, 5H), 3,24 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,42 (m, 4H), 7,49 (m, 4H).

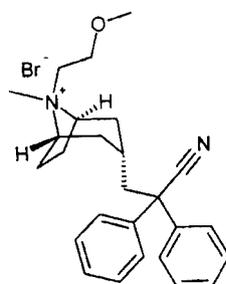
**Ejemplo 15**



Bromuro de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8-(3-cianopropil)-8-metil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano

5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 48% siguiendo el procedimiento experimental general (tiempo de reacción = 7 días): CLEM (ES)  $m/z$  398 ( $M^+$ );  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1,83 (d, 2H), 2,17 (m, 3H), 2,42 (m, 6H), 2,60 (t, 2H), 3,01 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,32 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,42 (m, 4H), 7,49 (m, 4H).

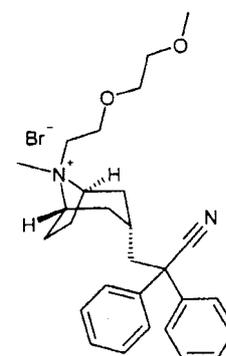
**Ejemplo 16**



Bromuro de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8-metil-8-[2-(metiloxi)etil]-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano

10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 24% siguiendo el procedimiento experimental general (tiempo de reacción = 7 días): CLEM (ES)  $m/z$  389 ( $M^+$ );  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1,80 (d, 2H), 2,18 (m, 1H), 2,34 (m, 2H), 2,48 (m, 4H), 3,00 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,42 (m, 4H), 7,49 (m, 4H).

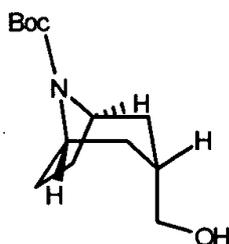
**Ejemplo 17**



Bromuro de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8-metil-8-(2-[[2-(metiloxi)etil]oxi]etil)-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano

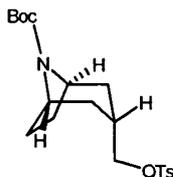
15  
20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento de 28% siguiendo el procedimiento experimental general (tiempo de reacción = 7 días): CLEM (ES)  $m/z$  433 ( $M^+$ );  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1,80 (d, 2H), 2,18 (m, 1H), 2,34 (m, 2H), 2,48 (m, 4H), 3,01 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,43 (m, 4H), 7,49 (m, 4H).

**Intermedio 2: (3-Endo)-3-(hidroximetil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo**



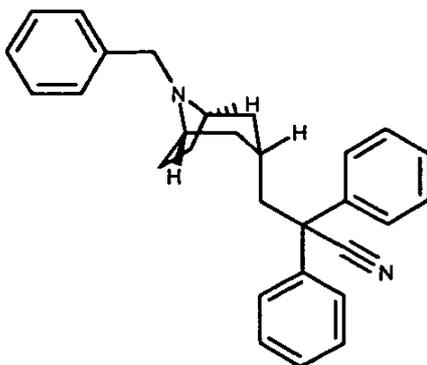
Se hidrogenó una solución de (3-endo)-(8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)metanol (2,31 g, 10 mmol) en etanol (45 ml) y 6N HCl (2 ml) que contenía hidróxido de paladio sobre carbón (catalizador de Pearlman, 2,6 g, 20% (p/p)) (55 psi (379,50 kPa) de H<sub>2</sub>) a temperatura ambiente durante 18 h. Después de la filtración del catalizador, se concentró el filtrado a vacío. El residuo se volvió a disolver en EtOH (45 ml) y 6N HCl (2 ml), al que se añadió hidróxido de paladio sobre carbón (2,6 g). La mezcla de reacción se hidrogenó (55 psi (379,50 kPa) de H<sub>2</sub>) a temperatura ambiente durante 2 días. El catalizador se retiró por filtración sobre Celita y se evaporó el filtrado. El residuo y dicarbonato de di-terc-butilo (3,2 g, 15 mmol) se disolvieron en 60 ml de dioxano: 1 N NaOH (2:1) y se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo (3 X 50 ml) y agua (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron. El aceite residual se purificó mediante carga en un cartucho de aminopropilo SPE (30 g) eluyendo con DCM (4 X 30 ml), AcOET (4 X 30 ml) y MeOH (2 X 30 ml). Las fracciones de DCM se combinaron y se evaporaron proporcionando un aceite incoloro (1,95 g, 81 %). CL/EM: 1,65 min (100 %), MH+: 242. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 4,15 ppm (ancho, 2H), 3,64 ppm (d, 2H), 2,20 ppm (ancho, 2H), 1,97 ppm (ancho, 2H), 1,85 ppm (m, 1H), 1,60 ppm (m, 2H), 1,40 - 1.50 ppm (s+ancho, 11 H)

**Intermedio 3: (3-Endo)-3-(((4-metilfenil)sulfonyl)oxi)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo**



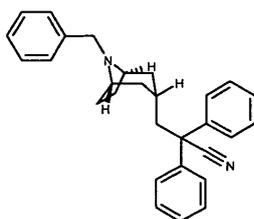
A una solución de (3-endo)-3-(hidroximetil)-8-azabicyclo [3.2.1] octano-8-carboxilato de terc-butilo (840 mg, 3,48 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) se añadió cloruro de tosilo (1,33 g, 6,97 mmol) y trietilamina (91 ml, 7,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluyó con 10 ml de DCM y 2 ml de NaHCO<sub>3</sub> saturado. La fase orgánica se aisló con una frita hidrófoba y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante CombiFlash (110 g de sílice, eluyendo con AcOET/hexano de 20% a 60% en 65 min.) proporcionando el compuesto del título (1,24 g, 90 %). CL/EM: m/z, 396 (M+H)<sup>+</sup>, 2,43 min.

