

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 848**

51 Int. Cl.:

C07D 453/02 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

C07D 451/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05746609 .6**

96 Fecha de presentación: **27.04.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1740177**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.01.2007**

54 Título: **Antagonistas de los receptores muscarínicos de la acetilcolina**

30 Prioridad:

27.04.2004 US 565623 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

14.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

14.12.2012

73 Titular/es:

**GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)
GLAXO WELLCOME HOUSE, BERKELEY
AVENUE
GREENFORD, MIDDLESEX UB6 0NN, GB**

72 Inventor/es:

**LAINÉ, DRAMANE I.;
PALOVICH, MICHAEL R.;
MCCLELAND, BRENT W.;
NEIPP, CHRISTOPHER E. y
THOMAS, SONIA M.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 392 848 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

Antagonistas de los receptores muscarínicos de la acetilcolina

La presente invención se refiere a un nuevo derivado de quinuclidina, a composiciones farmacéuticas del mismo y al presente compuesto para su uso en el tratamiento de enfermedades del tracto respiratorio mediadas por los receptores muscarínicos de la acetilcolina.

Antecedentes de la invención

La acetilcolina liberada de las neuronas colinérgicas en los sistemas nerviosos periférico y central afecta a muchos procesos biológicos diferentes mediante la interacción con dos clases principales de receptores de la acetilcolina: los receptores de la acetilcolina nicotínicos y los muscarínicos. Los receptores muscarínicos de la acetilcolina (mAChR) pertenecen a la superfamilia de los receptores acoplados a la proteína G que tienen siete dominios transmembrana. Hay cinco subtipos de mAChR, denominados M₁-M₅, y cada uno de ellos es el producto de un gen distinto. Cada uno de estos cinco subtipos presenta propiedades farmacológicas únicas. Los receptores muscarínicos de la acetilcolina están ampliamente distribuidos en los órganos de los vertebrados, en los que median muchas de las funciones vitales. Los receptores muscarínicos pueden mediar acciones tanto inhibitoras como excitadoras. Por ejemplo, en los músculos lisos que se encuentran en las vías respiratorias, los mAChR M₃ median las respuestas contráctiles. Para más información, véase Caulfield (1993 *Pharmac. Ther.* 58: 319-79).

En los pulmones, los mAChR se han localizado en el músculo liso de la tráquea y de los bronquios, en las glándulas submucosas y en los ganglios parasimpáticos. La densidad de los receptores muscarínicos es mayor en los ganglios parasimpáticos, y luego van disminuyendo de las glándulas submucosas a la tráquea y, a continuación, al músculo liso bronquial. Apenas existen receptores muscarínicos en los alvéolos. Para más información sobre la expresión y la función de los mAChR en los pulmones, véase Fryer y Jacoby (1998 *Am J Respir Crit Care Med* 158(5, pt 3) S 154-60).

Se han identificado tres subtipos de mAChR por su importancia en los pulmones, los mAChR M₁, M₂ y M₃. Los mAChR M₃, situados en el músculo liso traqueobronquial, median la contracción muscular. La estimulación de los mAChR M₃ activa la enzima fosfolipasa C a través de la unión de la proteína G estimuladora Gq/11 (Gs), conduciendo a la liberación de fosfatidil inositol-4,5-bisfosfato, lo que resulta en la fosforilación de las proteínas contráctiles. Los mAChR M₃ también se encuentran en las glándulas submucosas pulmonares. La estimulación de esta población de mAChR M₃ produce la secreción de moco.

Los mAChR M₂ constituyen aproximadamente el 50-80 % de la población de receptores colinérgicos de los músculos lisos traqueobronquiales. Aunque todavía se desconoce su función exacta, inhiben la relajación catecolaminérgica del músculo liso traqueobronquial mediante la inhibición de la generación de AMPc. Los mAChR M₂ neuronales se encuentran en los nervios parasimpáticos posganglionares. En condiciones fisiológicas normales, los mAChR M₂ neuronales proporcionan un control estricto de la liberación de acetilcolina desde los nervios parasimpáticos. También se ha demostrado la existencia de mAChR M₂ inhibitorios en los nervios simpáticos de los pulmones de algunas especies. Estos receptores inhiben la liberación de la noradrenalina, disminuyendo así la entrada simpática en los pulmones.

Los mAChR M₁ se encuentran en los ganglios parasimpáticos pulmonares, en los que funcionan para aumentar la neurotransmisión. Estos receptores también se han localizado en el parénquima pulmonar periférico, sin embargo, se desconoce su función en el parénquima.

Se ha apreciado la disfunción de los receptores muscarínicos de la acetilcolina en los pulmones en una variedad de diferentes estados patofisiológicos. En particular, en el asma y en la enfermedad pulmonar de obstrucción crónica (EPOC), afecciones inflamatorias que conducen a la pérdida de la función inhibitoria de los auto-receptores muscarínicos M₂ de la acetilcolina sobre los nervios parasimpáticos que suministran al músculo liso pulmonar, provocando una mayor liberación de acetilcolina tras una estimulación nerviosa vagal (Fryer *et al.* 1999 *Life Sci* 64 (6-7) 449-55). Esta disfunción de los mAChR da lugar a una hiperreactividad y una hipersensibilidad de las vías respiratorias mediadas por un aumento de la estimulación de los mAChR M₃. Por lo tanto, la identificación de antagonistas de mAChR potentes sería útil como agentes terapéuticos en estos estados patológicos mediados por los mAChR.

La EPOC es un término impreciso que abarca una variedad de problemas de salud progresivos, entre los que se incluyen la bronquitis crónica, la bronquiolitis crónica y el enfisema, y es una causa importante de mortalidad y morbilidad en el mundo. El tabaquismo es el principal factor de riesgo para el desarrollo de la EPOC; solo en Estados Unidos, casi 50 millones de personas consume cigarrillos, y se estima que 3.000 personas tienen el hábito de fumar a diario. Como consecuencia de ello, es de esperar, que para 2020, la EPOC se sitúe entre las cinco primeras enfermedades que supongan una carga para la salud a nivel mundial.

La terapia de inhalación de anticolinérgicos se considera actualmente el "tratamiento de referencia" para la EPOC (Pauwels *et al.* 2001 *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 163:1256-1276).

