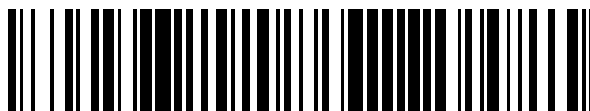


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 425 347**

51 Int. Cl.:

C07D 453/06 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2002 E 02796673 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2013 EP 1461336**

54 Título: **Derivados de carbamato de 1-alkil-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y su uso como antagonistas de receptores muscarínicos**

30 Prioridad:

20.12.2001 ES 200200043

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

14.10.2013

73 Titular/es:

**CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.
VIA PALERMO, 26/A
43100 PARMA, IT**

72 Inventor/es:

**CATENA RUIZ, JUAN LORENZO;
FARRERONS GALLEMI, CARLES;
FERNANDEZ SERRAT, ANNA;
MIQUEL BONO, IGNACIO JOSÉ;
BALSA LOPEZ, DOLORS;
LAGUNAS ARNAL, CARMEN;
SALCEDO ROCA, CAROLINA;
TOLEDO MESA, NATIVIDAD y
FERNANDEZ GARCIA, ANDRÉS**

74 Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 425 347 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de carbamato de 1-alkil-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano y su uso como antagonistas de receptores muscarínicos

La presente invención se refiere a compuestos novedosos de tipo 3-alkilfenilcarbamoiloxi-1-alkil-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, que actúan como antagonistas de receptores muscarínicos, a la preparación de tales compuestos y al uso de los mismos en la prevención y el tratamiento de enfermedades relacionadas con el aparato respiratorio, el aparato digestivo y el sistema urinario.

Estado de la técnica anterior

Se sabe que los compuestos que tienen un efecto antagonista de receptores muscarínicos inducen broncodilatación, inhibición de la motilidad gastrointestinal, reducción de la secreción de ácidos gástricos, sequedad bucal, midriasis, taquicardia, así como, inhibición de la contracción de la vejiga urinaria.

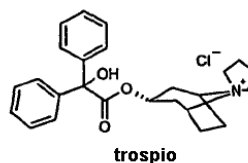
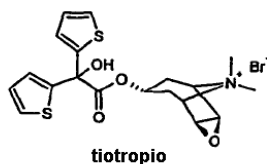
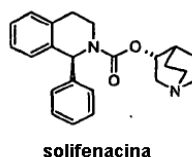
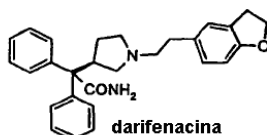
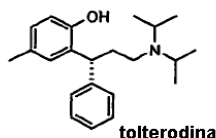
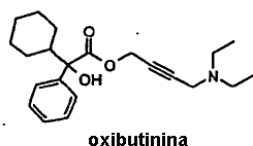
Entre 1983 y 1993 se produjeron continuos avances en el conocimiento de la farmacología de los receptores muscarínicos. Durante este período se clonaron y expresaron un total de cinco genes humanos que codifican para subtipos de receptores muscarínicos (m_1 , m_2 , m_3 , m_4 y m_5), que codificaron cinco receptores funcionales (M_1 , M_2 , M_3 , M_4 y M_5).

El receptor M_1 es un receptor neuronal postsináptico localizado principalmente en cerebro y en ganglios parasimpáticos periféricos. En el músculo cardíaco liso existe una población mayoritaria de receptores M_2 . El receptor M_3 está localizado predominantemente en tejidos glandulares exocrinos tales como las glándulas salivales. El receptor M_4 está presente principalmente en la corteza cerebral, el núcleo estriado y algunas localizaciones periféricas en especies específicas. El receptor M_5 se ha descrito en los vasos cerebrales. En el músculo liso del tracto intestinal, vejiga urinaria y bronquio coexisten receptores M_2 y M_3 . Sin embargo, los datos funcionales comúnmente aceptados indican que el receptor M_3 es el responsable del efecto contráctil del neurotransmisor endógeno en los últimos tres tejidos.

Se han desarrollado pocos antagonistas de M_3 que carecen de afinidad por M_2 . La presente invención contribuye a cubrir esta necesidad proporcionando este tipo de antagonistas.

Resulta interesante obtener antagonistas selectivos del receptor M_3 para evitar los efectos adversos debidos al bloqueo de otros receptores muscarínicos, principalmente los efectos cardíacos debidos a la inhibición del receptor M_2 . Actualmente, oxibutinina (Alza), trospio (Madaus) y tolterodina (Pharmacia), entre otros, son compuestos disponibles comercialmente que muestran una selectividad reducida por los receptores M_2 y M_3 . Sin embargo darifenacina (Pfizer) y solifenacina (Yamanouchi), ambos en fase clínica, presentan actividad antagonista de M_3 con una afinidad reducida por el receptor M_2 .

Por el contrario, el bromuro de tiotropio (Böehringer Ingelheim) se une con una afinidad similar a los receptores muscarínicos M_3 y M_2 . Sin embargo, se disocia más lentamente de los receptores M_3 que de los M_2 y, por consiguiente, tiene un efecto de acción prolongada sobre el receptor M_3 . En consecuencia, puede considerarse un compuesto antagonista de M_3 funcionalmente selectivo.

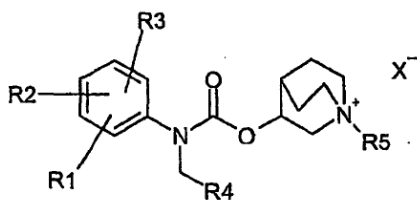


Las siguientes son algunas solicitudes de patente que reivindican compuestos con estructuras carbámicas como antagonistas selectivos del receptor M_3 : documentos JP 04/95071, WO 95/06635, EP 747355, EP 801067 y WO 0200652. Todos estos documentos describen carbamatos distintos a los descritos en la presente invención y las dos últimas describen los estructuralmente más próximos a los reivindicados en el presente documento. En el documento WO 0104118 se describen algunos ésteres de alquilquinuclidinio como antagonistas selectivos de receptores M_3 , pero también son diferentes a los compuestos reivindicados en la presente invención.

Los compuestos reivindicados en la presente invención pueden usarse o bien solos o bien en asociación con otros agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en: bloqueadores de los canales de calcio, antagonistas de receptores α -adrenérgicos, agonistas β_2 , agonistas de dopamina, corticosteroides, inhibidores de la fosfodiesterasa 4, antagonistas de leucotrieno D4, antagonistas de endotelina, antagonistas de sustancia-P, antitusivos, descongestionantes, antagonistas de histamina H_1 , inhibidores de la 5-lipooxigenasa, antagonistas de VLA-4 y teofilina.

Sumario de la invención

Un aspecto de la presente invención se refiere a proporcionar nuevos carbamatos de alquilquinuclidinio de fórmula general (I)



(I)

un enantiómero individual o una mezcla racémica del mismo,

en la que R1, R2 y R3 son radicales seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, OH, NO_2 , SH, CN, F, Cl, Br, I, COOH, $CONH_2$, alcoxicarbonilo C_1-C_4 , alquilsulfanilo C_1-C_4 , alquilsulfínilo C_1-C_4 , alquilsulfonilo C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 sustituido opcionalmente con uno o varios F o alquilo C_1-C_4 sustituido opcionalmente con uno o varios F u OH; alternatively, o bien R1 y R2, o bien R2 y R3, pueden estar formando un birradical seleccionado del grupo que consiste en $-CH_2-CH_2-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$;

R4 es un radical seleccionado del grupo que consiste en:

a) un radical unido en C de un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S o N, estando este anillo heterocíclico sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, oxo ($=O$), SH, NO_2 , CN, F, Cl, Br, I, $CONH_2$, COOH, alcoxicarbonilo C_1-C_4 , alquilsulfonilo C_1-C_4 , alquilsulfínilo C_1-C_4 , alquilsulfonilo C_1-C_4 , alquilo C_1-C_4 sustituido opcionalmente con uno o varios F;

b) un radical unido en C de un sistema de anillos bicíclico que consiste en un anillo de fenilo condensado a un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S o N, estando este sistema de anillos bicíclico sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, oxo ($=O$), SH, NO_2 , CN, F, Cl, Br, I, $CONH_2$, COOH, alcoxicarbonilo C_1-C_4 , alquilsulfonilo C_1-C_4 , alquilsulfínilo C_1-C_4 , alquilsulfonilo C_1-C_4 , alquilo C_1-C_4 sustituido opcionalmente con uno o varios F, OH o alcoxilo C_1-C_4 sustituido opcionalmente con uno o varios F;

c) fenilo sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, SH, NO_2 , CN, F, Cl, Br, I, $CONH_2$, COOH, alcoxicarbonilo C_1-C_4 , alquilsulfanilo C_1-C_4 , alquilsulfínilo C_1-C_4 , alquilsulfonilo C_1-C_4 , alquilo C_1-C_4 sustituido opcionalmente con uno o varios F, OH o alcoxilo C_1-C_4 sustituido opcionalmente con uno o varios F;

R5 es un radical seleccionado del grupo que consiste en:

a) ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, todos ellos sustituidos opcionalmente con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, oxo ($=O$), SH, NO_2 , CN, F, Cl, Br, I, $CONH_2$, NR7CO-alquilo C_1-C_4 , COOH, alcoxicarbonilo C_1-C_4 , alquilsulfanilo C_1-C_4 , alquilsulfínilo C_1-C_4 , alquilsulfonilo C_1-C_4 , alquilo C_1-C_4 sustituido opcionalmente con uno o varios F, OH o alcoxilo C_1-C_4 sustituido opcionalmente con uno o varios F;

5 b) alquilo C₁-C₁₀ sustituido con uno o varios radicales seleccionados independientemente del grupo que consiste en R6, COR6, NH₂, NR6R7, CONR6R7, NR7COR6, OH, OR6, COOR6, OCOR6, SO₂R6, SH, SR6, SOR6, COSR6, SCOR6, CN, F, Cl, Br, NO₂, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, norbomenilo o biciclo[2.2.1]heptanilo;

R6 es un radical seleccionado del grupo que consiste en:

10 a) alquilo C₁-C₅, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, norbomenilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, todos ellos sustituidos opcionalmente con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, oxo (=O), SH, NO₂, CN, F, Cl, Br, I, CONH₂, NR7CO-alquilo C₁-C₄, COOH, alcoxicarbonilo C₁-C₄, alquilsulfanilo C₁-C₄, alquilsulfino C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o varios F, OH o alcoxilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o varios F;

15 b) fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, SH, NO₂, CN, F, Cl, Br, I, CONH₂, NR7CO-alquilo C₁-C₄, COOH, alcoxicarbonilo C₁-C₄, alquilsulfanilo C₁-C₄, alquilsulfino C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o varios F, OH o alcoxilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o varios F;

20 c) un radical unido en C de un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S y N, estando este anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, oxo (=O), SH, NO₂, CN, F, Cl, Br, I, CONH₂, NR7CO-alquilo C₁-C₄, COOH, alcoxicarbonilo C₁-C₄, alquilsulfanilo C₁-C₄, alquilsulfino C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o varios F, OH o alcoxilo C₁-C₄ sustituido
25 opcionalmente con uno o varios F; y

d) un radical unido en C de un sistema de anillos bicíclico que consiste en un anillo de fenilo condensado con un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que
30 consiste en O, S y N, estando dicho sistema de anillos bicíclico sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, oxo (=O), SH, NO₂, CN, F, Cl, Br, I, CONH₂, COOH, NR7CO-alquilo C₁-C₄, alcoxicarbonilo C₁-C₄, alquilsulfanilo C₁-C₄, alquilsulfino C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o varios F, OH o alcoxilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o varios F;

35 R7 es un radical seleccionado del grupo que consiste en H, fenoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, alcoxicarbonilo C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄ o alquilo C₁-C₅; y

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-
40 toluenosulfonato.

En una realización particular, R4 es 2-tiofeno, 3-tiofeno o fenilo, los tres casos sustituidos opcionalmente con uno o
45 varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, SH, NO₂, CN, F, Cl, Br, I, CONH₂, COOH, alcoxicarbonilo C₁-C₄, alquilsulfanilo C₁-C₄, alquilsulfino C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o varios F, OH o alcoxilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o varios F.

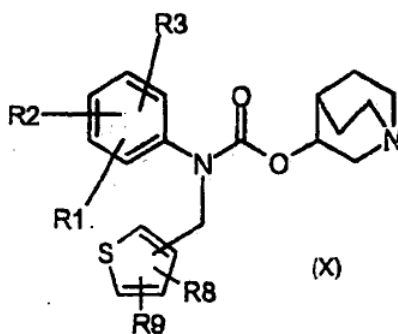
En otra realización particular R5 es un alquilo C₁-C₅ sustituido con un radical seleccionado del grupo que consiste en R6, COR6, NR6R7, CONR6R7, NR7COR6, OR6, COOR6, OCOR6, SR6, SOR6, SO₂R6; y

50 R6 es un radical seleccionado del grupo que consiste en:

a) fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, SH, CN, F, Cl, Br, I, CONH₂, COOH, alcoxicarbonilo C₁-C₄, alquilsulfanilo C₁-C₄, alquilsulfino C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o varios F, OH o alcoxilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o
55 varios F;

b) un radical unido en C de un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S y N, estando este anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con uno o
60 varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, SH, NO₂, CN, F, Cl, Br, I, CONH₂, COOH, alcoxicarbonilo C₁-C₄, alquilsulfanilo C₁-C₄, alquilsulfino C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o varios F, OH o alcoxilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o varios F.