**Intermedio 4: (3-Endo)-3-(yodometil)-8-(fenilmetil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano**



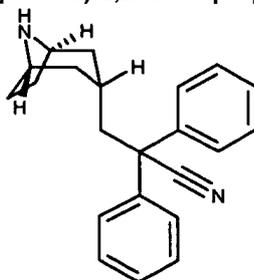
A una solución de yodo (5,08 g, 20 mmol) en DCM (100 ml) se añadió [8-(fenilmetil)-8-azabicyclo[3.2.1] oct-3-il]metanol (2,31 g, 10 mmol) y una PPh<sub>3</sub> soportada por polímero (9,0 g, 2,21 mmol/g, 20 mmol). Después de agitar durante 17 horas, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título (3,07 g, 90 %); CL/EM: m/z, 342 (M+H)<sup>+</sup>, 1,42 min.

**Intermedio 5: (3-Endo)-2,2-difenil-3-[8-(fenilmetil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]propanonitrilo**



Una mezcla de (3-endo)-3-(yodometil)-8-(fenilmetil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano (2,1 g, 6,16 mmol),  $\text{Ph}_2\text{CHCN}$  (3,56 g, 18,5 mmol) y NaH (0,44 g, 18,5 mmol) en un matraz de fondo Redondo de 100 ml se purgó con Argón durante 30 min antes de añadir ligeramente DMF (20 ml) bajo agitación. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos después se diluyó con AcOET (200 ml) y agua (100 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con AcOET (2 X 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron, y el residuo se purificó mediante CombiFlash (110 g de Sílice, eluyendo con AcOET/hexano desde 20% a 60% en 65 min.) proporcionando el compuesto del título (1,50 g, 60 %); CL/EM: m/z, 407 (M+H) +, 1,90 min;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,29 (d, 2H), 1,74 (m, 2H), 2,04-2,15 (m, 5H), 2,66 (s, 2H), 3,15 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 7,24 - 7,41 (m, 15H).

**Intermedio 6: (3-Endo)-3-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenilpropanonitrilo**



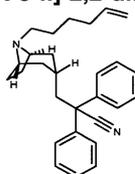
a) a partir de (3-endo)-2,2-difenil-3-[8-(fenilmetil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]propanonitrilo  
A una solución de (3-endo)-2,2-difenil-3-[8-(fenilmetil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]propanonitrilo (82 mg, 0,2 mmol) en 1,5 ml de DCE a 0 °C, se añadió lentamente cloroformiato de 1-cloroetilo (115 mg, 0,8 mmol). La mezcla se calentó en un microondas a 140 °C durante 80 min. CL/EM mostó -70% del producto deseado y 13% del material de partida. La extensión adicional del tiempo de reacción no mejoró el rendimiento como se determinó por CL/EM. La mezcla de reacción se inactivó con 1 ml de MeOH y se dejó calentar a reflujo durante 1 h. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó por HPLC de fase inversa de Gilson, eluyendo con acetonitrilo/agua/0,1% de TFA (10/90 a 70/30, v/v, durante 12 min), proporcionando el compuesto del título (56 mg, 88%). CL/EM: m/z, 317 (M+H), 1,54 min.

b) A partir de (3-endo)-3-(((4-metilfenil)sulfonil)oxi)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo

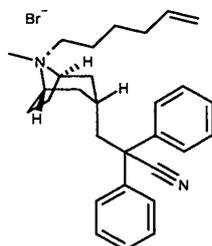
A una mezcla de (3-endo)-3-(((4-metilfenil)sulfonil)oxi)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (0,46 g, 1,16 mmol),  $\text{Ph}_2\text{CHCN}$  (0,67 g, 3,31 mmol) y NaH (84 mg, 3,5 mmol) se añadieron lentamente 6 ml de DMF seca en Argón durante 10 min. La mezcla resultante se calentó en un reactor de microondas a 220 °C durante 60 minutos. La solución se filtró y se purificó mediante HPLC de fase inversa de Gilson eluyendo con acetonitrilo/agua/0,1% de TFA (10/90 a 70/30, v/v, durante 12 min), proporcionando el compuesto del título en forma de una sal de TFA (400 mg, 80%). CL/EM: m/z, 317 (M+H), 1,64 min.

**Intermedio 7:**

**(3-Endo)-3-[8-(5-hexen-1-il)-8-azabicyclo [3.2.1]oct-3-il]-2,2-difenilpropanonitrilo**

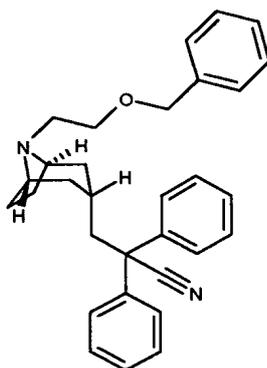


A una solución de (3-endo)-3-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenilpropanonitrilo (sal de TFA, 256 mg, 0,59 mmol) en 10 ml de acetonitrilo seco, se añadió 6-bromo-1-hexeno (108 mg, 0,65 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (447 mg, 3,24 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas, se filtró y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó mediante carga en un cartucho de 10 g de aminopropilo SPE, eluyendo secuencialmente con tolueno (3x 5 ml) y AcOET (3 x 5ml). Las fracciones de tolueno 2 y 3 y las fracciones de AcOET 1 y 2 se combinaron y se evaporaron proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (150 mg, 64 %). CL/EM: m/z, 399 (M+H), 1,93 min.