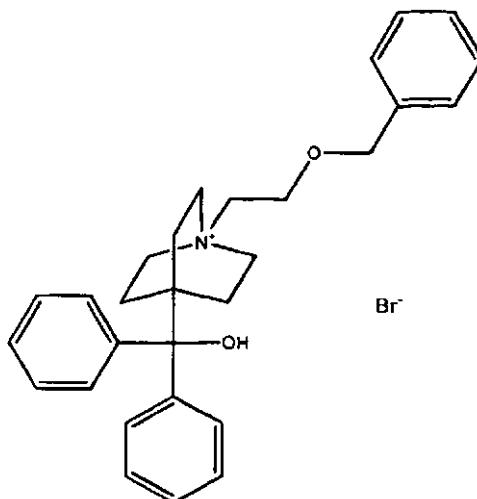
5 A pesar de la gran cantidad de evidencias que apoyan el uso de la terapia anticolinérgica para el tratamiento de las enfermedades hiperreactivas de las vías respiratorias, hay relativamente pocos compuestos anticolinérgicos disponibles para su uso en el campo clínico de las indicaciones pulmonares. Más específicamente, en Estados Unidos, actualmente, el bromuro de ipratropio (Atrovent® y Combivent®, en combinación con el albuterol) es el único anticolinérgico inhalado que se comercializa para el tratamiento de las enfermedades hiperreactivas de las vías respiratorias. Aunque este compuesto es un potente agente antimuscarínico, su acción es corta y, por lo tanto, se debe administrar hasta cuatro veces al día con el fin de aliviar al paciente de EPOC. Recientemente, en Europa y Asia, se ha autorizado el bromuro de tiotropio anticolinérgico de acción prolongada (Spiriva®), sin embargo, este producto no se encuentra disponible actualmente en Estados Unidos. Así pues, sigue habiendo una necesidad de nuevos compuestos que sean capaces de bloquear los mAChR, que sean de acción prolongada y que se puede administrar una vez al día para el tratamiento de enfermedades hiperreactivas de las vías respiratorias tales como el asma y la EPOC.

15 Como los mAChR se distribuyen ampliamente por todo el cuerpo, la capacidad de aplicar anti-colinérgicos local y/o tópicamente en el tracto respiratorio es particularmente ventajosa, ya que permitiría aplicar dosis más bajas del fármaco que se fuera a usar. Además, la capacidad para diseñar fármacos tópicamente activos que tengan una acción de larga duración, y, en particular, que se conserven bien en el receptor o por el pulmón, permitiría evitar los efectos secundarios no deseados que se pueden observar con el uso anticolinérgico sistémico.

El documento WO 2005/009362 revela derivados de alcohol terciario de 8-azoniabicyclo[3.2.1]octanos como antagonistas de los receptores muscarínicos de la acetilcolina.

20 Resumen de la invención

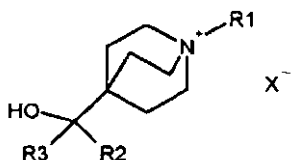
La presente invención proporciona bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano de fórmula:



25 La presente invención proporciona el compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por un receptor muscarínico de la acetilcolina (mAChR), en la que la acetilcolina se une a un mAChR.

La presente invención también proporciona el nuevo compuesto de la invención y composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de la invención y un vehículo o diluyente farmacéutico.

La presente invención también se refiere a un compuesto particular de fórmula (I):



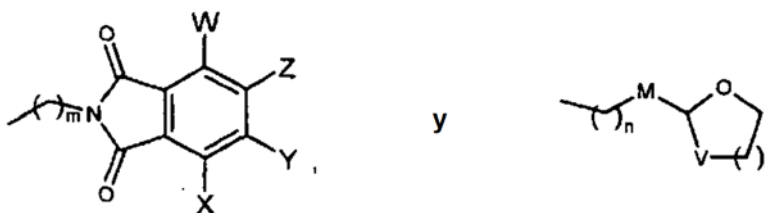
(I)

30 en la que:

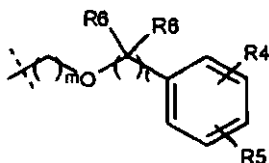
Cada R1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C1-15, alquilo C1-15 sustituido con halógeno y alquil C1-15-cicloalquilo, cicloalquilo, alqueno C2-15, alquilo C1-15 sustituido con hidroxilo, alquil C1-15-arilo, alquil C1-15-heteroarilo, (CR7R7)qNRaRa, (CR7R7)qNC(O)Ra, (CR7R7)qC(O)NRaRa, (CR7R7)qC(O)Ra,

$(CR_7R_7)_qOC(O)Ra$, $(CR_7R_7)_qNRaC(O)NRaRa$, $(CR_7R_7)_qORc$ y $(CR_7R_7)_qNS(O)_2Ra$;

R1 se selecciona del grupo que consiste en:



R1 se selecciona del grupo que consiste en:



5

R2 y R3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en arilo, alquil C1-4-arilo, heteroarilo, alquil C1-4-heteroarilo, heterocíclico y un resto alquilo C1-4 heterocíclico, pudiendo estar todos los restos opcionalmente sustituidos;

10

Ra se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-15, alcoxilo C1-15, arilo, alquil C1-15-arilo, heteroarilo, alquil C1-15-heteroarilo, heterocíclico y un resto alquilo C1-15 heterocíclico, pudiendo estar todos los restos opcionalmente sustituidos;

Rc se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-15, alcoxilo C1-15, heterocíclico y un resto heterocíclico alquilo C1-C15, pudiendo estar todos los restos opcionalmente sustituidos;

15

R4 y R5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-4, arilo, alquilo C1-4, arilo, ciano, nitro, $(CR_7R_7)_pORb$, $(CR_7R_7)_pNRbRb$; o R4 y R5 pueden formar juntos un anillo saturado o insaturado de 5 a 6 miembros; y en los que los grupos alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroalquilo, heterocíclico, alquilo heterocíclico pueden estar opcionalmente sustituidos;

R6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-4;

q es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 15;

20

n es un número entero que tiene un valor de 1 a 14;

m es un número entero que tiene un valor de 1 a 15;

l es un número entero que tiene un valor de 1 a 4;

t es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 5;

p es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 4;

25

X, Y, Z y W se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-4;

V se selecciona del grupo que consiste en CH_2 , O, S y NRb;

M es O o CH_2 ;

Rb se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-4, arilo y alquil C1-4-arilo;

30

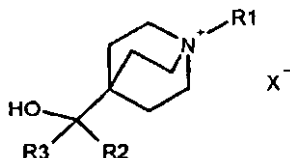
R7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-4, alquilo C1-4 sustituido con halógeno y alquilo C1-4 sustituido con hidroxilo;

X^- es un anión fisiológicamente aceptable, tal como cloruro, bromuro, yoduro, hidróxido, sulfato, nitrato, fosfato, acetato, trifluoroacetato, fumarato, citrato, tartrato, oxalato, succinato, mandelato, metanosulfonato y *p*-toluenosulfonato.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto de bi-aril-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano, a composiciones farmacéuticas, a procedimientos para su preparación y a su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por los mAChR.

