

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 425 592**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 205/04</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4525</b>	(2006.01)
<b>C07D 211/26</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/453</b>	(2006.01)
<b>C07D 211/58</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4535</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/12</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/454</b>	(2006.01)
<b>C07D 409/12</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/397</b>	(2006.01)
<b>C07D 405/06</b>	(2006.01)	<b>A61P 11/06</b>	(2006.01)
<b>C07D 405/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 409/06</b>	(2006.01)		
<b>C07D 409/14</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4468</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.04.2008 E 08743208 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2013 EP 2146957**

54 Título: **Compuestos de amonio cuaternario de utilidad como antagonistas de los receptores muscarínicos**

30 Prioridad:

**24.04.2007 US 925951 P**

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

**16.10.2013**

73 Titular/es:

**THERAVANCE, INC. (100.0%)  
901 GATEWAY BOULEVARD  
SOUTH SAN FRANCISCO, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**HUSFELD, CRAIG;  
JI, YU-HUA;  
LEE, RICK;  
LI, LI;  
MU, YONGQI;  
SMITH, CAMERON y  
UY, JOHNNY**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 425 592 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).

## DESCRIPCION

Compuestos de amonio cuaternario de utilidad como antagonistas de los receptores muscarínicos

5 ANTECEDENTES Y TRANSFONDO DE LA INVENCIONSECTOR DE LA INVENCION

10 La presente invención, se refiere a compuestos de amonio cuaternario que tienen actividad antagonista del receptor muscarínico o anticolinérgica. La invención, se refiere, también, a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y a procedimientos para su preparación. Los compuestos, pueden utilizarse para tratar trastornos o desórdenes pulmonares.

15 ESTADO ACTUAL DE LA TÉCNICA

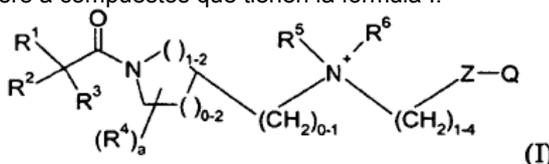
Los trastornos pulmonares, tales como la enfermedad obstructiva crónica (COPD – [del inglés, [chronic obstructive pulmonary disease]-) y el asma, afectan a muchos millones de personas, en el mundo entero y, tales tipos de trastornos, son la causa principal de la morbilidad y la mortalidad. Se conoce el hecho de que, los antagonistas de los receptores muscarínicos, son de utilidad para tratar los trastornos o desórdenes respiratorios, tales como la COPD y el asma. Cuando se utilizan para tratar tales tipos de trastornos o desórdenes, los antagonistas de los receptores muscarínicos, se administran, de una forma típica, mediante inhalación. No obstante, incluso cuando se administran mediante inhalación, una cantidad significativa de los antagonistas de los receptores muscarínicos, se absorben, a menudo, al interior de la circulación sistémica, dando como resultado efectos laterales sistémicos, tales como efectos secundarios o laterales consistentes en sequedad de boca, midriasis y efectos secundarios cardiovasculares. Adicionalmente, además, muchos de los antagonistas de los receptores muscarínicos, inhalados, tienen una duración de la acción, relativamente corta, requiriendo el hecho de que, éstos, se administren varias veces por día. Tal tipo de régimen de dosificación consistente en una multi-dosificación diaria, no es únicamente inconveniente, sino que, además, crea un riesgo significativo de tratamiento inadecuado, debido a la no conformidad del paciente, con respecto al programa de dosificación frecuente requerido.

30 Correspondientemente en concordancia, existe una necesidad, en cuanto al hecho de poder disponer de nuevos antagonistas de receptores muscarínicos. De una forma particular, existe una necesidad en cuanto al hecho de poder disponer de antagonistas de receptores muscarínicos, que tengan una alta potencia, unos efectos secundarios sistémicos reducidos cuando se administran mediante inhalación, y una larga duración de acción, permitiendo, con ello, una dosificación de una vez al día, o incluso de una vez por semana. Adicionalmente, además, existe una necesidad en cuanto al hecho de poder disponer de antagonistas de los receptores muscarínicos, que tengan una alta afinidad para el receptor, y una larga vida media del receptor. Se espera que, tales tipos de compuestos, sean particularmente efectivos para tratar los trastornos o desórdenes pulmonares, tales como la COPD (enfermedad obstructiva crónica) y el asma, al mismo tiempo que reducir o eliminar los efectos secundarios, tales como la sequedad de boca y la constipación o restricción.

40 RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención, proporciona nuevos compuestos de amonio cuaternario que tienen actividad antagonista de los receptores muscarínicos o anticolinérgica. Se ha encontrado el hecho de que, los compuestos de la presente invención, poseen, entre otras propiedades, afinidad de unión para los subtipos de receptores muscarínicos hM<sub>2</sub> y hM<sub>3</sub>, tienen unas vidas medias del receptor, más larga, tiene una gama terapéutica más amplia, o tienen una mayor potencia, en comparación con otros compuestos relacionados. Correspondientemente en concordancia, se espera que, los compuestos de la presente invención, sean de utilidad y ventajosos, como agentes terapéuticos, para tratar los trastornos o desórdenes pulmonares.

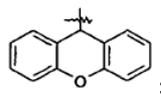
Un aspecto de la invención, se refiere a compuestos que tienen la fórmula I:



en forma de sal o en forma iónica híbrida, en donde:

60 R<sup>1</sup>, se selecciona entre -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alqueno C<sub>2-6</sub>, -alquino C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>1-3</sub>-SCH<sub>3</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-9</sub>, y heteroarilo; R<sup>2</sup>, es un grupo arilo ó heteroarilo; R<sup>3</sup>, se selecciona entre H y -alquilen C<sub>0-1</sub>-OH; ó cuando, R<sup>1</sup>, es -cicloalquilo C<sub>3-9</sub>, R<sup>3</sup>, puede formar un eslabón doble, con el átomo de carbono, sobre el grupo - cicloalquilo C<sub>3-9</sub>; ó -CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, conjuntamente, forman un grupo de la fórmula

65



5

a, es 0, o un número entero de 1 a 3; cada R<sup>4</sup>, se selecciona, de una forma independiente, entre fluoro y -alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>5</sup>, se selecciona entre -alquilo C<sub>1-5</sub> y -alquilen C<sub>0-1</sub>-cicloalquilo C<sub>3-5</sub>;

10 R<sup>6</sup>, se selecciona entre -alquilo C<sub>1-3</sub>, -alquilen C<sub>1-2</sub>-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-OH, -alquilen C<sub>1-2</sub>-C(O)O-alquilo C<sub>1-4</sub>, y -alquilen C<sub>1-2</sub>-C(O)NR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>; en donde, R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup>, se seleccionan, de una forma independiente, entre H y -alquilo C<sub>1-4</sub>; ó R<sup>6</sup>, se toma conjuntamente con R<sup>5</sup>, para formar -alquilen C<sub>3-5</sub>;

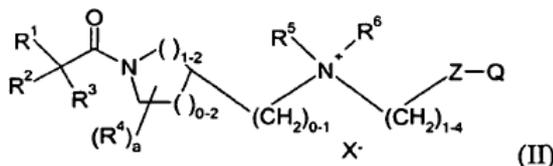
15 Z se selecciona entre un eslabón, -O-, -S-, -S(O)-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>Z1</sup>-, -NR<sup>Z1</sup>-SO<sub>2</sub>-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -NR<sup>Z1</sup>C(O)-, -C(O)NR<sup>Z1</sup>-, -NR<sup>Z2</sup>-C(O)-NR<sup>Z3</sup>-, -NR<sup>Z2</sup>-C(S)-NR<sup>Z3</sup>-, -CH(OH)-, y -C(=N-O-R<sup>Z4</sup>)-; en donde, R<sup>Z1</sup>, se selecciona entre H y -alquilo C<sub>1-4</sub>; R<sup>Z2</sup> y R<sup>Z3</sup>, se seleccionan, de una forma independiente, entre H, -alquilo C<sub>1-4</sub>, y -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, ó R<sup>Z2</sup> y R<sup>Z3</sup>, se toman conjuntamente, para formar -alquilen C<sub>2-4</sub>- ó -alquilen C<sub>2-3</sub>-; y R<sup>Z4</sup>, se selecciona entre -alquilo C<sub>1-4</sub> y bencilo; y

Q, es un grupo arilo ó heteroarilo;

20 en donde, el cicloalquilo C<sub>3-9</sub>, en R<sup>1</sup>, y el arilo, en R<sup>2</sup>, se encuentran opcionalmente sustituidos, con 1 a 5 grupos R, independientemente seleccionados entre -alquilo C<sub>1-4</sub>, -alquilen C<sub>2-4</sub>, -alquilen C<sub>2-4</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, ciano, halo, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, y -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>; en donde, cada R<sup>a</sup>, se selecciona, de una forma independiente, entre H, -alquilo C<sub>1-4</sub>, -alquilen C<sub>2-4</sub>, -alquilen C<sub>2-4</sub>, y -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; y cada R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup>, se selecciona, de una forma independiente, entre H, -alquilo C<sub>1-4</sub>, -alquilen C<sub>2-4</sub>, -alquilen C<sub>2-4</sub>, y -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; en donde, el arilo, en Q, se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>Q</sup>, independientemente seleccionados entre halo, -alquilo C<sub>1-4</sub>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-OH, ciano, -alquilen C<sub>0-2</sub>-COOH, -C(O)O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH-C(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -N-di-alquilo C<sub>1-4</sub>, y -N<sup>+</sup>(O)O; en donde, cada grupo alquilo, alquilen, alquilen, alquilen, alquilen, y cicloalquilo, en R, R<sup>3-6</sup>, Z, Q, y R<sup>Q</sup>, se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de fluoro, y cada grupo -CH<sub>2</sub>- en -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-, se encuentra opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes, independientemente seleccionados -alquilo C<sub>1-2</sub>-, -OH, fluoro, y fenilo; y sales de éstos, farmacéuticamente aceptables.

30

Otro aspecto de la invención, se refiere a compuestos de amonio cuaternario, que tienen la fórmula II:



35

y a sales de éstos, farmacéuticamente aceptables, en donde X<sup>-</sup>, es un anión de un ácido farmacéuticamente aceptable; y R<sup>1-6</sup>, a, y Z, son tal y como se han definido para la fórmula I.

40

Entre los compuestos de la fórmula I, son de particular interés, aquéllos que tienen una constante de disociación de inhibición (K<sub>i</sub>) para unirse al subtipo de receptor M<sub>3</sub>, correspondiente a un valor inferior o igual a 100 nM; de una forma particular, aquéllos que tienen una K<sub>i</sub> correspondiente a un valor inferior o igual a 10 nM; e incluso de una forma más particular, aquéllos que tienen una K<sub>i</sub>, correspondiente a un valor inferior o igual a 1,0 nM.

45

Otro aspecto de la presente invención, se refiere a una composición farmacéutica que comprende un portador o soporte farmacéuticamente aceptable, y un compuesto de la invención. Tales tipos de composiciones, pueden contener, de una forma opcional, otros agentes terapéuticos, tales como los agentes antiinflamatorios esteroideos (como por ejemplo, corticosteroides, agonistas del receptor β<sub>2</sub>-adrenérgico, inhibidores de fosfodiesterasa-4, y combinaciones de éstos. Correspondientemente en concordancia, en todavía otro aspecto de la invención, una composición farmacéutica, comprende un compuesto de la invención, un segundo agente activo, y un portador o soporte farmacéuticamente aceptable. Otro aspecto de la presente invención, pertenece a una combinación de agentes activos, que comprende un compuesto de la invención, y un segundo agente activo. El compuesto de la invención, puede formularse conjuntamente con el agente o agentes adicionales, o separadamente de éstos. Así, de este modo, otro aspecto de la invención, se refiere a una combinación de composiciones farmacéuticas, comprendiendo, la combinación: una primera combinación farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la invención, y un primer portador o soporte farmacéuticamente aceptable; y una segunda composición farmacéutica, que comprende un segundo agente activo, y un segundo portador o soporte, farmacéuticamente aceptable. Esta invención, se refiere, también, a un equipo, o modo de "kit", que contiene tales composiciones farmacéuticas, como por ejemplo, en donde, la primera y la segunda composiciones farmacéuticas, son composiciones farmacéuticas separadas.

60

Los compuestos de la presente invención, poseen actividad antagonista de los receptores muscarínicos y, así, por lo tanto, se espera que éstos sean de utilidad como agentes terapéuticos, para tratar a pacientes que sufran de enfermedades o de trastornos pulmonares, los cuales se tratan mediante el bloqueo del receptor muscarínico. Así,

65

de este modo, los compuestos, pueden utilizarse en un procedimiento para producir broncodilatación en un paciente, comprendiendo, el procedimiento, la administración, a un paciente, de una cantidad que produce broncodilatación de un compuesto de la invención. La invención, encuentra también utilizada en un procedimiento para tratar una trastorno o desorden pulmonar, tales como la enfermedad obstructiva crónica o el asma, que comprende la administración, a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva, de un compuesto de la invención; y en un procedimiento para la antagonización de un receptor muscarínico, en un mamífero, comprendiendo, el procedimiento, la administración, al mamífero, de una cantidad antagonizante del receptor muscarínico, de un compuesto de la invención.

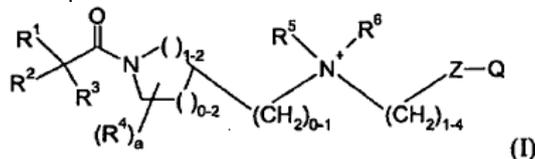
Puesto que, los compuestos de la presente invención, poseen actividad antagonista de los receptores muscarínicos, tales tipos de compuestos, son también de utilidad, como herramientas de investigación. Correspondientemente en concordancia, un compuesto de la invención, puede utilizarse como herramienta de investigación, en un procedimiento que comprende la realización de un ensayo biológico, mediante la utilización de un compuesto de la invención. Los compuestos de la invención, pueden también ser de utilidad, para evaluar nuevos compuestos químicos. Así, de este modo, los compuestos, pueden ser de utilidad en un procedimiento para evaluar un compuesto de ensayo, en un ensayo biológico, comprendiendo, el procedimiento, (a) realizar el ensayo biológico, con un compuesto de ensayo, para proporcionar un primer valor de ensayo; (b) conducir el ensayo biológico, con un compuesto de la invención, para proporcionar un segundo valor de ensayo; en donde, la etapa (a), se lleva a cabo, bien ya se antes, bien ya sea después, o bien ya sea simultáneamente con la etapa (b); y (c) comparar el primer valor de ensayo de la etapa (a), con el segundo valor de ensayo de la etapa (b). Los compuestos, encuentran también utilidad, en un procedimiento para estudiar un sistema o muestra biológica, que comprende un receptor muscarínico, comprendiendo, el procedimiento: a) poner en contacto el sistema o muestra biológica, con un compuesto de la invención; y (b) determinar los efectos causados por el compuesto, en el sistema o muestra biológicos.

La invención, está dirigida, también, a un procedimiento y a intermediarios, de utilidad para preparar compuestos de la invención. Correspondientemente en concordancia, otro aspecto de la presente invención, se refiere a un procedimiento para preparar compuestos de la invención, el cual comprende: a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula 1, con un compuesto de la fórmula 2, ó haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula 1', con un compuesto de la fórmula 2', para producir un compuesto de la fórmula 3, y haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula 3, con un substrato orgánico que contiene un grupo R<sup>6</sup>; ó (b), hacer reaccionar un compuesto de la fórmula 4, con un compuesto de la fórmula 2; ó (c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula 4, con un compuesto de la fórmula 5, para producir un compuesto de la fórmula 6, y hacer reaccionar el compuesto de la fórmula 6, con un compuesto de la fórmula 7; y recuperar el producto, en forma de sal o en forma iónica híbrida, para proporcionar un compuesto de la fórmula I; en donde, los compuestos de la fórmula 1, 1', 2, 2' y 3-7, son tal y como se definen aquí. En otro de sus aspectos, la invención, se dirige a productos preparados mediante uno cualquiera de los procedimientos descritos aquí.

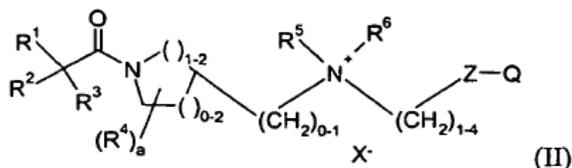
Un compuesto de la invención, puede utilizarse para la fabricación de un medicamento, especialmente, para la fabricación de un medicamento, de utilidad para tratar trastornos o desórdenes pulmonares (tales como la enfermedad obstructiva crónica y el asma), para producir broncodilatación, o para antagonizar un receptor muscarínico, en un mamífero.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención, se dirige a compuestos que tienen la fórmula I:



en forma de sal o en forma iónica híbrida, o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos. De una forma más específica, la invención, se dirige a compuestos de amonio cuaternario, que tienen la fórmula II:



o una sal de estos, farmacéuticamente aceptable, en donde, X<sup>-</sup>, es un anión de un ácido farmacéuticamente aceptable. El término "compuesto de amonio cuaternario", se refiere a un compuesto que se deriva del hidróxido amónico, o de una sal de amonio, en donde, la totalidad de los cuatro átomos de hidrógeno, del ión NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, se han reemplazado por grupos orgánicos.



ilustra en los compuestos facilitados aquí, en este documento. Esta nomenclatura, se ha derivado mediante la utilización del sistema de programa informático consistente en el "AutoNom software" (MDL, San Leandro, California), el cual se encuentra comercialmente disponible en el mercado.

## 5 Formas representativas de presentación

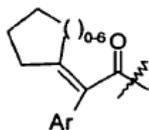
Los sustituyentes y valores que se facilitan a continuación, está previstos para proporcionar ejemplos representativos de varios aspectos y formas de presentación de la presente invención. Se pretende que, estos valores representativos, definan e ilustren adicionalmente tales aspectos y formas de presentación, y no pretenden excluir otras formas de presentación o limitar el alcance de la presente invención. En este sentido, no se pretende, en modo alguno, el que, la preferencia de la representación de un valor o sustituyente particular, excluya, de la presente invención, a otros valores o sustituyentes, a menos de que ello se indique de una forma específica.