Otro aspecto de la presente invención se refiera a un nuevo compuesto intermedio de fórmula (X)



un enantiómero individual, una mezcla racémica o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

5 para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1,

en la que R1, R2, R3, R8 y R9 son radicales seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, OH, NO₂, SH, CN, F, Cl, Br, I, CONH₂, COOH, alcóxicarbonilo C₁-C₄, alquilsulfanilo C₁-C₄, alquilsulfínilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, alcóxilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o varios F o alquilo C₁-C₄ sustituido
 10 opcionalmente con uno o varios F u OH excepto cuando R8 y R9 son H; alternativamente o bien R1 y R2, o bien R2 y R3, pueden estar formando un birradical seleccionado del grupo que consiste en -CH₂-CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-.

15 Todavía en otra realización particular de la presente invención la configuración de la posición 3 en el anillo de quinuclidina de todos los compuestos anteriores es (R).

En los casos en los que los compuestos (I) tienen un carbono asimétrico, la mezclas racémicas de los mismos pueden resolverse en sus enantiómeros mediante métodos convencionales, tales como la separación mediante
 20 cromatografía en columna con fase estacionaria quiral o mediante cristalización fraccionada de sus sales diastereoisoméricas. Las últimas pueden prepararse mediante reacción con ácidos o bases enantioméricamente puros. Los compuestos quirales de fórmula (I) también pueden obtenerse mediante síntesis enantioselectiva utilizando precursores quirales.

25 La presente invención también se refiere a sales fisiológicamente aceptables de carbamatos de estructura general (I). Es esta memoria descriptiva, "sales fisiológicamente aceptables" significa sales que son farmacéuticamente aceptables y que presentan la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales sales incluyen:

- Sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico,
 30 nítrico, sulfúrico y fosfórico; así como con ácidos orgánicos tales como ácidos acético, benenosulfónico, benzoico, camforsulfónico, mandélico, metanosulfónico, oxálico, succínico, fumárico, tartárico y maleico.
- Sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se sustituye por un ión metálico,
 35 por ejemplo, un ión de un metal alcalino, un ión alcalinotérreo, un ión de aluminio; o se coordina con una base orgánica o inorgánica. Las bases orgánicas aceptables incluyen dietilamina y trietilamina. Las bases inorgánicas aceptables incluyen hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio e hidróxido de sodio.

40 Debe entenderse que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas de adición de disolventes (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) de la misma sal de adición de ácido.

En esta memoria descriptiva los términos 'alquilo' y 'alcóxilo' incluyen estructuras de cadena lineal y ramificadas.

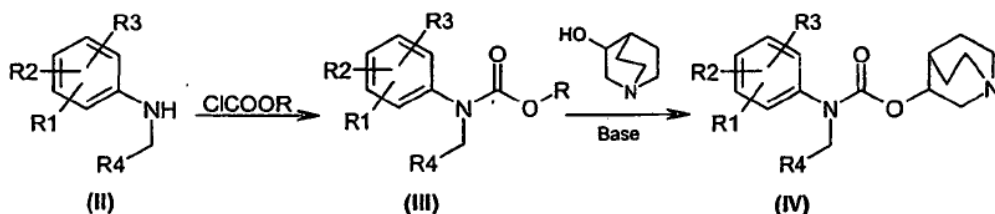
45 Los compuestos de estructura general (I) pueden obtenerse a partir de productos intermedios de fórmula general (IV) que pueden prepararse mediante los tres métodos generales (A, B y C) representados en los esquemas a continuación.

Las alquilarilaminas de partida (II), están disponibles comercialmente, o pueden obtenerse mediante métodos conocidos en la bibliografía, tales como la alquilación de anilinas, la aminación reductora o la reducción de anilidas.

50 Según el método A, en primer lugar se lleva a cabo la acilación de la alquilarilamina (II) mediante un cloroformiato (por ejemplo cloroformiato de metilo o cloroformiato de 4-nitrofenilo) en un disolvente inerte [por ejemplo dimetilformamida (DMF), diclorometano (DCM), 1,2-dicloroetano (1,2-DCE), tetrahidrofurano (THF) o tolueno] a una temperatura que oscila entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente. En algunos casos, es aconsejable llevar a cabo la reacción usando el cloroformiato correspondiente como disolvente, o usando una base tal como una amina
 55 terciaria o carbonato potásico. Entonces, se introduce el resto alcóxílico mediante una reacción de transesterificación

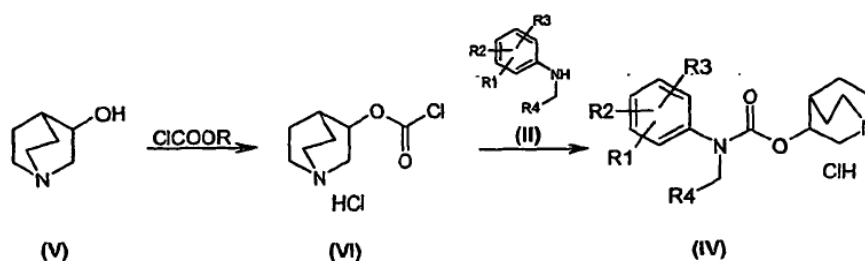
entre el producto intermedio de carbamato (III) y el 3-quinuclidol, usando una base tal como sodio metal, hidruro de sodio o metóxido de sodio. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura que oscila entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente.

5 Método A



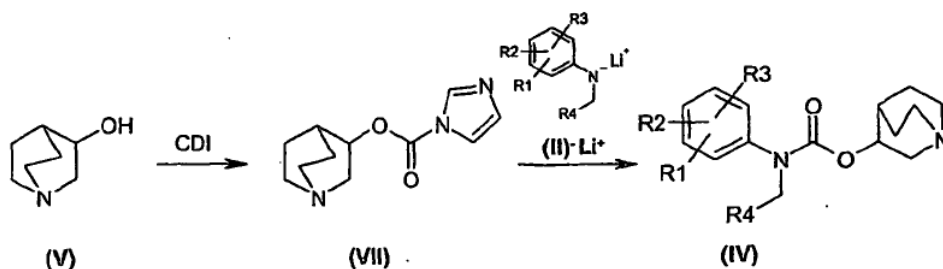
10 Según el método B en primer lugar se hace reaccionar 3-quinuclidol con un cloroformiato (por ejemplo cloroformiato de triclorometilo) en un disolvente inerte (por ejemplo DMF, DCM, 1,2-DCE) a una temperatura que oscila entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente con el fin de obtener el correspondiente clorhidrato del cloroformiato de quinuclidol. Entonces se acila la alquilarilamina (II) con el cloroformiato de quinuclidinol. La reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte (por ejemplo DMF, DCM, CHCl₃, 1,2-DCE) a una temperatura que oscila entre 20°C y la temperatura de reflujo del disolvente.

15 Método B

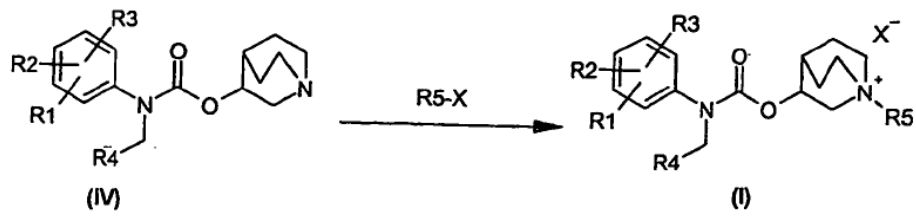


20 Según el método C, en primer lugar se hace reaccionar 3-quinuclidol con carbonildiimidazol (CDI) en un disolvente inerte (por ejemplo DCM, 1,2-DCE) a temperatura ambiente para obtener el éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido imidazol-1-carboxílico correspondiente. Entonces, se metala el amiduro de la arilalquilamina (II) en un disolvente inerte (por ejemplo THF) utilizando BuLi y se añadió el éster a una temperatura que oscila entre 0°C y la temperatura ambiente.

25 Método C

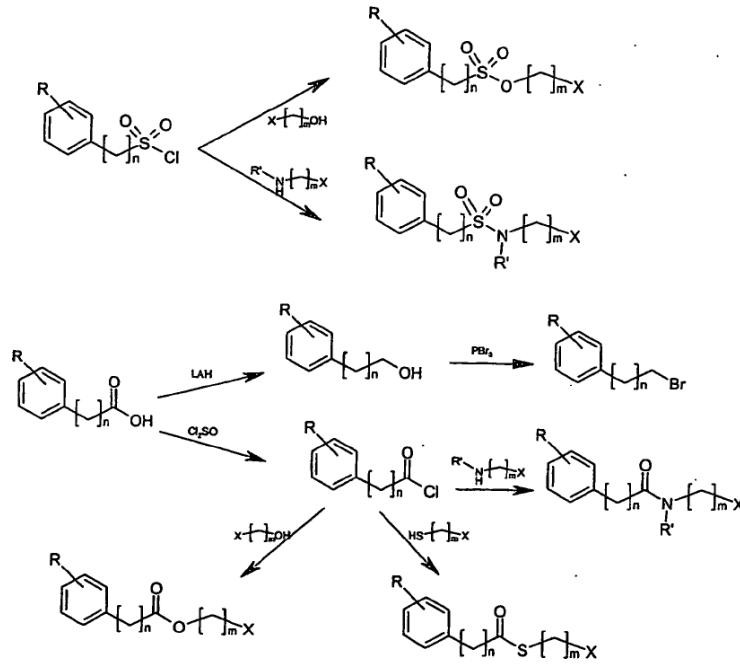


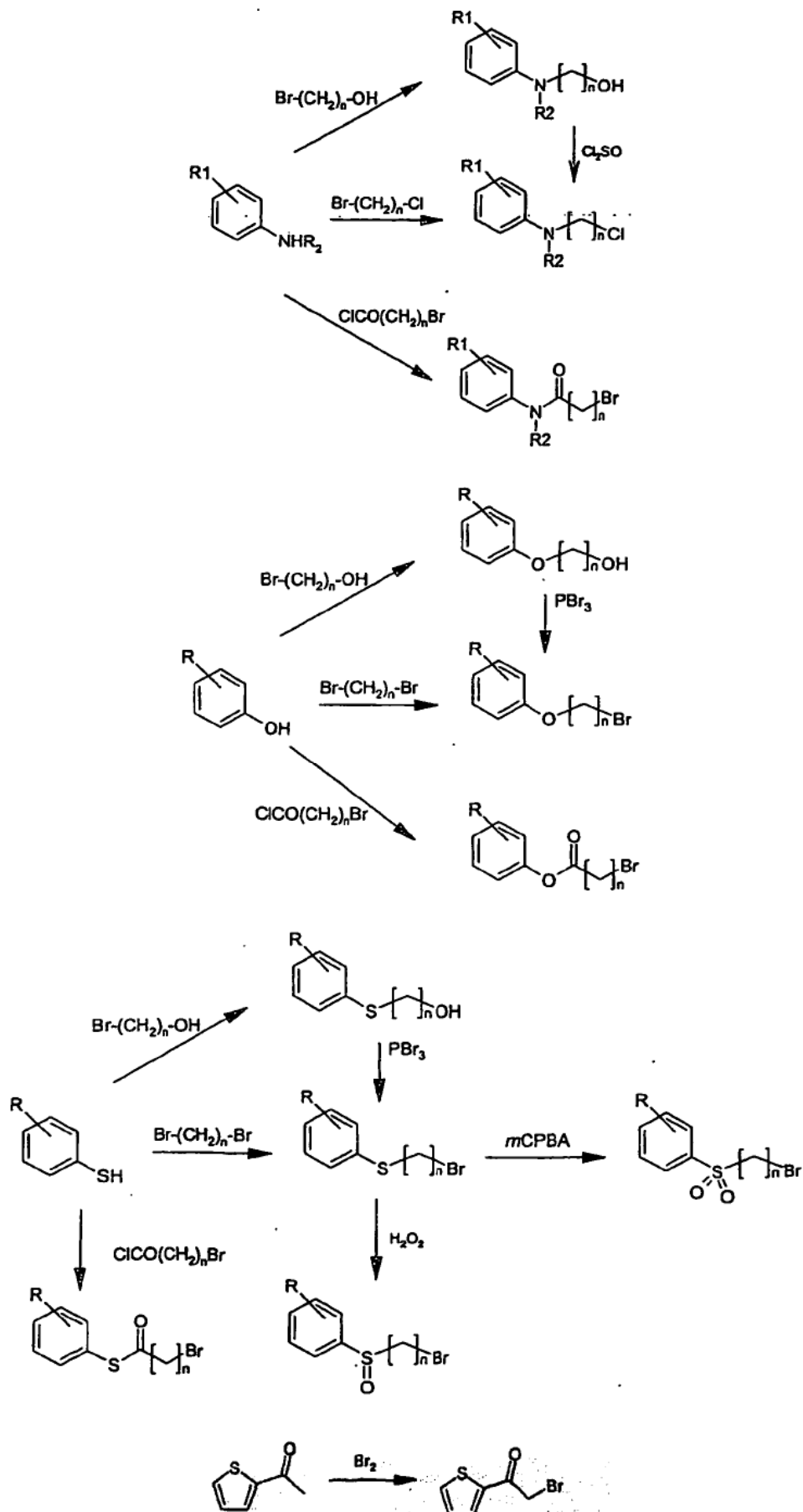
30 La sal de amonio cuaternario de fórmula general (I), puede prepararse mediante una reacción de N-alkilación entre un reactivo alquilante (R5-X) y un compuesto de fórmula general (IV), usando un disolvente inerte [por ejemplo DMF, DCM, CHCl₃, 1,2-DCE, CH₃CN (acetonitrilo)] a una temperatura que oscila entre 20°C y la temperatura de reflujo del disolvente.