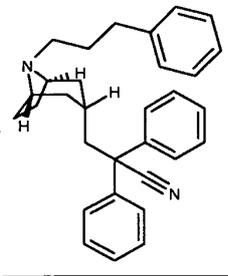
**Ejemplo 18: bromuro de N-(endo)-(3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-(8-endo)-8-(5-hexen-1-il)-8-metil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano**

5

A una solución de (3-endo)-3-[8-(5-hexen-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-2,2-difenilpropanonitrilo (300 mg, 0,75 mmol) en 1 ml de acetona, se añadió bromometano en t-butil éter (2 M, 7,5 ml, 15 mmol) y  $K_2CO_3$  (104 mg, 0,75 mmol) seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la adición de DCM (20 ml) y filtración, el filtrado se concentró a vacío proporcionando un producto bruto, que se recristalizó con DCM/ AcOET /hexano proporcionando <250 mg de un sólido de color blanco, que contiene <5% de isómero exo como se determinó por RMN. Otra recristalización en las mismas condiciones proporcionó el isómero endo puro (148 mg, 40%). CL/EM: m/z, 413 (M+H), 1,93 min.

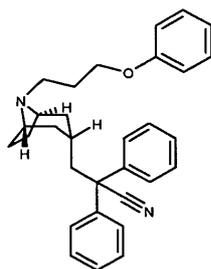
**15 Intermedio 8: (3-Endo)-2,2-difenil-3-(8-{2-[(fenilmetil)oxiletil]}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)propanonitrilo**

20 Siguiendo el procedimiento estándar indicado para el **Intermedio 7**, (3-endo)-3-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenilpropanonitrilo (sal de TFA, 160 mg, 0,37 mmol) se hizo reaccionar con 2-bromoetil fenilmetil éter (80 mg, 0,37 mmol) proporcionando el compuesto del título (150 mg, 90%). CL/EM: m/z, 451 (M+H), 1,93 min.

**Intermedio 9****25 (3-Endo)-2,2-difenil-3-[8-(3-fenilpropil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]propanonitrilo**

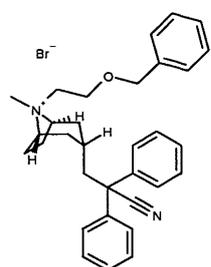
30 Siguiendo el procedimiento estándar indicado para el **Intermedio 7**, (3-endo)-3-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenilpropanonitrilo (sal de TFA, 160 mg, 0,37 mmol) se hizo reaccionar con 3-bromopropilbenzeno (74 mg, 0,37 mmol) proporcionando el compuesto del título (140 mg, 87%). CL/EM: m/z, 435 (M+H), 1,85 min.

**Intermedio 10****35 (3-Endo)-2,2-difenil-3-[8-[3-(feniloxi)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]propanonitrilo**



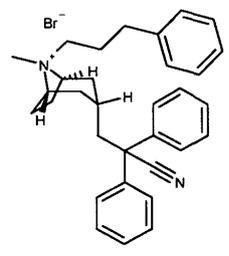
5 Siguiendo el procedimiento estándar indicado para el **Intermedio 7**, (3-endo)-3-(8-azabíciclo[3.2.1]oct-3-il)-2,2-difenilpropanonitrilo (sal de TFA, 160 mg, 0,37 mmol) se hizo reaccionar con 3-bromopropil fenil éter (80 mg, 0,37 mmol) proporcionando el compuesto del título (150 mg, 90%). CL/EM: m/z, 451 (M+H), 2,00 min.

**Ejemplo 19: bromuro de N-(endo)-(3-endo)-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-(8-endo)-metil-8-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-8-azoniabíciclo[3.2.1]octano**



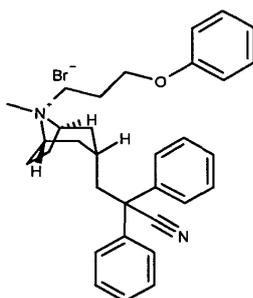
10 Siguiendo el procedimiento estándar indicado en el **Ejemplo 18**, (3-endo)-2,2-difenil-3-(8-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-8-azabíciclo[3.2.1]oct-3-il)propanonitrilo (150 mg, 0,33 mmol) se hizo reaccionar con bromometano (2M, 3,3 ml, 6,6 mmol) proporcionando el compuesto del título (115 mg, 63%). CL/EM: m/z, 465 (M+H), 2,01 min.

15 **Ejemplo 20: bromuro de N-(endo)-(3-endo)-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-metil-8-(3-fenilpropil)-8-azoniabíciclo[3.2.1]octano**



20 Siguiendo el procedimiento estándar indicado en el **Ejemplo 18**, (3-endo)-2,2-difenil-3-[8-(3-fenilpropil)-8-azabíciclo[3.2.1]oct-3-il]propanonitrilo (140 mg, 0,3 mmol) se hizo reaccionar con bromometano (2M, 3,2 ml, 6,4 mmol) proporcionando el compuesto del título (100 mg, 59%). CL/EM: m/z, 449 (M+H), 2,02 min.

25 **Ejemplo 21: bromuro de N-(endo)-(3-endo)-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-metil-8-[3-(feniloxi)propil]-8-azoniabíciclo[3.2.1]octano**



Siguiendo el procedimiento estándar indicado en el **Ejemplo 18**, (3-endo)-3-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)- 2,2-difenilpropanonitrilo (150 mg, 0,33 mmol) se hizo reaccionar con bromometano (2M, 3,3 ml, 6,6 mmol) proporcionando el compuesto del título (115 mg, 63%). CL/EM: m/z, 465 (M+H), 2,04 min.