$R^1$ , se selecciona entre -alquilo  $C_{1-6}$ , -alquenilo  $C_{2-6}$ , -alquinilo  $C_{1-6}$ , -alquilen  $C_{1-3}$ -SCH<sub>3</sub>, -cicloalquilo  $C_{3-9}$ , y heteroarilo. En una forma de presentación,  $R^1$ , es -alquilo  $C_{1-6}$ , tal como -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. En otra forma de presentación,  $R^1$ , es -alquenilo  $C_{2-6}$ , tal como -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>. En todavía otra forma de presentación,  $R^1$ , es -alquinilo  $C_{2-6}$ , tal como -C≡CH. En todavía otra forma de presentación,  $R^1$ , es -alquilen  $C_{1-3}$ -SCH<sub>3</sub>, tal como -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>SCH<sub>3</sub>. En todavía otra forma de presentación,  $R^1$ , es -cicloalquilo  $C_{3-9}$ , tal como ciclopropilo y ciclopentilo. El grupo -cicloalquilo  $C_{3-9}$ , se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R, independientemente seleccionados entre -alquilo  $C_{1-4}$ , -alquenilo  $C_{2-4}$ , -alquinilo  $C_{2-4}$ , -cicloalquilo  $C_{3-6}$ , ciano, halo, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, y -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>; en donde, cada R<sup>a</sup>, se selecciona, de una forma independiente, entre H, -alquilo  $C_{1-4}$ , -alquenilo  $C_{2-4}$ , -alquinilo  $C_{2-4}$ , y -cicloalquilo  $C_{3-6}$ ; y cada R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup>, se selecciona, de una forma independiente, entre H, -alquilo  $C_{1-4}$ , -alquenilo  $C_{2-4}$ , -alquinilo  $C_{2-4}$ , y -cicloalquilo  $C_{3-6}$ . En una forma de presentación, el grupo -cicloalquilo  $C_{3-9}$ , se encuentra insustituido. Cuando se encuentra presente, cada grupo R, puede encontrarse en cualquier posición del anillo de -cicloalquilo  $C_{3-9}$ , al cual se encuentra éste unido. Cuando se encuentran presentes más de un sustituyente R, es decir, cuando a es 2, 3, 4 ó 5, los sustituyentes, pueden encontrarse en el mismo átomo de carbono, o en diferentes átomos de carbono. En una forma de presentación, R, se selecciona, de una forma independiente, entre alquilo  $C_{1-4}$  (como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo), halo (como, por ejemplo, fluoro o cloro), y -OR<sup>1a</sup> (como, por ejemplo, hidroxilo, metoxi, etoxi). Cada uno de los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, y cicloalquilo, anteriormente mencionados, arriba, en R, pueden encontrarse opcionalmente sustituidos con 1 a 5 átomos de fluoro. Se entenderá el hecho de que, cuando se hace referencia a estos grupos, en R, se hace también referencia a cualesquiera de dichos grupos, que pueden encontrarse presentes en las porciones R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup>. Así, por ejemplo,  $R^1$ , puede ser -alquilo  $C_{1-4}$ , tal como difluorometilo, trifluorometilo, y 2,2,2-trifluoroetilo, u -OR<sup>a</sup>, en donde, R<sup>a</sup>, es difluorometilo ó trifluorometilo.

En otra forma de presentación,  $R^1$ , es heteroarilo, tal como tiofeno (incluyendo a 2-tiofeno y a 3-tiofeno).

$R^2$ , es un grupo arilo ó heteroarilo. En una forma particular de presentación,  $R^2$ , es un grupo arilo, tal como fenilo ó naftalenilo; en otra forma de presentación, Ar, es fenilo. En una forma particular de presentación,  $R^2$ , es un grupo heteroarilo, tal como tiofeno (incluyendo a 2-tiofeno y a 3-tiofeno). El grupo arilo, en  $R^2$ , puede encontrarse sustituido con 1 a 5 grupos R, independientemente seleccionados entre -alquilo  $C_{1-4}$ , -alquenilo  $C_{2-4}$ , -alquinilo  $C_{2-4}$ , -cicloalquilo  $C_{3-6}$ , ciano, halo, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, y -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>. Cada R<sup>a</sup>, se selecciona, de una forma independiente, entre H, -alquilo  $C_{1-4}$ , -alquenilo  $C_{2-4}$ , -alquinilo  $C_{2-4}$ , y -cicloalquilo  $C_{3-6}$ . Cada R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup>, se selecciona, de una forma independiente, entre H, -alquilo  $C_{1-4}$ , -alquenilo  $C_{2-4}$ , -alquinilo  $C_{2-4}$ , y -cicloalquilo  $C_{3-6}$ ; Cada uno de los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo, anteriormente mencionados arriba, en R, pueden encontrarse sustituidos con 1 a 5 átomos de fluoro. Se entenderá el hecho de que, cuando se hace referencia a estos grupos, en  $R^2$ , se hace también referencia a cualesquiera de tales grupos, los cuales pueden encontrarse presentes en las porciones R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup>. En una forma particular de presentación,  $R^2$ , es fenilo, y éste se encuentra insustituido. En otra forma de presentación,  $R^2$ , es fenilo, y se encuentra sustituido con 1 ó 2 grupos R, independientemente seleccionados entre -alquilo  $C_{1-4}$ , (como por ejemplo, -CH<sub>3</sub>), halo (como, por ejemplo, fluoro), y -OR<sup>a</sup> (en donde, R<sup>a</sup>, es H ó -alquilo  $C_{1-4}$ , tal como -CH<sub>3</sub>). En una forma particular de presentación,  $R^2$ , es fenilo, y se encuentra sustituido con átomo de fluoro.

$R^3$ , se selecciona entre H y -alquilen  $C_{0-1}$ -H, en donde, el grupo alquilen, se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de fluoro. En una forma de presentación,  $R^3$ , se selecciona entre H y -OH. En otra forma de presentación,  $R^3$ , es -OH. En todavía otra forma de presentación,  $R^3$ , -CH<sub>2</sub>OH. De una forma alternativa, cuando  $R^1$  es -cicloalquilo  $C_{3-9}$ ,  $R^3$ , puede formar un doble eslabón con el átomo de carbono, en el grupo -cicloalquilo  $C_{3-9}$ , una forma de presentación la cual puede representarse como:

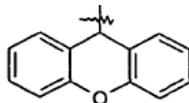


En una forma particular de presentación,  $R^1$ , es cicloalquilo y,  $R^3$ , forma un eslabón doble con el átomo de carbono,

en el grupo cicloalquilo.

En todavía otra forma de presentación,  $-CR^1R^2$ , conjuntamente, forman un grupo de la fórmula:

5

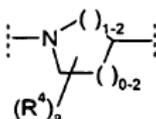


En una forma de presentación de este tipo,  $R^3$ , es H.

10

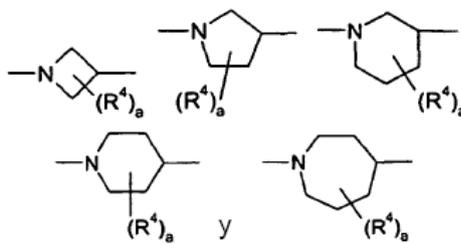
El anillo con contenido en nitrógeno, puede tener de 3 a 6 átomos de carbono, en el anillo, y así, de este modo, éste se representa como:

15



Esta representación, pretende incluir a los siguientes anillo con contenido en nitrógeno

20

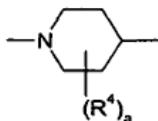


25

30

En una forma particular de presentación, el anillo con contenido en nitrógeno, es:

35



Los valores para a, son 0, 1, 2 ó 3; y de una forma todavía más particular, 0 ó 1. En una forma de presentación, a, es 0.

40

Cuando se encuentran presentes, cada  $R^4$ , se selecciona, de una forma independiente, entre fluoro y -alquilo  $C_{1-4}$ . Cuando se encuentran presentes más de un sustituyente  $R^4$ , es decir, cuando a, es 2 ó 3, los sustituyentes, pueden encontrarse en los mismos átomos de carbono o en átomos de carbono diferentes. Los ejemplos de grupos  $R^4$ , incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a metilo, etilo y fluoro. El grupo alquilo, en  $R^4$ , puede encontrarse sustituido con 1 a 5 átomos de fluoro. Así, por ejemplo,  $R^4$ , puede ser difluorometilo ó trifluorometilo.

45

$R^5$ , se selecciona entre -alquilo  $C_{1-5}$  y -alquilen  $C_{0-1}$ -cicloalquilo  $C_{3-5}$ . Cada uno de los grupos alquilo, alquilen, y cicloalquilo, en  $R^5$ , anteriormente mencionados, arriba, pueden encontrarse sustituidos con 1 a 5 átomos de fluoro. En una forma de presentación,  $R^5$ , es alquilo  $C_{1-5}$ , tal como  $-CH_3$ .

50

$R^6$ , se selecciona entre -alquilo  $C_{1-3}$ , -alquilen  $C_{1-2}$ -cicloalquilo  $C_{3-7}$ , -alquilen  $C_{0-4}$ -OH, -alquilen  $C_{1-2}$ -C(O)O-alquilo  $C_{1-4}$ , y -alquilen  $C_{1-2}$ -C(O)NR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>.  $R^{6a}$  y  $R^{6b}$ , se seleccionan, de una forma independiente, entre H y -alquilo  $C_{1-4}$ . Los grupos -alquilo  $C_{1-3}$ , ejemplares, incluyen a  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ , y  $(CH_2)_2CH_3$ . Los grupos -alquilen  $C_{1-2}$ -cicloalquilo  $C_{3-7}$  ejemplares, incluyen a  $-CH_2$ -ciclopropilo. Los grupos -alquilen  $C_{0-4}$ -OH ejemplares, incluyen a  $(CH_2)_2OH$ . Los grupos -alquilen  $C_{1-2}$ -C(O)O-alquilo  $C_{1-4}$ , incluyen a  $-CH_2-C(O)OCH_3$ . Los grupos -alquilen  $C_{1-2}$ -C(O)NR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>, incluyen a  $-CH_2-C(O)NH_2$ . De una forma alternativa,  $R^6$ , se toma conjuntamente con  $R^5$ , para formar -alquilen  $C_{3-5}$ . Cada uno de los grupos alquilo, alquilen, y cicloalquilo, mencionados anteriormente, arriba, en  $R_6$ , pueden encontrarse sustituidos con 1 a 5 átomos de fluoro. Se entenderá el hecho de que, cuando se hace referencia a estos grupos, en  $R^6$ , se hace también referencia a cualesquiera de estos grupos, que puedan encontrarse presentes en las porciones  $R^{6a}$  y  $R^{6b}$ .

60

Z se selecciona entre a un eslabón, -O-, -S-, -S(O)-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>Z1</sup>-, -NR<sup>Z1</sup>-SO<sub>2</sub>-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -NR<sup>Z1</sup>C(O)-, -C(O)NR<sup>Z1</sup>-, -NR<sup>Z2</sup>-C(O)-NR<sup>Z3</sup>-, -NR<sup>Z2</sup>-C(S)-NR<sup>Z3</sup>-, -CH(OH)-, y -C(=N-O-R<sup>Z4</sup>)-. En una forma de presentación, Z, se selecciona entre un eslabón, -O-, y -C(O)-.  $R^{Z1}$ , se selecciona entre H y -alquilo  $C_{1-4}$ . En una forma particular de presentación,  $R^{Z1}$ , es hidrógeno.  $R^{Z2}$  y  $R^{Z3}$ , se seleccionan, de una forma independiente, entre

65

H, -alquilo C<sub>1-4</sub>, y -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>. De una forma alternativa, R<sup>Z2</sup> y R<sup>Z3</sup>, se toman conjuntamente, para formar -alquilenilo C<sub>2-4</sub>- ó -alquenileno C<sub>2-3</sub>-. En una forma particular de presentación, R<sup>Z2</sup> y R<sup>Z3</sup>, son ambas hidrógeno. R<sup>Z4</sup>, se selecciona entre -alquilo C<sub>1-4</sub> y bencilo. En una forma particular de presentación, R<sup>Z4</sup>, es -alquilo C<sub>1-4</sub>, tal como -CH<sub>3</sub>. en otra forma de presentación, R<sup>Z4</sup>, es bencilo. Cada uno de los grupos alquilo, alquilenilo, alquenileno y cicloalquilo, mencionados anteriormente, arriba, en Z, pueden encontrarse sustituidos con 1 a 5 átomos de fluro. Se entenderá el hecho de que, cuando se hace referencia a estos grupos, en Z, se hace referencia a tales tipos de grupos que se encuentran presentes en las porciones R<sup>Z1</sup>, R<sup>Z2</sup>, R<sup>Z3</sup>.

El engarce (enlazador) que conecta con el anillo con contenido en nitrógeno, puede ser un enlace (0 átomos de carbono), o puede tener 1 átomo de carbono y, así, de este modo, éste puede designarse como -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>- ó alquilenilo C<sub>0-1</sub>-. En una forma particular de presentación, este engarce, es un enlace. En otra forma particular de presentación, este engarce, contiene un átomo de carbono.

El engarce o enlazador que conecta el nitrógeno cuaternario con la porción Z, contiene 1 – 4 átomos de carbono, y así, de este modo, éste puede designarse como -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>- ó alquilenilo C<sub>1-4</sub>-. Cada grupo -CH<sub>2</sub>-, en -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-, se encuentra opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes, independientemente seleccionados entre alquilo C<sub>1-2</sub>-, -OH, fluro, y fenilo, En una forma de presentación, un este engarce, es un enlace. En otra forma particular de presentación, grupo -CH<sub>2</sub>-, en -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-, se encuentra opcionalmente sustituido con -OH ó fenilo.

Estos dos engarces, en combinación con el nitrógeno cuaternario y la porción Z, pueden representarse como -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-N(R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-Z-, y formar la porción de enlace entre el anillo que contiene nitrógeno y la porción Q. En formas específicas de presentación, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-N(R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-Z-, se selecciona entre una de las siguientes : -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -N(CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(fenilo)-, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(O)-, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O-, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -N(CH<sub>3</sub>)-[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>]- (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>-ciclopropil)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -N(CH<sub>3</sub>)[CH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>3</sub>]- (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, y -N(CH<sub>3</sub>)[CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>]- (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-.

Q, es un grupo arilo ó heteroarilo y, dichos términos, se encuentran definidos aquí, en este documento. En una forma de presentación, Q es un grupo arilo, tal como fenilo. En otra forma de presentación, Q, es un grupo heteroarilo, seleccionado entre tienilo (como, por ejemplo, tiofen-2-ilo ó tiofen-3-il), furanilo, pirrolilo (como, por ejemplo, pirrol-1-ilo), pirazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, indolilo (como, por ejemplo, 1H-indol-3-ilo), y tetrazolilo (como, por ejemplo, 1H-tetrazol-5-ilo), y piperidinilo (como, por ejemplo piperidin-4-ilo).

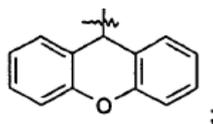
Cuando Q es un grupo arilo, ésta puede encontrarse opcionalmente sustituida con 1 a 5 grupos R<sup>Q</sup>, seleccionados, de una forma independiente, entre halo, -alquilo C<sub>1-4</sub>-, -alquilen C<sub>0-4</sub>-OH, ciano, -alquilen C<sub>0-2</sub>-COOH, -C(O)O-alquilo C<sub>1-4</sub>-, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>-, -S-alquilo C<sub>1-4</sub>-, -NH-C(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>-, -N-di-alquilo C<sub>1-4</sub>-, y -N<sup>+</sup>(O)O. En otra forma de presentación, cada R<sup>Q</sup>, se selecciona, de una forma independiente, entre halo, -alquilo C<sub>1-4</sub>-, -alquilen C<sub>0-4</sub>-OH, ciano, -alquilen C<sub>0-2</sub>-COOH, -C(O)O-alquilo C<sub>1-4</sub>-, y -O-alquilo C<sub>1-4</sub>-. Los grupos halo ejemplares, incluyen a fluro, cloro, y bromo. Los grupos -alquilo C<sub>1-4</sub> ejemplares, incluyen a -CH<sub>3</sub>, y -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, así como a grupos alquilo fluro-sustituidos, tales como -CF<sub>3</sub>. Los grupos -alquilen C<sub>0-2</sub>-OH ejemplares, incluyen a -OH y -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OH. Los grupos alquilen C<sub>0-2</sub>-COOH ejemplares, incluyen a -COOH(carboxi) y -CH<sub>2</sub>COOH(carboximetilo). Los grupos -C(O)O-alquilo C<sub>1-4</sub> ejemplares, incluyen a -C(O)OCH<sub>3</sub>(metoxicarbonilo). Los grupos -O-alquilo C<sub>1-4</sub> ejemplares, incluyen a -OCH<sub>3</sub>, así como a los grupos alcoxi fluro-sustituidos, tales como -OCHF<sub>2</sub>(difluorometoxi). Los grupos -S-alquilo C<sub>1-4</sub> ejemplares, incluyen a -S-CH<sub>3</sub>. Los grupos -NH-C(O)-alquilo C<sub>1-4</sub> ejemplares, incluyen a -NH-C(O)-CH<sub>3</sub>. Los grupos -N-di-alquilo C<sub>1-4</sub> ejemplares, incluyen a -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

Cuando se encuentran presentes más de un sustituyente R<sup>Q</sup>, los sustituyentes, pueden encontrarse en diferentes átomos del anillo. Cada uno de los anteriormente citados grupos alquilo y alquilenilo, en Q, pueden encontrarse sustituidos con 1 a 5 átomos de fluro. Se entenderá el hecho de que, cuando se hace referencia a tales tipos de grupos en Q, se hace referencia a aquellos grupos que se encuentran presentes en la porción R<sup>Q</sup>. En una forma de presentación, Q, se encuentra insustituida. En otra forma de presentación, Q, se encuentra sustituida con un grupo R<sup>Q</sup>; y en otra forma de presentación, R<sup>Q</sup>, se selecciona entre halo, -alquilo C<sub>1-4</sub>-, -alquilen C<sub>0-4</sub>-OH, ciano, -alquilen C<sub>0-2</sub>-COOH, -C(O)O-alquilo C<sub>1-4</sub>-, y -O-alquilo C<sub>1-4</sub>-, y -N<sup>+</sup>(O)O. En otra forma de presentación, Q, se encuentra sustituida con dos grupos R<sup>Q</sup>; y en otra forma de presentación, cada R<sup>Q</sup>, se selecciona, de una forma independiente, entre halo, -alquilo C<sub>1-4</sub>-, -alquilen C<sub>0-4</sub>-OH, -C(O)O-alquilo C<sub>1-4</sub>-, y O- C<sub>1-4</sub>.

X, es un anión de un ácido farmacéuticamente aceptable. El término "anión de un ácido farmacéuticamente aceptable", se utiliza para hacer referencia a un contraión aniónico de un ácido farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables, incluyen, a título de ilustración y no limitativo, a los ácidos e hidróxido carbónico, hidrohálico (bromhídrico, clorhídrico, fluorhídrico o yodhídrico) nítrico, fosfórico, sulfámico y sulfúrico. Los ejemplos de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables, incluyen, a título de ilustración y no limitativo, a los ácidos hidroxílicos alifáticos (como por ejemplo, los ácidos cítrico, glucónico, glicólico, láctico, lactobiónico, málico, y tartárico), los ácidos monocarboxílicos alifáticos (como por ejemplo, los ácidos acético, butírico, fórmico, propiónico, y trifluoroacético), los ácidos carboxílicos alifáticos (como, por ejemplo,

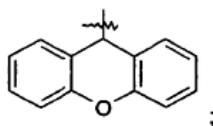
los ácidos benzoico, p-clorobenzoico, difenilacético, gentísico, hipúrico y trifenilacético), los aminoácidos (como, por ejemplo, los ácidos aspártico y glutámico), los ácidos hidroxílicos aromáticos (como por ejemplo, los ácidos o-hidroxibenzoico, p-hidroxibenzoico, 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico y 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico), los ácidos ascórbico, dicarboxílicos (como, por ejemplo, los ácidos fumárico, maléico, oxálico y succínico), los ácidos glucorónico, mandélico, múico, nicotínico, orótico, pamóico, pantoténico, sulfónico (como, por ejemplo, los ácidos bencenosulfónico, alcanforsulfónico, edisílico, etanosulfónico, isetiónico, metanosulfónico, nafatlenosulfónico, naftaleno-1,5-disulfónico, naftaleno-2,6-disulfónico y p-toluenosulfónico), el ácido xinafoico, y por el estilo. En una forma de presentación, el ácido farmacéuticamente aceptable, se selecciona entre los ácidos acético, bencenosulfónico, benzoico, butírico, p-clorobenzoico, cítrico, difenilacético, fórmico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, o-hidroxibenzoico, p-hidroxibenzoico, 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico, 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico, láctico, málico, maléico, metanosulfónico, nítrico, fosfórico, propiónico, succínico, sulfúrico, tartárico, trifluoroacético y trifenilacético. En una forma de presentación, el ácido farmacéuticamente aceptable, se selecciona entre los ácidos bromhídrico, clorhídrico y trifluoroacético. En una forma de presentación, el anión farmacéuticamente aceptable, se selecciona entre acetato, benzenosulfonato, benzoato, bromuro, butirato, cloruro, p-clorobenzoato, citrato, difenilacetato, formiato, fluoruro, o-hidroxibenzoato, p-hidroxibenzoato, 1-hidroxinaftaleno-2-carboxilato, 3-hidroxinaftaleno-2-carboxilato, yoduro, lactato, maleato, metanosulfonato, nitrato, fosfato, propionato, succinato, sulfato, tartrato, trifluoroacetato, bi- y trifenilacetato. En todavía otra forma de presentación, el anión, se selecciona entre bromuro, yoduro y trifluoroacetato.