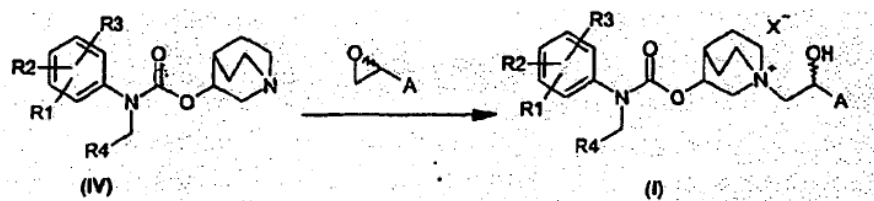
Los compuestos R5-X están o bien disponibles comercialmente o bien pueden prepararse mediante métodos conocidos, tales como los ilustrados a continuación.

5





Adicionalmente, cuando R5 es $-\text{CH}_2\text{-CHOH-A}$, en el que A es cualquier radical excepto H, la sal de amonio cuaternario de fórmula general (I) puede prepararse mediante alquilación entre un epóxido y un compuesto de fórmula general (IV), en un disolvente inerte (por ejemplo DMF, DCM, CHCl_3 , 1,2-DCE, CH_3CN) a una temperatura que oscila entre 20°C y la temperatura de reflujo del disolvente.



Los compuestos de la presente invención son antagonistas del receptor M_3 selectivos frente al receptor M_2 . Por esta razón pueden ser usados para el tratamiento de incontinencia urinaria (en particular la provocada por vejiga hiperactiva), síndrome del intestino irritable y enfermedades respiratorias (en particular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica, asma, enfisema y rinitis), así como en intervenciones oftálmicas.

Por tanto, otro aspecto de la presente invención es el uso de los carbamatos de fórmula (I) para la preparación de medicamentos para el tratamiento de las siguientes enfermedades: incontinencia urinaria, particularmente cuando está provocada por vejiga hiperactiva; síndrome del intestino irritable; enfermedades respiratorias, especialmente, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica, asma, enfisema y rinitis). Además, su uso para la preparación de un medicamento para intervenciones oftálmicas también forma parte de este aspecto de la invención.

20 Ensayo de unión a receptores muscarínicos M_2 y M_3 de ser humano

Los siguientes ensayos muestran la actividad antagonista de M_3 de los compuestos de fórmula (I), así como su selectividad frente al receptor M_2 . Se enumeran los valores obtenidos para receptores muscarínicos M_2 y M_3 de ser humano clonados y se describe la metodología utilizada.

Se usaron membranas de células CHO-K1 transfectadas con receptores M_2 o M_3 de ser humano. El procedimiento experimental resumido para ambos receptores es el siguiente: se incubaron las membranas ($15\text{-}20\ \mu\text{g}$) con $[^3\text{H}]\text{-NMS}$ ($0,3\text{-}0,5\ \text{nM}$) durante 60 min. a 25°C , en presencia o ausencia de los antagonistas. La incubación se llevó a cabo en microplacas de poliestireno de 96 pocillos en un volumen de incubación total de $0,2\ \text{ml}$ de PBS pH 7,4. Se determinó la unión inespecífica en ensayos paralelos en presencia de atropina ($5\ \mu\text{M}$). Las muestras se filtraron a través de fibra de vidrio de tipo GF/C, previamente preincubada con PEI al 0,3%. Se lavaron los filtros 3-4 veces con Tris-HCl $50\ \text{mM}$, NaCl al 0,9%, pH 7,4 a 4°C y se secaron a 50°C durante 45 min. Se cuantificó la radiactividad unida al filtro mediante recuento de centelleo líquido.

Para el cálculo de la constante de inhibición (K_i), se analizaron las curvas de desplazamiento mediante regresión no lineal (GraphPad Prism). Se obtuvo la constante de disociación (K_d) de $[^3\text{H}]\text{-NMS}$ para cada receptor a través de las curvas de saturación obtenidas en las mismas condiciones que los experimentos llevados a cabo con los antagonistas correspondientes. Los resultados obtenidos, expresados como la media de dos experimentos independientes, realizado cada uno por duplicado se muestran en la tabla a continuación. Las razones de M_2/M_3 mayores de 1 indican actividad selectiva frente a M_3 .

	M_3 (k_i , nM)	M_2/M_3 (razón)
OXIBUTININA	2,04	3
TOLTERODINA	10,20	1
DARIFENACINA	2,97	56
SOLIFENACINA	8,30	10
Int. 29	0,02	105
Int. 32	0,15	23
Ej. 11	0,34	80
Ej. 50	0,06	345
Ej. 69	0,02	32

Ejemplos

45 La invención se ilustrará mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

La estructura de los diferentes compuestos se confirmó mediante $^1\text{H-RMN}$, registrado utilizando un instrumento Varian GEMINI-200 o Gemini-300 MHz y los desplazamientos químicos se expresan como ppm (δ) usando como

patrón interno TMS. La nomenclatura usada en el presente documento se basa en el programa AUTONOM (Automatic Nomenclature), un sistema informático del instituto Beilstein para la generación de la nomenclatura sistemática de la IUPAC.

5 Producto intermedio 1: Clorhidrato de cloroformiato de (*R*)-3-quinuclidilo

10 A una disolución de 8,7 ml (74,8 mmol) de cloroformiato de triclorometilo en 240 ml de diclorometano se le añadió gota a gota una disolución de 4,75 g (37,4 mmol) de (*R*)-3-quinuclidol en 240 ml de diclorometano a 0°C, bajo atmósfera inerte y con agitación constante. Entonces se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h y, entonces se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida dando 8,46 g (37,4 mmol) de un sólido de color blanco que corresponde al producto del título. IR (KBr, cm⁻¹): 3380, 2650-2500, 1776.

Producto intermedio 2: éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (*R*)-imidazol-1-carboxílico

15 A una suspensión de 20,0 g (157 mmol) de (*R*)-3-quinuclidol en 400 ml de diclorometano, se le añadieron a temperatura ambiente 31,55 g (189 mmol) de DCl. Se agitó la disolución de color amarillo durante 4 h bajo atmósfera inerte. Entonces, se añadieron 340 ml de agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. Se cristalizó el sólido obtenido con acetato de isopropilo (IPAC)-heptano dando 23,5 g (68%) del compuesto del título. IR (KBr, cm⁻¹): 1746.

20 Producto intermedio 3: Clorhidrato del éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (*R*)-bencilfenilcarbámico (ejemplo de comparación)

Método A

25 A una disolución de 5,1 g (20 mmol) de éster etílico del ácido bencilfenilcarbámico (Dannley, L. *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 268) y 7,63 g (60 mmol) de 3-quinuclidol en 120 ml de tolueno, se le añadieron 800 mg (20 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite) y se sometió a reflujo la mezcla durante tres horas. Durante este tiempo se añadió tolueno para reponer el volumen destilado. Se dejó enfriar el producto de reacción en bruto y se diluyó con tolueno (250 ml), se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Entonces, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. Entonces, se trató el aceite obtenido a temperatura ambiente con etanol saturado de cloruro de hidrógeno, se eliminó el disolvente por destilación y se descompuso el sólido obtenido con una mezcla 1:1 de acetato de etilo y dietil éter dando 230 mg (0,6 mmol) de un sólido de color blanco correspondiente al producto del título (p.f.: 54°C).

Método B

40 A una suspensión de 750 mg (2,58 mmol) de clorhidrato de cloroformiato de 3-quinuclidilo en 20 ml de 1,2-DCE, se le añadió gota a gota una disolución de 395 mg (2,15 mmol) de *N,N*-fenilbencilamina en 5 ml de 1,2-DCE. Tras completarse la adición, se sometió a reflujo la mezcla durante tres horas. Se dejó enfriar el producto de reacción en bruto y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (SiO₂, eluyente: CHCl₃-metanol 10:1) proporcionando 720 mg (1,95 mmol) de una espuma higroscópica correspondiente al producto del título. IR (KBr, cm⁻¹): 3400-3200, 2700-2300, 1700 cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃): 12,30 (s, 1H), 7,20-6,90 (m, 10H), 5,10 (m, 1H), 4,83 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,18 (m, 4H), 2,80 (m, 1H), 2,34 (s, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).

Método C

50 A una disolución de 2,73 g (14,9 mmol) de *N,N*-fenilbencilamina en 20 ml de THF, previamente enfriada a -10°C, se le añadieron gota a gota 5,96 ml de *n*-BuLi (2,5 M). Se añadieron lentamente a -10°C 3,29 g (14,9 mmol) del producto intermedio 2 en 35 ml de THF. Se agitó la mezcla resultante durante 2 h y se dejó que alcanzara temperatura ambiente, entonces se añadieron 35 ml de agua. Se extrajo la disolución con acetato de etilo y se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en EtOH/HCl y se evaporó el disolvente de nuevo. Se purificó el nuevo residuo mediante cromatografía en columna (eluyente: cloroformo-metanol 10:1) proporcionando 1,53 g de una espuma higroscópica correspondiente al compuesto del título. IR (KBr, cm⁻¹): 3400-3200, 2700-2300, 1700 cm⁻¹.

Se prepararon los siguientes productos intermedios (4 a 15) utilizando el método B, descrito en la solicitud de patente WO 0200652:

60 Producto intermedio 4: Clorhidrato del éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (*R*)-bencil-*m*-tolilcarbámico (ejemplo de comparación)

65 Producto intermedio 5: Clorhidrato del éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (*R*)-bencil-(3-fluorofenil)carbámico (ejemplo de comparación);

Producto intermedio 6: Clorhidrato del éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (*R*)-(4-fluorobencil)fenilcarbámico.

Producto intermedio 7: Clorhidrato del éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (*R*)-(4-fluorobencil)-*m*-tolilcarbámico;

5 Producto intermedio 8: Clorhidrato del éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (*R*)-(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbámico.

10 Producto intermedio 9: Clorhidrato del éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (*R*)-(4-fluorobencil)-(3-fluorofenil)carbámico.

Producto intermedio 10: Clorhidrato del éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (*R*)-(3,4-difluorobencil)fenilcarbámico.

15 Producto intermedio 11: Clorhidrato del éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (*R*)-(3,4-difluorobencil)-*m*-tolilcarbámico.

Producto intermedio 12: Clorhidrato del éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (*R*)-(3,4-difluorobencil)-(2-fluorofenil)carbámico.

20 Producto intermedio 13: Clorhidrato del éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (*R*)-(3,4-difluorobencil)-(3-fluorofenil)carbámico.

25 Producto intermedio 14: Clorhidrato del éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (*R*)-(2-fluorofenil)-(3,4,5-trifluorobencil)carbámico.

Producto intermedio 15: Clorhidrato del éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (*R*)-(3-fluorofenil)-(3,4,5-trifluorobencil)carbámico.

30 Producto intermedio 16: Clorhidrato de (*R*)-3-ciclohexilmetilfenilcarbamoiloxi-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (ejemplo de comparación).

Se prepararon los siguientes productos intermedios nuevos utilizando cualquiera de los métodos descritos anteriormente:

35 Producto intermedio 17: Éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (*R*)-tiofen-2-ilmetil-*m*-tolilcarbámico (ejemplo de comparación)

40 ¹H-RMN (CDCl₃): 7,25 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,91 (dd, 2H), 6,84 (dd, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,88 (m, 1H), 3,32 (dd, 1H), 3,10-2,60 (m, 5H), 2,31 (s, 3H), 2,14 (m, 1H), 1,80-1,30 (m, 4H).

Producto intermedio 18: Éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (*R*)-(2-fluorofenil)tiofen-2-ilmetilcarbámico (ejemplo de comparación)

45 ¹H-RMN (CDCl₃): 7,35-7,20 (m, 2H), 7,15-7,00 (m, 3H), 6,86 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,82 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,15-2,50 (m, 5H), 2,01 (m, 1H), 1,80-1,50 (m, 2H), 1,45-1,20 (m, 2H).

Producto intermedio 19: Clorhidrato del éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (*R*)-(3-fluorofenil)tiofen-2-ilmetilcarbámico (ejemplo de comparación)

50 ¹H-RMN (CDCl₃): 7,35-7,20 (m, 2H), 7,15-7,00 (m, 3H), 6,86 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,82 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,15-2,50 (m, 5H), 2,01 (m, 1H), 1,80-1,50 (m, 2H), 1,45-1,20 (m, 2H).

Producto intermedio 20: Clorhidrato del éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (*R*)-(3-metiltiofen-3-ilmetil)fenilcarbámico

55 ¹H-RMN (CDCl₃): 11,69 (a, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,17-6,90 (m, 3H), 6,71 (dd, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,61 (m, 1H), 3,40-2,60 (m, 5H), 2,37 (m, 1H), 2,19-1,80 (m, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,61 (m, 1H).

Producto intermedio 21: Clorhidrato del éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (*R*)-(4-bromotiofen-2-ilmetil)fenilcarbámico

60 ¹H-RMN (CDCl₃): 7,42-7,30 (m, 3H), 7,15 (d, 1H), 7,08 (a, 2H), 6,79 (d, 1H), 5,30 (a, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,55-3,40 (m, 1H), 3,20-2,95 (m, 4H), 2,80 (a, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,00-1,65 (m, 2H), 1,59 (m, 2H).

65 Producto intermedio 22: Clorhidrato del éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (*R*)-(5-metiltiofen-2-

ilmetil)fenilcarbámico

¹H-RMN (CDCl₃): 12,20 (a, 1H), 7,40-7,28 (m, 3H), 7,16-6,90 (a, 2H), 6,59 (d, 1H), 6,53 (d, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,53 (a, 1H), 3,35-3,00 (m, 4H), 2,82 (a, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,39 (m, 1H), 2,10-1,55 (m, 4H).

5

Producto intermedio 23: Clorhidrato del éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (R)-(5-clorotiofen-2-ilmetil)-(2-fluorofenil)carbámico

¹H-RMN (CDCl₃): 7,40-7,27 (m, 1H), 7,23-7,05 (m, 3H), 6,71 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,49 (m, 1H), 3,30-3,00 (m, 4H), 2,87 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,00-1,80 (m, 2H), 1,75-1,53 (m, 2H).