## 5 Abreviaturas

BOC terc-butiloxicarbonilo  
 DCM Diclorometano  
 DMF Dimetilformamida  
 10 DMSO Dimetilsulfóxido  
 ES Ionización por electropulverización  
 HPLC Cromatografía líquida de alto rendimiento  
 CLEM Cromatografía líquida espectrometría de masas  
 RMN Resonancia magnética nuclear  
 15 SPE extracción en fase sólida  
 TEA Trietilamina  
 TFA Ácido Trifluoroacético  
 THF Tetrahidrofurano  
 TLC Cromatografía en capa fina

## 20 **EJEMPLOS BIOLÓGICOS**

Los efectos inhibitorios de los compuestos en el mAChR M<sub>3</sub> de la presente invención se determinan mediante el siguientes ensayo *in vitro* e *in vivo*.

### **Análisis de la inhibición de la activación de receptores mediante la movilización de calcio:**

25 La estimulación de los mAChR expresada sobre células de CHO se analizó verificando la movilización de calcio activada por receptores como se describió previamente. Se dispusieron células de CHO que expresan establemente M<sub>3</sub> mAChR en placas en un conjunto de placas de paredes negras/fondo transparente de 96 pocillos. Después de 18 a 24 horas, el medio fue aspirado y reemplazado con 100 µl de medios (EMEM con sales de Earl, BSA de calidad RIA al 0,1% (Sigma, St. Louis MO) y colorante indicador fluorescente de éster Fluo-3-acetoximetílico 4 µM (Fluo-3 AM, Molecular Probes, Eugene, OR) y se incubaron a 37°C. El medio que contenía colorante se aspiró seguidamente, reemplazado por medio de nueva aportación (sin Fluo-3 AM) y las células se incubaron durante 10 minutos a 37°C. 30 Las células seguidamente se lavaron 3 veces e incubaron durante 10 minutos a 37°C en 100 µl de tampón del ensayo (0,1% de gelatina (Sigma), NaCl 120 mM, KCl 4,6 mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1 mM, NaHCO<sub>3</sub> 25 mM, CaCl<sub>2</sub> 1,0 mM, MgCl<sub>2</sub> 1,1 mM de glucosa 11 mM, HEPES 20 mM (pH 7,4)). Se añadieron 50 µl de compuesto (1x10<sup>-11</sup> - 1x10<sup>-5</sup> M final en el ensayo) y las placas se incubaron durante 10 minutos a 37°C. Las placas seguidamente se colocaron en un lector de placas de intensidad luminosa fluorescente (FLIPR, Molecular Probes) en el que las células con contenido de colorante se expusieron a una luz de excitación (488 nm) desde un láser de argón de 2 watios. Las células se activaron añadiendo 50 µl de acetilcolina (0,1-10 mM final), preparada en tampón que contenía 0,1% de BSA, a una velocidad de 50 µl/s. La movilización de calcio, verificada como el cambio en la concentración de calcio citosólico, se midió como el cambio en la intensidad de emisión a 566 nm. El cambio en la intensidad de emisión 40 está directamente relacionado con los niveles de calcio citosólico. La fluorescencia emitida desde la totalidad de los 96 pocillos se mide simultáneamente usando una cámara CCD enfriada. Los puntos de datos se recogen cada segundo. Estos datos seguidamente se representaron gráficamente y se analizaron usando el programa de ordenador GrafPad PRISM.

### **Brococonstricción inducida por metacolina**

45 La sensibilidad de las vías respiratorias a la metacolina se determinó en ratones BalbC no enjaulados y despiertos (n=6 en cada grupo). Se usó una pletismografía barométrica para medir la pausa aumentada (Penh), una medida sin unidades que se ha mostrado que está correlacionada con los cambios en la resistencia de las vías respiratorias que se produce durante la estimulación bronquial con metacolina. Los ratones se trataron previamente con 50 µl de compuesto (0,003-10 µg/ratón) en 50 µl de vehículo (DMSO al 10% por vía intranasal, y seguidamente se colocaron 50 en la cámara de pletismografía. Una vez en la cámara, se permitió que los ratones se equilibraran durante 10 minutos antes de tomar una medición de la Penh de línea de base durante 5 minutos. Los ratones seguidamente se estimularon con un aerosol de metacolina (10 mg/ml) durante 2 minutos. Se registró la Penh continuamente durante 7 minutos a partir de la toma del aerosol de metacolina, y continuando durante 5 minutos con posterioridad. Los datos para cada ratón se analizaron y representaron gráficamente usando un programa de ordenador GrafPad PRISM. 55

### **Ensayos de unión a radioligandos de receptores muscarínicos**

60 Para determinar la unión de antagonistas muscarínicos a receptores de acetilcolina muscarínicos M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub>, M<sub>4</sub> y M<sub>5</sub> se usan estudios de unión a radioligandos que usan 0,5 nM de [<sup>3</sup>H]-N-metil escopolamina (NMS) en un formato SPA se usan. En una placa de 96 pocillos, se incuban previamente perlas de SPA con membrana que contiene receptor

durante 30 min a 4°C. Después se añaden HEPES 50 mM y el compuesto de ensayo y se incuban a temperatura ambiente (agitación) durante 2 horas. Después las perlas se centrifugan y se cuentan usando un contador de centelleo.