5 La presente invención se dirige a un compuesto particular de fórmula (I):



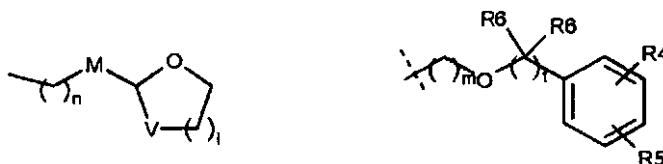
(I)

en la que:

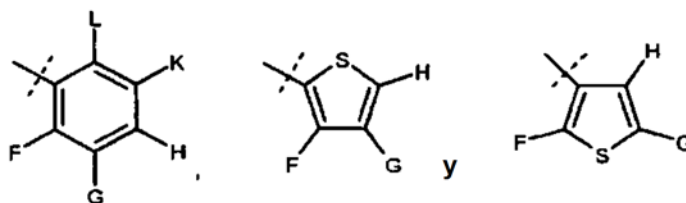
R1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C1-10, alquilo C1-10 sustituido con halógeno, alquil C1-10-arilo, alquil C1-10-cicloalquilo, cicloalquilo, alquilo C1-10 sustituido con hidroxilo, alqueno C2-10, (CR7R7)_qORc; (CR7R7)_qOC(O)Ra y (CR7R7)_qNS(O)₂Ra;

10

O R1 se selecciona del grupo que consiste en:



R2 y R3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:



15

F, G, H, K y L se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-4, alquilo C1-4 sustituido con halógeno, alquilo C1-4 sustituido con hidroxilo y alcoxilo C1-4;

Ra se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-10, alcoxilo C1-10, arilo y heteroarilo, pudiendo estar todos los restos opcionalmente sustituidos;

20

Rc se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-5, alcoxilo C1-5, pudiendo estar todos los restos opcionalmente sustituidos;

R4 y R5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-4, arilo, alquil C1-4-arilo, ciano, nitro, (CR7R7)_pORb, (CR7R7)_pNRbRb; o R4 y R5 pueden formar juntos un anillo saturado o insaturado de 5 a 6 miembros;

q es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 5;

25

n es un número entero que tiene un valor de 1 a 4;

m es un número entero que tiene un valor de 1 a 5;

1 es 1 ó 2;

t es 0, 1 ó 2;

p es 0, 1 ó 2;

30

V es O o CH₂;

R6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C1-4;

M es O o CH₂;

Rb se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-4 y aril C1-4-alquilo;

R7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C1-4;

- 5 X⁻ es un anión fisiológicamente aceptable, tal como cloruro, bromuro, yoduro, hidróxido, sulfato, nitrato, fosfato, acetato, trifluoroacetato, fumarato, citrato, tartrato, oxalato, succinato, mandelato, metanosulfonato y *p*-toluenosulfonato.

Todos los restos que contienen arilo, heteroarilo y heterocíclico pueden estar opcionalmente sustituidos según lo definido en la presente memoria más adelante.

- 10 Para su uso en la presente memoria, la expresión “los restos que contienen arilo, heteroarilo y heterocíclico” se refiere tanto al anillo como al alquilo, o si están incluidos, a los anillos alqueno tales como anillos arilo, arilalquilo y arilalqueno. Los términos “restos” y “anillos” se pueden usar indistintamente a lo largo de la memoria.

- 15 Como se usa en la presente memoria, “opcionalmente sustituido”, a menos que se defina específicamente, significará grupos halógeno tales como flúor, cloro, bromo o yodo; hidroxilo; alquilo C₁₋₁₀ sustituido con hidroxilo; alcoxilo C₁₋₁₀ tal como metoxilo o etoxilo; S(O)_m-alquilo C₁₋₁₀, en el que m' es 0, 1 ó 2, tal como metiltio, metilsulfinilo o metilsulfonilo; amino, amino monosustituido y disustituido, tal como en el grupo NR₁₀R₁₁; NHC(O)R₉; C(O)NR₁₀R₁₁; C(O)OH; S(O)₂NR₁₀R₁₁; NHS(O)₂R₉, alquilo C₁₋₁₀, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo o *t*-butilo; alquilo C₁₋₁₀ sustituido con halógeno tal como CF₃; un arilo opcionalmente sustituido, tal como fenilo, o un arilalquilo opcionalmente sustituido, tal como bencilo o fenetilo, heterocíclico opcionalmente sustituido, alquilo heterocíclico opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, en los que estos restos arilo, heteroarilo o heterocíclico se pueden sustituir una a dos veces con halógeno; hidroxilo; alquilo sustituido con hidroxilo; alcoxilo C₁₋₁₀; S(O)_m'-alquilo C₁₋₁₀; amino, alquilamino monosustituido y disustituido, tal como en el grupo NR₁₀R₁₁; alquilo C₁₋₁₀ o alquilo C₁₋₁₀ sustituido con halógeno, tal como CF₃.

Los siguientes términos, como se usan en la presente memoria, se refieren a:

- 25 • “halo”: todos los halógenos, es decir, cloro, flúor, bromo y yodo.
 • “alquilo C₁₋₁₀” o “alquilo”: restos de cadena tanto lineal como ramificada de 1 a 10 átomos de carbono, a no ser que se especifique otra longitud de la cadena, incluyendo, pero sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo y similares.
 30 • “cicloalquilo” se usa en la presente memoria para referirse a resto cíclico, preferentemente, de 3 a 8 carbonos, incluyendo, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.
 • “alqueno” se usa en la presente memoria en todas las apariciones para referirse a resto de cadena lineal o ramificada de 2-10 átomos de carbono, a no ser que se especifique la longitud de la cadena, incluyendo, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares.
 • “arilo”: fenilo y naftilo.
 35 • “heteroarilo” (por sí solo o en cualquier combinación, tal como “heteroariloxilo” o “heteroarilalquilo”): un sistema de anillos aromáticos de 5-10 miembros en el que uno o más anillos contienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O o S, tales como, pero sin limitación, pirrol, pirazol, furano, tiofeno, quinolina, isoquinolina, quinazolinilo, piridina, pirimidina, oxazol, tetrazol, tiazol, tiadiazol, triazol, imidazol, indol o bencimidazol.
 40 • “heterocíclico” (por sí solo o en cualquier combinación, tal como “alquilo heterocíclico”): un sistema de anillos saturados o parcialmente insaturados de 4-10 miembros en el que uno o más anillos contienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O o S, tales como, pero sin limitación, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfina, tetrahidropirano, tiomorfolina o imidazolidina. Además, el azufre puede estar opcionalmente oxidado en la sulfona o el sulfóxido.
 45 • “arilalquilo” o “heteroarilalquilo” o “alquilo heterocíclico” se usan en la presente memoria para referirse a alquilo C₁₋₁₀, según lo definido anteriormente, unido a un resto arilo, heteroarilo o heterocíclico, como también se definen en la presente memoria, a no ser que se indique lo contrario.
 • “sulfonilo”: el óxido S(O) del correspondiente sulfuro; el término “tio” se refiere al sulfuro y el término “sulfonilo” se refiere al resto S(O)₂ completamente oxidado.
 50 • “en el que dos restos R₁ (o dos restos Y) pueden formar juntos un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros” se usa en la presente memoria para referirse a la formación de un sistema de anillos aromáticos tal como naftaleno, o es un resto fenilo que tiene unido un anillo parcialmente saturado o insaturado de 6 miembros, tal como cicloalqueno C₆, es decir, hexeno o un resto cicloalqueno C₅, tal como ciclopenteno.