10

Producto intermedio 24: Clorhidrato del éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (R)-(5-bromotiofen-2-ilmetil)fenilcarbámico

¹H-RMN (CDCl₃): 7,42-7,29 (m, 3H), 7,12-7,00 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 5,30 (a, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,50-3,35 (m, 1H), 3,20-2,90 (m, 4H), 2,80 (a, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,00-1,65 (m, 3H), 1,59 (m, 1H).

15

Producto intermedio 25: Clorhidrato del éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (R)-(5-bromotiofen-2-ilmetil)-*m*-tolilcarbámico

¹H-RMN (CDCl₃): 7,21 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,95-6,80 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,50-3,35 (m, 1H), 3,20-2,95 (m, 4H), 2,80 (a, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,00-1,60 (m, 4H).

20

Producto intermedio 26: Clorhidrato del éster del ácido 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (R)-(3-fluorofenil)tiofen-3-ilmetilcarbámico (ejemplo de comparación)

¹H-RMN (CDCl₃): 8,14 (a, 1H), 7,38-7,24 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 6,99-6,92 (m, 4H), 5,07 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,65 (ddd, 1H), 3,27-3,08 (m, 4H), 2,90 (q, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,10-1,80 (m, 2H), 1,70-1,55 (m, 2H).

25

Producto intermedio 27: Clorhidrato del éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (R)-(2-fluorofenil)-(3-metiltiofen-2-ilmetil)carbámico

¹H-RMN (CDCl₃): 7,31 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,10-6,92 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,87 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 3,35-2,98 (m, 4H), 2,85 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 1,93 (s, 3H), 2,10-1,50 (m, 4H).

35

Producto intermedio 28: Clorhidrato del éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (R)-(2-fluorofenil)-(5-metiltiofen-2-ilmetil)carbámico

¹H-RMN (CDCl₃): 7,31 (m, 1H), 7,20-7,04 (m, 3H), 6,59 (d, 1H), 6,53 (dd, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,80 (m, 2H), 3,53 (m, 1H), 3,37-3,00 (m, 4H), 2,86 (a, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,44 (m, 1H), 2,10-1,55 (m, 4H).

40

Producto intermedio 29: Clorhidrato del éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (R)-(5-clorotiofen-2-ilmetil)-(3-fluorofenil)carbámico

¹H-RMN (CDCl₃): 7,34 (td, 1H), 7,04 (td, 1H), 6,95-6,78 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,35-3,05 (m, 4H), 2,93 (a, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,10-1,55 (m, 4H).

45

Producto intermedio 30: Clorhidrato del éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (R)-(5-etiltiofen-2-ilmetil)-*m*-tolilcarbámico

¹H-RMN (CDCl₃): 7,40-7,28 (m, 3H), 7,15-7,02 (m, 2H), 6,61 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,55-3,35 (m, 1H), 3,20-2,95 (m, 4H), 2,80 (q, 2H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,00-1,55 (m, 4H), 1,28 (t, 3H).

50

Producto intermedio 31: Clorhidrato del éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (R)-feniltiofen-3-ilmetilcarbámico (ejemplo de comparación)

¹H-RMN (CDCl₃): 7,35-7,24 (m, 4H), 7,12-6,92 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,96 (dd, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,48 (ddd, 1H), 3,25-2,97 (m, 4H), 2,80 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,01-1,77 (m, 2H), 1,65-1,45 (m, 2H).

55

Producto intermedio 32: Clorhidrato del éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (R)-tiofen-3-ilmetil-*m*-tolilcarbámico

¹H-RMN (CDCl₃): 7,27 (dd, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,97 (dd, 1H), 6,82 (a, 2H), 5,03 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,28-2,98 (m, 4H), 2,83 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,05-1,75 (m, 2H), 1,70-1,50 (m, 2H).

65

Producto intermedio 33: Clorhidrato del éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (*R*)-(2-fluorofenil)tiofen-3-ilmetilcarbámico

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 7,38-7,20 (m, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,10-6,95 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,99 (dd, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,78 (dd, 2H), 3,48 (m, 1H), 3,30-2,95 (m, 4H), 2,83 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,05-1,80 (m, 2H), 1,70-1,50 (m, 2H).

También se prepararon los siguientes productos intermedios nuevos utilizando cualquiera de los métodos descritos anteriormente y se identificaron mediante $^1\text{H-RMN}$:

10 Clorhidrato del éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (*R*)-(3-fluorofenil)-(3-metiltiofen-2-ilmetil)carbámico.

Clorhidrato del éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (*R*)-(4-bromotiofen-2-ilmetil)-*m*-tolilcarbámico.

15 Clorhidrato del éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (*R*)-(4-bromotiofen-2-ilmetil)-(2-fluorofenil)carbámico.

Clorhidrato del éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (*R*)-(4-bromotiofen-2-ilmetil)-(3-fluorofenil)carbámico.

Clorhidrato del éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (*R*)-(3-fluorofenil)-(5-metiltiofen-2-ilmetil)carbámico.

20 Clorhidrato del éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (*R*)-(5-clorotiofen-2-ilmetil)fenilcarbámico.

Clorhidrato del éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (*R*)-(5-bromotiofen-2-ilmetil)-(2-fluorofenil)carbámico .

25 Clorhidrato del éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (*R*)-(5-bromotiofen-2-ilmetil)-(3-fluorofenil)carbámico.

Clorhidrato del éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (*R*)-(5-etiltiofen-2-ilmetil)fenilcarbámico.

Clorhidrato del éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (*R*)-(5-etiltiofen-2-ilmetil)-(2-fluorofenil)carbámico.

30 Clorhidrato del éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (*R*)-(5-etiltiofen-2-ilmetil)-(3-fluorofenil)carbámico.

Ejemplo 1: Bromuro de (*R*)-3-(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-ciclopropilazoniabicyclo[2.2.2]octano (ejemplo de comparación)

35 Se mezclaron 200 mg (0,59 mmol) del producto intermedio 3 y 0,47 ml de bromociclopropano (0,59 mmol) en 5 ml de acetonitrilo/cloroformo (2:3). Se sometió a reflujo la disolución resultante durante 12 h. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna [SiO_2 , eluyente: diclorometano-metanol (20:1)] proporcionando 130 mg (47%) de un sólido de color blanco higroscópico correspondiente al producto del título. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 7,27 (m, 10H), 4,87 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 3,18 (ddd, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,80-2,50 (m, 5H), 2,23 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,65-1,18 (m, 6H).

Se sintetizaron los siguientes compuestos según el ejemplo 1:

45 Ejemplo 2: Cloruro de (*R*)-3-(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-(2-clorobencil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (ejemplo de comparación)

50 El rendimiento fue de 131 mg (45%) como un aceite de color amarillo. IR (película, cm^{-1}): 1694. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 7,60-7,16 (m, 14H), 5,03 (m, 1H), 4,92 (dd, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,77 (m, 3H), 3,35 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,60 (m, 1H).

Ejemplo 3: Cloruro de (*R*)-3-(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-(5-metiltio-[1,3,4]tiadiazol-2-iltioetil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (ejemplo de comparación)

55 El rendimiento fue de 77 mg (53%) como un sólido de color blanco. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 7,27-7,18 (m, 10H), 6,97 (t, 2H), 6,82 (dd, 2H), 5,12 (dd, 1H), 4,82 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,30-4,05 (m, 3H), 4,05-3,70 (m, 4H), 3,05 (dd, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,10-1,50 (m, 4H).

Ejemplo 4: Bromuro de (*R*)-3-(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-etoxicarbonilmetil-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (ejemplo de comparación)

60 El rendimiento fue de 60 mg (35%) como un aceite. IR (película, cm^{-1}): 1743, 1701. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 7,28 (m, 10H), 5,15-4,80 (m, 5H), 4,40-3,50 (m, 8H), 2,38 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,29 (t, 3H).

65 Ejemplo 5: Bromuro de (*R*)-3-(bencil-*m*-tolilcarbamoiloxi)-1-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (ejemplo de comparación)

El rendimiento fue de 120 mg (25%) como un sólido de color blanco. IR (película, cm^{-1}): 1694. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 7,30-6,80 (m, 11H), 6,62 (d, 1H), 5,16 (m, 1H), 4,77 (m, 2H), 4,48 (t, 2H), 4,21 (m, 1H), 3,90-3,40 (m, 6H), 3,09 (t, 2H), 2,88 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,01-1,40 (m, 5H).

5 Ejemplo 6: Bromuro de (*R*)-3-[bencil-(3-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (ejemplo de comparación)

10 El rendimiento fue de 51 mg (16%) como un sólido de color blanco. IR (película, cm^{-1}): 1705. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 7,30-6,90 (m, 10H), 6,80 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 5,17 (m, 1H), 4,90 (m, 2H), 4,52 (t, 2H), 4,16 (m, 1H), 3,90-3,60 (m, 5H), 3,41 (m, 1H), 3,13 (t, 2H), 2,88 (m, 3H), 2,21-1,60 (m, 5H).

Ejemplo 7: Bromuro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)fenilcarbamoiloxi]-1-(2-*m*-toliletil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

15 El rendimiento fue de 110 mg (42%) como un sólido de color amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 7,40-7,00 (m, 10H), 7,09 (s, 1H), 6,98 (t, 2H), 5,09 (m, 1H), 4,78 (m, 2H), 4,13 (m, 1H), 4,00-3,60 (m, 5H), 3,30 (a, 1H), 2,95 (a, 1H), 2,93 (t, 2H), 2,33 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,10-1,70 (m, 3H), 1,61 (m, 1H).

20 Ejemplo 8: Bromuro de (*R*)-1-[2-(4-etoxifenil)etil]-3-[(4-fluorobencil)fenilcarbamoiloxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El rendimiento fue de 106 mg (38%) como un sólido de color blanco. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 7,40-6,95 (m, 11H), 6,79 (d, 2H), 5,06 (m, 1H), 4,78 (m, 2H), 4,15-3,60 (m, 6H), 3,95 (q, 2H), 3,35 (a, 1H), 3,05 (a, 1H), 2,93 (t, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,10-1,70 (m, 4H), 1,38 (t, 3H).

25 Ejemplo 9: Bromuro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)fenilcarbamoiloxi]-1-[2-(4-nitrofenil)etil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El rendimiento fue de 72 mg (26%) como un sólido de color amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 8,04 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,40-7,03 (m, 7H), 6,98 (t, 2H), 5,11 (m, 1H), 4,79 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,95-3,70 (m, 4H), 3,55 (a, 1H), 3,16 (t, 2H), 3,05 (a, 1H), 2,93 (t, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,10-1,50 (m, 4H).

30 Ejemplo 10: Bromuro de (*R*)-1-[2-(2,4-difluorofenilsulfanil)etil]-3-[(4-fluorobencil)fenilcarbamoiloxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

35 El rendimiento fue de 182 mg (64%) como un sólido de color amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 7,61 (ddd, 1H), 7,40-7,17 (m, 6H), 7,09 (m, 1H), 7,00-6,88 (m, 2H), 6,97 (t, 1H), 6,82 (dd, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,23 (ddd, 1H), 4,00-3,50 (m, 5H), 3,45-3,20 (m, 3H), 2,93 (a, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,10-1,80 (m, 3H) 1,60 (m, 1H).

Ejemplo 11: Bromuro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)fenilcarbamoiloxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

40 El rendimiento fue de 32 mg (10%) como un sólido de color blanco. IR (película, cm^{-1}): 1703. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 7,40-6,80 (m, 12H), 6,85 (d, 2H), 5,13 (m, 1H), 4,88 (m, 2H), 4,18 (m, 1H), 4,05 (t, 2H), 3,90-3,60 (m, 4H), 3,47 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,40-1,80 (m, 7H).

45 Ejemplo 12: Bromuro de (*R*)-1-ciclobutilmetil-3-[(4-fluorobencil)-*m*-tolilcarbamoiloxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El rendimiento fue de 132 mg (63%) como un aceite. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 7,25-7,17 (m, 3H), 7,06 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 6,88 (a, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,78 (m, 2H), 4,10-3,80 (m, 3H), 3,56 (d, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,05 (a, 1H), 2,75 (a, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,10-0,90 (m, 11H).

50 Ejemplo 13: Bromuro de (*R*)-1-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

55 El rendimiento fue de 190 mg (60%) como un sólido de color blanco. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 7,35-6,92 (m, 10H), 6,76 (s, 2H), 5,08 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,25-3,60 (m, 6H), 3,95 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,26 (m, 1H), 2,97 (m, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,10-1,50 (m, 4H).

Ejemplo 14: Bromuro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-[2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

60 El rendimiento fue de 47 mg (19%) como un sólido de color amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 8,11 (d, 2H), 7,30-6,87 (m, 10H), 5,80-5,50 (m, 2H), 5,15 (m, 1H), 4,78 (m, 2H), 4,53 (m, 1H), 4,35-3,90 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,45-1,80 (m, 4H), 1,60 (m, 1H).

65 Ejemplo 15: Bromuro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-[2-oxo-2-(1*H*-pirrol-2-il)etil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El rendimiento fue de 90 mg (55%) como un sólido de color marrón. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,35-7,00 (m, 9H), 6,97 (t, 2H), 5,30 (m, 2H), 5,11 (m, 1H), 4,76 (m, 2H), 4,43 (m, 1H), 4,10-3,80 (m, 4H), 3,49 (m, 1H), 3,20 (a, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,10-1,55 (m, 4H).