#### 5 **Evaluación de potencia y duración de acción en tráquea de cobaya aislada**

Se retiraron tráqueas de machos de cobayas adultos Hartely (Charles River, Raleigh, NC; 400 - 600 gramos) y se colocaron en solución de Krebs-Henseleit modificada. La composición de la solución era (mM): NaCl 113,0, KCl 4,8, CaCl<sub>2</sub> 2,5, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,2, MgSO<sub>4</sub> 1,2, NaHCO<sub>3</sub> 25,0 y dextrosa 11,0. que se gaseó con 95% de O<sub>2</sub>: 5% de CO<sub>2</sub> y se mantuvo a 37°C. Cada tráquea se limpió de tejido adherente y se abrió longitudinalmente. Se retiró el epitelio mediante fricción suave de la superficie luminal con un aplicador con punta de algodón. Se cortaron tiras individuales, de aproximadamente 2 anillos de cartílago de anchura, y se suspendieron mediante sutura con hilo de seda en baños de órganos con camisa de 10 ml que contenían solución de Krebs-Henseleit y se conectaron a transductores de desplazamiento de fuerza de Grass FT03C. Se registraron las respuestas mecánicas de manera isométrica mediante un sistema de adquisición de datos de MP100WS/ Acknowledge (BIOPAC Systems, Goleta, CA, [www.biopac.com](http://www.biopac.com)) se procesaron sobre ordenadores Apple G4. Los tejidos se equilibraron bajo una tensión de reposo de 1,5 g, que se determinó que era óptima mediante evaluación de tensión de longitud y se lavaron con solución de Krebs-Henseleit cada 15 minutos durante una hora. Después de un período de equilibrio los tejidos pulmonares se contrajeron con carbacol 10 µM hasta que alcanzó una meseta, que sirvió como una contracción de referencia para análisis de datos. Después los tejidos se enjuagaron cada 15 minutos durante 1 hora hasta que alcanzó el tono inicial. Después las preparaciones se dejaron durante al menos 30 minutos antes del comienzo del experimento.

Se obtuvieron las curvas de concentración-respuesta mediante la adición acumulativa de carbacol en incrementos semilogarítmicos (Van Rossum, 1963, Arch. Int. Pharmacodyn., 143:299), iniciados en 1 nM. Cada concentración se dejó en contacto con la preparación hasta que la respuesta se estabilizó antes de la adición de la concentración de carbacol posterior. Los tejidos apareados se expusieron a compuestos antagonistas de mAChR o vehículo durante 30 min antes de que se generaran las curvas concentración – respuesta acumulativas. Todos los datos se proporcionan como media ± error estándar de la media (s.e.m.) siendo n el número de animales diferentes.

Para estudios de superfusión (duración de acción), los tejidos se superfundieron de manera continua con solución de Krebs-Henseleit a 2 ml/min durante la duración del experimento. Soluciones madre de agonista y antagonista se infundieron (0,02 ml/min) mediante una aguja de calibre 22 insertada en el tubo de superfusión. Se registraron las respuestas mecánicas de manera isométrica usando un sistema de adquisición de datos comercialmente disponible (MP100WS/Acknowledge; BIOPAC Systems, Goleta, CA, [www.biopac.com](http://www.biopac.com)) con interfase a un ordenador Macintosh G4 (Apple, Cupertino, CA [www.apple.com](http://www.apple.com)). Los tejidos se suspendieron bajo una tensión de descanso óptima de 1,5 g. Después de un período de equilibrio de 60 min, los tejidos se contrajeron con carbacol (1 µM) durante la duración del experimento. Después de alcanzar una contracción sostenida se administró isoproterenol (10 µM) para relajar de manera máxima el tejido, y este cambio sirvió como referencia. Se detuvo la exposición a isoproterenol y se dejó recuperar la tensión inducida por carbacol. Se infundieron antagonistas de receptores muscarínicos a una única concentración individual por tejido hasta que se obtuvo un nivel de inhibición sostenido. Después el compuesto se retiró y, una vez más, se dejó recuperar la tensión inducida por carbacol.

Se determinaron los siguientes parámetros para cada concentración de antagonista, y se expresó como la media ± S.E.M. para n animales individuales. La inhibición de la contracción inducida por carbacol se expresó como un porcentaje de la respuesta de referencia (isoproterenol) y se midió el tiempo requerido para alcanzar la mitad de esta relajación (aparición de la respuesta). Se determine la recuperación de la tensión después de la retirada del compuesto como el tiempo requerido para alcanzar la mitad de la recuperación de la tensión máxima (final de la respuesta). A 60 y 180 minutos después de la retirada del antagonista se determinó el nivel remanente de inhibición y se expresó como un porcentaje de la referencia de isoproterenol.

Se obtuvieron las curvas de concentración de antagonista-respuesta mediante representación gráfica de los datos de relajación máxima a 0, 60 y 180 min después de la supresión del antagonista. Se calculó la recuperación, denominado desplazamiento, a partir de la relación de la CI<sub>50</sub> de la curva de inhibición a 0 min y la concentración de compuesto que produce una recuperación de la tensión similar a 60 y 180 minutos.

Los tiempos medios para la aparición y finalización de la respuesta se representaron gráficamente frente a la concentración correspondiente y se ajustaron los datos con regresión no lineal. Estos valores se extrapolaron en la CI<sub>50</sub> (determinada para la curva concentración - respuesta de inhibición) y se designó Ot50 (tiempo requerido, a la concentración CI<sub>50</sub>, para alcanzar la mitad de la respuesta de inicio) y Rt50 (tiempo requerido, a la concentración CI<sub>50</sub>, para alcanzar la mitad de la respuesta de recuperación).