En una forma de presentación, los compuestos de la invención, tienen la fórmula I ó II y:  $R^1$ , se selecciona entre -alquilo  $C_{1-6}$ , -alqueno  $C_{2-6}$ , -alquino  $C_{1-6}$ , -alquilen  $C_{1-3}$ -SCH<sub>3</sub>, -cicloalquilo  $C_{3-9}$ , y heteroarilo;  $R^2$ , es un grupo arilo ó heteroarilo;  $R^3$ , se selecciona entre H y -alquilen  $C_{0-1}$ -OH; ó cuando,  $R^1$ , es -cicloalquilo  $C_{3-9}$ ,  $R^3$ , puede formar un eslabón doble, con el átomo de carbono, sobre el grupo -cicloalquilo  $C_{3-9}$ ; ó -CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, conjuntamente, forman un grupo de la fórmula



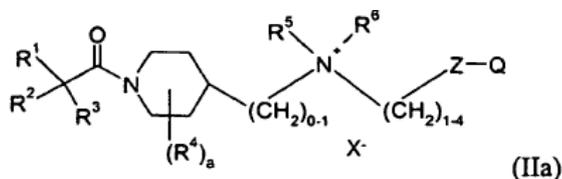
a, es 0;  $R^5$ , es -alquilo  $C_{1-5}$ ;  $R^6$ , se selecciona entre -alquilo  $C_{1-3}$ , -alquilen  $C_{1-2}$ -cicloalquilo  $C_{3-7}$ , -alquilen  $C_{0-4}$ -OH, -alquilen  $C_{1-2}$ -C(O)O-alquilo  $C_{1-4}$ , y -alquilen  $C_{1-2}$ -C(O)NNH<sub>2</sub>; Z se selecciona entre un eslabón, -O-, y -C(O); Q, es un grupo arilo ó heteroarilo; en donde, el arilo, en  $R^2$ , se encuentra opcionalmente sustituido, con 1 a 2 grupos R, independientemente seleccionados entre -alquilo  $C_{1-4}$ , halo, y -OR<sup>a</sup>; en donde, cada R<sup>a</sup>, se selecciona, de una forma independiente, entre H, y -alquilo  $C_{1-4}$ ; el arilo, en Q, se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos R<sup>Q</sup>, independientemente seleccionados entre halo, -alquilo  $C_{1-4}$ , -alquilen  $C_{0-4}$ -OH, ciano, -alquilen  $C_{0-2}$ -COOH, -C(O)O-alquilo  $C_{1-4}$ , -O-alquilo  $C_{1-4}$ , y -N<sup>+</sup>(O)O; cada alquilo, en R<sup>Q</sup>, se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de fluro; y un grupo CH<sub>2</sub>, en -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>, se encuentra opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre -OH y fenilo.

En otra forma de presentación, los compuestos de la invención, tienen la fórmula I ó II y:  $R^1$ , se selecciona entre -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, ciclopropilo, y ciclopentilo, cuando  $R^2$  es fenilo, y  $R^3$  es -OH; ó  $R^1$ , es ciclopropilo, cuando  $R^2$  es fenilo y  $R^3$  es H; ó  $R^1$  es ciclopentilo, cuando  $R^2$  es fenilo, y  $R^3$  forma un doble eslabón con el átomo de carbono, en el grupo ciclopentilo, ó  $R^1$  es ciclopentilo o tiofenilo, cuando  $R^2$  es tiofenilo y  $R^3$  es OH; ó CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, conjuntamente, forman un grupo de la fórmula



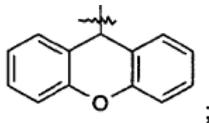
y, a, es 0; el engarce (enlazador) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-N(R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-Z, se selecciona entre -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -N(CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)-, y N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(O)-; Q, se selecciona entre fenilo, tiofenil-2-ilo, tiofenil-3-ilo, y benzo[1,3]dioxol-5-ilo; en donde, el fenilo, en  $R^2$ , se encuentra opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos R, independientemente seleccionados entre -CH<sub>3</sub>, fluro, -OH y -OCH<sub>3</sub>; el fenilo, en Q, se encuentra opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos R<sup>Q</sup>, independientemente seleccionados entre fluro, bromo, -CH<sub>3</sub>, y -OH.

En otra forma de presentación de la presente invención, el compuesto de amonio cuaternario, de la fórmula II, es la especie personificada en la fórmula IIa:



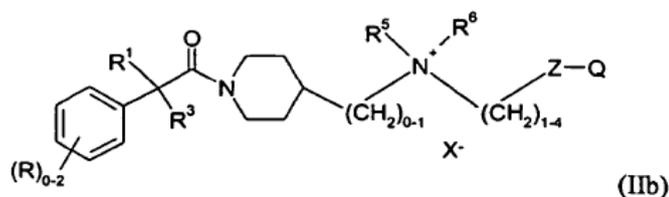
en donde,  $R^{1-6}$ , a, Z, Q y X<sup>-</sup>, son tal y como éstas se definen para la fórmula I, y sales de éstas farmacéuticamente

aceptables. En una forma particular de presentación,  $R^1$ , se selecciona entre  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{C}\equiv\text{C}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$ , ciclopropilo, ciclopentilo, y tiofenilo;  $R^2$ , se selecciona entre fenilo y tiofenilo;  $R^3$ , se selecciona entre H, y  $-\text{alquilen } C_{0-1}\text{-OH}$ ; ó cuando  $R^1$  es ciclopentilo,  $R^3$ , puede formar un eslabón doble, con el átomo de carbono, en el grupo ciclopentilo; ó  $\text{CR}^1\text{R}^2$ , conjuntamente, forman un grupo de la fórmula:



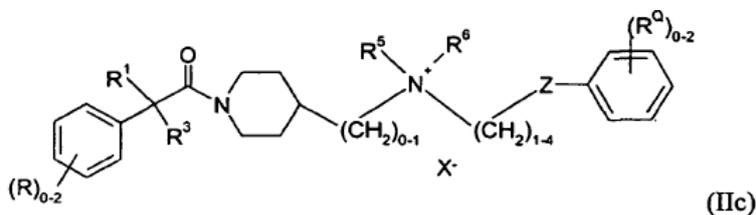
a, es 0;  $R^5$ , es  $-\text{CH}_3$ ;  $R^6$ , se selecciona entre  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ -ciclopropilo,  $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-C}(\text{O})\text{OCH}_3$ , y  $-\text{CH}_2\text{-C}(\text{O})\text{NH}_2$ ; Z, se selecciona entre un eslabón,  $-\text{O}-$ , y  $-\text{C}(\text{O})-$ ; Q, se selecciona entre fenilo, 1H-indol-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, y piperidin-4-ilo; en donde, el fenilo, en  $R^2$ , se encuentra opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos R, independientemente seleccionados entre  $-\text{CH}_3$ , fluoro,  $-\text{OH}$  y  $-\text{OCH}_3$ ; el fenilo, en Q, se encuentra opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos  $R^Q$ , independientemente seleccionados entre fluoro, bromo,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-OH}$ , ciano,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCHF}_2$ , y  $-\text{N}^+(\text{O})\text{O}$ ; y un grupo  $-\text{CH}_2-$ , en  $-(\text{CH}_2)_{1-4}$ , se encuentra opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes, seleccionados entre  $-\text{OH}$  y fenilo.

En otra forma de presentación de la invención, el compuesto de amonio cuaternario de la fórmula II, es la especie personificada en la fórmula IIb:



en donde, R,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , Z, Q y  $X^-$ , son tal y como éstas se definen en la fórmula I; y sales de éste, farmacéuticamente aceptables. En una forma particular de presentación,  $R^1$ , se selecciona entre  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$ , ciclopropilo y ciclopentilo;  $R^3$ , se selecciona entre H,  $-\text{alquilen } C_{0-1}\text{-OH}$ ; ó cuando  $R^1$  es ciclopentilo,  $R^3$  puede formar un doble eslabón, con el átomo de carbono, en el grupo ciclopentilo;  $R^5$ , es  $-\text{CH}_3$ ;  $R^6$ , se selecciona entre  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2$ -ciclopropilo,  $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-C}(\text{O})\text{OCH}_3$ , y  $-\text{CH}_2\text{-C}(\text{O})\text{NH}_2$ ; Z, se selecciona entre un eslabón,  $-\text{O}-$ , y  $-\text{C}(\text{O})-$ ; Q, se selecciona entre fenilo, 1H-indol-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, pirrol-1-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo y piperidin-4-ilo; en donde, R, se selecciona, de una forma independiente, entre  $-\text{CH}_3$ , fluoro,  $-\text{OH}$ , y  $-\text{OCH}_3$ ; el fenilo, en Q, se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos  $R^Q$ , independientemente seleccionados entre fluoro, cloro, bromo,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-OH}$ , ciano,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCHF}_2$ , y  $-\text{N}^+(\text{O})\text{O}$ ; y un grupo  $-\text{CH}_2-$ , en  $-(\text{CH}_2)_{1-4}$ , se encuentra opcionalmente sustituido con 1 sustituyente, seleccionado entre  $-\text{alquilo } C_{1-2}$ ,  $-\text{OH}$  y fenilo.

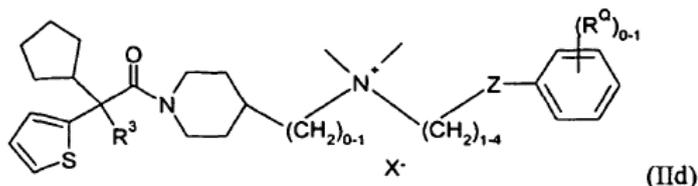
En otra forma de presentación de la presente invención, el compuesto de amonio cuaternario de la fórmula II, es la especie personificada en la fórmula IIc:



en donde, R,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , Z, Q y  $X^-$ , son tal y como éstas se definen en la fórmula I; y sales de éste, farmacéuticamente aceptables. En una forma particular de presentación,  $R^1$ , se selecciona entre  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$ , ciclopropilo y ciclopentilo;  $R^3$ , se selecciona entre H y  $-\text{alquilen } C_{0-1}\text{-OH}$ ; ó cuando  $R^1$  es ciclopentilo,  $R^3$  puede formar un doble eslabón, con el átomo de carbono, en el grupo ciclopentilo;  $R^5$ , es  $-\text{CH}_3$ ;  $R^6$ , se selecciona entre  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2$ -ciclopropilo,  $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-C}(\text{O})\text{OCH}_3$ , y  $-\text{CH}_2\text{-C}(\text{O})\text{NH}_2$ ; Z, se selecciona entre un eslabón,  $-\text{O}-$ , y  $-\text{C}(\text{O})-$ ; en donde, R, se selecciona, de una forma independiente, entre  $-\text{CH}_3$ , fluoro,  $-\text{OH}$ , y  $-\text{OCH}_3$ ;  $R^Q$ , se selecciona, de una forma independiente, entre fluoro, cloro, bromo,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-OH}$ , ciano,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCHF}_2$ , y  $-\text{N}^+(\text{O})\text{O}$ ; y un grupo  $-\text{CH}_2-$ , en  $-(\text{CH}_2)_{1-4}$ , se encuentra opcionalmente sustituido con 1 sustituyente, seleccionado entre  $-\text{alquilo } C_{1-2}$ ,  $-\text{OH}$  y fenilo.

En otra forma de presentación de la presente invención, el compuesto de amonio cuaternario de la fórmula II, es la especie personificada en la fórmula IIc:

5



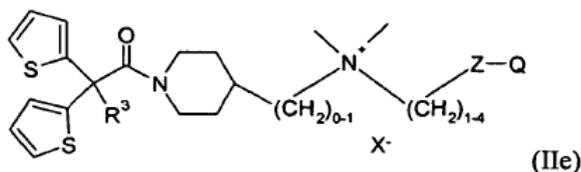
10

en donde,  $R^3$ ,  $Z$ ,  $R^Q$ , y  $X^-$ , son tal y como éstas se han definido para la fórmula I; y sales de éste, farmacéuticamente aceptables. En una forma particular de presentación,  $R^3$ , es  $-OH$ ;  $Z$ , es un eslabón, y  $R^Q$ , se selecciona, de una forma independiente, entre fluoro y  $-OH$ .

15

En otra forma de presentación de la presente invención, el compuesto de amonio cuaternario de la fórmula II, es la especie personificada en la fórmula IIe:

20



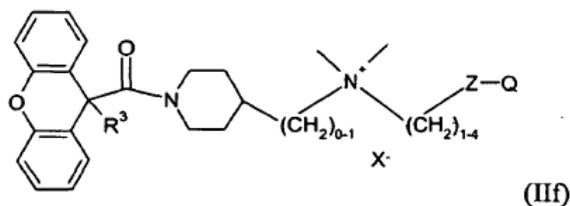
25

en donde,  $R^3$ ,  $Z$ ,  $Q$ , y  $X^-$ , son tal y como éstas se han definido para la fórmula I; y sales de éste, farmacéuticamente aceptables. En una forma particular de presentación,  $R^3$ , es  $-OH$ ;  $Z$ , es un eslabón;  $Q$ , es fenilo ó benzo[1,3]dioxol-5-ilo; y el fenilo, en  $Q$ , se encuentra opcionalmente sustituido con 1 grupo  $R^Q$ , seleccionado entre fluoro y  $-CH_3$ .

30

En una forma de presentación de la presente invención, el compuesto de amonio cuaternario de la fórmula II, es la especie personificada en la fórmula IIf:

35



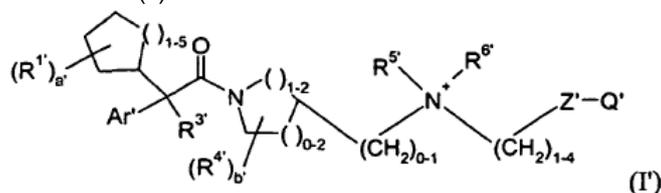
40

en donde,  $Z$ ,  $Q$ , y  $X^-$ , son tal y como éstas se han definido para la fórmula I; y sales de éste, farmacéuticamente aceptables. En una forma particular de presentación,  $R^3$ , es  $H$ ;  $Z$ , es un eslabón;  $Q$ , es fenilo, tiofen-2-ilo ó tiofen-3-ilo; y el fenilo, en  $Q$ , se encuentra opcionalmente sustituida con 1 grupo  $R^Q$ , seleccionado entre fluoro y  $-OH$ .

45

Un grupo particular de compuestos de la fórmula I, son el grupo de compuestos que se dan a conocer en la solicitud provisional de patente estadounidense US n° 60/925.951, registrada en fecha 24 de Abril del 2007. Este grupo, incluye a los compuestos de la fórmula (I'):

50



55

en forma de sal o en forma iónica híbrida, en donde:  $a'$ , es 0 ó un número entero de 1 a 5; cada  $R^1$ , se selecciona, de una forma independiente, entre -alquilo  $C_{1-4}$ , -alqueno  $C_{2-6}$ , -alquino  $C_{2-4}$ , -cicloalquilo  $C_{3-6}$ , ciano, halo,  $-OR^{1a}$ ,  $-SR^{1a}$ ,  $-S(O)R^{1a}$ ,  $-S(O)_2R^{1a}$ , y  $-NR^{1b}R^{1c}$ ; en donde, cada  $R^{1a}$ , se selecciona, de una forma independiente, entre H, -alquilo  $C_{1-4}$ , -alqueno  $C_{2-4}$ , -alquino  $C_{2-4}$ , y -cicloalquilo  $C_{3-6}$ ; y cada  $R^{1b}$  y  $R^{1c}$ , se selecciona, de una forma independiente, entre H, -alquilo  $C_{1-4}$ , -alqueno  $C_{2-4}$ , -alquino  $C_{2-4}$ , y -cicloalquilo  $C_{3-6}$ ;  $Ar'$ , es un grupo arilo;  $R^3$ , se selecciona entre H y -alquilo  $C_{0-1}-OH$ ; ó  $R^3$ , forma un doble eslabón, con el átomo de carbono, en el grupo cicloalquilo  $C_{5-9}$ ;  $b'$ , es 0, o un número entero de 1 a 3; cada  $R^4$ , se selecciona, de una forma independiente, entre fluoro y alquilo  $C_{1-4}$ ;  $R^5$ , se selecciona entre -alquilo  $C_{1-5}$ , y -alquilo  $C_{0-1}$ -cicloalquilo  $C_{3-5}$ ;  $R^6$ , se selecciona entre -alquilo  $C_{1-3}$ , alquilo  $C_{1-2}$ -cicloalquilo  $C_{3-7}$ , -alquilo  $C_{0-4}-OH$ , -alquilo  $C_{1-2}-C(O)O$ -alquilo  $C_{1-4}$ , y alquilo  $C_{1-2}-C(O)NR^{6a}R^{6b}$ , en donde,  $R^{6a}$  y  $R^{6b}$ , se seleccionan, de una forma independiente, entre H y alquilo  $C_{1-4}$ , ó  $R^6$ , se toma conjuntamente con  $R^5$ , para formar -alquilo  $C_{3-5}$ ;  $Z'$ , se selecciona entre un eslabón,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-SO_2-NR^{Z1}-$ ,  $-NR^{Z1}-SO_2-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-NR^{Z1}C(O)-$ ,  $-C(O)NR^{Z1}-$ ,  $-NR^{Z2}-C(O)-NR^{Z3}-$ ,  $-NR^{Z2}-C(S)-NR^{Z3}-$ ,  $-CH(OH)-$ , y  $-C(=N-O-R^{Z4})$ ; en donde,  $R^{Z1}$ , se selecciona entre H y -alquilo  $C_{1-4}$ ;  $R^{Z2}$  y  $R^{Z3}$ , se seleccionan, de una

65

forma independiente, entre H, -alquilo C<sub>1-4</sub>, y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, ó R<sup>Z2</sup> y R<sup>Z3</sup>, se toman conjuntamente para formar -alquileno C<sub>2-4</sub>, ó -alquenileno C<sub>2-3</sub>; y R<sup>Z4</sup>, se selecciona entre -alquilo C<sub>1-4</sub> y bencilo; Q' es un grupo arilo ó heteroarilo; en donde, Ar', se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>Z</sup>, independientemente seleccionados entre -alquilo C<sub>1-4</sub>, -alquenilo C<sub>2-6</sub>, -alquinilo C<sub>2-4</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, ciano, halo, -OR<sup>2a</sup>, -SR<sup>2a</sup>, -S(O)R<sup>2a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, y -NR<sup>2b</sup>R<sup>2c</sup>; en donde, cada R<sup>2a</sup>, se selecciona, de una forma independiente, entre H, -alquilo C<sub>1-4</sub>, -alquenilo C<sub>2-4</sub>, -alquinilo C<sub>2-4</sub>, y -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; y cada R<sup>2b</sup> y R<sup>2c</sup>, se selecciona, de una forma independiente, entre H, -alquilo C<sub>1-4</sub>, -alquenilo C<sub>2-4</sub>, -alquinilo C<sub>2-4</sub>, y -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; en donde, Q' se encuentra opcionalmente sustituida con 1 a 5 grupos R<sup>Q</sup>, independientemente seleccionados entre -alquilo C<sub>1-4</sub>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-OH, ciano, -alquilen C<sub>0-2</sub>-COOH, -C(O)O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH-C(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -N-di-alquilo C<sub>1-4</sub>, y -N<sup>+</sup>(O)O; en donde, cada alquilo, alquileno, alquenilo, alquenileno, alquinilo y cicloalquilo, en R<sup>1-6</sup>, Z' y Q', se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de fluro; y cada grupo -CH<sub>2</sub>, en -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>, se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes, independientemente seleccionados entre -alquilo C<sub>1-2</sub>, -OH, fluro, y fenilo, y sales de éstos, farmacéuticamente aceptables.