5 Ejemplo 16: Bromuro de (R)-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-iletil)-1-azoniabencilo[2.2.2]octano

10 El rendimiento fue de 101 mg (60%) como un sólido de color amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃): 8,39 (d, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,30-7,18 (m, 3H), 7,13 (s, 1H), 7,10-7,05 (m, 3H), 6,97 (t, 2H), 5,71 (dd, 2H), 5,15 (m, 1H), 4,78 (dd, 2H), 4,51 (m, 1H), 4,35-3,90 (m, 4H), 3,56 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,45-1,55 (m, 4H).

Ejemplo 17: Bromuro de (R)-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-(3-metoxifenoxicarbonilmetil)-1-azoniabencilo[2.2.2]octano

15 El rendimiento fue de 43 mg (24%) como un sólido de color amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,35-7,16 (m, 7H), 7,13-7,00 (m, 3H), 6,97 (t, 2H), 5,21-4,90 (m, 3H), 4,85 (d, 1H), 4,76 (d, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,25-3,60 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,53 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,20-1,70 (m, 3H), 1,60 (m, 1H).

20 Ejemplo 18: Bromuro de (R)-1-ciclopentilcarbamoilmetil-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-azoniabencilo[2.2.2]octano

25 El rendimiento fue de 100 mg (39%) como un sólido de color marrón. ¹H-RMN (CDCl₃): 8,78 (m, 1H), 7,35-7,00 (m, 6H), 6,97 (t, 2H), 5,11 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,61 (d, 1H), 4,30-3,85 (m, 4H), 4,23 (d, 1H), 3,80-3,60 (m, 3H), 3,21 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,10-1,40 (m, 12H).

Ejemplo 19: Bromuro de (R)-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-[(2-fluorofenilcarbamoil)metil]-1-azoniabencilo[2.2.2]octano

30 El rendimiento fue de 93 mg (60%) como un sólido de color marrón. ¹H-RMN (CDCl₃): 10,23 (a, 1H), 7,73 (td, 1H), 7,40-6,98 (m, 9H), 6,94 (t, 2H), 5,15 (m, 1H), 5,01 (d, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,72 (d, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,30-3,70 (m, 4H), 3,39 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,10-1,60 (m, 4H).

Ejemplo 20: Bromuro de (R)-1-[2-(4-acetilaminofenilsulfanil)etil]-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-azoniabencilo[2.2.2]octano

35 El rendimiento fue de 30 mg (9%) como un sólido de color amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃): 9,52 (s, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,40-6,94 (m, 9H), 5,10 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,30-4,00 (m, 2H), 3,95-3,60 (m, 4H), 3,40-3,20 (m, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,10-1,50 (m, 4H).

40 Ejemplo 21: Bromuro de (R)-1-[2-(2,3-dimetilfenilsulfanil)etil]-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-azoniabencilo[2.2.2]octano

45 El rendimiento fue de 94 mg (59%) como un sólido de color amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,35-7,00 (m, 9H), 6,96 (t, 2H), 5,11 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,25-3,90 (m, 3H), 3,85-3,40 (m, 3H), 3,40-3,10 (m, 3H), 2,86 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,33 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,20-1,50 (m, 4H).

Ejemplo 22: Cloruro de (R)-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-[2-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)etil]-1-azoniabencilo[2.2.2]octano

50 El rendimiento fue de 79 mg (49%) como un aceite marrón. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,67 (d, 1H), 7,32-7,05 (m, 6H), 6,97 (t, 2H), 6,73 (d, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,40-4,10 (m, 2H), 4,10-3,60 (m, 4H), 3,56 (s, 3H), 3,12 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,20-1,70 (m, 3H), 1,60 (m, 1H).

55 Ejemplo 23: Cloruro de (3R,SS) y (3R,SR)-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-[2-metoxibencenosulfanil)etil]-1-azoniabencilo[2.2.2]octano

60 El rendimiento fue de 72 mg (47%) como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,62 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,35-7,00 (m, 8H), 6,96 (t, 2H), 5,12 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,20 (m, 1H), 4,10-3,80 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,75-3,50 (m, 4H), 3,41 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,20-1,80 (m, 3H), 1,59 (m, 1H).

Ejemplo 24: Bromuro de (R)-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-(2-metoxifenilsulfanilcarbonilmetil)-1-azoniabencilo[2.2.2]octano

65 El rendimiento fue de 66 mg (31%) como un sólido de color amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,35-7,00 (m, 10H), 6,97 (t, 2H), 5,25-5,05 (m, 3H), 4,77 (dd, 2H), 4,50-3,80 (m, 5H), 3,76 (s, 3H), 3,50 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,10-1,50 (m, 4H).

Ejemplo 25: Bromuro de (R)-1-(2-benzoiloxietil)-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

5 El rendimiento fue de 52 mg (30%) como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (CDCl₃): 8,02 (d, 2H), 7,62 (t, 1H), 7,48 (t, 2H), 7,30-6,85 (m, 8H), 5,12 (m, 1H), 4,80-4,65 (m, 4H), 4,45-3,80 (m, 6H), 3,59 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,10-1,60 (m, 4H).

Ejemplo 26: Cloruro de (R)-1-(2-benzoilaminoetil)-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

10 El rendimiento fue de 56 mg (39%) como un sólido de color pardo. ¹H-RMN (CDCl₃): 9,38 (s, 1H), 8,06 (d, 2H), 7,55-7,30 (m, 4H), 7,30-7,00 (m, 5H), 6,94 (t, 2H), 5,09 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,10 (m, 1H), 4,05-3,60 (m, 5H), 3,32 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,10-1,70 (m, 3H), 1,59 (m, 1H).

Ejemplo 27: Bromuro de (R)-1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisindol-2-il)etil]-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

15 El rendimiento fue de 56 mg (39%) como un sólido de color pardo. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,82-7,70 (m, 4H), 7,35-7,00 (m, 6H), 6,96 (t, 2H), 5,13 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,35-3,80 (m, 8H), 3,40-2,95 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,10-1,70 (m, 3H), 1,59 (m, 1H).

Ejemplo 28: Bromuro de (R)-1-(2-bencenosulfonilaminoetil)-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

25 El rendimiento fue de 64 mg (39%) como un sólido de color pardo. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,90-7,76 (m, 3H), 7,47 (dd, 2H), 7,45-7,30 (m, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,25-7,00 (m, 4H), 6,93 (t, 2H), 5,03 (m, 1H), 4,75 (dd, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,80-3,50 (m, 6H), 3,40-3,00 (m, 3H), 2,37 (m, 1H), 2,10-1,60 (m, 4H).

Ejemplo 29: Cloruro de (R)-1-[3-(2-cianofenoxi)propil]-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

30 El rendimiento fue de 92 mg (55%) como un sólido de color amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,54 (m, 2H), 7,35-6,90 (m, 10H), 5,17 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,35-3,80 (m, 8H), 3,31 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,45-1,80 (m, 6H), 1,65 (m, 1H).

Ejemplo 30: Cloruro de (R)-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-[3-(3-nitrofenoxi)propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

35 El rendimiento fue de 250 mg (47%) como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,83 (ddd, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,33-7,00 (m, 7H), 6,96 (t, 2H), 5,16 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,18 (t, 2H), 4,15-3,60 (m, 6H), 3,25 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,35-1,80 (m, 6H), 1,63 (m, 1H).

Ejemplo 31: Bromuro de (R)-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-[3-(4-metilpirimidin-2-iloxi)propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

45 El rendimiento fue de 25 mg (11%) como un sólido de color naranja. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,50-6,90 (m, 10H), 5,16 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,15 (m, 1H), 4,15-3,40 (m, 7H), 3,22 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,40-1,80 (m, 9H), 1,63 (m, 1H).

Ejemplo 32: Bromuro de (R)-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-[3-(piridin-2-ilsulfanil)propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

50 El rendimiento fue de 24 mg (11%) como un aceite de color rojo. ¹H-RMN (CDCl₃): 8,41 (ddd, 1H), 7,51 (td, 1H), 7,35-6,90 (m, 10H), 5,13 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,20-3,55 (m, 6H), 3,23 (t, 2H), 3,15 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,20-1,60 (m, 6H).

Ejemplo 33: Cloruro de (R)-1-[3-(benzoxazol-2-ilsulfanil)propil]-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

55 El rendimiento fue de 80 mg (35%) como un sólido de color naranja. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,35-7,00 (m, 10H), 6,96 (t, 2H), 5,17 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,20 (m, 1H), 4,00-3,55 (m, 5H), 3,69 (t, 2H), 3,15 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,57 (m, 2H), 2,40-1,80 (m, 4H), 1,57 (m, 1H).

Ejemplo 34: Cloruro de (R)-1-[3-(2-fluorobencenosulfonil)propil]-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

65 El rendimiento fue de 81 mg (45%) como un sólido de color marrón. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,89 (td, 1H), 7,68 (tdd, 1H), 7,34 (td, 1H), 7,30-7,00 (m, 7H), 6,96 (t, 2H), 5,12 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,10 (m, 1H), 4,00-3,60 (m, 5H), 3,48 (t, 2H),

3,21 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,50-1,70 (m, 6H), 1,60 (m, 1H).

Ejemplo 35: Cloruro de (R)-1-[3-[acetil-(3-clorofenil)amino]propil]-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

5 El rendimiento fue de 23 mg (9%) como un sólido de color marrón. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,30-7,02 (m, 10H), 6,97 (t, 2H), 5,14 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,19 (m, 1H), 4,09-3,50 (m, 5H), 3,69 (t, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,50-1,80 (m, 6H), 2,17 (s, 3H), 1,58 (m, 1H).

10 Ejemplo 36: Cloruro de (R)-1-[3-[benciloxicarbonil-(2-fluorofenil)amino]propil]-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

15 El rendimiento fue de 410 mg (65%) como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,38-7,02 (m, 15H), 6,96 (t, 2H), 5,09 (s, 2H), 5,08 (m, 1H), 4,76 (dd, 2H), 4,20-3,30 (m, 6H), 3,72 (t, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,10-1,80 (m, 5H) 1,56 (m, 1H).

Ejemplo 37: Cloruro de (R)-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-(2-fenilcarbamoiletil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

20 El rendimiento fue de 95 mg (66%) como un sólido de color amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃): 10,95 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,31-7,00 (m, 9H), 6,95 (t, 2H), 5,11 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,09 (m, 1H), 3,95-3,10 (m, 6H), 2,87 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,10-1,70 (m, 5H) 1,58 (m, 1H).

25 Ejemplo 38: Bromuro de (R)-1-(3-benzoiloxipropil)-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

30 El rendimiento fue de 22 mg (13%) como un sólido de color amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃): 8,02 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,30-6,92 (m, 8H), 5,15 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,43 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 4,05-3,77 (m, 5H), 3,18 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,42-1,80 (m, 6H), 1,56 (m, 1H).

Ejemplo 39: Bromuro de (R)-1-[2-(4-acetilaminofenilsulfanil)etil]-3-[(4-fluorobencil)-(3-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

35 El rendimiento fue de 99 mg (33%) como un sólido de color amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃): 9,66 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,26-7,14 (m, 6H), 7,00-6,90 (m, 6H), 5,05 (m, 1H), 4,80 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,90-3,40 (m, 6H), 3,10 (m, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,10-1,50 (m, 4H).

Ejemplo 40: Hidróxido de (3R,2'RS)-3-[(3,4-difluorobencil)fenilcarbamoiloxi]-1-[3-(4-fluorofenoxi)-2-hidroxiopropil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

40 El rendimiento fue de 18 mg (8%), en forma de un aceite de color amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,45-7,80 (m, 12H), 6,38 (a, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,90-4,58 (m, 3H), 4,35-4,15 (m, 1H), 4,10-3,44 (m, 8H), 3,10 (a, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,10-1,60 (m, 4H).

45 Ejemplo 41: Cloruro de (R)-1-[2-(3-cloro-5-fluorofenil)etil]-3-[(3,4-difluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

50 El rendimiento fue de 101 mg, en forma de un sólido de color blanco. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,67 (m, 1H), 7,38-6,85 (m, 9H), 5,17 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,33-3,70 (m, 7H), 3,57 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,17 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,10-1,80 (m, 3H), 1,60 (m, 1H).

Ejemplo 42: Cloruro de (R)-1-(2-ciclohexilsulfaniletal)-3-[(3,4-difluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

55 El rendimiento fue de 58 mg (28%) como un aceite de color amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,30 (m, 1H), 7,20-7,00 (m, 5H), 6,95 (m, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,25-4,00 (m, 2H), 4,00-3,80 (m, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,88 (m, 4H), 2,35 (m, 1H), 2,10-1,80 (m, 4H) 1,80-1,50 (m, 4H), 1,45-1,10 (m, 6H).

60 Ejemplo 43: Cloruro de (R)-1-(2-bencenosulfoniletal)-3-[(3,4-difluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

65 El rendimiento fue de 43 mg (20%) como un aceite de color amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,35-6,90 (m, 12H), 5,08 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,15-3,85 (m, 3H), 3,75-3,45 (m, 4H), 3,20-3,05 (m, 1H), 2,95-2,80 (m, 1H), 2,71 (t, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,10-1,70 (m, 4H).

Ejemplo 44: Cloruro de (R)-3-[(3,4-difluorobencil)-m-tolilcarbamoiloxi]-1-(2-feniltioetil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

El rendimiento fue de 170 mg (63%) como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,58 (s, 2H), 7,36-6,94 (m, 10H), 5,57 (m, 2H), 5,06 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,13 (m, 1H), 4,00-3,40 (m, 6H), 3,10 (a, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,20-1,50 (m, 4H).

5 Ejemplo 45: Cloruro de (*R*)-3-[(3,4-difluorobencil)-*m*-tolilcarbamoiloxi]-1-[3-(4-fluorofenilsulfanil)propil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

10 El rendimiento fue de 96 mg (43%) como un sólido de color verde. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,40 (dd, 2H), 7,25-6,80 (m, 9H), 5,09 (m, 1H), 4,72 (m, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,90-3,60 (m, 5H), 3,27 (m, 1H), 2,96 (t, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,10-1,70 (m, 5H), 1,55 (m, 1H).