El compuesto concreto de la presente invención es:

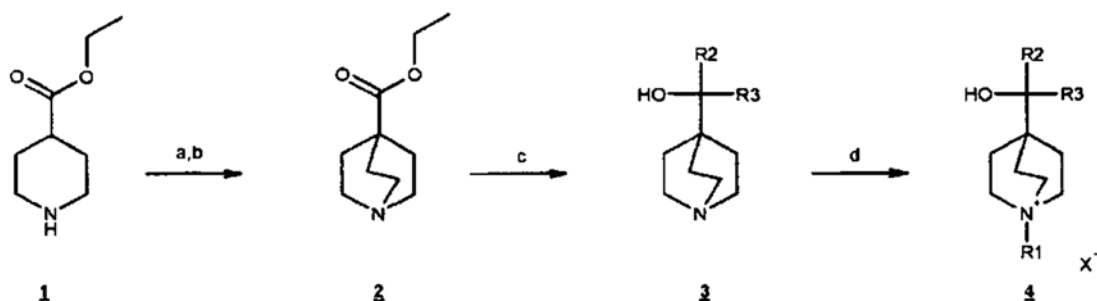
- 55 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano.

Procedimientos de preparación

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden obtener aplicando procedimientos de síntesis, algunos de los cuales se ilustran en los siguientes esquemas. La síntesis proporcionada en el presente esquema se puede aplicar para producir compuestos de Fórmula (I) que tienen una variedad de diferentes grupos 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. La posterior desprotección, en esos casos, proporciona seguidamente los compuestos de la naturaleza descrita en general. Aunque los esquemas solo se muestran con los compuestos de Fórmula (I), esto es simplemente a efectos ilustrativos.

Como se muestra en el Esquema 1, los compuestos deseados de Fórmula (I) se pueden preparar en cuatro etapas de síntesis a partir del precursor **1** de 4-piperidincarboxilato de etilo comercialmente disponible. El Compuesto **1** se hace reaccionar con 1-bromo-2-cloroetano siguiendo procedimientos de alquilación estándar ampliamente conocidos en la técnica, tales como carbonato de potasio en acetona seguido de la reacción del compuesto intermedio con diisopropilamida de litio en un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano, dando el compuesto intermedio de quinuclidina **2**. La condensación del compuesto **2** con reactivos organometálicos tales como reactivo de Grignard o un derivado de organolitio en un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano, produce la formación del alcohol terciario **3** de Fórmula (I) (R1 = nada). La posterior *N*-alquilación del compuesto **3** con un alquilhaluro adecuado en un disolvente orgánico tal como cloroformo o acetonitrilo da el compuesto **4** de Fórmula (I) (R1 es distinto de nada).

Esquema 1



Reactivos y condiciones: a) 1-bromo-2-cloroetano, K_2CO_3 , acetona; b) LDA, THF; c) R_2M , luego R_3M , THF; d) R_1X , ACN, $CHCl_3$.

20 Ejemplos de síntesis

Ahora, se describirá la invención con referencia a los siguientes ejemplos. Todas las temperaturas se dan en $^{\circ}C$. La cromatografía de capa fina (CCF) se llevó a cabo sobre sílice y la cromatografía en columna, sobre sílice (cromatografía en columna por desorción súbita usando Merck 9385 a no ser que se especifique lo contrario). A continuación, se ofrecen las condiciones experimentales para la CL-EM:

25 Condiciones experimentales de la CL-EM:

Cromatografía en fase líquida:

30	Sistema:	Sistema de CL de Shimadzu con Controlador SCL-10A y un detector UV dual
	Inyector automático de muestras:	Leap CTC con un inyector de seis puertos Valco
	Columna:	Aquasil/Aquasil (C18 40 x 1 mm)
	Volumen de inyección (μ l):	2,0
	Disolvente A:	H_2O , TFA al 0,02 %
	Disolvente B:	MeCN, TFA al 0,018 %
	Gradiente:	lineal
35	Canal A:	UV 214 nm
	Canal B:	ELS

Etapas	Tiempo (min)	Dura.(min)	Caudal (μ l/min)	Sol. A	Sol. B
0	0,00	0,00	300,00	95,00	5,00
1	0,00	0,01	300,00	95,00	5,00
2	0,01	3,20	300,00	10,00	90,00
3	3,21	1,00	300,00	10,00	90,00
4	4,21	0,10	300,00	95,00	5,00
5	4,31	0,40	300,00	95,00	5,00

Espectrómetro de masas: CL-EM de un solo cuadrupolo PE Sciex API-150

Polaridad: Positiva
 Modo de adquisición: Perfil

La CLAR preparatoria se realizó con un sistema de CLAR de Gilson en las siguientes condiciones:

- 5
- Columna: D.I. = 75 x 33 mm, S-5 μ m, 12 nm
 - Caudal: 30 ml/min
 - Volumen de la inyección: 0,800 ml
 - Temperatura ambiente
 - Disolvente A: agua
 - Disolvente B: acetonitrilo

10 Todos los disolventes usados en la presente memoria son de la máxima pureza disponible y todas las reacciones se realizan en condiciones anhidras bajo una atmósfera de aire a no ser que se indique lo contrario.

Ejemplo 1: Preparación de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol

1-(2-Cloroetil)-4-piperidincarboxilato de etilo

15 A una solución de nipecotato de etilo (20,0 ml, 130 mmol) en acetona (180 ml), se añadió 1-bromo-2-cloroetano (21,6 ml, 260 mmol) seguido de K_2CO_3 anhidro (27,12 g, 196 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 24 h y luego se concentró al vacío. Se trató el residuo resultante con H_2O (75 ml) y se extrajo con Et_2O . Se secaron las capas orgánicas combinadas con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía por desorción súbita (Et_2O al 50 %/hexano al 50 %) sobre gel de sílice dio el compuesto del título (10,99 g, 38,6 %). EM-IE m/z 220 ($M+H^+$); Tr (1,20 min).

1-azabicyclo[2.2.2]octano-4-carboxilato de etilo

20 Una solución de 1-(2-cloroetil)-4-piperidincarboxilato de etilo (20,42 g, 92,9 mmol) en THF (600 ml) se enfrió hasta -50 °C bajo Ar. Se añadió lentamente LDA (2,0M en heptano/THF/benceno de etilo, 70 ml, 140 mmol) a la solución a -50 °C durante 25 min. Se dejó calentar la reacción hasta la temperatura ambiente durante 16 h. Se detuvo la reacción con K_2CO_3 (solución acuosa saturada) (500 ml) y se extrajo con Et_2O (3 x 500 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. Se coevaporó el aceite naranja resultante tres veces con DCM para eliminar el exceso de benceno de etilo, produciendo el compuesto del título (16,29 g, 95,7 %). EM-IE m/z 1,08 ($M+H^+$); Tr = (1,08 min).