Adicionalmente, además, los compuestos particulares de la fórmula I que son interés, incluyen a aquéllos mostrados en el los ejemplos que se facilitan más abajo, a continuación, así como las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

## DEFINICIONES

Cuando se describen los compuestos, composiciones, procedimientos y procesos de la invención, los términos que siguen a continuación, tienen los siguientes significados, a menos de que se indique de otro modo. Adicionalmente, además, el uso, aquí, en este documento, de las formas singulares, "un", "una" y "el" (o "la"), incluye a las correspondientes formas en plural, a menos de que, el contexto del uso, indique claramente lo contrario. Los términos "comprende(n)" (o comprendiendo) "contiene(n)" (o conteniendo), "incluye(n)" (o incluyendo), se intenta que sean inclusivos y significan que pueden existir elementos adicionales distintos de los elementos listados.

El término "alquilo", significa un hidrocarburo saturado monovalente, el cual puede ser lineal o ramificado, o combinaciones de éste. A menos de que se defina de otro modo, tales tipos de grupos alquilo, contienen, de una forma típica, de 1 a 10 átomos de carbono, como, por ejemplo -alquilo C<sub>1-2</sub>, -alquilo C<sub>1-3</sub>, -alquilo C<sub>1-4</sub>, -alquilo C<sub>1-5</sub>, y -alquilo C<sub>1-6</sub>. Los grupos alquilo representativos, incluyen, a título de ejemplo, a metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec.-butilo, isobutilo, tert.-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, y por el estilo.

Cuando se prevé un número específico de átomos de carbono, para un término particular utilizado aquí, en este documento, el número de átomos de carbono, se muestra después del término, como subscrito. Así, por ejemplo, el término "alquilo C<sub>1-4</sub>", significa un grupo alquilo, el cual tiene de 1 a 4 átomos de carbono, en donde, los átomos de carbono, se encuentran en cualquier configuración químicamente aceptable.

El término "alquileno", significa un grupo hidrocarburo, saturado, divalente, el cual puede ser lineal o ramificado. A menos de que se defina de otro modo, tales tipos de grupos alquileno, contienen, típicamente, de 1 a 10 átomos de carbono, como, por ejemplo, -alquileno C<sub>0-1</sub>, -alquileno C<sub>0-2</sub>, -alquileno C<sub>0-3</sub>, -alquileno C<sub>0-4</sub>, -alquileno C<sub>0-5</sub>, -alquileno C<sub>1-2</sub>, -alquileno C<sub>1-4</sub>, -alquileno C<sub>2-4</sub>, -alquileno C<sub>2-5</sub>, -alquileno C<sub>3-5</sub>, y -alquileno C<sub>3-6</sub>. Los grupos alquileno representativos, incluyen, a título de ejemplo, a metileno, etano-1,2-diilo ("etileno"), propano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo, butano-1,4-diilo, pentano-1,5-diilo, y por el estilo. Se entenderá el hecho de que, cuando el término alquileno incluye cero carbonos, tales como -alquileno C<sub>0-1</sub>, ó -alquileno C<sub>0-5</sub>, se pretende que, dichos términos, incluyan un eslabón individual.

El término "alquenilo", significa un grupo hidrocarburo, saturado, monovalente, el cual puede ser lineal o ramificado, y el cual tiene, por lo menos, 1, 2 ó 3 eslabones dobles de carbono-carbono. A menos que se defina de otro modo, tales tipos de grupos alquenilo, contienen, típicamente, de 2 a 10 átomos de carbono, como, por ejemplo, -alquenilo C<sub>2-4</sub>, y -alquenilo C<sub>2-6</sub>. Los grupos alquenilo representativos, incluyen, a título de ejemplo, a etenilo, n-propenilo, isopropenilo, n-but-2-enilo, n-hex-3-enilo, y por el estilo. El término "alquenileno", significa un grupo alquenilo divalente, y los grupos ejemplares de alquenileno, incluyen a alquenileno C<sub>2-3</sub>.

El término "alquinilo", significa un grupo hidrocarburo, saturado, monovalente, el cual puede ser lineal o ramificado, y el cual tiene, por lo menos uno, y típicamente, 1, 2 ó 3 eslabones triples de carbono-carbono. A menos que se defina de otro modo, tales tipos de grupos alquinilo, contienen, típicamente, de 2 a 10 átomos de carbono, como por ejemplo, -alquinilo C<sub>2-4</sub>, y -alquinilo C<sub>2-6</sub>. Los grupos alquinilo representativos, incluyen, a título de ejemplo, a etinilo, n-propinilo, n-but-2-inilo, n-hex-3-inilo, y por el estilo.

El término "grupo protector de amino" (o grupo amino-protector), significa un grupo protector, apropiado para evitar reacciones no deseadas en un grupo amino. Los grupos protectores de amino representativos, incluyen, pero no de una forma limitada en cuanto a éstos, a tert.-butoxicarbonilo (Boc); trietilo (Tr), benciloxicarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc); formilo, trimetilsililo (TMS), y tert.-butildimetilsililo (TBS); y por el estilo.

El término “arilo”, significa un hidrocarburo aromático, monovalente, que tiene un anillo individual (a saber, fenilo), anillos condensados o fusionados (a saber, naftaleno). A menos de se defina de otro modo, tales tipos de grupos arilo, contienen, de una forma típica, de 6 a 10 átomos de carbono, incluyendo, por ejemplo, a –arilo C<sub>1-6</sub>. Los grupos arilo representativos, incluyen, por ejemplo, a fenilo y naftalen-1-ilo, naftalen-2-ilo, y por el estilo.

El término “cicloalquilo” significa un hidrocarburo carbocíclico, saturado, monovalente. A menos de que se defina de otro modo, tales tipos de grupos cicloalquilo, contienen de 3 a 10 átomos de carbono, e incluyen, por ejemplo, a –cicloalquilo C<sub>3-5</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, y cicloalquilo C<sub>5-9</sub>. Los ejemplos de cicloalquilo representativos, incluyen, a título de ejemplo, a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y por el estilo.

El término “grupo hidrocarburo divalente”, significa un grupo hidrocarburo divalente, el cual se encuentra principalmente compuesto de átomos de carbono e hidrógeno, y el cual contiene, de una forma opcional, uno o más heteroátomos. Tales tipos de hidrocarburos divalentes, pueden ser ramificados o no ramificados, saturados o insaturados, acíclicos o cíclicos, alifáticos o aromáticos, o combinaciones de éstos. El grupo hidrocarburo divalente, puede contener, de una forma opcional, heteroátomos incorporados en la cadena de hidrocarburo, o como sustituyentes, unidos a la cadena de carbono.

El término “halo, significa flúor, cloro, bromo y yodo.

El término “heteroarilo”, significa un grupo aromático, monovalente, que tiene un anillo individual, o dos anillos fusionados o condensados, y que contiene, en, el anillo, por lo menos un heteroátomo (de una forma típica, de 1 a 3 heteroátomos), seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos de que se defina de otro modo, tales tipos de grupos heteroarilo, contienen, opcionalmente, de 5 a 10 átomos de anillo, e incluyen, por ejemplo, a –heteroarilo C<sub>2-9</sub>. Los ejemplos de grupos heteroarilo representativos, incluyen, por ejemplo, a las especies monovalentes de pirrol, imidazol, tiazol, oxazol, furano, tiofeno, triazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina, triazina, indol, benzofurano, benzotiofeno, bencimidazol, benzotiazol, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, y por el estilo, en donde, el punto de unión es cualquier átomo de anillo, de carbono o nitrógeno, que se encuentre disponible.

El término “grupo saliente”, significa un grupo funcional o un átomo que puede desplazarse mediante otro grupo funcional o un átomo, en una reacción de sustitución, tal como una reacción de sustitución nucleofílica. A título de ejemplo, los grupos salientes representativos, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los grupos cloro, bromo y yodo; grupos de ésteres sulfónicos, tales como mesilato, tosilato, brosilato, nosilato y por el estilo; y los grupos aciloxi, tales como acetoxi, trifluoroacetoxi, y por el estilo.

El término “farmacéuticamente aceptable”, se refiere a un material que no es no deseable, desde el punto de vista biológico o desde cualquier otro punto de vista. Así, por ejemplo, el término “portador o soporte farmacéuticamente aceptable”, se refiere a un material que puede incorporarse en una composición, y administrarse a un paciente, sin causarle efectos biológicos no deseables, o sin interactuar, de una forma perjudicial, con otros compuestos de la composición. Tales tipos de materiales farmacéuticamente aceptables, cumplen con los patrones estándar de los tests de ensayo toxicológicos y de fabricación, e incluyen a aquéllos materiales identificados como ingredientes inactivos, por parte de la entidad estadounidense de aprobación de alimentos y fármacos “US Food and Drug Administration”.

El término “solvato”, significa un complejo o agregado formado por uno o más moléculas de soluto, es decir, un compuesto de la fórmula I, o una sal de éste farmacéuticamente aceptable, y una o más moléculas de un disolvente. Tales tipos de disolventes, de una forma típica, son sólidos cristalinos, que tienen un factor de relación molar substancialmente fijo, del soluto con respecto al disolvente. Los ejemplos representativos de disolventes, incluyen, a título de ejemplo, al agua, al metanol, al etanol, al isopropanol, al ácido acético, y por el estilo. Cuando el disolvente es agua, el solvato formado, es un hidrato.

El término “cantidad terapéuticamente efectiva”, tal y como se utiliza aquí, en este documento, significa una cantidad suficientemente efectiva, para efectuar el tratamiento, cuando éste se administra a un paciente en necesidad de tratamiento. De una forma particular, una cantidad “efectiva”, es la cantidad necesaria para obtener el resultado deseado, y una cantidad “terapéuticamente efectiva”, es la cantidad deseada para obtener el deseado efecto terapéutico. Así, por ejemplo, para antagonizar un receptor muscarínico, una “cantidad efectiva”, es una cantidad antagonizante del receptor muscarínico. De una forma similar, una cantidad terapéuticamente efectiva, para tratar una enfermedad obstructiva crónica (COPD), es aquélla cantidad que logrará el resultado terapéutico deseado, el cual puede la prevención, la mejora, la supresión, o el alivio de una enfermedad.

El término “tratar” ó “tratamiento”, tal y como se utiliza aquí, en este documento, significa el tratar o el tratamiento de una enfermedad o condición médica (tal como la COPD ó el asma), en un paciente, tal como un mamífero (de una forma particular, un humano), el cual incluye: (a) evitar que acontezca la enfermedad, trastorno, o condición médica, a saber, el tratamiento profiláctico de un paciente; (b) mejorar la enfermedad, trastorno, o condición médica, a saber, eliminando o provocando la regresión de la enfermedad, trastorno, o condición médica, en un paciente, (c) suprimir





y recuperar el producto, en forma de sal o en forma iónica híbrida.

El producto resultante de la reacción, un compuesto de la fórmula I, es un compuesto de amonio cuaternario. Este compuesto, pueden cristalizarse, procediendo, en primer lugar, a convertir el compuesto en la forma apropiada de contraión y, a continuación, cristalizando el compuesto, en un disolvente apropiado. Tales tipos de cristales, son sales de amonio cuaternario.

En estas reacciones, dependiendo de los sustituyentes particulares presentes, pueden emplearse uno o más grupos protectores. En el caso en el que se utilicen tales tipos de grupos protectores, éstos se eliminan, mediante la utilización de procedimientos convencionales, para proporcionar el compuesto de la fórmula I.

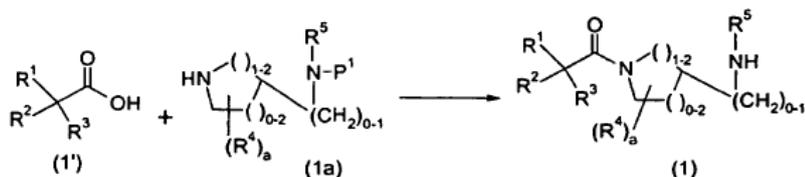
#### Procedimiento (a)

En el procedimiento (a), la reacción entre los compuestos (1) y (2), el grupo saliente, representado mediante  $L^1$ , puede ser, por ejemplo, halo, tal como cloro, bromo ó yodo, o un grupo éster sulfónico, tal como mesilato ó tosilato. En una forma de presentación,  $L^1$ , es bromo. La reacción, se lleva a cabo, de una forma conveniente, en presencia de una base, tal como, por ejemplo, una amina terciaria, tal como la diisopropiletilamina. Los disolventes convenientes, incluyen a los nitrilos, tales como el acetonitrilo, la dimetilformamida (DMF), y la dimetilacetilamida (DMA). La reacción, se lleva a cabo, de una forma conveniente, a una temperatura correspondiente a un nivel comprendido dentro de unos márgenes que van desde los  $0^\circ\text{C}$  hasta los  $100^\circ\text{C}$ . El producto de reacción, se aísla, a continuación, mediante la utilización de procedimientos convencionales, tales como la extracción, la recristalización, la cromatografía y por el estilo.

El compuesto (3), la forma de base libre del producto deseado, se disuelve en un disolvente apropiado y, a continuación, se pone en contacto con un substrato orgánico. Los disolventes ejemplares, incluyen al tolueno, la DMA, y la  $\text{CH}_3\text{CN}$ . El substrato orgánico es, de una forma típica, un ácido farmacéuticamente aceptable, tal como un haluro orgánico. El substrato, contiene un grupo  $R^6$ , como, por ejemplo, -alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , el cual puede encontrarse sustituido con 1 - 5 átomos de fluro, y un compuesto saliente, cuyos ejemplos, incluyen a los haluros, tales como yoduro y bromuro. Los substratos ejemplares, incluyen al yoduro de metilo, bromuro de metilo, yoduro de etilo, yoduro de propilo, bromuro de bencilo, y yoduro de bencilo.

En algunas situaciones, al procedimiento (a), le puede seguir una segunda reacción, con objeto de proporcionar un compuesto diferente de la fórmula I. Así, por ejemplo, los compuestos en donde, Z, es  $-\text{S}(\text{O})-$  ó  $-\text{SO}_2-$ , pueden prepararse mediante la formación de un compuesto de la fórmula I, en donde, Z, es  $-\text{S}-$ , y someter dicho compuesto a una reacción de oxidación. Adicionalmente, además, los compuestos, en donde, Z, es  $-\text{C}(=\text{N}-\text{R}^{24})$ , pueden prepararse procediendo a formar un compuesto de la fórmula I, en donde, Z, es  $-\text{C}(\text{O})-$ , y sometiendo dicho compuesto a una reacción de formación de imina, con  $\text{H}_2\text{N}-\text{O}-\text{R}^{24}$ .

El compuesto (1), de una forma general, se conoce, en el arte especializado de la técnica, o éste puede prepararse a partir de materiales de partida y reactivos, comercialmente disponibles en el mercado, mediante la utilización de procedimientos que se conocen bien. Así, por ejemplo, el compuesto (1), puede prepararse mediante la siguiente reacción:



en la cual,  $P^1$ , representa un grupo amino-protector, tal como un grupo bencilo. Los grupos bencilo, se eliminan, de una forma conveniente, mediante reducción, como, por ejemplo, mediante la utilización de un formiato de hidrógeno o de amonio, y catalizador de metal del Grupo VIII, tal como el paladio. Opcionalmente, esta reacción, se lleva a cabo en presencia de un ácido, tal como el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico y por el estilo. Los ejemplos de compuesto (1'), incluyen al ácido (R)-ciclopentilhidroxifenilacético, al ácido 9H-Xanteno-9-carboxílico, y al ácido  $\alpha$ -ciclopentilfenilacético. Estos compuestos, se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, o éstos pueden prepararse fácilmente y, en la sección de los ejemplos, se encuentran descritas técnicas ejemplares de preparación.

El compuesto (2) es generalmente conocido, y se encuentra comercialmente disponible en el mercado, o éste puede prepararse a partir de materiales de partida, fácilmente disponibles en el mercado, mediante la utilización de procedimientos sintéticos que se conocen bien. Los ejemplos de compuesto (2), incluyen a. 1-bromo-2-feniletano, 3-(2-bromometil)fenol, 4-(2-bromoetil)fenol, y 1-(2-bromoetil)-2-fluorobenceno.

De una forma alternativa, el compuesto (3), puede producirse procediendo a acoplar los compuestos (1') y (2'), bajo



Procedimiento (c)

En el procedimiento (c), las condiciones de reacción entre los compuestos (4), (5) y (6), variarán, en dependencia de los respectivos grupos A y B. El grupo saliente, representado por  $L^3$ , puede ser, por ejemplo, un halo, de una forma típica, bromo. Los compuestos (5) y (6), son generalmente conocidos, o éstos pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles, mediante la utilización de procedimientos sintéticos que se conocen bien.

Algunas reacciones, en el procedimiento (c), son reacciones de acoplamiento, como por ejemplo, cuando Z, es  $-NR^{21}C(O)$ . En tales reacciones, el compuesto que contiene la porción ácida, puede encontrarse en forma de un derivado reactivo. Así, por ejemplo, el ácido carboxílico, puede activarse, por ejemplo, mediante la formación de un haluro de anhídrido o de ácido carboxílico, tal como el cloruro de ácido carboxílico. Así, de este modo, el cloruro del ácido carboxílico, es un derivado reactivo de ácido carboxílico. De una forma alternativa, el ácido carboxílico, puede activarse mediante la utilización de reactivos convencionales de acoplamiento de ácido carboxílico / amina, tales como las carbodiimidias, el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il-N,N,N'-tetrametiluronio (HATU), y por el estilo. Las porciones del ácido y tio-ácido sulfónico, pueden derivatizarse, de una forma similar. Las reacciones, se llevan a cabo bajo unas condiciones convencionales, mediante la utilización de agentes de acoplamiento apropiados, tales como el carbonildimidazol. La reacción, se lleva a cabo, de una forma típica, en presencia de disolventes, tales como el ácido trifluoroacético y el diclorometano, y se ejecutan, de una forma conveniente, a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los  $-10^{\circ}C$ , hasta los  $100^{\circ}C$ .