15 Ejemplo 46: Bromuro de (*R*)-3-[(3,4-difluorobencil)-(3-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-(2-fenoxtietil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El rendimiento fue de 145 mg (56%) como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,37-7,16 (m, 3H), 7,15-6,96 (m, 6H), 6,94-6,80 (m, 3H), 5,11 (m, 1H), 4,81 (m, 2H), 4,50-4,12 (m, 6H), 4,10-3,70 (m, 3H), 3,45 (a, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,90-1,60 (m, 2H).

20 Ejemplo 47: Bromuro de (*R*)-3-[(3,4-difluorobencil)-(3-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

25 El rendimiento fue de 151 mg (67%) como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,37-6,82 (m, 12H), 5,09 (m, 1H), 4,78 (m, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,68 (m, 5H), 3,25 (a, 1H), 3,00 (a, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,20-1,60 (m, 6H).

Ejemplo 48: Bromuro de (*R*)-1-ciclopropilmetil-3-[(2-fluorofenil)-(3,4,5-trifluorobencil)carbamoiloxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

30 El rendimiento fue de 107 mg (54%) como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,40-7,05 (m, 4H), 6,90 (m, 1H), 6,89 (dd, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,20-3,90 (m, 3H), 3,85-3,60 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,38 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,20-1,85 (m, 3H), 1,54 (m, 1H), 0,93 (m, 1H), 0,80 (m, 2H), 0,57 (m, 2H).

35 Ejemplo 49: Bromuro de (*R*)-1-bencil-3-[(2-fluorofenil)-(3,4,5-trifluorobencil)carbamoiloxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El rendimiento fue de 119 mg (56%) como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,55 (m, 2H), 7,44 (s, 3H), 7,32-7,05 (m, 4H), 7,00-6,89 (m, 2H), 5,08 (m, 2H), 4,91 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,07 (m, 4H), 3,77 (m, 2H), 3,32 (a, 1H), 2,95 (a, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,20-1,45 (m, 4H).

40 Ejemplo 50: Cloruro de (*R*)-3-[(2-fluorofenil)-(3,4,5-trifluorobencil)carbamoiloxi]-1-(2-fenilsulfaniletal)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

45 El rendimiento fue de 36 mg (17%) como un sólido de color amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,46-7,22 (m, 6H), 7,20-7,02 (m, 3H), 6,96-6,83 (m, 2H), 5,12 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,25-3,95 (m, 3H), 3,80-3,50 (m, 3H), 3,45-3,20 (m, 3H), 2,90 (a, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,10-1,80 (m, 3H), 1,59 (m, 1H).

Ejemplo 51: Bromuro de (*R*)-3-[(3-fluorofenil)-(3,4,5-trifluorobencil)carbamoiloxi]-1-(3-fenoxypropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

50 El rendimiento fue de 126 mg (55%) como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,40-7,21 (m, 3H), 7,10-6,80 (m, 9H), 5,13 (m, 1H), 4,82 (m, 2H), 4,16 (m, 1H), 4,06 (t, 2H), 4,00-3,60 (m, 6H), 3,30 (a, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,15-1,60 (m, 4H).

55 Ejemplo 52: Cloruro de (*R*)-1-[3-(3,4-difluorofenoxy)propil]-3-[(3-fluorofenil)-(3,4,5-trifluorobencil)carbamoiloxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

¹H-RMN (CDCl₃): 7,33 (m, 1H), 7,12-6,85 (m, 6H), 6,69 (ddd, 1H), 6,57 (m, 1H), 5,16 (m, 1H), 4,83 (m, 2H), 4,18 (m, 1H), 4,04 (t, 2H), 4,00-3,60 (m, 6H), 3,30 (a, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,34 (m, 2H), 2,15-1,60 (m, 4H).

60 Ejemplo 53: Bromuro de (*R*)-1-(2-oxo-2-feniletal)-3-(tiofen-2-ilmetil-*m*-tolilcarbamoiloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (ejemplo de comparación)

65 El rendimiento fue de 23 mg (15%) como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (CDCl₃): 8,09 (d, 2H), 7,56 (t, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,23 (dd, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,13-6,96 (m, 3H), 6,93-6,83 (m, 2H), 5,79 (s, 2H), 5,15 (m, 1H), 4,95 (m, 2H), 4,60-3,80 (m, 4H), 3,61 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,20-1,50 (m, 4H).

Ejemplo 54: Bromuro de (R)-1-(3-fenilpropil)-3-(tiofen-2-ilmetil-*m*-tolilcarbamoiloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano (ejemplo de comparación)

5 El rendimiento fue de 36 mg (23%) como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,34-7,18 (m, 5H), 7,08 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,94-6,82 (m, 5H), 5,11 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,45-3,90 (m, 6H), 3,85-3,60 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,20-1,61 (m, 4H).

Ejemplo 55: Bromuro de (R)-1-bencil-3-[(2-fluorofenil)tiofen-2-ilmetilcarbamoiloxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano (ejemplo de comparación)

10 El rendimiento fue de 163 mg (75%) como un sólido de color amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,75-7,35 (m, 5H), 7,25-6,82 (m, 7H), 5,12 (m, 1H), 5,20-4,80 (m, 5H), 4,40-3,40 (m, 4H), 3,19 (m, 1H), 3,01 (t, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,20-1,50 (m, 4H).

Ejemplo 56: Bromuro de (R)-1-ciclobutilmetil-3-[(3-fluorofenil)tiofen-2-ilmetilcarbamoiloxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano (ejemplo de comparación)

15 El rendimiento fue de 153 mg (72%) como un aceite. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,33 (td, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,05-6,88 (m, 5H), 5,15 (m, 1H), 5,00 (m, 2H), 4,15-4,00 (m, 1H), 3,80-3,95 (m, 2H), 3,70-3,50 (m, 1H), 3,60 (dd, 2H), 3,30 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,20-0,90 (m, 11H).

Ejemplo 57: Bromuro de (R)-3-[(3-metiltiofen-2-ilmetil)fenilcarbamoiloxi]-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

25 El rendimiento fue de 170 mg (56%) como un aceite. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,35-7,25 (m, 1H), 7,32 (t, 2H), 7,10-6,80 (m, 6H), 6,58 (m, 1H), 6,51 (m, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,87 (m, 2H), 4,55-4,30 (m, 3H), 4,30-4,00 (m, 4H), 3,80 (m, 2H), 3,15 (a, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,20-1,50 (m, 4H).

Ejemplo 58: Bromuro de (R)-3-[(4-bromotiofen-2-ilmetil)fenilcarbamoiloxi]-1-ciclopropilmetil-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

30 El rendimiento fue de 90 mg (60%) como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,43-7,28 (m, 3H), 7,28-7,10 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,91 (m, 2H), 4,17 (ddd, 1H), 4,05-3,30 (m, 4H), 3,57 (d, 2H), 2,93 (a, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,20-1,50 (m, 4H), 0,97 (a, 1H), 0,78 (m, 2H), 0,56 (m, 2H).

Ejemplo 59: Cloruro de (R)-3-[(4-bromotiofen-2-ilmetil)fenilcarbamoiloxi]-1-fenilsulfanilmetil-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

35 El rendimiento fue de 89 mg (57%) como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,68 (m, 1H), 7,58 (a, 3H), 7,45-7,30 (m, 6H), 7,13 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 5,54 (m, 2H), 5,07 (m, 1H), 4,90 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,90-3,60 (m, 3H), 3,45 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,20-1,50 (m, 4H).

Ejemplo 60: Bromuro de (R)-1-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]-3-[(5-metiltiofen-2-ilmetil)fenilcarbamoiloxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

45 El rendimiento fue de 310 mg (63%) como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,36-7,05 (m, 5H), 7,29 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,83 (m, 2H), 4,47 (t, 2H), 4,13 (ddd, 1H), 4,09-3,80 (m, 2H), 3,80-3,50 (m, 3H), 3,20 (a, 1H), 3,09 (t, 2H), 2,89 (t, 2H), 2,85 (a, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,29 (m, 1H), 2,21-1,80 (m, 4H), 1,52 (a, 1H).

Ejemplo 61: Bromuro de (R)-3-[(5-clorotiofen-2-ilmetil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

50 El rendimiento fue de 200 mg (98%) como un sólido de color amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,40-7,20 (m, 4H), 7,15-6,95 (m, 3H), 6,95-6,80 (m, 2H), 6,69 (a, 1H), 6,61 (a, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,60-4,00 (m, 8H), 3,53 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,20-1,50 (m, 4H).

Ejemplo 62: Bromuro de (R)-3-[(5-bromotiofen-2-ilmetil)fenilcarbamoiloxi]-1-ciclopropilmetil-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

60 El rendimiento fue de 100 mg (60%) como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,45-7,25 (m, 3H), 7,25-7,09 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,64 (a, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,89 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,05-3,80 (m, 2H), 3,80-3,05 (m, 6H), 2,36 (m, 1H), 2,20-1,50 (m, 4H), 0,95 (m, 1H), 0,81 (m, 2H), 0,58 (m, 2H).

Ejemplo 63: Cloruro de (R)-3-[(5-bromotiofen-2-ilmetil)fenilcarbamoiloxi]-1-(2-feniltioetil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

65 El rendimiento fue de 50 mg (28%) como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,47-7,20 (m, 8H), 7,13 (a,

2H), 6,85 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,15 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,85-3,50 (m, 4H), 3,45-3,20 (m, 2H), 2,95 (a, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,20-1,80 (m, 3H), 1,62 (m, 1H).

Ejemplo 64: Cloruro de (R)-3-[(5-bromotiofen-2-ilmetil)-m-tolilcarbamoiloxi]-1-feniltiometil-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

El rendimiento fue de 83 mg (79%) como un sólido de color amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,58 (m, 2H), 7,46-7,31 (m, 3H), 7,21 (d, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,02-6,86 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,64 (m, 1H), 5,55 (m, 2H), 5,07 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,15-3,60 (m, 4H), 3,40 (a, 1H), 3,05 (a, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,33 (m, 1H), 2,20-1,50 (m, 4H).

Ejemplo 65: Bromuro de (R)-3-[(5-bromotiofen-2-ilmetil)-(4-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-ciclopropilmetil-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

El rendimiento fue de 81 mg (62%) como un sólido de color pardo. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,32-7,12 (m, 2H), 7,04 (t, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,63 (m, 1H), 5,11 (m, 1H), 5,05-4,60 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 4,00-3,70 (m, 3H), 3,65-3,45 (m, 3H), 3,15 (a, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,15-1,55 (m, 4H), 0,98 (m, 1H), 0,80 (m, 2H), 0,59 (m, 2H).

Ejemplo 66: Bromuro de (R)-3-[(5-bromotiofen-2-ilmetil)-(4-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-(2-oxo-2-feniletil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

El rendimiento fue de 110 mg (76%) como un sólido de color amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃): 8,12 (d, 2H), 7,58 (t, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,36-7,24 (m, 2H), 7,03 (t, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,63 (m, 1H), 5,85 (s, 2H), 5,18 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,75-3,90 (m, 6H), 3,66 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,15-1,55 (m, 4H).

Ejemplo 67: Bromuro de (R)-3-[(5-bromotiofen-2-ilmetil)(4-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

El rendimiento fue de 107 mg (73%) como un sólido de color amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,33-7,15 (m, 7H), 7,02 (t, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,61 (m, 1H), 5,09 (m, 1H), 5,02-4,60 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,80-3,55 (m, 5H), 3,45 (a, 1H), 3,10 (a, 1H), 2,70 (t, 2H), 2,50-1,75 (m, 7H), 1,60 (m, 1H).

Ejemplo 68: Bromuro de (R)-1-ciclobutilmetil-3-[(3-fluorofenil)tiofen-3-ilmetilcarbamoiloxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano (ejemplo de comparación)

El rendimiento fue de 89 mg (42%) como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,40-7,30 (m, 3H), 7,16 (s, 1H), 7,03-6,87 (m, 3H), 5,11 (m, 1H), 4,86 (m, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,90-3,70 (m, 2H), 3,70-3,50 (m, 1H), 3,59 (d, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,20-0,90 (m, 11H).

Ejemplo 69: Bromuro de (R)-3-[(3-fluorofenil)tiofen-3-ilmetilcarbamoiloxi]-1-(2-oxo-2-feniletil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano (ejemplo de comparación)

El rendimiento fue de 161 mg (68%) como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (CDCl₃): 8,10 (d, 2H), 7,56 (t, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,32-7,18 (m, 3H), 7,14 (m, 1H), 7,05-6,85 (m, 3H), 5,86 (s, 2H), 5,16 (m, 1H), 4,77 (m, 2H), 4,60-3,90 (m, 5H), 3,70 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,20-1,50 (m, 4H).

Ejemplo 70: Bromuro de (R)-3-[(ciclohexilmetil)fenilcarbamoiloxi]-1-(2-oxo-2-feniletil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano (ejemplo de comparación)

El rendimiento fue de 120 mg (75%) como un aceite. ¹H-RMN (CDCl₃): 8,10 (d, 2H), 7,58 (t, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,40-7,20 (m, 5H), 5,75 (s, 2H), 5,09 (m, 1H), 4,51-3,90 (m, 5H), 3,55 (d, 2H), 2,95 (a, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,15-0,90 (m, 15H).