1-Azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol

30 Se enfrió una solución de fenilitio (1,5-1,7M en ciclohexano 70/éter 30, 20,0 ml, 32 mmol) hasta -30 °C bajo Ar. Se añadió lentamente 1-azabicyclo[2.2.2]octano-4-carboxilato de etilo (1,51 g, 8,23 mmol) en THF (20 ml) a la mezcla de reacción a -30 °C durante 25 min. Se dejó calentar la reacción hasta la temperatura ambiente durante 16 h. Se detuvo la reacción con H_2O y luego se evaporó hasta la sequedad al vacío. Se añadieron H_2O y $EtOAc$, provocando la precipitación de un sólido blanco. Se filtró este sólido, dando el compuesto del título (0,79 g). Luego se extrajo la fase acuosa con $EtOAc$, se secaron las capas orgánicas combinadas con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. Se trató el producto en bruto con $EtOAc$ y hexano, y se filtró, produciendo más del compuesto del título (0,67 g). Rendimiento total (1,46 g, 60,7 %). EM-IE m/z 294 ($M+H^+$); Tr (1,37 min).

Ejemplo 2: Preparación de bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

40 **Procedimiento A:** se diluyó 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0,020 g, 0,068 mmol) en $CHCl_3$ (1,8 ml) y se dispensó directamente en un vial de 3,88 g que contenía 2-bromoetil-fenilmetiléter (0,022 g, 0,102 mmol). Se añadió CH_3CN (1,2 ml) y se colocó en el vial una barra de agitación y se tapó. Se agitó la reacción y se calentó a 60 °C durante 24 h. Se transfirió el contenido del vial (tras retirar la barra agitadora) a un tubo de polipropileno y se concentró bajo nitrógeno. Se recogió el producto en bruto sobre la frita de un tubo de polipropileno. Se retiró el exceso de bromuro lavando el producto en bruto con $EtOAc$ (5 x 2 ml) y hexano (5 x 2 ml). Luego se secó el producto al vacío, dando el compuesto del título (0,008 g; 23,8 %).

50 **Procedimiento B:** a una solución de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (3,30 g, 11,2 mmol) en CH_3CN 2/ $CHCl_3$ 3 (200 ml), se añadió 2-bromoetilfenilmetiléter (2,31 ml, 14,6 mmol). Se agitó la solución a 60 °C durante 16 h. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente y se concentró. Se añadió $EtOAc$ (200 ml) al sólido y se dejó agitar la mezcla durante 1 hora para luego filtrarla. Se elevó el sólido resultante en $MeOH$ (125 ml) y se calentó hasta 60 °C. Se filtró la solución caliente y luego se volvió a enfriar hasta la temperatura ambiente. Se concentró la reacción hasta un bajo volumen de $MeOH$ (-20 ml) y se filtró. A continuación, se añadió agua (75 ml) y se calentó la mezcla resultante a 55 °C con una agitación rápida y enérgica durante 40 min. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se filtró el sólido, se lavó con agua (20 ml) y se secó en un horno de vacío a 45 °C durante 16 horas, dando el compuesto del título (2,47 g, 43,3 %). EM-IE m/z 428 (M^+); Tr = 1,90 min. RMN de 1H ($DMSO-d_6$) δ 7,56 (d, 4H, J = 1,2), 7,28 (m, 11H), 5,95 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,81 (d, 2H, J = 4,0), 3,48 (t, 6H, J = 7,2), 3,38 (d, 2H, J = 4,0),

2,01 (t, 6H, J = 7,2); Análisis elemental (C₂₉H₃₄NO₂Br) C, H, N: calculado: 68,50, 6,74, 2,75; encontrado: 68,28; 6,68; 2,73.

Abreviaturas

Ar	Argón
DCM	Diclorometano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
IE/IEN	Ionización por electronebulización
CLAR	Cromatografía en fase líquida de alta resolución
CL	Cromatografía en fase líquida
LDA	Diisopropilamida de litio
EM	Espectrometría de masas
RMN	Resonancia magnética nuclear
Tr	Tiempo de retención
T.A.	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano

Ejemplos biológicos

- 5 Los efectos inhibidores del compuesto de la presente invención en el mAChR M₃ se determinan mediante los siguientes ensayos funcionales *in vitro* e *in vivo*:

Análisis de la inhibición de la activación del receptor mediante la movilización de calcio:

- La estimulación de los mAChR expresados en células de CHO se analizó verificando la movilización de calcio activada por los receptores según lo descrito previamente (H. M. Sarau *et al.*, 1999, *Mol. Pharmacol.* 56, 657-663).
- 10 Se sembraron las células de CHO que expresaban establemente los mAChR M₃ en placas de paredes negras/fondo transparente de 96 pocillos. Tras de 18 a 24 horas, se aspiraron los medios y se sustituyeron con 100 µl de medios de carga (EMEM con sales de Earl, ASB de calidad RIA al 0,1 % (Sigma, St. Louis MO) y colorante indicador fluorescente de éster Fluo-3-acetoximetílico 4µM (Fluo-3 AM, Molecular Probes, Eugene, OR), y se incubaron durante 1 h a 37 °C. A continuación, se aspiraron los medios que contenían colorante, se sustituyeron con medios recién preparados (sin Fluo-3 AM) y se incubaron las células durante 10 minutos a 37 °C. Luego se lavaron las células 3 veces y se incubaron durante 10 minutos a 37 °C en 100 µl de tampón del ensayo (gelatina al 0,1 % (Sigma), NaCl 120mM, KCl 4,6mM, KH₂PO₄ 1mM, NaHCO₃ 25mM, CaCl₂ 1,0mM, MgCl₂ 1,1mM, glucosa 11mM, HEPES 20mM (pH 7,4)). Se añadieron 50 µl de compuesto (1 x 10⁻¹¹-1 x 10⁻⁵M final en el ensayo) y se incubaron las placas durante 10 minutos a 37 °C. Después, se colocaron las placas en un lector de placas de intensidad luminosa fluorescente (FLIPR, Molecular Probes) en el que se expusieron las células que contenían colorante a una luz de excitación (488 nm) emitida por un láser de argón de 6 vatios. Se activaron las células añadiendo 50 µl de acetilcolina (0,1-10mM final), preparada en tampón que contenía ASB al 0,1 %, 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 es directamente proporcional a 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 por segundo. A continuación, se representan estos datos gráficamente y se analizan usando el programa de ordenador GrafPad PRISM.
- 25