Las reacciones restantes, en el procedimiento (c), son las reacciones de alquilación, como por ejemplo, cuando Z, es  $-O-$ . Estas reacciones, se llevan a cabo bajo unas condiciones convencionales, mediante la utilización de disolventes apropiados, tales como la DMF ó la DMA, y se ejecutan, de una forma conveniente, a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde la temperatura ambiente hasta los  $100^{\circ}C$ . Adicionalmente, además, el procedimiento (c), ilustra la formación de compuesto de la fórmula I, en donde, las  $R^{22}$  y / ó  $R^{23}$ , son hidrógeno. Tales tipos de compuestos, se convierten, fácilmente, en el compuesto (1), en donde,  $R^{22}$  y / ó  $R^{23}$ , son  $-alquilo C_{1-4}$ , ó  $-cicloalquilo C_{1-4}$ , ó éstas se toman conjuntamente, para formar un eslabón  $-alquileo C_{1-4}$  ó  $-alqueno C_{2-3}$ .

Detalles adicionales referentes a las condiciones específicas de reacción y a otros procedimientos para preparar compuestos representativos de la invención, o intermediarios de éstos, se describen en los ejemplos que se que facilitan posteriormente, a continuación.

Composiciones, Combinaciones y Formulaciones farmacéuticas

Los compuestos de la invención, de una forma típica, se administran, a un paciente, en forma de una composición o formulación farmacéutica. Tales tipos de composiciones farmacéuticas, pueden administrarse, al paciente, mediante cualquier ruta o vía aceptable de administración, incluyendo, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstas, a las formas de administración inhalatoria, oral, nasal, tópica (incluyendo la vía transdérmica) y parenteral. Adicionalmente, además, los compuestos de la invención, pueden administrarse, por ejemplo, oralmente, en múltiples dosis por día, en una dosis diaria individual, o en una dosis individual semanal. Se entenderá el hecho de que, en las composiciones farmacéuticas que se discuten aquí, en este documento, puede utilizarse cualquier forma de un compuesto de la presente invención (a saber, una base libre, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, etc.) que sea apropiada para la forma particular de administración.

Correspondientemente en concordancia, en uno de los aspectos de sus composiciones, la invención, se dirige a una composición farmacéutica, la cual comprende un portador (soporte) o excipiente farmacéuticamente aceptable, y un compuesto de la fórmula I. Las composiciones, pueden contener otros agentes terapéuticos y / o agentes de formulación, en caso deseado. A un "compuesto de la invención", se le puede también hacer referencia, aquí, en este documento, como el "agente activo".

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención, contienen, de una forma típica, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. Aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, reconocerán, no obstante, el hecho de que, una composición farmacéutica, puede contener más de una cantidad terapéuticamente efectiva, es decir, composiciones a granel, o menos una cantidad terapéuticamente efectiva, es decir, dosis unitarias individuales, designadas para la administración múltiple para lograr una cantidad terapéuticamente efectiva. En una forma de presentación, la composición, contendrá una cantidad correspondiente a un rango comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente un 0,01 hasta aproximadamente un 95%, en peso, del agente activo, incluyendo, una cantidad correspondiente a un rango comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente un 0,01% hasta aproximadamente un 30%, en peso, del agente activo, tal como una cantidad correspondiente a un rango comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente un 0,1 hasta aproximadamente un 10%, en peso, del agente activo, dependiendo, la cantidad efectiva, de la formulación en sí misma, la ruta o vía de administración, la frecuencia de dosificación, y así,

sucesivamente. En otra forma de presentación, una composición apropiada para la inhalación, comprende, por ejemplo, un porcentaje del 0,01 – 30%, en peso, de agente activo, comprendiendo, todavía otra forma de presentación, un porcentaje del 0,01 – 10%, en peso, de agente activo.

5 Puede utilizarse cualquier portador (soporte), o excipiente, del tipo convencional, en la composición farmacéutica de la presente invención. La elección de un portador o soporte, o excipiente particular, o combinaciones de los portadores o soportes, o los excipientes, dependerá de la forma o modo de administración que se esté utilizando para tratar a un paciente particular, o tipo particular de condición médica, o estado de la enfermedad. En este sentido, la preparación de una composición apropiada, para una forma particular de administración, se encuentra efectivamente dentro del ámbito de los conocimientos de aquéllas personas expertas en los artes especializados de la técnica farmacéutica. Adicionalmente, además, los portadores (soportes) o excipientes utilizados en las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se encuentran comercialmente disponibles en el mercado. Así, a título de ilustración adicional, las técnicas convencionales de formulación, se encuentran descritas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, - La ciencia y la práctica de la farmacia, 20ª Edición -, Lippincott Williams & White, Baltimore, Marily (2000); y en H. C. Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th Edition, - Formas de dosificación farmacéuticas y sistemas de suministro de fármacos, 7ª Edición -, Lippincott Williams & White, Baltimore, Marily (1999).

Los ejemplos representativos de los materiales que pueden servir como portadores o soportes farmacéuticamente aceptables, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los siguientes: los azúcares, tales como la lactosa, la glucosa y la sacarosa; los almidones, tales como el almidón de maíz y el almidón de patata; la celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, la etilcelulosa, y el acetato de celulosa; la goma tragacanto en polvo; la malta; la gelatina; el talco; los excipientes, tales como la manteca de cacao, y las ceras para supositorios; los aceites, tales como el aceite de cacahuete, el aceite de semilla de algodón, el aceite de cártamo, el aceite de sésamo, el aceite de oliva, el aceite de maíz, y el aceite de semilla de soja; los glicoles, tales como el propilenglicol; los polioles, tales como la glicerina, el sorbitol, el manitol, y el polietilenglicol; los ésteres, tales como el oleato de etilo, y el laurato de etilo; el agar; los agentes tamponizantes, tales como el hidróxido magnésico y el hidróxido de aluminio; el ácido algínico; el agua exenta de pirógenos; (17) el suero salino isotónico; la solución de Ringer; el alcohol etílico; las soluciones tampón fosfato; los gases propelentes, tales como los clorofluorocarbonos y los hidrofluorocarbonos; y otras substancias no tóxicas, compatibles, empleadas en las composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se preparan, de una forma típica, procediendo a mezclar o batir a fondo e íntimamente, un compuesto de la invención, con un portador o soporte farmacéuticamente aceptable y uno o más ingredientes opcionales. La mezcla resultante, uniformemente mezclada o batida, puede conformarse, a continuación, o bien cargarse en tabletas, cápsulas, píldoras, latas, cartuchos, dispensadores y por el estilo, utilizando procedimientos y equipos convencionales.

En una forma de presentación, las composiciones farmacéuticas de la presente invención, son apropiadas para la administración mediante inhalación. Las composiciones farmacéuticas apropiadas para a administración mediante inhalación, serán, típicamente, en forma de un aerosol, o en forma de una materia en polvo. Tales tipos de composiciones, se administran, de una forma general, mediante la utilización de dispositivos de suministro que se conocen bien, en el arte especializado de la técnica, tales como los consistentes en inhalador nebulizador, un inhalador de materia seca en polvo, un inhalador de dosis medida (dosis dosificada), ejemplos de los cuales, se describen posteriormente, abajo, a continuación.

En una forma específica de presentación de la presente invención, una composición farmacéutica que comprende el agente terapéutico, se administra mediante inhalación, mediante la utilización de un inhalador nebulizador. Tales tipos de dispositivos nebulizadores, de una forma típica, producen una corriente de aire de alta velocidad, la cual provoca el que la composición farmacéutica que comprende el agente terapéutico, se proyecte mediante pulverización (spray), como una neblina, la cual se transporta al interior del tracto respiratorio del paciente. Correspondientemente en concordancia, cuando se formula para su uso en un inhalador nebulizador, el agente activo, de una forma típica, se disuelve en un portador o soporte apropiado, para formar la solución. De una forma alternativa, el agente terapéutico, puede micronizarse y combinarse con un portador o soporte apropiado, para formar una suspensión de partículas micronizadas, de un tamaño respirable, en donde, el término micronizado, se define, de una forma típica, como teniendo partículas, de las cuales, por lo menos un porcentaje de las partículas del 90%, tienen un diámetro medio de masa, del menos de 10 µm. El término "diámetro de masa medio", significa el diámetro correspondiente a un tamaño, respecto al cual, la mitad de la masa de las partículas, se encuentra contenido con diámetros mayores, y la mitad de la masa de las partículas, se encuentra contenida en partículas con un diámetros menores.

Los dispositivos nebulizadores apropiados, incluyen al dispositivo inhalador del tipo "Respimat® Soft Mist™" Inhaler (Boehringer Ingelheim), al sistema de suministro pulmonar del tipo "AERx® Pulmonary Delivery System" (Aradigm Corp.); y al nebulizador del tipo "PARI LC Plus Reusable Nebulizer (Pari GmbH)". Una composición ejemplar, para su uso en un inhalador nebulizador, comprende una solución acuosa, isotónica, que comprende una cantidad

correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 0,05 µg/ml, hasta aproximadamente 10 mg/ml de un compuesto de la invención. En una forma de presentación, tal tipo de solución, tiene un valor pH de 4 – 6.

5 En otra forma específica de presentación de la presente invención, una composición farmacéutica que comprende el agente activo, se administra mediante inhalación, mediante la utilización de un inhalador de materia seca en polvo (DPI – del inglés, dry powder inhaler). Tales tipos de inhaladores de materias secas en polvo (DPIs), de una forma típica, administran el agente terapéutico, como una materia en polvo que fluye libremente (materia en polvo suelta), la cual se dispensa, a la corriente de aire de un paciente, durante la inspiración. Con objeto de lograr una materia  
10 que fluya libremente, el agente terapéutico, de una forma típica, se formula con un excipiente apropiado, tal como la lactosa, el almidón, el manitol, la dextrosa, el ácido poliacético, el poliláctido co-glicólido, o combinaciones de entre éstos. De una forma típica, el agente terapéutico, se microniza y se combina con un excipiente, para formar una mezcla o batido apropiado para la inhalación. Correspondientemente en concordancia, en una forma de presentación de la invención, el compuesto activo, se encuentra en forma micronizada. Así, por ejemplo, una composición representativa, para su uso en un DPI (inhalador de materia seca en polvo), comprende lactosa molida,  
15 seca, que tiene un tamaño de partícula comprendido dentro de unos márgenes situados entre aproximadamente 1 µm y aproximadamente 100 µm (como por ejemplo, lactosa molida, seca) y partículas micronizadas del agente activo. Tal tipo de formulación en polvo, seco, puede realizarse, por ejemplo, procediendo a combinar la lactosa con el agente activo y, a continuación, procediendo a mezclar los componentes, en seco. De una forma alternativa, en caso deseado, el agente activo, puede formularse sin un excipiente. La composición, de una forma típica, se carga, a continuación, al interior del dispensador de materia en polvo, seca, (DPI), o al interior de cartuchos o cápsulas de inhalación, para su uso con un dispositivo de suministro de materia en polvo, seca (DPI). Los DPIs, se conocen bien, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, y muchos de dichos dispositivos, se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, incluyendo, los dispositivos representativos, a los siguientes:  
25 Aeolizer® (Novartis); Airmax® (IVAX); ClickHaler® (Innovata Biomed); Diskhaler® (GlaxoSmithKline)®; Diskus/Accuhaler® ó Accuhaler (GlaxoSmithKline); Easyhaler® (Orion Pharma); Eclipse® (Aventis); FlowCaps® (Hovione); Handihaler® (Boehringer Ingelheim); Pulvinal® (Chiesi); Rotahaler® (GlaxoSmithKline); SkyeHaler® ó Certihaler® (SkyePharma); Twisthaler (Schering-Plough); Turbuhaler® (AstraZeneca); Ultrahaler (Aventis) ®; y por el estilo.

30 En todavía otra forma específica de presentación de la presente invención, la composición que comprende el agente terapéutico, se administra mediante inhalación, utilizando un inhalador de dosis dosificada (MDI – del inglés, metered-dose inhaler-). Tales tipos de inhaladores de dosis dosificadas (MDIs), descargan, típicamente, una cantidad medida del agente terapéutico, mediante la utilización de un gas propelente. Correspondientemente en concordancia, las formulaciones administradas mediante la utilización de un inhalador de dosis dosificadas, comprenden, de una forma típica, una solución o suspensión del agente activo, en un propelente licuado, tal como un clorofluorocarbono, tal como el CCl<sub>3</sub>F, o un hidrofluoroalcano (HFA), tal como el 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a) y el 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano, (HFA 227). Si bien, de una forma general, se prefieren los HFAs, debido a las preocupaciones concernientes a los clorofluorocarbonos, en cuanto a lo referente a que éstos afectan a la capa de ozono. Los compuestos opcionales adicionales de las formulaciones de HFA, incluyen a co-disolventes, tales como el etanol o el pentano, y los tensioactivos, tales como el triolato de sorbitán, el ácido oléico, la lecitina, y la glicerina. Véase a dicho efecto, por ejemplo, el documento de patente estadounidense US nº 5.225.183, concedida a Purewal et al., el documento de patente europea EP 0 717 987 A2 (Minnesota Mining and Manufacturing Company) y el documento de patente internacional WO 92 / 22 286 (Minnesota Mining and Manufacturing Company). Una composición representativa, para su uso como un MDI (inhalador de dosis dosificadas), comprende un porcentaje del 0,01 – 5%, en peso, de agente activo; un porcentaje del 0 – 20%, en peso, de etanol; y un porcentaje del 0 – 5%, en peso, de tensioactivo, siendo, el porcentaje restante, un propelente de HFA. Tales tipos de composiciones, se prepararan, típicamente, mediante la adición de un hidrofluoroalcano enfriado o presurizado, a un recipiente contenedor que contiene el agente terapéutico, etanol (en caso de que éste se encuentre presente), y el tensioactivo (en caso de que éste se encuentre presente). Para preparar una suspensión, el agente terapéutico, se microniza y, a continuación, éste se combina con el propelente. Se procede, a continuación, a cargar la formulación, en el interior de una lata o bote de aerosol, el cual forma una porción de MDI (dispositivo inhalador de dosis dosificadas). Los dispositivos inhaladores de dosis dosificadas (MDIs), se conocen bien, por parte de aquéllas personas usualmente expertas en el arte especializado de la técnica, y muchos de tales tipos de dispositivos, se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, incluyendo, los dispositivos representativos de éstos, a los siguientes: AeroBid Inhaler System (Forest Pharmaceuticals), Atrovent Inhalation Aerosol (Boehringer Ingelheim), Flovent® (GlaxoSmithKline), Maxair Inhaler (3M), Proventil® Inhaler (Schering), Serevent® Inhalation Aerosol (Glaxo-SmithKline), y por el estilo. De una forma alternativa, una formulación en suspensión, puede prepararse mediante secado por proyección pulverizada (spray), de un recubrimiento de agente tensioactivo, a modo de capa, sobre las partículas micronizadas del agente activo. Véase a dicho efecto, a título de ejemplo, los documentos de patente internacional WO 99/53901 (Glaxo Group Ltd.) y WO 00/61108 (Glaxo Group Ltd.). Ejemplos adicionales sobre la preparación de partículas respirables, y formulaciones y dispositivos, apropiados para la dosificación mediante inhalación, se encuentran descritos en los documentos de patente estadounidense US 5.874.063 concedida a Briggner et al.; US 5.983.956 concedida a Trofast; US 6.221.398 concedida a Jakupovic et al.; US 6.268.533 concedida a Gao et al.; US 6.475.524 concedida a Bisrat et al.; y US  
65

6.613.307, concedida a Cooper.

5 En otra forma de presentación, las composiciones farmacéuticas de la presente invención, son apropiadas para la administración oral. Las composiciones farmacéuticas apropiadas para la administración oral, pueden ser en forma de cápsulas, de tabletas, de píldoras, de pastillas, de comprimidos, de grageas, de materias en polvo, de gránulos (granulados); o en forma de una solución o suspensión, en un líquido acuoso o no acuoso; o en forma de una emulsión del tipo aceite en agua o del tipo agua en aceite; o en forma de un elixir o un jarabe; conteniendo, cada uno de ellas, una cantidad predeterminada del ingrediente activo.

10 Cuando las composiciones de la invención están previstas para la administración oral, en una forma de dosificación sólida (a saber, como cápsulas, tabletas, píldoras, y por el estilo), éstas, comprenderán, de una forma típica, el agente activo y uno o más portadores o soportes farmacéuticamente aceptables, tales como el citrato sódico o el fosfato dicálcico. La formas de dosificación sólida, pueden también comprender: cargas o extensores, tales como los almidones, la celulosa microcristalina, la lactosa, la sacarosa, la glucosa, el manitol, y o / el ácido silícico; ligantes, tales como la carboximetilcelulosa, los alginatos, la gelatina, la polivinilpirrolidona, la sacarosa y / o la acacia; humectantes, tales como el glicerina; agentes desintegrantes, tales como el agar – agar, el carbonato cálcico, el almidón de patata o de tapioca, el ácido alginico, ciertos silicatos, y / o el carbonato sódico; agentes retardantes de la solución, tales como la parafina; acelerantes de la absorción, tales como los compuestos de amonio cuaternario; agentes hidratantes, tales como el cetilalcohol y / o el monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como el caolín y / o la arcilla de bentonita; lubricantes, tales como el talco, el estearato cálcico, el estearato magnésico, los polietilenglicoles sólidos, el lauril-sulfato sódico, y / o mezclas de entre éstos; agentes colorantes; y agentes tamponizantes.

25 Agentes de liberación, agentes humectantes o hidratantes, agentes de recubrimiento, edulcorantes, saborizantes (condimentos), agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes, pueden también encontrarse presentes en las composiciones farmacéuticas de la presente invención. Los agentes de recubrimiento ejemplares, para tabletas, cápsulas, píldoras, y por el estilo, incluyen a aquéllos que su utilizan para los recubrimientos entéricos, tales como el acetato-ftalato de celulosa, el acetato-ftalato de celulosa, y el ftalato-acetato de polivinilo, el ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, los copolímeros del ácido metacrílico - éster del ácido metacrílico, el trimelitato – acetato de celulosa, la carboximetilcelulosa, el acetato – succinato de hidroxipropilmetilmetilcelulosa, y por el estilo. Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables, incluyen a: los antioxidantes solubles en agua, tales como el ácido ascórbico, el clorhidrato de cisteína, el bisulfato sódico, el metabisulfito sódico, el sulfito sódico, y por el estilo; los antioxidantes solubles en aceite, tales como el palmitato de ascorbilo, el hidroxianisol butilado, el hidroxitolueno butilado, la lecitina, el galato de propilo, el alfa-tocoferol, y por el estilo; y los agentes quelantes de metales, tales como el ácido cítrico, el ácido etilendiamino-tetraacético, el sorbitol, el ácido tartárico, el ácido fosfórico y por el estilo.

40 Las composiciones, pueden también formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del agente activo, utilizando, a título de ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, en proporciones variables, u otras matrices de polímeros, liposomas y / o microesferas. Adicionalmente, además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención, pueden contener, de una forma opcional, agentes opacificantes, y éstas pueden formularse de tal forma que, éstas, liberen el ingrediente activo, únicamente, o de una forma preferente, en una determinada porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente, en una forma retardada. Los ejemplos de composiciones integradas, las cuales pueden utilizarse, incluyen a las sustancias poliméricas y a las ceras. El agente activo, puede también ser en una forma micro-encapsulada, en caso apropiado, con uno o más de los excipientes anteriormente descritos, arriba.