Ejemplo 71: Bromuro de (R)-3-[(ciclohexilmetil)fenilcarbamoiloxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano (ejemplo de comparación)

El rendimiento fue de 40 mg (35%) como un aceite. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,34 (t, 2H), 7,30-7,15 (m, 4H), 7,05 (t, 2H), 6,88 (d, 2H), 5,07 (m, 1H), 4,55-3,90 (m, 6H), 3,87-3,60 (m, 3H), 3,48 (d, 2H), 2,95 (a, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,15-0,90 (m, 15H).

También se prepararon los siguientes compuestos y se identificaron mediante ¹H-RMN:

Bromuro de (R)-3-(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-ciclopropilmetil-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, ejemplo de comparación;

Bromuro de (R)-3-(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-cianometil-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano ejemplo de comparación;

Bromuro de (R)-1-bencil-3-(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano ejemplo de comparación;

- Bromuro de (*R*)-3-(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]-1-azoniabencilciclo[2.2.2]octano ejemplo de comparación;
- 5 Cloruro de (*R*)-3-(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-(4-metoxibencil)-1-azoniabencilciclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-3-(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabencilciclo[2.2.2]octano ejemplo de comparación;
- Bromuro de (*R*)-3-(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-(2-fenoxietíl)-1-azoniabencilciclo[2.2.2]octano ejemplo de comparación;
- 10 Cloruro de (*R*)-3-(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-1-azoniabencilciclo[2.2.2]octano ejemplo de comparación;
- Bromuro de (*R*)-3-(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabencilciclo[2.2.2]octano ejemplo de comparación;
- 15 Cloruro de (*R*)-3-(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabencilciclo[2.2.2]octano ejemplo de comparación;
- Hidróxido de (*R*)-3-(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-[3-(4-fluorofenoxi)-2-hidroxipropil]-1-azoniabencilciclo[2.2.2]octano ejemplo de comparación;
- 20 Bromuro de (*R*)-1-ciclobutilmetil-3-[(4-fluorobencil)fenilcarbamoiloxi]-1-azoniabencilciclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-1-bencil-3-[(4-fluorobencil)fenilcarbamoiloxi]-1-azoniabencilciclo[2.2.2]octano;
- 25 Cloruro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)fenilcarbamoiloxi]-1-feniltiometil-1-azoniabencilciclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)fenilcarbamoiloxi]-1-fenetil-1-azoniabencilciclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)fenilcarbamoiloxi]-1-(2-*o*-toliletil)-1-azoniabencilciclo[2.2.2]octano;
- 30 Bromuro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)fenilcarbamoiloxi]-1-[2-(2-metoxifenil)etil]-1-azoniabencilciclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)fenilcarbamoiloxi]-1-[2-(3-metoxifenil)etil]-1-azoniabencilciclo[2.2.2]octano;
- 35 Bromuro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)fenilcarbamoiloxi]-1-[2-(3-fluorofenil)etil]-1-azoniabencilciclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)fenilcarbamoiloxi]-1-(2-*p*-toliletil)-1-azoniabencilciclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)fenilcarbamoiloxi]-1-[2-(4-fluorofenil)etil]-1-azoniabencilciclo[2.2.2]octano;
- 40 Bromuro de (*R*)-1-[2-(2,5-dimetoxifenil)etil]-3-[(4-fluorobencil)fenilcarbamoiloxi]-1-azoniabencilciclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-1-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-3-[(4-fluorobencil)fenilcarbamoiloxi]-1-azoniabencilciclo[2.2.2]octano;
- 45 Bromuro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)fenilcarbamoiloxi]-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabencilciclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)fenilcarbamoiloxi]-1-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-1-azoniabencilciclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)fenilcarbamoiloxi]-1-[2-(2-fluorofenilsulfanil)etil]-1-azoniabencilciclo[2.2.2]octano;
- 50 Bromuro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)-*m*-tolilcarbamoiloxi]-1-fenetil-1-azoniabencilciclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-1-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]-3-[(4-fluorobencil)-*m*-tolilcarbamoiloxi]-1-azoniabencilciclo[2.2.2]octano;
- 55 Bromuro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)-*m*-tolilcarbamoiloxi]-1-(2-oxo-2-feniletíl)-1-azoniabencilciclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)-*m*-tolilcarbamoiloxi]-1-(2-fenoxietíl)-1-azoniabencilciclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)-*m*-tolilcarbamoiloxi]-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabencilciclo[2.2.2]octano;
- 60 Bromuro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)-*m*-tolilcarbamoiloxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabencilciclo[2.2.2]octano;
- Cloruro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-feniltiometil-1-azoniabencilciclo[2.2.2]octano;
- 65 Bromuro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-(2-*o*-toliletil)-1-azoniabencilciclo[2.2.2]octano;

- Bromuro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoilo]xi]-1-[2-(2-metoxifenil)etil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoilo]xi]-1-(2-*m*-toliletil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- 5 Bromuro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoilo]xi]-1-[2-(3-metoxifenil)etil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoilo]xi]-1-[2-(3-fluorofenil)etil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- 10 Bromuro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoilo]xi]-1-(2-*p*-toliletil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoilo]xi]-1-[2-(4-metoxifenil)etil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-1-[2-(4-etoxifenil)etil]-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoilo]xi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- 15 Bromuro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoilo]xi]-1-[2-(4-fluorofenil)etil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-1-[2-(2,5-dimetoxifenil)etil]-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoilo]xi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- 20 Bromuro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoilo]xi]-1-fenilcarbamoilmetil-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoilo]xi]-1-(*o*-tolilcarbamoilmetil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoilo]xi]-1-[2-(2-fluorofenoxi)etil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- 25 Bromuro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoilo]xi]-1-[2-(3-metoxifenoxi)etil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoilo]xi]-1-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- 30 Cloruro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoilo]xi]-1-(2-feniltioetil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Cloruro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoilo]xi]-1-[2-(2-metoxifenilsulfanil)etil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- 35 Cloruro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoilo]xi]-1-[2-(2-fluorofenilsulfanil)etil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Cloruro de (*R*)-1-[2-(2-clorofenilsulfanil)etil]-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoilo]xi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- 40 Cloruro de (*R*)-1-[2-(3-clorofenilsulfanil)etil]-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoilo]xi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Cloruro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoilo]xi]-1-[2-(4-fluorofenilsulfanil)etil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- 45 Cloruro de (*R*)-1-[2-(4-bromofenilsulfanil)etil]-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoilo]xi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Cloruro de (*R*)-1-[2-(2,4-difluorofenilsulfanil)etil]-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoilo]xi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- 50 Bromuro de (*R*)-1-[2-(2,5-diclorofenilsulfanil)etil]-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoilo]xi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-1-[2-(2,5-diclorofenilsulfanil)etil]-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoilo]xi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- 55 Cloruro de (*3R,SS*) y (*3R,SR*)-1-(2-bencenosulfinitetil)-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoilo]xi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoilo]xi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- 60 Cloruro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoilo]xi]-1-[3-(2-fluorofenoxi)propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Cloruro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoilo]xi]-1-(3-*m*-toliloxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- 65 Cloruro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoilo]xi]-1-[3-(3-metoxifenoxi)propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;

- Cloruro de (*R*)-1-[3-(2,4-difluorofenoxi)propil]-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- 5 Cloruro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-[3-(piridin-3-iloxi)propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Cloruro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-[3-(pirimidin-2-iloxi)propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- 10 (*R*)-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-(3-fenilsulfanilpropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Cloruro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-[3-(2-fluorofenilsulfanil)propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- 15 Cloruro de (*R*)-1-[3-(2-clorofenilsulfanil)propil]-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Cloruro de (*R*)-1-[3-(3-clorofenilsulfanil)propil]-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- 20 (*R*)-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-[3-(piridin-4-ilsulfanil)propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- (*R*)-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-[3-(pirimidin-2-ilsulfanil)propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- 25 Cloruro de (*R*)-1-(3-bencenosulfonilpropil)-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Cloruro de (*R*)-1-[3-(3-clorobencenosulfonil)propil]-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- 30 Cloruro de (*R*)-1-[3-[acetil-(2-fluorofenil)amino]propil]-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Cloruro de (*R*)-1-[3-[acetil-(3-metoxifenil)amino]propil]-3-[(4-fluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- 35 Bromuro de (*R*)-1-bencil-3-[(4-fluorobencil)-(3-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Cloruro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)-(3-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-feniltiometil-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- 40 Bromuro de (*R*)-1-[2-(2-clorofenil)etil]-3-[(4-fluorobencil)-(3-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)-(3-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-[2-(3-fluorofenil)etil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Cloruro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)-(3-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-[2-(4-metoxifenil)etil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- 45 Bromuro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)-(3-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-[2-(4-metoxifenil)etil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)-(3-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-[2-(4-fluorofenil)etil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- 50 Bromuro de (*R*)-1-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)etil]-3-[(4-fluorobencil)-(3-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)-(3-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- 55 Bromuro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)-(3-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Cloruro de (*R*)-1-[3-(3,4-difluorofenoxi)propil]-3-[(4-fluorobencil)-(3-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- 60 Cloruro de (*R*)-1-[3-(3-clorofenilsulfanil)propil]-3-[(4-fluorobencil)-(3-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Cloruro de (*R*)-3-[(4-fluorobencil)-(3-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-[3-(4-fluorofenilsulfanil)propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- 65 Bromuro de (*R*)-3-[(3,4-difluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-fenetil-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;

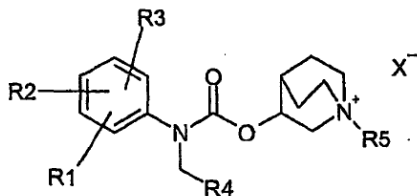
- Cloruro de (*R*)-3-[(3,4-difluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-[2-(4-metoxifenil)etil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-3-[(3,4-difluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-(2-oxo-2-feniletel)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- 5 Bromuro de (*R*)-3-[(3,4-difluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-(2-fenoxietel)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-3-[(3,4-difluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- 10 Cloruro de (*R*)-3-[(3,4-difluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-(2-fenilsulfaniletel)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Hidróxido de (*3R,2'RS*)-3-[(3,4-difluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-[3-(4-fluorofenoxi)-2-hidroxiopropil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- 15 Bromuro de (*R*)-3-[(3,4-difluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Cloruro de (*R*)-3-[(3,4-difluorobencil)-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-[3-(2,4-difluorofenoxi)propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- 20 Bromuro de (*R*)-3-[(3,4-difluorobencil)-*m*-tolilcarbamoiloxi]-1-fenitel-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-3-[(3,4-difluorobencil)-*m*-tolilcarbamoiloxi]-1-[2-(2-fluorofenil)etil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- 25 Cloruro de (*R*)-3-[(3,4-difluorobencil)-*m*-tolilcarbamoiloxi]-1-[2-(4-metoxifenil)etil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-3-[(3,4-difluorobencil)-*m*-tolilcarbamoiloxi]-1-(2-oxo-2-feniletel)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-3-[(3,4-difluorobencil)-*m*-tolilcarbamoiloxi]-1-(2-fenoxietel)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- 30 Bromuro de (*R*)-3-[(3,4-difluorobencil)-*m*-tolilcarbamoiloxi]-1-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Cloruro de (*R*)-3-[(3,4-difluorobencil)-*m*-tolilcarbamoiloxi]-1-(2-fenilsulfaniletel)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-3-[(3,4-difluorobencil)-*m*-tolilcarbamoiloxi]-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- 35 Cloruro de (*R*)-3-[(3,4-difluorobencil)-*m*-tolilcarbamoiloxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Cloruro de (*R*)-3-[(3,4-difluorobencil)-*m*-tolilcarbamoiloxi]-1-(3-fenilsulfanilpropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- 40 Cloruro de (*R*)-3-[(3,4-difluorobencil)-*m*-tolilcarbamoiloxi]-1-[3-(2-fluorofenilsulfanil)propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Cloruro de (*R*)-1-[3-(3-clorofenilsulfanil)propil]-3-[(3,4-difluorobencil)-*m*-tolilcarbamoiloxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- 45 Bromuro de (*R*)-1-ciclopropilmetil-3-[(3,4-difluorobencil)-(3-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-3-[(3,4-difluorobencil)-(3-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-fenitel-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Cloruro de (*R*)-3-[(3,4-difluorobencil)-(3-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-[2-(4-metoxifenil)etil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- 50 Bromuro de (*R*)-3-[(3,4-difluorobencil)-(3-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-[2-(4-metoxifenil)etil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-3-[(3,4-difluorobencil)-(3-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- 55 Cloruro de (*R*)-3-[(3,4-difluorobencil)-(3-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-(2-feniltioetil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-3-[(3,4-difluorobencil)-(3-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- 60 Cloruro de (*R*)-3-[(3,4-difluorobencil)-(3-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-[3-(4-fluorofenoxi)propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-3-[(2-fluorofenil)-(3,4,5-trifluorobencil)carbamoiloxi]-1-fenitel-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- 65 Cloruro de (*R*)-3-[(2-fluorofenil)-(3,4,5-trifluorobencil)carbamoiloxi]-1-[2-(4-metoxifenil)etil]-1-

- azoniabicyclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-3-[(2-fluorofenil)-(3,4,5-trifluorobencil)carbamoiloxi]-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano;
- 5 Bromuro de (*R*)-1-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-3-[(2-fluorofenil)-(3,4,5-trifluorobencil)carbamoiloxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-3-[(2-fluorofenil)-(3,4,5-trifluorobencil)carbamoiloxi]-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano;
- 10 Bromuro de (*R*)-3-[(3-fluorofenil)-(3,4,5-trifluorobencil)carbamoiloxi]-1-fenetil-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-1-[2-(2-fluorofenil)etil]-3-[(3-fluorofenil)-(3,4,5-trifluorobencil)carbamoiloxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano;
- 15 Cloruro de (*R*)-3-[(3-fluorofenil)-(3,4,5-trifluorobencil)carbamoiloxi]-1-[2-(4-metoxifenil)etil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-1-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]-3-[(3-fluorofenil)-(3,4,5-trifluorobencil)carbamoiloxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano;
- 20 Bromuro de (*R*)-3-[(3-fluorofenil)-(3,4,5-trifluorobencil)carbamoiloxi]-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-1-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-3-[(3-fluorofenil)-(3,4,5-trifluorobencil)carbamoiloxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano;
- 25 Cloruro de (*R*)-3-[(3-fluorofenil)-(3,4,5-trifluorobencil)carbamoiloxi]-1-(2-fenilsulfaniletal)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-3-[(3-fluorofenil)-(3,4,5-trifluorobencil)carbamoiloxi]-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano;
- 30 Bromuro de (*R*)-1-ciclobutilmetil-3-(tiofen-2-ilmetil-*m*-tolilcarbamoiloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano ejemplo de comparación;
- Bromuro de (*R*)-1-fenetil-3-(tiofen-2-ilmetil-*m*-tolilcarbamoiloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano ejemplo de comparación;
- 35 Bromuro de (*R*)-1-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]-3-(tiofen-2-ilmetil-*m*-tolilcarbamoiloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano ejemplo de comparación;
- Bromuro de (*R*)-1-(2-tiofen-2-iletal)-3-(tiofen-2-ilmetil-*m*-tolilcarbamoiloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano ejemplo de comparación;
- 40 Bromuro de (*R*)-1-(3-Fenoxipropil)-3-(tiofen-2-ilmetil-*m*-tolilcarbamoiloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano ejemplo de comparación;
- Bromuro de (*R*)-1-ciclopropilmetil-3-[(2-fluorofenil)tiofen-2-ilmetilcarbamoiloxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano ejemplo de comparación;
- 45 Bromuro de (*R*)-3-[(2-fluorofenil)tiofen-2-ilmetilcarbamoiloxi]-1-fenetil-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano ejemplo de comparación;
- 50 Cloruro de (*R*)-3-[(2-fluorofenil)tiofen-2-ilmetilcarbamoiloxi]-1-[2-(4-metoxifenil)etil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano ejemplo de comparación;
- Bromuro de (*R*)-3-[(2-fluorofenil)tiofen-2-ilmetilcarbamoiloxi]-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano ejemplo de comparación;
- 55 Cloruro de (*R*)-3-[(2-fluorofenil)tiofen-2-ilmetilcarbamoiloxi]-1-(2-fenilsulfaniletal)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano ejemplo de comparación;
- Bromuro de (*R*)-3-[(2-fluorofenil)tiofen-2-ilmetilcarbamoiloxi]-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano;
- 60 Bromuro de (*R*)-3-[(2-fluorofenil)tiofen-2-ilmetilcarbamoiloxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-1-bencil-3-[(3-fluorofenil)tiofen-2-ilmetilcarbamoiloxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano;
- 65 Cloruro de (*R*)-3-[(3-fluorofenil)tiofen-2-ilmetilcarbamoiloxi]-1-fenilsulfanilmetil-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano;

- Bromuro de (*R*)-3-[(3-fluorofenil)tiopen-2-ilmetilcarbamoiloxi]-1-[2-(4-metoxifenil)etil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- 5 Bromuro de (*R*)-[1-[2-(2,3-dihidrobencofuran-5-il)etil]-3-[(3-fluorofenil)tiopen-2-ilmetilcarbamoiloxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-3-[(3-fluorofenil)tiopen-2-ilmetilcarbamoiloxi]-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-3-[(3-fluorofenil)tiopen-2-ilmetilcarbamoiloxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- 10 Bromuro de (*R*)-3-[(4-bromotiofen-2-ilmetil)fenilcarbamoiloxi]-1-fenetil-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-3-[(4-bromotiofen-2-ilmetil)fenilcarbamoiloxi]-1-(2-oxo-2-feniletel)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-3-[(4-bromotiofen-2-ilmetil)fenilcarbamoiloxi]-1-(2-fenoxietel)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- 15 Cloruro de (*R*)-3-[(4-bromotiofen-2-ilmetil)fenilcarbamoiloxi]-1-(2-feniltioetil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-3-[(4-bromotiofen-2-ilmetil)fenilcarbamoiloxi]-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- 20 Bromuro de (*R*)-3-[(4-bromotiofen-2-ilmetil)fenilcarbamoiloxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-3-[(5-metiltiofen-2-ilmetil)fenilcarbamoiloxi]-1-(2-fenoxietel)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Cloruro de (*R*)-3-[(5-bromotiofen-2-ilmetil)fenilcarbamoiloxi]-1-fenilsulfanilmetil-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- 25 Bromuro de (*R*)-3-[(5-bromotiofen-2-ilmetil)fenilcarbamoiloxi]-1-fenetil-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-3-[(5-bromotiofen-2-ilmetil)fenilcarbamoiloxi]-1-(2-oxo-2-feniletel)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- 30 Bromuro de (*R*)-3-[(5-bromotiofen-2-ilmetil)fenilcarbamoiloxi]-1-(2-fenoxietel)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-3-[(5-bromotiofen-2-ilmetil)fenilcarbamoiloxi]-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-3-[(5-bromotiofen-2-ilmetil)fenilcarbamoiloxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- 35 Bromuro de (*R*)-3-[(5-bromotiofen-2-ilmetil)-*m*-tolilcarbamoiloxi]-1-(2-fenoxietel)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-3-[(5-bromotiofen-2-ilmetil)-*m*-tolilcarbamoiloxi]-1-(2-fenilsulfaniletel)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- 40 Bromuro de (*R*)-3-[(5-bromotiofen-2-ilmetil)-*m*-tolilcarbamoiloxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- Bromuro de (*R*)-3-[(3-fluorofenil)tiopen-3-ilmetilcarbamoiloxi]-1-fenetil-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- 45 Bromuro de (*R*)-1-[2-(2,3-dihidrobencofuran-5-il)etil]-3-[(3-fluorofenil)tiopen-3-ilmetilcarbamoiloxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- (*R*)-3-[(3-fluorofenil)tiopen-3-ilmetilcarbamoiloxi]-1-(2-fenoxietel)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano; y
- Bromuro de (*R*)-3-[(3-fluorofenil)tiopen-3-ilmetilcarbamoiloxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (I)



(I)

un enantiómero individual o una mezcla racémica del mismo

en la que R1, R2 y R3 son radicales seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, OH, NO₂, SH, CN, F, Cl, Br, I, COOH, CONH₂, alcóxicarbonilo C₁-C₄, alquilsulfanilo C₁-C₄, alquilsulfínilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, alcóxilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o varios F o alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o varios F u OH; alternatively, o bien R1 y R2, o bien R2 y R3, pueden estar formando un birradical seleccionado del grupo que consiste en -CH₂-CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-;

R4 es un radical seleccionado del grupo que consiste en:

a) un radical unido en C de un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S o N, estando este anillo heterocíclico sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, oxo (=O), SH, NO₂, CN, F, Cl, Br, I, CONH₂, COOH, alcóxicarbonilo C₁-C₄, alquilsulfanilo C₁-C₄, alquilsulfínilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o varios F, OH o alcóxilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o varios F;

b) un radical unido en C de un sistema de anillos bicíclico que consiste en un anillo de fenilo condensado a un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S o N, estando este sistema de anillos bicíclico sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, oxo (=O), SH, NO₂, CN, F, Cl, Br, I, CONH₂, COOH, alcóxicarbonilo C₁-C₄, alquilsulfanilo C₁-C₄, alquilsulfínilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o varios F, OH o alcóxilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o varios F;

c) fenilo sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, SH, NO₂, CN, F, Cl, Br, I, CONH₂, COOH, alcóxicarbonilo C₁-C₄, alquilsulfanilo C₁-C₄, alquilsulfínilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o varios F, OH o alcóxilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o varios F;

R5 es un radical seleccionado del grupo que consiste en:

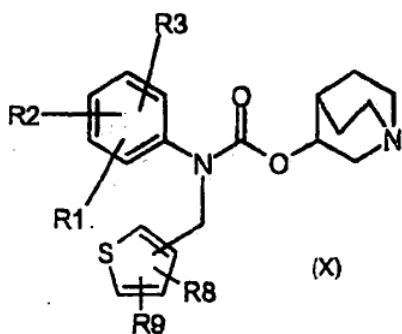
a) ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, todos ellos sustituidos opcionalmente con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, oxo (=O), SH, NO₂, CN, F, Cl, Br, I, CONH₂, NR7CO-alquilo C₁-C₄, COOH, alcóxicarbonilo C₁-C₄, alquilsulfanilo C₁-C₄, alquilsulfínilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o varios F, OH o alcóxilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o varios F;

b) alquilo C₁-C₁₀ sustituido con uno o varios radicales seleccionados independientemente del grupo que consiste en R6, COR6, NH₂, NR6R7, CONR6R7, NR7COR6, OH, OR6, COOR6, OCOR6, SO₂R6, SH, SR6, SOR6, COSR6, SCOR6, CN, F, Cl, Br, NO₂, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, norbomenilo o biciclo[2.2.1]heptanilo;

R6 es un radical seleccionado del grupo que consiste en:

a) alquilo C₁-C₅, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, norbomenilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, todos ellos sustituidos opcionalmente con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, oxo (=O), SH, NO₂, CN, F, Cl, Br, I, CONH₂, NR7CO-alquilo C₁-C₄, COOH, alcóxicarbonilo C₁-C₄, alquilsulfanilo C₁-C₄, alquilsulfínilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o varios F, OH o alcóxilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o varios F;

- 5 b) fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, SH, NO₂, CN, F, Cl, Br, I, CONH₂, NR₇CO-alquilo C₁-C₄, COOH, alcoxicarbonilo C₁-C₄, alquilsulfanilo C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o varios F, OH o alcoxilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o varios F;
- 10 c) un radical unido en C de un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S y N, estando este anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, oxo (=O), SH, NO₂, CN, F, Cl, Br, I, CONH₂, NR₇CO-alquilo C₁-C₄, COOH, alcoxicarbonilo C₁-C₄, alquilsulfanilo C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o varios F, OH o alcoxilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o varios F; y
- 15 d) un radical unido en C de un sistema de anillos bicíclico que consiste en un anillo de fenilo condensado con un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S y N, estando este sistema de anillos bicíclico sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, oxo (=O), SH, NO₂, CN, F, Cl, Br, I, CONH₂, COOH, NR₇CO-alquilo C₁-C₄, alcoxicarbonilo C₁-C₄, alquilsulfanilo C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o varios F, OH o alcoxilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o varios F;
- 20 R₇ es un radical seleccionado del grupo que consiste en H, fenoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, alcoxicarbonilo C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄ o alquilo C₁-C₅; y
- 25 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.
- 30 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R₄ es un tiofeno sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, SH, NO₂, CN, F, Cl, Br, I, CONH₂, COOH, alcoxicarbonilo C₁-C₄, alquilsulfanilo C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o varios F, OH o alcoxilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o varios F.
- 35 3. Compuestos según la reivindicación 1, en el que R₄ es un fenilo sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, SH, NO₂, CN, F, Cl, Br, I, CONH₂, COOH, alcoxicarbonilo C₁-C₄, alquilsulfanilo C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o varios F, OH o alcoxilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o varios F.
- 40 4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que
- 45 R₅ es un alquilo C₁-C₅ sustituido con un radical seleccionado del grupo que consiste en R₆, COR₆, NR₆R₇, CONR₆R₇, NR₇COR₆, OR₆, COOR₆, OCOR₆, SR₆, SOR₆, SO₂R₆; y
- R₆ es un radical seleccionado del grupo que consiste en:
- 50 a) fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, SH, CN, F, Cl, Br, I, CONH₂, COOH, alcoxicarbonilo C₁-C₄, alquilsulfanilo C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o varios F, OH o alcoxilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o varios F;
- 55 b) un radical unido en C de un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S y N, estando este anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en OH, SH, NO₂, CN, F, Cl, Br, I, CONH₂, COOH, alcoxicarbonilo C₁-C₄, alquilsulfanilo C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o varios F, OH o alcoxilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o varios F.
- 60 5. Compuesto intermedio de fórmula (X)



un enantiómero individual, una mezcla racémica o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

5 para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1,

10 en la que R1, R2, R3, R8 y R9 son radicales seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, OH, NO₂, SH, CN, F, Cl, Br, I, CONH₂, COOH, alcoxicarbonilo C₁-C₄, alquilsulfanilo C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o varios F o alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o varios F u OH, excepto cuando R8 y R9 son H; alternativamente o bien R1 y R2, o bien R2 y R3, pueden estar formando un birradical seleccionado del grupo que consiste en -CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-.

15 6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la configuración de la posición 3 en el anillo de quinuclidina es (R).

7. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de incontinencia urinaria.

20 8. Uso según la reivindicación 7, en el que la incontinencia urinaria está provocada por vejiga hiperactiva.

9. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del síndrome del intestino irritable.

25 10. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades respiratorias.

30 11. Uso según la reivindicación 10, en el que la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica, asma, enfisema o rinitis.

12. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la preparación de un medicamento para intervenciones oftálmicas.

35 13. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, asociado con otro agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en: bloqueadores de los canales de calcio, antagonistas de receptores α -adrenérgicos, agonistas β_2 , agonistas de dopamina, corticosteroides, inhibidores de la fosfodiesterasa IV, antagonistas de leucotrieno D₄, antagonistas de endotelina, antagonistas de sustancia-P, antitusivos, descongestionantes, antagonistas de histamina H₁, inhibidores de la 5-lipooxigenasa, antagonistas de VLA-4 y teofilina; y asociado además con excipientes farmacéuticamente aceptables.

40 14. Composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.