#### **ADMINISTRACIÓN DE LA FORMULACIÓN**

De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona además una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente uno o más ingredientes terapéuticos.

De aquí en adelante, el término " ingrediente activo" significa un compuesto de la fórmula (I).

Los compuestos de la fórmula (I) se administrarán mediante inhalación por la boca o nariz.

Las composiciones de polvo seco para la administración tópica al pulmón mediante inhalación se puede, por ejemplo, presentar en cápsulas y cartuchos de por ejemplo gelatina, o envases de por ejemplo hoja de aluminio laminada, para uso en un inhalador o insuflador. Las formulaciones de mezcla en polvo en general contienen una mezcla de polvo para inhalación del compuesto de la invención y una base de polvo adecuada (sustancia vehículo/diluyente/excipientes) tales como mono-, di- o polisacáridos (por ejemplo, lactosa o almidón), sales orgánicas o inorgánicas (por ejemplo, cloruro de calcio, fosfato de calcio o cloruro de sodio), polialcoholes (por ejemplo, manitol), o sus mezclas, de manera alternativa con uno o más materiales adicionales, tales aditivos se incluyen en la formulación de mezcla para mejorar la estabilidad química y / o física o comportamiento de la formulación, como se describe más adelante, o sus mezclas. Se prefiere el uso de lactosa. Cada cápsula o cartucho en general puede contener entre 20 µg – 10 mg del compuesto de la fórmula (I) opcionalmente en combinación con otro ingrediente terapéuticamente activo. De manera alternativa, el compuesto de la invención se puede presentar sin excipientes, o puede estar formado en partículas que comprenden el compuesto, de manera opcional otros materiales terapéuticamente activos, y materiales excipientes, tales como mediante co-precipitación o revestimiento.

De manera adecuada, el dispensador de medicamento es de un tipo seleccionado entre el grupo constituido por un inhalador de polvo seco de depósito (RDPI), un inhalador de polvo seco de dosis múltiple (MDPI), y un inhalador de dosis medida (MDI).

Por inhalador de polvo seco de depósito (RDPI) se quiere decir un inhalador que tiene un envase en forma de depósito adecuado para comprender dosis múltiples (no medidas) de medicamento en forma de polvo seco y que incluye medios para medir la dosis del medicamento del depósito a una posición de administración. Los medios de medición pueden por ejemplo comprender una copa de medición o placa perforada, que se puede mover desde una primera posición donde la copa se puede cargar con medicamento del depósito a una segunda posición donde la dosis del medicamento medido está disponible para el paciente para inhalación.

Por inhalador de polvo seco de dosis múltiple (MDPI) se quiere decir un inhalador adecuado para dispensar medicamento en forma de polvo seco, en el que el medicamento está comprendido dentro de un envase de dosis múltiple que contiene (o lleva de otra manera) dosis múltiples, definidas (o sus partes) de medicamento. En un aspecto preferido, el vehículo tiene una forma de envase blíster, pero también puede, por ejemplo, comprender una forma de envase a base de cápsula o un vehículo en el que se ha aplicado el medicamento mediante cualquier procedimiento adecuado incluyendo impresión, pintura y oclusión al vacío.

La formulación se puede medir previamente (por ejemplo, como en Diskus, véase el documento GB 2242134 o Diskhaler, véanse los documentos GB 2178965, 2129691 y 2169265) o medirse en uso (por ejemplo, como en Turbuhaler, véase el documento EP 69715). un ejemplo de un dispositivo de dosis unitaria es Rotahaler (véase el documento GB 2064336). El dispositivo de inhalación de Diskus comprende una tira alargada formada de una hoja base que tiene una pluralidad de huecos espaciados a lo largo de su longitud y una hoja de tapa sellada herméticamente pero removible sellada a ello para definir una pluralidad de recipientes, teniendo cada recipiente en él una formulación que se puede inhalar que contiene un compuesto de la fórmula (I) preferiblemente combinado con lactosa. Preferiblemente, la tira es suficientemente flexible para enrollarse en un rollo. La hoja de tapa y hoja de base tendrá preferiblemente partes extremas principales que no se sellan entre sí y al menos una de dichas partes extremas principales se construye para que se una a un medio de enrollamiento. También, preferiblemente el sello hermético entre las hojas de base y de tapa se extiende sobre su anchura total. La hoja de tapa puede preferiblemente separarse de la hoja de base en una dirección longitudinal desde un primer extremo de dicha hoja de base.

En un aspecto, el envase de dosis múltiple es un envase blíster que comprende múltiples blísters para la contención de medicamento en forma de polvo seco. Los envases blíster típicamente están dispuestos de manera regular para facilitar la liberación del medicamento del mismo.

En un aspecto, el envase blíster de dosis múltiple comprende una pluralidad de blísters dispuestos en general de manera circular sobre un envase blíster en forma de disco. En otro aspecto, el envase blíster de dosis múltiple es de forma alargada, comprendiendo por ejemplo una tira o una cinta.