50 Las formas de dosificación líquidas apropiadas, para la administración oral, incluyen, a título de ilustración, a las emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires, farmacéuticamente aceptables. Tales tipos de formas de dosificación líquidas, comprenden, típicamente, el ingrediente activo, y un diluyente inerte, tal como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes, y emulsionantes, tales como el alcohol etílico, el alcohol isopropílico, el carbonato de etilo, el acetato de etilo, el alcohol bencílico, el benzoato de etilo, el propilenglicol, el 1,3-butilenglicol, los aceites (como por ejemplo, el aceite de semilla de algodón, el aceite de cacahuete, el aceite de maíz, el aceite de germen (de trigo), el aceite de oliva, el aceite de ricino y el aceite de sésamo), la glicerina, el tetrahidrofuril-alcohol, los polietilenglicoles, y los ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y las mezclas de entre éstos. Las suspensiones, pueden contener agentes de suspensión, tales como, por ejemplo, los isoestearil-alcoholes etoxilados, el polioxietilensorbitol y los ésteres de sorbitán, la celulosa microcristalina, el metahidróxido de aluminio, la bentonita, el agar – agar y la goma de tragacanto, y mezclas de entre éstos.

60 Cuando las composiciones farmacéuticas de la presente invención, están previstas para la administración oral, éstas pueden entonces envasarse en una forma de dosificación unitaria. El término “forma de dosificación unitaria”, se refiere a una unidad físicamente discreta, apropiada para dosificar, a un paciente, a saber, comprendiendo, cada unidad, una cantidad predeterminada de agente activo, calculado para producir el efecto terapéutico deseado, bien ya sea sola, o en combinación con uno o más unidades adicionales. Así, por ejemplo, tales tipos de formas de dosificación unitaria, pueden ser cápsulas, tabletas, píldoras, y por el estilo.

65

Los compuestos de la presente invención, pueden también administrarse parenteralmente (como por ejemplo, mediante inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, o intraperitoneal). Para la administración parenteral, el agente activo, se proporciona en una solución, suspensión ó emulsión, estériles. Los ejemplos de disolventes, para preparar tales tipos de formulaciones, incluyen al agua, una solución salina, alcoholes de bajo peso molecular, tales como el propilenglicol, el polietilenglicol, los aceites, la gelatina, los ésteres de ácidos grasos, tales como el oleato de etilo. Una formulación parenteral típica, es una solución acuosa, estéril, del agente activo, la cual tiene un pH correspondiente a un valor que va desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 7. Las formulaciones parenterales, pueden también contener uno o más solubilizantes, estabilizantes, conservantes, agentes humectantes (hidratantes), emulsionantes, y agentes dispersantes. Esta formulaciones, pueden convertirse en estériles, mediante la utilización de un medio inyectable, estéril, un agente de esterilización, filtrado, irradiación, etc.

Los compuestos de la invención, pueden también administrarse transdermalmente, utilizando sistemas de suministro transdermal y excipientes, los cuales son conocidos. Así, por ejemplo, el compuesto, puede mezclarse con mejorantes de permeación, tales como los consistentes en propilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, azacicloalcan-2-onas, y por el estilo, e incorporarse en un parche, o un sistema similar de suministro. Pueden utilizarse excipientes adicionales, tales como los consistentes en agentes gelificantes, emulsionantes y tampones, en tales tipos de composiciones transdérmicas, en caso deseado.

En caso deseado, los compuestos de la presente invención, pueden administrarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, distintos. Así, de este modo, en una forma de presentación, las composiciones de la presente invención, pueden contener, de una forma opcional, otros fármacos, los cuales se co-administran con un compuesto de la presente invención. Así, por ejemplo, la composición, puede comprender, adicionalmente, uno o más fármacos, a los que también se les hace referencia como "agente(s) secundario(s)", seleccionados entre el grupo de los broncodilatadores (como por ejemplo, los inhibidores de PDE<sub>3</sub>, los moduladores de adenosina 2b, y los agonistas del receptor  $\beta_2$ -adrenérgico), los agentes antiinflamatorios, (como por ejemplo, los agentes antiinflamatorios esteroideos, tales como los corticosteroides y a los glucocorticoides, agentes antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs – [del inglés, esférico anti-inflamatory agents]-), y los inhibidores de la PDE<sub>4</sub>); otros antagonistas del receptor muscarínico (a saber, agentes anticolinérgicos); agentes anti-infectivos (como, por los antibióticos Gram-positivos y los antibióticos Gram-negativos, y los agentes anti-víricos; las antihistaminas; los inhibidores de proteasa, los bloqueantes aferentes (como, por ejemplo, los agonistas D<sub>2</sub> y los moduladores de neuroquinina); y combinaciones de entre éstos. En el arte especializado de la técnica, se conocen numerosos ejemplos de tales tipos de agentes terapéuticos, y los ejemplos de éstos, se describen posteriormente, más abajo. Procediendo a combinar un compuesto de la invención, con un agente secundario, puede lograrse una doble terapia, a saber una actividad antagonista del receptor muscarínico, y una actividad asociada con el agente secundario (como por ejemplo, un agonista del receptor  $\beta_1$ -adrenérgico), en algunos casos, mediante la administración de dos composiciones y, en algunos casos, mediante la administración de una composición individual, que contiene el agente activo y el agente secundario. Correspondientemente en concordancia, en todavía otro aspecto de la invención, una composición farmacéutica de la presente invención, comprende un compuesto de la invención, un segundo agente activo, y un portador o soporte farmacéuticamente aceptable. En la composición, pueden también incluirse un tercer, un cuarto, etc. agentes activos. Así, por ejemplo, una composición, puede comprender un compuesto de la invención; un segundo agente, seleccionado entre corticoiteroides, agonistas del receptor  $\beta_2$ -adrenérgico; inhibidores de fosfodiesterasa-4; y combinaciones de éstos; y un portador o soporte, farmacéuticamente aceptable. En una forma específica de presentación, la composición, comprende un compuesto de la invención, un agonista del receptor  $\beta_2$ -adrenérgico, y agente anti-inflamatorio esteroideo. En una terapia de combinación, la cantidad de compuesto de la invención que se administra, así como también, la cantidad de agentes secundarios, puede ser inferior a la cantidad típicamente administrada en monoterapia.

Un compuesto de la presente invención, puede, o bien mezclarse físicamente, con el segundo agente activo, para formar una composición que comprenda ambos agentes; o bien, cada agente, puede encontrarse presente en composiciones separadas y distintas, las cuales se administran al paciente, bien ya sea simultáneamente o bien ya sea secuencialmente. Así, por ejemplo, un compuesto de la invención, puede combinarse con un segundo agente activo, mediante la utilización de procedimientos y equipos, convencionales, para formar una combinación de agentes activos, que comprendan un compuesto de la invención, y un segundo agente activo. Adicionalmente, además, los agentes activos, pueden combinarse con portadores o soportes farmacéuticamente aceptables, para formar una composición farmacéutica, que comprenda un compuesto de la invención, un segundo agente activo, y un portador o soporte farmacéuticamente aceptable. En esta forma de presentación, los componentes de la composición, típicamente, se mezclan o se baten, para crear una mezcla física. La mezcla física, se administra, a continuación, en una cantidad terapéuticamente efectiva, mediante la utilización de las rutas o vías de administración descritas aquí, en este documento.

De una forma alternativa, los agentes activos, pueden permanecer separados, y distintos, después de la administración al paciente. En esta forma de presentación, los agentes, no se mezclan físicamente, el uno con el otro, conjuntamente, antes de la administración, sino que, éstos, se administran simultáneamente, o en tiempos separados, como composiciones separadas. Tales tipos de composiciones, pueden envasarse separadamente, o

pueden envasarse conjuntamente, en un equipo o modo de "kit". Cuando se administran en tiempos separados, el agente secundario, se administrará, de una forma típica, en un transcurso de tiempo inferior a las 24 horas, después de la administración del compuesto de la invención. En otras formas de presentación, esta relación, en cuanto a lo referente al transcurso de tiempo, es inferior a 12 horas, inferior a 8 horas, inferior a 6 horas, inferior a 4 horas, inferior a 3 horas, inferior a 1 hora, inferior a treinta minutos, inferior a 10 minutos, inferior a un minuto, o inmediatamente después de la administración del compuesto de la invención. A este tipo de administración, se le hace también referencia como una administración secuencial. Así, de este modo, un compuesto de la invención, puede administrarse, mediante inhalación, simultáneamente o secuencialmente, con otro agente activo, mediante la utilización de un dispositivo de suministro mediante inhalación, el cual emplea compartimientos separados (como por ejemplo, envases de tiras ampollas envasadoras) para cada agente activo, en donde, secuencial, puede significar que se esté administrando inmediatamente después de la administración del compuesto de la invención, o en un instante de tiempo predeterminado, posterior (como por ejemplo, una hora después o tres horas después). De una forma alternativa, la combinación, puede administrarse mediante la utilización de dispositivos separados, a saber, un dispositivo de suministro para cada agente. Adicionalmente, además, los agentes, pueden suministrarse mediante diferentes rutas o vías de administración, es decir, el uno mediante inhalación, y el otro, mediante administración oral.

En una forma de presentación, el equipo a modo de "kit", comprende una primera forma de dosificación, la cual comprende un compuesto de la invención, y por lo menos una forma de dosificación adicional, la cual comprende uno o más del agentes secundarios, expuestos aquí, en este documento, en unas cantidades suficientes como para llevar a cabo los procedimientos de la invención. La primera forma de dosificación, y la segunda (o tercera, etc.,) forma de dosificación, comprenden, conjuntamente, una cantidad terapéuticamente efectiva de agentes activos, para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición médica, en un paciente.

El agente o agentes secundario(s), cuando se encuentra(n) incluido(s), éste (éstos), se encuentra(n) presente(s), en una cantidad terapéuticamente efectiva, es decir, éste (éstos) se administran, de una forma típica, en una cantidad que produzca un efecto terapéuticamente beneficioso, cuando se co-administra(n) con un compuesto de la invención. El agente secundario, puede ser en forma en una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero óptimamente puro, y así, sucesivamente. Así, de este modo, los agentes secundarios listados posteriormente, abajo, pretenden incluir todas las formas de este tipo, y éstos se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, o pueden prepararse mediante la utilización de procedimientos y reactivos convencionales. Las dosis apropiadas, para un agente secundario son, típicamente, las correspondientes a un rango comprendido dentro de unos márgenes que van desde los aproximadamente 0,05 márgenes que van desde los aproximadamente 0,05 µg/día, hasta los aproximadamente 500 mg/día.

En una forma particular de presentación, un compuesto de la invención, se administra con un agonista del receptor  $\beta_2$ -adrenérgico. Los agonistas del receptor  $\beta_2$ -adrenérgico, representativos, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los albuterol, bitolterol, fenoterol, formoterol, indacaterol, isoetarina, levalbuterol, metaproterenol, pirbuterol, salbutamol, salmefamol, salmeterol, terbutalina, y por el estilo. Otros agonistas del receptor  $\beta_2$ -adrenérgico que puede utilizarse, en combinación con los compuestos de la invención, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los 3-(4-[[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil)amino)hexil]oxi]butil)-bencenosulfonamida y 3-(-3-[[7-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil)amino)heptil]oxi]propil)bencenosulfonamida y los compuestos relacionados, que se dan a conocer en el documento de patente internacional WO 02 / 066 422 (Glaxo Group Ltd.); 3-[3-(4-[[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi]butil)-fenil]imidazolidin-2,4-diona y los compuestos relacionados, que se dan a conocer en el documento de patente internacional WO 02/070490 (Glaxo Group Ltd.); 3-(4-[[6-((2R)-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]-2-hidroxietil)amino)hexil]oxi]-butil)benzenesulfonamida, 3-(4-[[6-((2S)-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]-2-hidroxietil)amino)hexil]oxi]butil)-bencenosulfonamida, 3-(4-[[6-((2R/S)-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]-2-hidroxietil)amino)hexil]oxi]butil)bencenosulfonamida, *N*-(*tert*-butil)-3-(4-[[6-((2R)-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]-2-hidroxietil)amino)hexil]-oxi]butil)bencenosulfonamida, *N*-(*tert*-butil)-3-(4-[[6-((2S)-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]-2-hidroxietil)amino)hexil]oxi]butil)-bencenosulfonamida, *N*-(*tert*-butil)-3-(4-[[6-((2R/S)-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]-2-hidroxietil)amino)hexil]-oxi]butil)bencenosulfonamida, y los compuestos relacionados, que se dan a conocer en el documento de patente internacional WO 02 / 076 933 (Glaxo Group Ltd.); 4-((1R)-2-[[6-2-[[2,6-diclorobencil]-oxi]etoxi]hexil)amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol, y los compuestos relacionados, que se dan a conocer en el documento de patente internacional WO 03 / 024 439 (Glaxo Group Ltd.); *N*-{2-[4-((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(R)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-hidroxifenil)-etilamina, y los compuestos relacionados, que se dan a conocer en el documento de patente estadounidense US 6.576.793, concedida a Moran et al.; *N*-{2-[4-(3-fenil-4-metoxifenil)aminofenil]etil}-(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2(1*H*)-quinolinon-5-il)etilamina, y los compuestos relacionados, que se dan a conocer en el documento de patente estadounidense US 6.653.323, concedida a Moran et al. En una forma particular de presentación, el agonista del adrenoreceptor  $\beta_2$ , es una sal cristalina de monoclóhidrato sódico de la *N*-{2-[4-((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(R)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-hidroxifenil)etilamina. De una forma típica, el agonista del adrenoreceptor  $\beta_2$ , se administrará en una cantidad suficiente como para proporcionar aproximadamente 0,05 – 500 µg por dosis.

En una forma particular de presentación, un compuesto de la invención, se administrará en combinación con un

agente anti-inflamatorio esteroideo. Los agentes representativos de agentes antiinflamatorios esteroideos, incluyen, pero no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los siguientes: dipropionato de beclometasona; budesonida; propionato de butixocort; 20R-16 $\alpha$ ,17  $\alpha$ -[butilidenebis(oxi)]-6  $\alpha$ ,9  $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ -hidroxi-17  $\beta$ -(metiltio)androsta-4-en-3-ona (RPR-106541); ciclesonida; dexametasona; S-fluorometil-éster del ácido 6 $\alpha$ ,9  $\alpha$ -difluoro-17  $\alpha$ -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 $\beta$ -hidroxi-16  $\alpha$ -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17  $\beta$ -carbotióico; S-fluorometil-éster del ácido 6  $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ -hidroxi-16 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -[(4-metil-1-*l*-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotióico; (S)-(2-oxotetrahidrofuran-3S-il)éster del ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11  $\beta$ -hidroxi-16  $\alpha$ -metil-3-oxo-17  $\alpha$ -propionil-oxiandrosta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotióico; flunisolida; propionato de fluticasona; metilprednisolona; fuorato de mometasona; prednisolona; prednisona; rofleponida; ST-126; triamcinolonacetona; y por el estilo. El agente anti-inflamatorio esteroideo, de una forma típica, se administrará en una cantidad suficiente, como para proporcionar aproximadamente 0,05 – 500  $\mu$ g por dosis.

Una combinación ejemplar, es un compuesto de la invención, co-administrado con salmeterol, como agonista del receptor  $\beta_2$ -adrenérgico, y propionato de fluticasoona, como el agente anti-inflamatorio esteroideo. Otra combinación ejemplar, es un compuesto de la invención, co-administrado con una sal cristalina de monohidrato de la *N*-{2-[4-((*R*)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(*R*)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-hidroxifenil)-etilamina, como el agonista del adrenoreceptor  $\beta_2$ , y S-fluorometiléster del ácido 6 $\alpha$ ,9  $\alpha$ -difluoro-17  $\alpha$ -[(2-furanilcarbonil)-oxi]-11  $\beta$ -hidroxi-16  $\alpha$ -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17  $\beta$ -carbotióico, como el agente anti-inflamatorio esteroideo.

Otras combinaciones apropiadas, incluyen, por ejemplo, a otros agentes anti-inflamatorios (tales como el cromoglicato sódico; el medocrimil sódico; los inhibidores de fosfodiesterasa (como por ejemplo, la teofilina, los inhibidores de PDE4, o los inhibidores de mezclas de PDE3/PDE4. Los ejemplos representativos de PDE4 o de mezclas de PDE3/PDE4, incluyen, pero no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los antagonistas de leucotrienos (como, por ejemplo, el monteleucast); inhibidores de la síntesis de leucotrieno; los inhibidores de iNOS; los inhibidores de proteasas, tales como los inhibidores de triptasa y de elastasa; los antagonistas de beta-2 integrina y los agonistas o antagonistas de la adenosina (como, por ejemplo, los agonistas de adenosina 2a), los antagonistas de citosinas (como por ejemplo, los antagonistas de la quimioquina, tales como el anticuerpo de la interleuquina (anticuerpo  $\alpha$ -IL), específicamente, una terapia  $\alpha$ -IL-4, una terapia  $\alpha$ -IL-13, o una combinación de éstos; o inhibidores de la síntesis de la citosina

En una forma particular de presentación, un compuesto de la invención, se administra en combinación con un inhibidor de fosfodiesterasa-4 (PDE4), o una mezcla de inhibidores de PDE3 / PDE4. Los ejemplos representativos de inhibidores de PDE4 ó de mezclas de PDE3 / PDE4, incluyen, aunque no de una de una forma limitativa en cuanto al ácido *cis* 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxílico, la 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-ciclohexan-1-ona; el *cis*-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-ciclohexan-1-ol]; el ácido *cis*-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]ciclohexan-1-carboxílico, y por el estilo, o sales farmacéuticamente aceptables de éstos: otros inhibidores representativos de PDE4 ó de mezclas de PDE4/PDE3, incluyen a AWD-12-281 (elbion); NCS-613 (INSERM); D-4418 (Chiroscience y Schering-Plough); CI-1018 ó PD-168787 (Pfizer); compuestos de benzodioxol, dados a conocer en el documento de patente internacional WO 99 / 16 766 (Kyowa Hakko); K-34 (Kyowa Hakko); V-11294A (Napp); roflumilast (Byk-Gulden); compuestos de ftalazinona, dados a conocer en el documento de patente internacional WO 99 / 47 505 (Byk-Gulden); Pumafentrina (Byk-Gulden, ahora, Altana); arofilina (Almirall-Prodesfarma); VM554/UM565 (Vemalis); T-440 (Tanabe Seiyaku); y T2585 (Tanabe Seiyaku).

En una forma particular de presentación, un compuesto de la invención, puede administrarse en combinación con un antagonista muscarínico (a saber, un agente anticolinérgico). Los antagonistas muscarínicos representativos, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a la atropina, sulfato de atropina, óxido de atropina, nitrato de metilatropina, bromohidrato de homatropina, bromohidrato de hiosciamina (*d*, *l*), bromohidrato de escopolamina, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, bromuro de tiotropio, metantelina, bromuro de propantelina, bromuro de helina, metilbromuro de anisotropina, bromuro de clidinio, copirrolato (Robinul), yoduro de isopropamida, bromuro de mepenzolato, cloruro de tridihexetil (Pathilone), metilsulfato de hexociclo, clorhidrato de ciclopentolato, tropicamida, clorhidrato de trihexifenidilo, pirenzepina, telenzepina, AF-DX 116 y metoctramina, y por el estilo.