Broncoconstricción inducida por la metacolina - potencia y duración de la acción

- Se determinó la respuesta de las vías respiratorias a la metacolina en ratones Balb C 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 demostrado que está correlacionada con los cambios en la resistencia de las vías respiratorias que se producen durante la estimulación bronquial con metacolina (2). Se trataron los ratones previamente con 50 µl de compuesto (0,003-10 µg/ratón) en 50 µl de vehículo (DMSO al 10 %) por vía intranasal (i.n.) y, seguidamente, se colocaron en la cámara de pletismografía una cantidad determinada de tiempo tras la administración del fármaco (15 min-96 h). Para la determinación de la potencia, se realizó una curva de dosis-respuesta para un fármaco dado, siendo todas las medidas tomadas 15 min después de la administración i.n. del fármaco. Para la determinación de la duración de la acción, las mediciones se realizaron en cualquier punto temporal comprendido entre los 15 min y las 96 horas posteriores a la administración i.n. del fármaco.
- 35

- Una vez en la cámara, se permitió que los ratones se equilibraran durante 10 minutos antes de tomar una medición de la Penh de referencia durante 5 minutos. A continuación, se estimularon los ratones con un aerosol de metacolina (10 mg/ml) durante 2 minutos. Se registró la Penh continuamente durante 7 minutos partiendo de la percepción del aerosol de metacolina, y continuando durante los 5 minutos posteriores. Los datos para cada ratón se analizaron y se representaron gráficamente usando un programa de ordenador GrafPad PRISM. Este experimento permite determinar la duración de la actividad del compuesto administrado.
- 40

- 45 Los presentes compuestos de la invención son útiles para tratar diversas indicaciones, incluyendo, pero sin

limitación, los trastornos del tracto respiratorio tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la bronquitis crónica, el asma, la obstrucción respiratoria crónica, la fibrosis pulmonar, el enfisema pulmonar y la rinitis alérgica.

Ensayos de unión a radioligandos de los receptores muscarínicos

5 Los estudios de unión a radioligandos usando [³H]-N-metil-escopolamina (NMS) 0,5nM en un formato de SPA se usan para evaluar la unión de los antagonistas muscarínicos a receptores muscarínicos de acetilcolina M₁, M₂, M₃, M₄ y M₅. En una placa de 96 pocillos, se pre-incubaron las perlas de SPA con membrana que contenía receptores durante 30 min a 4 °C. Luego se añadieron HEPES 50mM y el compuesto de ensayo, y se incubó a temperatura ambiente (agitación) durante 2 horas. A continuación se centrifugaron las perlas y se realizó el recuento usando un contador de centelleo.

10 Evaluación de la potencia y de la duración de la acción en la tráquea aislada de cobayas

Se extirpó la tráquea a cobayas Hartely macho adultas (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; CaCl₂ 2,5; KH₂PO₄ 1,2; MgSO₄ 1,2; NaHCO₃ 25,0 y dextrosa 11,0, que se desgasificó con O₂ al 95 %:CO₂ al 5 %, y se mantuvo a 37 °C. Se limpió cada tráquea de tejido adherente y se abrió longitudinalmente. Se retiró el epitelio frotando suavemente 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 de seda en baños de órganos con camisa de agua de 10 ml que contenían solución de Krebs-Henseleit y estaban conectados a transductores de desplazamiento de fuerza Grass FT03C. Se registraron isométricamente las respuestas mecánicas mediante un sistema de adquisición de datos MP100WS/Acknowledge (Biopac Systems, Goleta, CA, www.biopac.com) ejecutado en ordenadores Apple G4. Se equilibraron los tejidos bajo una tensión de reposo de 1,5 g, determinada como óptima mediante la evaluación de la longitud y la tensión, y se lavaron con solución de Krebs-Henseleit cada 15 minutos durante una hora. Tras el período de equilibrio, se contrajeron los tejidos pulmonares con carbacol 10uM hasta alcanzar la meseta, que sirvió como contracción de referencia para el análisis de datos. Luego se enjuagaron los tejidos cada 15 minutos durante 1 hora hasta alcanzar el tono de referencia. Las preparaciones se dejaron entonces durante al menos 30 minutos antes de iniciar el experimento.

Se obtuvieron curvas de concentración-respuesta mediante una adición acumulativa de carbacol en incrementos semilogarítmicos (Van Rossum, 1963, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 143: 299), iniciada a 1nM. Se dejó cada concentración en contacto con la preparación hasta que se estabilizó la respuesta antes de añadir la siguiente concentración de carbacol. Se expusieron los tejidos emparejados a compuestos antagonistas de mAChR o a vehículo durante 30 min antes de generar las curvas acumulativas de concentración-respuesta del carbacol. Todos los datos se dan como media ± error estándar de la media (EEM), siendo n el número de animales diferentes.

Para los estudios de superfusión (duración de la acción), se superfundieron los tejidos de manera continua con solución de Krebs-Henseleit a 2 ml/min durante el experimento. Se infundieron soluciones madre de agonista y antagonista (0,02 ml/min) con una aguja de calibre 22 insertada en el tubo de superfusión. Se registraron las respuestas mecánicas isométricamente usando un sistema de adquisición de datos comercialmente disponible (MP100WS/Acknowledge; BIOPAC Systems, Goleta, CA, www.biopac.com) sincronizado con un ordenador Macintosh G4 (Apple, Cupertino, CA www.apple.com). Los tejidos se suspendieron bajo una tensión de reposo óptima de 1,5 g. Tras un período de equilibrio de 60 min, se contrajeron los tejidos con carbacol (1uM) durante el experimento. Al alcanzar a una contracción sostenida, se administró isoproterenol (10uM) para relajar el tejido al máximo, y este cambio sirvió como referencia. Se detuvo la exposición a isoproterenol y se permitió la recuperación de la tensión inducida por carbacol. Los antagonistas de los receptores muscarínicos se infundieron a una sola concentración por tejido hasta alcanzarse un nivel sostenido de inhibición. Luego se retiró el compuesto y, una vez más, se permitió la recuperación de la tensión inducida por el carbacol.

Los siguientes parámetros se determinaron para cada concentración de antagonista, y se expresaron como la media ± EEM para n animales individuales. La inhibición de la contracción inducida por el 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 (inicio de la respuesta). Se determinó la recuperación de la tensión tras eliminar el compuesto como el tiempo necesario para alcanzarse la mitad de la recuperación de la tensión máxima (fin de la respuesta). A los 60 y 180 minutos de la eliminación del antagonista, se determinó el nivel restante de inhibición y se expresó como un porcentaje de la referencia del isoproterenol.

Las curvas de concentración-respuesta de antagonista se obtuvieron mediante la representación gráfica de los datos de relajación máxima a los 0, 60 y 180 min de retirar el antagonista. Se calculó la recuperación, denominada cambio, a partir de la relación entre la IC₅₀ de la curva de inhibición a los 0 min y la concentración de compuesto que produce una recuperación de la tensión similar a los 60 y 180 minutos.