Preferiblemente, el envase blíster de dosis múltiple está definido entre dos miembros removibles asegurados entre sí. Las Patentes de Estados Unidos números 5.860.419, 5.873.360 y 5.590.645 describen envases de medicamento de este tipo general. En este aspecto, usualmente el dispositivo se proporciona con un sitio abierto que comprende medios removibles para separar los miembros y acceder a cada dosis de medicamento. De manera adecuada, el dispositivo está adaptado para uso en el que los miembros removibles son hojas alargadas que definen una pluralidad de recipientes de medicamento espaciados a lo largo de su longitud, estando el dispositivo provisto de medios de índice para indexar cada recipiente a su vez. Más preferiblemente, el dispositivo está adaptado para uso

donde una de las hojas es una hoja de base que tiene una pluralidad de cavidades dentro de él, y la otra hoja es una hoja de tapa, definiendo cada cavidad y la parte adyacente de la hoja de tapa uno de los recipientes respectivos, comprendiendo el dispositivo medios de actuación para separar la hoja de la tapa y hoja de la base en el sitio de apertura.

5 Por inhalador de dosis medida (MDI) se quiere decir un dispensador de medicamento adecuado para dispensar medicamento en forma de aerosol, en el que el medicamento está comprendido en un recipiente de aerosol adecuado para contener una formulación de medicamento de aerosol a base de propulsor. El recipiente de aerosol típicamente está provisto de una válvula de medición, por ejemplo una válvula de desplazamiento, para liberar de la forma de aerosol la formulación del medicamento al paciente. El recipiente de aerosol en general se diseña para administrar una dosis predeterminada de medicamento tras cada actuación de la válvula, que se puede abrir o bien presionando la válvula mientras que el recipiente se mantiene estacionario o presionando el recipiente mientras la válvula se mantiene estacionaria.

15 Las composiciones de pulverización para la administración tópica al pulmón por inhalación por ejemplo se pueden formular en forma de soluciones o suspensiones acuosas o como aerosoles administrados desde envases presurizados, tal como un inhalador de dosis medida, con el uso de un propulsor licuado adecuado. Las composiciones de aerosol adecuadas para inhalación pueden ser o bien suspensión o una solución y en general contienen el compuesto de la fórmula (I) opcionalmente en combinación con otro ingrediente terapéuticamente activo y un propulsor adecuado tal como un fluorocarburo o clorofluorocarburo que contiene hidrógeno o sus mezclas, particularmente hidrofluoroalcanos, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetra-fluoroetano, especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano o una mezcla de los mismos. También se puede usar dióxido de carbono u otro gas adecuado como propulsor. La composición de aerosol puede estar sin excipiente o puede opcionalmente contener excipientes de formulación adicionales conocidos en la técnica tales como tensoactivos por ejemplo, ácido oleico o lecitina codisolventes por ejemplo, etanol. Las formulaciones presurizadas en general estarán retenidas en un bote (por ejemplo, un bote de aluminio) cerrado con una válvula (por ejemplo, una válvula de medición) y equipada con un actuador provisto de una boquilla.

30 Los medicamentos para administración por inhalación tienen deseablemente un tamaño de partícula controlado. El tamaño de partícula aerodinámico óptimo para inhalación en el sistema bronquial para la administración localizada al pulmón es usualmente 1 - 10  $\mu\text{m}$ , preferiblemente 2 - 5  $\mu\text{m}$ . El tamaño de partícula aerodinámico óptimo para inhalación en la región alveolar para lograr la administración sistémica al pulmón es aproximadamente .5 - 3  $\mu\text{m}$ , preferiblemente 1 - 3  $\mu\text{m}$ . Las partículas que tienen tamaño aerodinámico superior a 20  $\mu\text{m}$  son en general demasiado grandes cuando se inhalan para alcanzar las vías respiratorias inferiores. El tamaño de partícula aerodinámico de una formulación se puede medir mediante, por ejemplo impacto en cascada. El tamaño de particular geométrico promedio se puede medir, por ejemplo mediante difracción por láser, medios ópticos.

40 Para lograr un tamaño de particular deseado, las partículas del ingrediente activo según se producen se pueden reducir en tamaño mediante medios convencionales, por ejemplo, mediante cristalización controlada, micronización o nanomolienda. La fracción deseada se puede separar mediante clasificación por aire. De manera alternativa, las partículas del tamaño deseado se pueden producir directamente, por ejemplo por secado por pulverización, controlando los parámetros de secado por pulverización para generar partículas del intervalo de tamaño deseado. Preferiblemente, las partículas serán cristalinas, aunque también se puede emplear material amorfo cuando se desee. Cuando se emplea un excipiente tal como lactosa, en general, el tamaño de partícula del excipiente será mucho mayor que el medicamento inhalado dentro de la presente invención, de manera que el vehículo "grueso" no se puede respirar. Cuando el excipiente es lactosa típicamente estará presente en forma de lactosa molida, en el que no más de 85% de partículas de lactosa tendrán un MMD de 60 - 90  $\mu\text{m}$  y no menos de 15% tendrán un MMD de menos de 15  $\mu\text{m}$ . Los materiales aditivos en una mezcla de polvo seco además del vehículo puede ser o bien respirable, es decir, aerodinámicamente menor de 10 micras, o no respirable, es decir, aerodinámicamente mayor de 10 micras.

55 Los materiales aditivos adecuados que se pueden emplear incluyen aminoácidos, tales como leucina; tensoactivos solubles en agua o insolubles en agua, naturales o sintéticos, tales como lecitina (por ejemplo, lecitina de soja) y ácidos grasos en estado sólido (por ejemplo, ácidos láurico, palmítico, y esteárico) y sus derivados (tales como sales y ésteres); fosfatidilcolinas; ésteres de azúcar. Los materiales aditivos también pueden incluir colorantes, agentes encubridores del sabor (por ejemplo, sacarina), agentes antiestáticos, lubricantes (véase, por ejemplo, Solicitud de patente Publicada PCT N° WO 87/905213, cuyas enseñanzas se incorporan por referencia en el presente documento), estabilizantes químicos, tampones, conservantes, potenciadores de absorción, y otros materiales conocidos por los expertos en la técnica.