En una forma particular de presentación, un compuesto de la administración, se administra en combinación con una antihistamina (a saber, un antagonista del receptor  $H_1$ ). Las antihistaminas representativas, incluyen, pero no de una forma limitativa en cuanto a éstas, a las etanolaminas, tales como el maleato de carbinoxamina, las etilendiaminas, tales como el maleato de pirilamina, el clorhidrato de tripelenamina, y el citrato de tripelenamina; las alquilaminas, tales como la clorfeniramina y la acrivastina; las piperazinas, tales como el clorhidrato de hidroxizina, el pamoato de hidroxizina, el clorhidrato de cilizina, el lactato de cilizina, el clorhidrato de meclizina, y el clorhidrato de cetirizina; las piperidinas, tales como el astemizol, el clorhidrato de levocabastina, la larotadina o su análogo descarboetoxi, la terfenadina y el clorhidrato de fexoenadina; el clorhidrato de azelastina, y por el estilo.

Las formulaciones que se facilitan a continuación, ilustran composiciones farmacéuticas de la invención.

Composiciones ejemplares para la administración mediante DPI (inhalador de materia seca en polvo)

5 Se procede a micronizar un compuesto de la presente invención (0,2 mg) y, a continuación, a mezclarlo con lactosa. A continuación, esta mezcla batida, se carga en un cartucho de inhalación, de gelatina. Los contenidos del cartucho, se administran mediante la utilización de un DPI, por ejemplo.

10 Se procede a mezclar un compuesto de la invención (100 mg), con lactosa molida (25 g)(como, por ejemplo, lactosa, en la cual, un porcentaje de las partículas, no mayor de aproximadamente un 85%, tiene un MMD (diámetro de masa medio) correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 60 µm hasta aproximadamente 90 µm, y un porcentaje de las partículas, no inferior a aproximadamente un 15%, tiene un MMD correspondiente a un valor inferior a 15 µm). Esta mezcla batida, se carga, a continuación, en ampollas envasadoras individuales, de una tira de empollas envasadoras, pelable, en una cantidad suficiente como para proporcionar una cantidad de producto de la invención, por dosis, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 10 µg hasta aproximadamente 500 µg. Los contenidos de las ampollas envasadoras, se administran mediante la utilización de un inhalador de materias en polvo, secas (DPI).

20 Se procede a mezclar un compuesto micronizado de la presente invención (1 g), con lactosa molida (200 g), para formar una composición a granel, la cual tiene un factor de relación de compuesto, con respecto a la lactosa molida, correspondiente a un valor de 1 : 200. La composición mezclada (batida), se envasa en un dispositivo inhalador de materias en polvo (DPI), capaz de suministrar una cantidad del compuesto de la invención, por dosis, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 10 µg hasta aproximadamente 500 µg.

25 Se procede a mezclar un compuesto micronizado de la presente invención (100 mg), y un agonista del receptor β<sub>2</sub>-adrenérgico (500 mg), con lactosa molida (30 g). La mezcla batida (mezclada), se carga, a continuación, en ampollas envasadoras individuales, de una tira de empollas envasadoras, pelable, en una cantidad suficiente como para proporcionar una cantidad de producto de la invención, por dosis, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 10 µg hasta aproximadamente 500 µg. Los contenidos de las ampollas envasadoras, se administran mediante la utilización de un inhalador de materias en polvo, secas (DPI).

Composiciones ejemplares para su uso en un inhalador de dosis dosificadas (MDI)

35 Se procede a dispersar un compuesto micronizado de la presente invención (10 g), en una solución preparada mediante la disolución de lecitina (0,2 g) en agua desmineralizada (200 ml). La suspensión resultante, se seca mediante proyección pulverizada (spray) y, a continuación, ésta se microniza, para formar una composición micronizada, la cual comprende partículas que tienen un diámetro medio correspondiente a un valor de aproximadamente 1,5 µm. La composición micronizada, se carga, a continuación, al interior de cartuchos de inhalador de dosis dosificadas, los cuales contienen 1,1,1,2-tetrafluoroetano presurizado, en una cantidad suficiente como para proporcionar una cantidad de producto de la invención, por dosis, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 10 µg hasta aproximadamente 500 µg, cuando ésta se administra mediante el inhalador de dosis dosificadas o medidas (MDI).

45 Se procede a preparar una suspensión que contiene un porcentaje de aproximadamente un 5%, en peso, del compuesto de la invención, un porcentaje del 0,5%, en peso, de lecitina, y un porcentaje del 0,5%, en peso, de trehalosa, mediante la dispersión de 5 g de un compuesto de la invención, como partículas micronizadas, con un tamaño medio de menos de 10 µm, en una solución coloidal formada a base de 0,5 g de trehalosa y 0,5 g de lecitina, disueltos en 100 ml de agua desmineralizada. A continuación, se procede a secar la solución, mediante proyección pulverizada (spray) y, el material resultante, se microniza a partículas que tienen un diámetro medio de menos de 1,5 µm. Las partículas, se cargan en latas o botes, con 1,1,1,2-tetrafluoroetano presurizado.

Composición ejemplar para su uso en un inhalador nebulizador

55 Se procede a disolver un compuesto de la presente invención (25 mg) en una solución salina isotónica (125 ml), tamponada con citrato (pH 5). La mezcla, se agita, y ésta se sonifica (es decir, se trata con ultrasonidos), hasta que se haya disuelto el compuesto. Se procede a comprobar el valor pH de la solución y, en caso necesario, éste se ajusta a un valor de pH 5, mediante una lenta adición de NaOH 1N (hidróxido sódico acuoso, 1N). La solución, se administra mediante la utilización de un dispositivo nebulizador, el cual proporciona una cantidad de producto de la invención, por dosis, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 10 µg hasta aproximadamente 500 µg.

Cápsulas de gelatina dura, ejemplares, para la administración oral

65 Se procede a mezclar, íntimamente, un compuesto de la invención (50 g), lactosa secada mediante proyección pulverizada (spray) (440 g) y estearato magnésico (10 g). La composición resultante, se carga, a continuación, en

cápsulas de gelatina dura (500 mg de composición por cápsula), las cuales se administran oralmente.

#### Suspensión ejemplar para la administración oral

- 5 Se procede a mezclar, de una forma íntima, los siguientes ingredientes, para formar una suspensión, para la administración oral:

	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad</u>
10	Compuesto de la invención	1,0 g
	Ácido fumárico	0,5 g
	Cloruro sódico	2,0 g
	Metilparabeno	0,15 g
	Propilparabeno	0,05 g
15	Azúcar granulado	25,5 g
	Sorbitol (solución al 70%)	12,85 g
	VEEGUM® K (silicato aluminico magnésico)	1,0 g
	Agente saborizante (condimento)	0,035 ml
	Colorantes	0,5 mg
20	Agua destilada	q.s. hasta 100 ml

#### Formulación inyectable, ejemplar, para la administración mediante inyección

- 25 Se procede a mezclar un compuesto de la invención (0,2 g) con una solución tampón 0,4 M de acetato sódico (2,0 ml). El valor pH de la solución resultante, se ajusta a un valor pH 4, utilizando ácido clorhídrico acuoso 0,5 N, ó hidróxido sódico acuoso 0,5 N, en la cantidad que sea necesaria y, a continuación, se añade una cantidad suficiente de agua, para la inyección, para proporcionar un volumen total de 20 ml. Se procede, a continuación, a filtrar la mezcla, a través de un filtro estéril (0,22 micrómetros), para proporcionar una solución estéril, apropiada para la
- 30 administración mediante inyección

#### Utilidad

- 35 Los compuestos de la presente invención, poseen actividad antagonista del receptor muscarínico y, en una forma de presentación, potencias nanomolares. En una forma de presentación, los compuestos de la invención, son selectivos para la inhibición de la actividad del subtipo de receptor muscarínico M<sub>3</sub>, con respecto a la actividad del subtipo de receptor muscarínico M<sub>2</sub>. En otra forma de presentación de la invención, los compuestos de la invención, son selectivos para la inhibición de la actividad de los subtipos de receptores muscarínicos M<sub>3</sub> y M<sub>2</sub>, con respecto a la actividad de los subtipos de receptores muscarínicos M<sub>1</sub>, M<sub>4</sub> y M<sub>5</sub>. Adicionalmente, además, se espera que, los
- 40 compuestos de la invención, posean una deseable duración de la acción. Correspondientemente en concordancia, en otra forma específica de presentación, la invención, está dirigida a compuestos que tienen una duración de acción mayor de un transcurso de tiempo de 24 horas. Adicionalmente, además, se espera, también, que, los compuestos de la invención, posean unos efectos secundarios reducidos, tales como los consistentes en sequedad de boca, a dosis eficaces, cuando se administran mediante inhalación, en comparación con otros agonistas de
- 45 receptores muscarínicos conocidos, administrados mediante inhalación (tales como el tiotropio).

- Una medida de la afinidad de un compuesto para el subtipo de receptor M<sub>3</sub>, es la constante de disociación de inhibición (K<sub>i</sub>), para unirse al receptor. Se espera que, los compuestos de la presente invención, tengan una constante de disociación de inhibición (K<sub>i</sub>) el subtipo de receptor M<sub>3</sub>, correspondiente a un valor inferior o igual a 100
- 50 nM, según se determina, por ejemplo, mediante un ensayo de desplazamiento de radioligandos in vivo. Los compuestos de particular interés, incluyen a aquéllos que tienen una K<sub>i</sub> correspondiente a un valor inferior o igual a 10 nM, y en todavía otra forma de presentación, los compuestos que tienen una K<sub>i</sub>, correspondiente a un valor inferior o igual a 1,0 nM. Los compuestos de un interés todavía más particular, incluyen a aquéllos que tienen una K<sub>i</sub> correspondiente a un valor inferior o igual a 500 pM, y en otra forma de presentación, los compuestos que tienen una
- 55 K<sub>i</sub>, correspondiente a un valor inferior o igual a 200 pM. Se tomará debida nota en cuanto al hecho de que, en algunos casos, los compuestos de la invención, pueden poseer una actividad antagonista débil del receptor muscarínico. En tales casos, aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, reconocerán el hecho de que, estos compuestos, tienen todavía utilidad como herramientas de investigación.

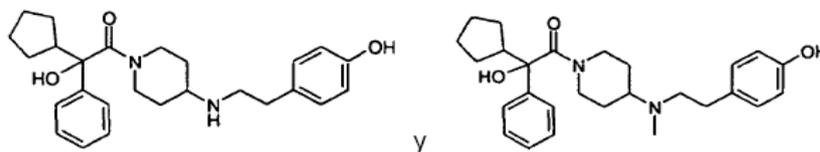
- 60 Son también de un interés particular, aquéllos compuestos que tienen un valor de ID<sub>50</sub>, correspondiente a un valor inferior o igual a 100 µg/ml, a 24 horas post-dosificación, de una forma particular, aquéllos compuestos que tienen un valor de ID<sub>50</sub>, correspondiente a un valor inferior o igual a 30 µg/ml, a 24 horas post-dosificación.

- Los ensayos ejemplares para determinar las propiedades de los compuestos de la invención, tales como la actividad agonista del receptor muscarínico, se encuentran descritos en los ejemplos, e incluyen, a título de ilustración y no
- 65

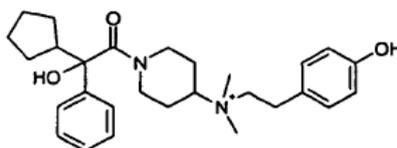
limitativo, ensayos para medir la unión de los receptores muscarínicos hM<sub>1</sub>, hM<sub>2</sub>, hM<sub>3</sub>, hM<sub>4</sub>, y hM<sub>5</sub> (como, por ejemplo, tal y como se describe en el ensayo 1). Los ensayos funcionales de utilidad, para determinar la actividad antagonizante de los receptores muscarínicos, de los compuestos de la invención, incluyen, a título de ilustración y no limitativo, a los ensayos para medir los cambios mediatizados mediante ligandos, en monofosfato de adenosina cíclico intracelular (cAMP); los cambios mediatizados mediante ligandos, en la actividad de la enzima adenilil ciclasa (la cual sintetiza a la cAMP); los cambios mediatizados mediante ligandos, en la incorporación del 5'-O-(γ-tio)fosfato de guanosina ([<sup>35</sup>S])GTP S, en membranas aisladas, vía intercambio catalizado del receptor del ([<sup>35</sup>S])GTPγS, para el difosfato de guanosina, los cambios mediatizado mediante ligandos, en los iones de calcio intracelulares, libres (medidos, por ejemplo, vía un lector de placa de imágenes ligado a fluorescencia, o un dispositivo lector imágenes por fluorescencia del tipo FLIPR®, de la firma Molecular Devices, Inc.), y por el estilo. Los ensayos ejemplares, se describen en el ensayo 2. Se espera que, los compuestos de la presente invención, antagonicen o hagan decrecer la activación de los receptores muscarínicos, en cualquiera de los ensayos listados anteriormente, arriba, o en ensayos de una naturaleza similar, y éstos se utilizarán, típicamente, en estos estudios, en una concentración correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes de aproximadamente 0,1 - 100 nanomolar. Así, de este modo, los ensayos mencionados anteriormente, arriba, son de utilidad para determinar la utilidad terapéutica, como por ejemplo, la actividad broncodilatadora, de los compuestos de la invención.

Otras propiedades y utilidades de los compuestos de la presente invención, pueden demostrarse, mediante la utilización de varios ensayos "in vitro" e "in vivo", los cuales se conocen bien, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de técnica. Así, por ejemplo, la potencia in vivo de los compuestos de la invención, pueden medirse en un modelo animal, tal y como el modelo de Einthoven. En resumen, la actividad del broncodilatador de un compuesto, se evalúa en un animal anestesiado (modelo de Einthoven), el cual utiliza una presión de ventilación, como una medición substitutoria de la resistencia de las vías respiratorias. Véase, por ejemplo, Einthoven (1892) Pflugers Arch. 51:367-445; y Mohammed et al. (2000) Pulm Pharmacol Ther.13(6):287-92, así como el ensayo 3, el cual describe un modelo de Einthoven, de la rata. En una forma de presentación, un compuesto de la presente invención, administrado a una dosis de 100 µg/ml, en el modelo de Einthoven, de la rata, exhibe una inhibición mayor o igual a un porcentaje del 35%, de la respuesta broncoconstrictora, a las 24 horas. Otro ensayo de utilidad, in vivo, es el ensayo antisialogogo de la rata (como, por ejemplo, tal y como se describe en el ensayo 4).

Los compuestos de cuaternarios de la invención, proporcionan, también, unas ventajas sorprendentes, con respecto a los correspondientes compuestos no cuaternarios, tal y como se manifiesta, por ejemplo, en la potencia in vivo mejorada. Así, por ejemplo, los siguientes compuestos secundarios y terciarios



exhibieron un valor K<sub>i</sub> de hM<sub>3</sub>, correspondiente a 0,42 nM y 0,38 nM, medido en un ensayo de unión, tal y como el que se describe en el ensayo 1 (medido a las 6 horas), respectivamente. Cuando se evalúan en el ensayo de Einthoven de la rata, tal y como en la evaluación que se describe en el ensayo (100 µg de dosis; medido a las 24 horas), los compuestos secundario y terciario, exhibieron un porcentaje de inhibición de -6% y -18%, de la respuesta de MCh, con relación a los animales de control, respectivamente. Por otro lado, los compuestos cuaternarios de la invención, tales como el [1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il][2-(4-hidroxifenil)etil] dimetilamonio (Ejemplo 3 - 3):



exhibieron un valor K<sub>i</sub> de hM<sub>3</sub>, correspondiente a 0,74 nM y un porcentaje de inhibición del 76%, cuando se evaluaron bajo las mismas condiciones o en unas condiciones similares.

Se espera que, los compuestos de la presente invención, sean de utilidad como agentes terapéuticos para tratar condiciones médicas mediatizadas mediante receptores muscarínicos. Así, de este modo, se espera que los pacientes que sufren de una enfermedad o desorden (trastorno) que se trate mediante el bloqueo del receptor muscarínico, puedan tratarse mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un antagonista del receptor muscarínico, de la invención. Tales tipos de condiciones médicas, incluyen, a título de ejemplo, a los desórdenes o trastornos, o las enfermedades que incluyen a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (como, por ejemplo, la bronquitis y el enfisema), el asma, la fibrosis pulmonar, la rinitis alérgica, la rinorrea, y por el estilo. Otras condiciones médicas que pueden tratarse con loa antagonistas de los receptores muscarínicos, son los desórdenes o trastornos del tracto genitourinario, tales como la vejiga hiperactiva, o la hiperactividad del

detrusor, y sus síntomas; los desórdenes o trastornos del tracto gastrointestinal, tales como el síndrome del intestino irritable, la enfermedad diverticular, la acalasia, los trastornos de hipermotilidad gastrointestinal, y la diarrea; las arritmias cardíacas, tales como la bradicardia sinusial; la enfermedad de Parkinson; los desórdenes o trastornos cognitivos, tales como la enfermedad de Alzheimer; la dismenorrea, y por el estilo.

La cantidad de agente activo administrado por dosis o la cantidad total administrada por día, se predeterminará o ésta puede determinarse, en base a un paciente individual, tomando en consideración numerosos factores, incluyendo la naturaleza y la gravedad de la condición del paciente, la condición que se esté tratando, la edad, el peso, y el estado general de salud del paciente, la tolerancia del paciente al agente activo, la ruta o vía de administración, las consideraciones farmacológicas, tales como los perfiles de la actividad, la eficacia, la farmacocinética y la toxicidad del agente activo, y cualesquiera agentes secundarios que se estén administrando, y por el estilo. El tratamiento de un paciente que esté sufriendo una enfermedad o una condición médica (tal como la COPD – [enfermedad obstructiva crónica] -), puede empezar con una dosificación predeterminada o con una dosificación determinada mediante el médico que le esté tratando, y continuará con un período de tiempo necesario como para evitar, mejorar, o suprimir, o aliviar los síntomas de la enfermedad o condición médica. Los pacientes que estén experimentando tal tipo de tratamiento, se controlarán, de una forma típica, en una base de rutina, para determinar la efectividad de la terapia. Así, por ejemplo, en el tratamiento de la COPD, puede utilizarse un aumento significativo en el volumen expiratorio forzado (medido en un segundo), con objeto de determinar la efectividad del tratamiento. Indicadores similares, para otras enfermedades y condiciones descritas aquí, en este documento, se conocen bien, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, y se encuentran fácilmente disponibles, para el médico tratante. Un control continuo por parte del médico, asegurará el hecho de que se esté suministrando la cantidad óptima del agente activo, en cualquier momento dado, así como también facilitará la determinación de la duración del tratamiento. Esto es de un valor particular, cuando se están también administrando agentes secundarios, puesto que, su selección, su dosificación y la duración de la terapia, puede también requerir un ajuste. Así, de este modo, el programa del régimen de tratamiento y de dosificación, puede ajustarse durante el transcurso de la terapia, de tal forma que se administre la cantidad más pequeña de agente activo, que exhiba la deseada efectividad y, adicionalmente, además, que se continúe con la administración, únicamente durante el transcurso de tiempo necesario como para tratar la enfermedad o condición médica, de una forma efectiva.