55 Se representaron gráficamente los tiempos medios de inicio y fin de la respuesta frente a la concentración correspondiente, y se ajustaron los datos a una regresión no lineal. Se extrapolaron estos valores a la Cl₅₀ (determinada a partir de la curva de concentración-respuesta de la inhibición), y al tl₅₀ (tiempo necesario, a la concentración Cl₅₀, para alcanzarse la mitad de la respuesta inicial) y tR₅₀ (tiempo necesario, a la concentración Cl₅₀,

para alcanzarse la mitad de la respuesta de recuperación) designados.

Formulación-Administración

5 Por consiguiente, la presente invención proporciona además una formulación farmacéutica que comprende el compuesto de la invención y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, y, opcionalmente, uno o más ingredientes terapéuticos.

En lo sucesivo, la expresión "principio activo" significa el compuesto de la invención.

El compuesto de la invención se administrará por inhalación a través de la boca o de la nariz.

10 Las composiciones en polvo seco para una administración tópica en el pulmón por inhalación se pueden presentar, por ejemplo, en cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina, o en ampollas de, por ejemplo, lámina de aluminio, para su uso en un inhalador o insuflador. Las formulaciones de mezclas en polvo contienen generalmente una mezcla en polvo para inhalación del compuesto de la invención y una base en polvo adecuada (sustancia vehículo/diluyente/excipiente) tal como mono-, di- o poli-sacáridos (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 mezclas de los mismos, alternativamente, con uno o más materiales adicionales, estando dichos aditivos
15 incluidos en la formulación de la mezcla para mejorar la estabilidad química y/o física o el rendimiento de la formulación, como se describe a continuación, o mezclas de los mismos. Se prefiere el uso de lactosa. Cada cápsula o cartucho puede contener generalmente entre 20 µg-10 mg del compuesto de la invención, opcionalmente, en combinación con otro principio terapéuticamente activo. Alternativamente, el compuesto de la invención puede estar presente sin excipientes, o se puede formar en partículas que comprenden el compuesto, opcionalmente otros
20 materiales terapéuticamente activos y materiales excipientes, tal como mediante coprecipitación o recubrimiento.

Convenientemente, el dispensador del medicamento es de un tipo seleccionado del grupo que consiste en un inhalador de polvo seco con depósito (RDPI), un inhalador multidosis de polvo seco (MDPI) y un inhalador de dosis medidas (MDI).

25 Por inhalador de polvo seco con depósito (RDPI) se entiende un inhalador que tiene un envase en forma de depósito adecuado para comprender múltiples dosis (no medidas) de medicamento en forma de polvo seco y que incluye medios para medir las dosis de medicamento desde el depósito hasta una posición de administración. Los medios de medición pueden comprender, por ejemplo, una copa de medición o una placa perforada, que se mueve de una primera posición en la que la copa se puede llenar de medicamento procedente del depósito hasta una segunda posición en la que la dosis medida de medicamento se pone a disposición del paciente para su inhalación.

30 Por inhalador multidosis de polvo seco (MDPI) se entiende un inhalador adecuado para dispensar medicamento en forma de polvo seco, en el que el medicamento está comprendido dentro de un envase multidosis que contiene (o porta de otro modo) múltiples dosis definidas (o porciones de las mismas) de medicamento. En un aspecto preferido, el vehículo tiene una forma de envase en ampollas, pero también podría, por ejemplo, comprender una forma de envase basado en cápsulas o un vehículo en el que se haya aplicado el medicamento mediante cualquier
35 procedimiento adecuado, incluyendo la impresión, la pintura y la oclusión al vacío.

La formulación puede estar previamente medida (por ejemplo, como en Diskus, véase el documento GB 2242134 o Diskhaler, véase los documentos GB 2178965, 2129691 y 2169265) o se puede medir 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 Diskus comprende una tira alargada formada por una lámina base que tiene una pluralidad de entradas espaciadas en toda su longitud y una lámina de tapa que cierra herméticamente, pero desprendiblemente la misma, definiendo una pluralidad de recipientes, cada uno de los cuales tiene en su interior una formulación inhalable que contiene un compuesto de la invención, preferentemente, combinado con lactosa. Preferentemente, la tira es suficientemente flexible para estar enrollada. La lámina de tapa y la lámina base tendrán preferentemente partes finales principales no selladas entre sí y al menos una de dichas partes finales principales estará construida para poderse unir a un medio de bobinado. Además, preferentemente, la junta hermética entre las láminas base y de tapa se extiende a todo lo ancho. Preferentemente, la lámina de tapa se puede desprender de la lámina base en un sentido longitudinal desde un primer extremo de dicha lámina base.

45 En un aspecto, el envase multidosis es un paquete de ampollas que comprende múltiples ampollas para la contención de un medicamento en forma de polvo seco. Las ampollas suelen estar dispuestas de una forma regular para facilitar la liberación del medicamento de las mismas.
50

En un aspecto, el envase multidosis de ampollas comprende una pluralidad de ampollas dispuestas en forma prácticamente circular en un envase de ampollas en forma de disco. En otro aspecto, el envase multidosis de ampollas tiene una forma alargada que comprende, por ejemplo, una tira o una cinta.

55 Preferentemente, el envase multidosis de ampollas está definido entre dos miembros fijados entre sí desprendibles. Las patentes estadounidenses n.º 5.860.419, 5.873.360 y 5.590.645 describen envases de medicamentos de este tipo general. En este aspecto, el dispositivo se proporciona generalmente con una zona de apertura que comprende

un medio para despegar los miembros entre sí y acceder a cada dosis de medicamento. Convenientemente, el dispositivo está adaptado a un uso en el que los miembros despegables son láminas alargadas que definen una pluralidad de recipientes de medicamento espaciados en toda su longitud, estando el dispositivo provisto de medios de indexación para indexar a su vez cada contenedor. Más preferentemente, el dispositivo está adaptado a un uso en el que una de las láminas es una lámina base que tiene una pluralidad de cavidades en la misma, y la otra de las láminas es una lámina de tapa, definiendo cada cavidad y la parte adyacente de la lámina de tapa el respectivo recipiente, comprendiendo el dispositivo medios de accionamiento para tirar de la lámina de tapa y la lámina base entre sí en la zona de apertura.

Por inhalador de dosis medidas (MDI) se entiende 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 en aerosol basado en propulsores. El recipiente de aerosol se proporciona normalmente con una válvula de graduación, por ejemplo, una válvula corrediza, para liberar la formulación de medicamento en forma de aerosol al paciente. El envase de aerosol está generalmente diseñado para administrar una dosis predeterminada de medicamento tras cada accionamiento por medio de la válvula, que se puede abrir bien presionando la válvula mientras se mantiene el recipiente estacionario o presionando el recipiente mientras la válvula se mantiene estacionaria.