60 Los materiales de revestimiento de liberación sostenida (por ejemplo, ácido esteárico o polímeros, por ejemplo, polivinilpirrolidona, poli (ácido láctico) también se pueden emplear sobre material activo o partículas que contienen material activo (véanse, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos números 3.634.582. GB 1.230.087. GB 1.381.872, cuyas enseñanzas se incorporan por referencia en el presente documento).

65

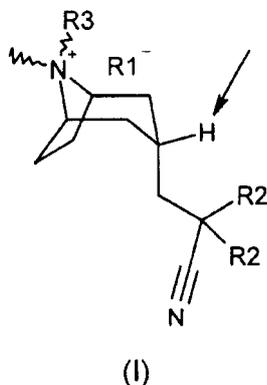
Las formulaciones intranasales se pueden formular con vehículos acuosos o no acuosos con la adición de agentes tales como agentes espesantes, sales tampón o ácido o álcali para ajustar el pH, agentes de ajuste de isotonicidad o antioxidantes.

5 Las soluciones para inhalación por nebulación se pueden formular con un vehículo acuoso con la adición de agentes tales como ácido o álcali, sales tampón, agentes de ajuste de isotonicidad o antimicrobianos. Se pueden esterilizar mediante filtración o calentamiento en un autoclave, o presentarse como un producto no estéril.

10 Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son las que contienen una dosis eficaz, como se indica en el presente documento anteriormente, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



en la que:

- 5 R1<sup>-</sup> representa un anión asociado a la carga positiva del átomo de N; y  
R2 es arilo;  
R3 se selecciona entre el grupo constituido por alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),  
alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) fenilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-OH, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CN, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) -halógeno, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-CF<sub>3</sub>, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
10 OCH<sub>3</sub>, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O- alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-OCH<sub>3</sub> y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-fenilo, en la que los sustituyentes R3 preferidos están  
en la posición endo.
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el átomo de H indicado está en la posición exo.
3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R1<sup>-</sup> se selecciona entre el grupo constituido por cloruro,  
bromuro, yoduro, sulfato, bencenosulfonato y toluenosulfonato.
4. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo constituido por:
- 15 bromuro de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-(ciclohexilmetil)-8-metil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;  
bromuro de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-(ciclopropilmetil)-8-metil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;  
bromuro de (3-endo)-8-butil-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-metil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;  
bromuro de (3-endo)-8-(4-clorobutil)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-metil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;  
bromuro de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-dodecil-8-metil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;
- 20 yoduro de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-metil-8-(2-propen-1-il)-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;  
bromuro de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-metil-8-(fenilmetil)-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;  
bromuro de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-(2-hidroxietil)-8-metil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;  
bromuro de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-etil-8-metil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;  
bromuro de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-metil-8-propil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;
- 25 bromuro de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-(5-hexen-1-il)-8-metil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;  
bromuro de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-metil-8-(4,4,4-trifluorobutil)-8-azoniabicyclo-[3.2.1]octano;  
bromuro de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-metil-8-(3-fenilpropil)-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;  
bromuro de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-(2-ciclohexiletíl)-8-metil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;  
bromuro de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-(3-cianopropil)-8-metil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;
- 30 bromuro de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-metil-8-[2-(metiloxi)etil]-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;  
bromuro de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-metil-8-(2-{{[2-(metiloxi)etil]oxi}etil)-8-azoniabicyclo- [3.2.1]octano.

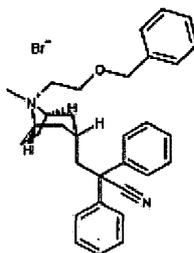
bromuro de N-(endo)-(3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-(8-endo)-8-(5-hexen-1-il)-8-metil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano

bromuro de N-(endo)-(3-endo)-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-(8-endo)-metil-8-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;

5 bromuro de N-(endo)-(3-endo)-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-metil-8-(3-fenilpropil)-8-azoniabicyclo[3.2.1] octano;  
y

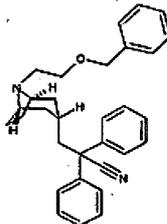
bromuro de N-(endo)-(3-endo)-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-metil-8-[3-(feniloxi)propil]-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano

5. Un compuesto según la reivindicación 1, que es bromuro de N-(endo)-(3-endo)-(2-ciano-2,2- difeniletíl)- (8-endo)-metil-8-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano de la fórmula:



10

6. (3-Endo)-2,2-difenil-3-(8-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)propanonitrilo de la fórmula:



15

7. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por receptores de acetilcolina muscarínicos que comprenden un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

20

8. Una composición farmacéutica según la reivindicación 7, que comprende además uno o más ingredientes terapéuticos diferentes.

25

9. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por receptores de acetilcolina muscarínicos, en el que la acetilcolina se une a dicho receptor.

10. Uso según la reivindicación 9, en el que la enfermedad se selecciona entre el grupo constituido por enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica, asma, obstrucción respiratoria crónica, fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar y rinitis alérgica.

30

11. Uso según la reivindicación 10 en el que la administración es mediante inhalación por la boca o nariz.

12. Uso según la reivindicación 11 en el que la administración es mediante un dispensador de medicamento seleccionado entre inhalador de polvo seco de depósito, un inhalador de polvo seco de dosis múltiple o un inhalador de dosis medida.