Las composiciones de pulverizado para una administración tópica en los pulmones mediante inhalación se pueden formular, por ejemplo, en forma de soluciones o suspensiones acuosas o en forma de aerosoles suministrados desde envases presurizados, tales como un inhalador de dosis medidas, con el uso de un propulsor licuado adecuado. Las composiciones en aerosol adecuadas para la inhalación pueden ser bien una suspensión o una solución y, generalmente, contienen el compuesto de la invención, opcionalmente, en combinación con otro principio terapéuticamente activo y un propulsor adecuado tal como un fluorocarbono o clorofluorocarbono que contiene hidrógeno o mezclas de los mismos, particularmente, hidrofluoroalcanos, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, 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 en aerosol puede estar libre de excipientes o puede contener opcionalmente excipientes de formulación adicionales ampliamente conocidos en la técnica tales como tensioactivos, por ejemplo, ácido oleico o lecitina, y codisolventes, por ejemplo, etanol. Las formulaciones presurizadas generalmente se conservarán en un bote (por ejemplo, un bote de aluminio) cerrado con una válvula (por ejemplo, una válvula de graduación) y dotado de un accionador provisto de una boquilla.

Es deseable que los medicamentos para su administración tengan un tamaño de partícula controlado. El tamaño óptimo aerodinámico de partícula para su inhalación en el sistema bronquial para una administración localizada en el pulmón es, por lo general, de 1-10 μm , preferentemente, de 2-5 μm . El tamaño óptimo aerodinámico de partícula para la inhalación en la región alveolar para lograr la administración sistémica en el pulmón es de aproximadamente 0,5-3 μm , preferentemente, de 1-3 μm . Las partículas que tienen un tamaño aerodinámico por encima de 20 μm son generalmente demasiado grandes cuando se inhalan para alcanzar las vías respiratorias pequeñas. El tamaño medio aerodinámico de partícula de una formulación se puede medir, por ejemplo, mediante impactación en cascada. El tamaño medio geométrico de partícula se puede medir, por ejemplo, mediante difracción por láser, medios ópticos.

Para lograr un tamaño de partícula deseado, las partículas del principio activo tal como se produce se pueden reducir de tamaño mediante procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante cristalización controlada, micronización o nanotrituración. La fracción deseada se puede separar mediante clasificación por aire. Alternativamente, es posible producir directamente las partículas con el tamaño deseado, por ejemplo, mediante secado por pulverización, controlando los parámetros de secado por pulverización para generar partículas del intervalo de tamaños deseado. Preferentemente, las partículas serán cristalinas, aunque, si se desea, también se puede emplear el material amorfo. Cuando se emplea un excipiente tal como lactosa, generalmente, el tamaño de partícula del excipiente será mucho mayor que el medicamento inhalado de la presente invención, de manera que el vehículo "grosso" no es respirable. Cuando el excipiente es lactosa, comúnmente, estará presente como lactosa molida, en la que no más del 85 % de las partículas de lactosa tendrá un DMM de 60-90 μm y no menos del 15 % tendrá un DMM de menos de 15 μm . Los materiales aditivos de una mezcla de polvo seco, además del vehículo pueden ser respirables, es decir, ser aerodinámicamente inferiores a 10 micrómetros, o no respirables, es decir, aerodinámicamente mayores de 10 micrómetros.

Materiales aditivos adecuados que se pueden emplear incluyen aminoácidos tales como leucina; tensioactivos naturales o sintéticos hidrosolubles o no hidrosolubles tales como lecitina (por ejemplo, lecitina de soja) y ácidos grasos en estado sólido (por ejemplo, ácido láurico, palmítico y esteárico) y sus derivados (tales como sales y ésteres); fosfatidilcolinas; ésteres de azúcar. Los materiales aditivos pueden incluir también colorantes, agentes de enmascaramiento del sabor (por ejemplo, sacarina), agentes antiestáticos, lubricantes (véase, por ejemplo, solicitud de patente PCT publicada n.º WO 87/905213), estabilizadores químicos, tampones, conservantes, potenciadores de la absorción y otros materiales conocidos por los expertos en la técnica.

Los materiales de revestimiento de liberación sostenida (por ejemplo, ácido esteárico o polímeros, por ejemplo, polivinilpirrolidona, ácido poliláctico) también se pueden emplear en el material activo o en las partículas que contienen el material activo (véase, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.º 3.634.582, GB 1.230.087, GB 1.381.872, cuyas enseñanzas se incorporan en la presente memoria por referencia).

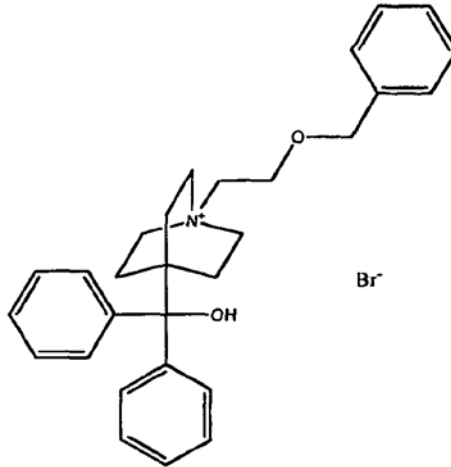
- 5 Los pulverizados intranasales se pueden formular con vehículos acuosos o no acuosos con la adición de agentes tales como agentes espesantes, sales tamponadoras, o ácido o base para ajustar el pH, agentes de ajuste de la isotonicidad o anti-oxidantes.

- 10 Las soluciones para inhalación por nebulización se pueden formular con un vehículo acuoso con la adición de agentes tales como ácido o base, sales tamponadoras, agentes de ajuste de la isotonicidad o agentes antimicrobianos. Se pueden esterilizar mediante filtración o calentamiento en un autoclave, o presentarse en forma de un producto no estéril.

Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis eficaz, como se indica anteriormente en la presente memoria, o una fracción apropiada de la misma, del principio activo.

REIVINDICACIONES

1. Bromuro de 1,4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano de fórmula:



- 5 2. Una composición farmacéutica que comprende a) bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano y b) un vehículo farmacéuticamente aceptable.
3. Una composición farmacéutica según la reivindicación 2 que comprende además uno o más ingredientes terapéuticos distintos.
4. El compuesto de la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por un receptor muscarínico de la acetilcolina, en el que la acetilcolina se une a dicho receptor.
- 10 5. El compuesto para su uso según la reivindicación 4, en el que la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica, asma, obstrucción respiratoria crónica, fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar y rinitis alérgica.
6. El compuesto para su uso según la reivindicación 4, en el que la administración se realiza mediante inhalación por la boca o por la nariz.
- 15 7. El compuesto para su uso según la reivindicación 4, en el que la administración se realiza mediante un dispensador de medicamento seleccionado del grupo que consiste en un inhalador de polvo seco con depósito, un inhalador multidosis de polvo seco y un inhalador de dosis medidas.