Correspondientemente en concordancia, en una forma de presentación, los compuestos de la invención, son de utilidad para tratar los trastornos o desórdenes del músculo liso, en mamíferos, incluyendo a los humanos, y sus animales de compañía como, por ejemplo, gatos, perros, etc.). Tales tipos de desórdenes o trastornos del músculo liso, incluyen, a título de ilustración, la vejiga hiperactiva, a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y al síndrome del intestino irritable. De una forma típica, las dosis apropiadas para tratar los desórdenes o trastornos del músculo liso, u otros desórdenes o trastornos mediatizados mediante los receptores muscarínicos, será el correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 0,15 µg/kg/día, hasta aproximadamente 5 mg/kg/día. Para un humano medio de un peso de 70 kg, esto representaría una cantidad correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 10 µg hasta aproximadamente 500 mg por día, de agente activo.

En una forma específica de presentación, los compuestos de la invención, son de utilidad para tratar trastornos o desórdenes pulmonares o respiratorios, tales como la COPD, o el asma, en mamíferos, incluyendo a los humanos, mediante la administración, a un paciente, de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto. Generalmente, la dosis para tratar un desorden o trastorno pulmonar, será la correspondiente a una tasa comprendida dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 10 µg por día, hasta aproximadamente 500 µg por día. El término "COPD" (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), se entiende, por parte de aquéllas personas usualmente expertas en el arte especializado de la técnica, como incluyendo a una variedad de condiciones respiratorias, incluyendo a la bronquitis obstructiva crónica, y al enfisema, según se ejemplifica mediante las enseñanzas de Barnes, en Chronic Obstructive Pulmonary Disease, - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica -, N. Engl. J. Med., 2000: 343:269-78, y en las referencias citadas en dicho trabajo. Cuando se utilizan para tratar un trastorno pulmonar, los compuestos de la invención, se administran, de una forma opcional, en combinación con otros agentes terapéuticos, tales como un agonista β<sub>2</sub>-adrenérgico; un corticosteroide, un agente anti-inflamatorio no esteroideo, o combinaciones de éstos.

Cuando se administran mediante inhalación, los compuestos de la presente invención, tienen, de una forma típica, el efecto de producir una broncodilatación. Correspondientemente en concordancia, la invención, encuentra utilidad en un procedimiento para producir broncodilatación en un paciente, comprendiendo, el procedimiento, la administración, a un paciente, de una cantidad que produzca broncodilatación, de un compuesto. De una forma general, la dosis terapéuticamente efectiva, para producir broncodilatación, será la correspondiente a una tasa de 10 – 1500 µg/día.

En otra forma de presentación, los compuestos de la presente invención, son de utilidad para tratar la vejiga hiperactiva. Cuando se utiliza para tratar la vejiga hiperactiva, una dosis típica, será correspondiente a un rango de 1,0 – 500 µg/día. En todavía otra forma de presentación, los compuestos de la invención, se utilizan para tratar el síndrome del intestino irritable. Cuando se utiliza para tratar el síndrome del intestino irritable, los compuestos de la

invención, se administrarán, de una forma típica, oralmente o rectalmente, y una dosis típica, será la correspondiente a una tasa de aproximadamente 1,0 – 500 mg/día.

Puesto que, los compuestos de la presente invención, poseen actividad antagonista del receptor muscarínico, tales tipos de compuestos, son de utilidad, como herramientas de investigación, para estudiar sistemas o muestras biológicos, los cuales tengan receptores muscarínicos. En tales tipos de estudios, pueden emplearse cualesquiera sistemas biológicos o muestras biológicas, que tengan receptores muscarínicos M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub>, M<sub>4</sub>, y / o M<sub>5</sub>, estudios éstos, los cuales pueden llevarse cabo tanto in vitro como in vivo. Los sistemas o muestras biológicas apropiados para tales tipos de estudios, que son representativos, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a células, extractos celulares, membranas de plasma, muestras de tejidos, órganos aislados, mamíferos (tales como ratones, ratas, conejillos de indias, conejos, perros, cerdos, etc.), y por el estilo, siendo de particular interés los mamíferos. En una forma particular de presentación de la presente invención, un receptor muscarínico, en un mamífero, se antagoniza mediante la administración de una cantidad antagonizante de receptor muscarínico, de un compuesto de la presente invención. Los compuestos de la presente invención, pueden también utilizarse como herramientas de investigación, procediendo a realizar los ensayos biológicos, utilizando tales tipos de compuestos.

Cuando se utilizan como una herramienta de investigación, se procede, de una forma típica, a poner en contacto un sistema o muestra biológicos, que comprende un receptor muscarínico, con una cantidad antagonizante del receptor muscarínico, de un compuesto de la invención. Después de que el sistema biológico se haya expuesto al compuesto, se determinan los efectos de la antagonización del receptor muscarínico, mediante la utilización de procedimientos y equipos convencionales, tales como la medición de la unión, en ensayos de enlace o unión de radioligandos, o cambios mediatizados mediante ligandos, en un ensayo funcional, o mediante la determinación de la cantidad de broncoprotección proporcionada por el compuesto, en un ensayo de broncoprotección, en un mamífero. La exposición, abarca el poner en contacto la células o tejido, con el compuesto, administrando el compuesto a un mamífero, por ejemplo, mediante la administración por vía i.p. (intraperitoneal) o por vía i.v. (intravenosa) y, así, sucesivamente. Esta etapa de determinación, puede comprender la medición de una respuesta, a saber, un análisis cuantitativo o ésta puede comprender una observación, a saber, un análisis cualitativo. La medición de una respuesta, involucra, por ejemplo, la determinación de los efectos de un compuesto, en el sistema biológico o muestra biológica, mediante la utilización de procedimientos y equipos convencionales, tales como los consistentes en ensayos de enlace o unión de radioligandos, y la medición de cambios mediatizados mediante ligandos, en ensayos funcionales. Los resultados de los ensayos, pueden utilizarse para determinar el nivel de actividad, así como la cantidad de compuesto necesaria, para alcanzar el resultado deseado, es decir, una cantidad muscarínico-antagonizante. De una forma típica, la etapa de determinación, involucrará los efectos de mediatizados mediante ligandos, del receptor muscarínico.

Adicionalmente, además, los compuestos de la presente invención, pueden utilizarse como herramientas de investigación, para evaluar otros compuestos químicos y, así, de este modo, éstos son también de utilidad en ensayos de rastreo, para descubrir, por ejemplo, nuevos compuestos que tengan actividad de unión del receptor muscarínico. Así, de este modo, un compuesto de la presente invención, se utiliza como un modelo estándar, en un ensayo, para permitir la comparación de los resultados obtenidos con un compuesto de ensayo y con compuestos de la invención, para identificar aquéllos compuestos de ensayo que tengan una unión igual o superior, si es que la tienen. Así, por ejemplo, los datos de unión del receptor muscarínico (tal y como se determina, por ejemplo, en ensayos de desplazamiento de radioligandos, in vivo), para un compuesto de ensayo o un grupo de compuestos de ensayo, se comparan con los datos de unión del receptor muscarínico, para un compuesto de la invención, con objeto de identificar aquéllos compuestos de ensayo que tengan las propiedades deseadas, como por ejemplo, los compuestos de ensayo que tengan una unión o enlace aproximadamente igual, o superior a un compuesto de la invención, si es que la tienen. De una forma alternativa, por ejemplo, los efectos broncoprotectores, pueden determinarse, para los compuestos de ensayo, y un compuesto de la invención, en un ensayo de broncoprotección, en un mamífero y, estos datos, compararse, para identificar los compuestos de ensayo, que proporcionan unos efectos broncoprotectores aproximadamente iguales o superiores. Este aspecto de la invención, incluye, como formas de presentación separadas, ambos, la generación de datos de comparación (mediante la utilización de ensayos apropiados), y el análisis de los datos de ensayo, para identificar los compuestos de ensayo que sean de interés. Así, de este modo, un compuesto de ensayo, puede evaluarse, en un ensayo biológico, mediante un procedimiento que comprende las etapas de : (a) realizar el ensayo biológico, con un compuesto de ensayo, para proporcionar un primer valor de ensayo; (b) realizar el ensayo biológico, con un compuesto de la invención, para proporcionar un segundo valor de ensayo; en donde, la etapa (a), se realiza, o bien ya antes, o bien ya sea después, o bien ya sea simultáneamente, con la etapa (b); y (c) comparar el primer valor de ensayo procedente de la etapa (a), con un segundo valor de ensayo procedente de la etapa (b). Los ejemplos de ensayos biológicos, incluyen a los ensayos de unión de los receptores muscarínicos.

#### EJEMPLOS

Las siguientes preparaciones y ejemplos, se proporcionan para ilustrar las formas específicas de presentación de la presente invención. Estas formas específicas de presentación, no obstante, no pretenden limitar el alcance de la presente invención, en modo alguno, a menos de que ello se indique de una forma específica.

Todos los reactivos, materiales de partida y disolventes utilizados en los ejemplos que se facilitan a continuación, se compraron de procedencia de proveedores comerciales (tales como las firmas Aldrich, Fluka, Sigma y por el estilo), y éstos se utilizaron sin ninguna purificación adicional, a menos de que se indique de otro modo.

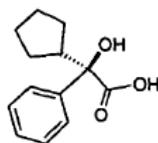
Las abreviaciones que se facilitan a continuación, tienen los siguientes significados, a menos de que se indique de otro modo y, cualesquiera otras abreviaciones utilizadas aquí, en este documento, tienen su significado estándar.

- DIPEA *N,N*-diisopropiletilamina  
 DMA *N,N*-dimetilacetamida  
 DMF *N,N*-dimetilformamida  
 dPBS Solución salina tamponada de fosfato de Dulbecco  
 EDCI clorhidrato 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida  
 EDTA ácido etilenediamintetraacético  
 EtOAc acetato de etilo  
 HBSS Solución salina tamponada de Hank  
 HEPES ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico  
 hM<sub>1</sub> receptor M<sub>1</sub> humano, clonado  
 hM<sub>2</sub> receptor M<sub>2</sub> humano, clonado  
 hM<sub>3</sub> receptor M<sub>3</sub> humano, clonado  
 hM<sub>4</sub> receptor M<sub>4</sub> humano, clonado  
 hM<sub>5</sub> receptor M<sub>5</sub> humano, clonado  
 HOBt 1-hidroxibenzotriazol hidratado  
 MeOH metanol  
 THF tetrahidrofurano

Cualesquiera otras abreviaciones utilizadas aquí, en este documento, pero no definidas, tienen su significado estándar, generalmente aceptado. A menos de que se informe de otro modo, todos los materiales, tales como los reactivos, los materiales de partida y los disolventes, se compraron de procedencia de proveedores comerciales (tales como Sigma-Aldrich, Fluka Riedel-de Haën, y por el estilo) y éstos se utilizaron sin ninguna purificación adicional. Las reacciones, se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno, a menos de que se informe de otro modo. el progreso de la mezclas de reacción, se controló mediante cromatografía de capa fina (TLC), cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC analítica), y espectrometría de masas, cuyos detalles, se proporcionan posteriormente, más abajo, y separadamente, en ejemplos específicos de reacciones. Las mezclas de reacción, se procesaron de la forma que se describe específicamente, en cada reacción; de una forma usual, éstas se purificaron mediante extracción y otros procedimientos de purificación, tales como los cristalización dependiente de la temperatura y del disolvente, y precipitación. Adicionalmente, además, las mezclas de reacción, se purificaron, rutinariamente, mediante HPLC de preparación.

#### Preparación 1

##### Ácido (*R*)-Cilopentilhidroxifenilacético



##### (2*R*,5*R*)-2-*tert*-Butil-5-fenil-1,3-dioxolan-4-ona (1a):

Se procedió a disolver ácido (*R*)-mandélico (20 g, 130 mmol) en pentano anhidro (200 ml, 1,7 mol). A continuación, se procedió a añadir pivaldehído (13,6 g, 153 mmol), seguido de ácido trifluorometanosulfónico (488 µl, 5,4 mmol). La mezcla, se sometió a reflujo a una temperatura de 36 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de un transcurso de tiempo de 5,5 horas, la mezcla, se dejó enfriar a la temperatura ambiente, antes de agitarse con 200 ml de una solución de NaHCO<sub>3</sub>, al 8%, en peso, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos. El exceso de pentano, se eliminó, mediante evaporación rotativa. Los sólidos, se recogieron mediante filtrado, y éstos se lavaron (100 ml agua), bajo filtrado al vacío. Los sólidos, se secaron, durante el transcurso de toda la noche, bajo la acción de alto vacío, para proporcionar 23,8 gramos del intermediario (1a), como un sólido de color blanco (88% de pureza).

##### (2*R*,5*S*)-2-*tert*-Butil-5-(1-hidroxiciclopentil)-5-fenil-1,3-dioxolan-4-ona (1b):

Se procedió a añadir hexametildisilazida de litio (0,8 g, 4,7 mmol; 4,7 ml de 1,0 M en hexanos), a THF anhidro (5,3 ml, 65 mmol) a una temperatura de -78 °C. Se procedió a añadir, a la solución, el intermediario (1a) (800 mg, 3,6 mmol) en 5,3 ml de THF anhidro, mediante procedimiento de goteo, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos.

Después de un transcurso de tiempo de 30 minutos, se procedió a añadir ciclopentanona (451  $\mu$ l, 5,1 mmol), mediante procedimiento de goteo, en menos de un 1 minuto. Después de un transcurso de tiempo de 2 horas, se procedió a añadir 0,8 ml de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  acuoso, saturado y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante 5 minutos. La mezcla, se añadió a 8 ml de cloruro amónico acuoso, saturado. La capa acuosa, se lavó (2x80 ml de EtOAc), y las capas orgánicas, se combinaron, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, y se concentraron. El producto crudo (780 mg) se purificó, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea)(gradiente de 5-15% EtOAc, en un transcurso de tiempo de 30 minutos con hexanos) para proporcionar el intermediario (1b).

(2R,5S)-2-tert.Butil-5-ciclopent-1-enil-5-fenil-1,3-dioxolan-4-ona (1c):

Se procedió a disolver el intermediario (1b) (650 mg, 2,1 mmol), en 6,8 ml THF anhidro y, la solución, se enfrió, a una temperatura de 0 °C. Se procedió a añadir cloruro de tionilo (436 ml, 6 mmol), mediante procedimiento de goteo, seguido de la adición de piridina (777  $\mu$ l, 9,6 mmol). La mezcla, se agitó, a una temperatura de 0 °C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. Se añadió cloruro amónico acuoso, saturado, (14 ml) y, la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos, al mismo tiempo que se agitaba, a la temperatura ambiente. Se separaron las capas y, la capa acuosa, se lavó (2x 100 ml EtOAc.). La capas orgánicas, se combinaron, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, y se concentraron, para proporcionar el intermediario (1c) como un aceite de tonalidad amarillo claro (540 mg), el cual se utilizó en la etapa siguiente, sin ninguna purificación adicional.

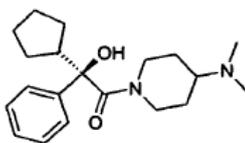
Ácido (S)-ciclopent-1-enil-hidroxifenilacético (1d):

Se procedió a disolver el intermediario (1c) (540 mg, 1,9 mmol), en MeOH (927  $\mu$ l, 22,9 mmol). Se añadió agua (1,84 ml, 102 mmol), seguido de la adición de KOH (1,1 g, 18,8 mmol). La mezcla, se sometió a reflujo, a una temperatura de 130 °C, durante un transcurso de tiempo de 3 horas, seguido de la dilución hasta 250 ml, con una solución saturadas de cloruro amónico y, a continuación, ésta se lavó (2x 100 ml de hexano). La emulsión acuosa remanente, se lavó (2 x 250ml de EtOAc). Se procedió a combinar las capas de EtOAc, éstas se lavaron con 50 ml de NaCl acuoso, saturado, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, y se concentraron, para proporcionar intermediario (1d) como un sólido de tonalidad amarilla-amarronada(290 mg).

Se procedió a disolver el intermediario (1d) (280 mg, 1,3 mmol) en MeOH (2,50 ml, 61,7 mmol) y, el matraz de reacción, se roció con nitrógeno, antes de añadir 28 mg de 10% Pd/C. La mezcla se agitó, a la temperatura ambiente, bajo una presión de hidrógeno de 1 atmósfera y, la reacción, se controló, mediante HPLC, hasta que se hubo consumido el material de partida (~24 horas). El recipiente de reacción, se roció con nitrógeno y, a continuación, la mezcla, se filtró a través de un tampón de Celite® y se lavó con MeOH. El filtrado, se concentró, bajo la acción del vacío, para obtener el compuesto del epígrafe, con un sólido de tonalidad ligeramente amarilla (284 mg).

Preparación 2

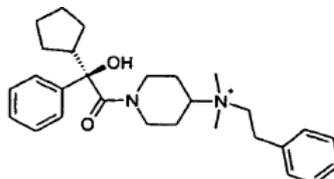
(R)-2-Ciclopentil-1-(4-dimetilaminopiperidin-1-il-2-hidroxi-2-feniletanona



A una solución en régimen de agitación de ácido (R)-ciclopentilhidroxifenilacético (5,00 g, 22,7 mmol) en DCM (200 ml, 3 mol), se le añadió dimetilpiperidin-4-ilamina (2,91 g, 22,7 mmol). Se procedió, a continuación a añadir DIPEA (11,9 ml, 68,1 mmol) y HOBt (5,21 g, 34 mmol), seguido de EDCI (5,22 g, 27,2 mmol). La mezcla se agitó, durante un transcurso de tiempo de 12 horas y, a continuación, ésta se lavó con agua (300 ml), y una solución acuosa, saturada, de NaCl (300 ml), ésta se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y, a continuación, se secó mediante filtrado. El disolvente, se eliminó, bajo la acción de presión reducida. El material crudo, se purificó, vía cromatografía sobre gel de sílice (10%MeOH/DCM en peso, / 1%  $\text{NH}_3$  (acuoso)) para proporcionar 4,5 g del compuesto del epígrafe.

EJEMPLO 1

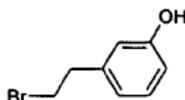
[1-((R)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il]dimetilfenetilamonio



A una solución en régimen de agitación de (*R*)-2-ciclopentil-1-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)-2-hidroxi-2-feniletanona (50 mg, 0,2 mmol) en DMF (1 ml, 10 mmol), se le añadió 1-bromo-2-feniletano (83 mg, 0,5 mmol). La mezcla, se calentó, a una temperatura de 80 °C, durante un transcurso de tiempo de 24 horas. El disolvente, se eliminó, bajo la acción de presión reducida, y el material crudo se purificó, mediante HPLC preparativa, para proporcionar 26,1 mg del compuesto del epígrafe, como una sal de TFA. MS *m/z*: [ $M^+$ ] calculado para  $C_{28}H_{39}N_2O_2$ , 435,30; encontrado 435,2.  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ , 300 MHz)  $\delta$ (ppm): 1,04 (1H, m), 1,34 (3H, m), 1,56 (6H, m), 1,89 (1H, m), 2,05 (1H, m), 2,55 (1H, m), 2,83 (2H, m), 3,03 (12H, bm), 3,59 (1H, t), 4,66 (1H, m), 7,19 (1H, d), 7,30 (5H, m) 7,37 (2H, t), 7,41 (2H, d).

### 10 Preparación 3

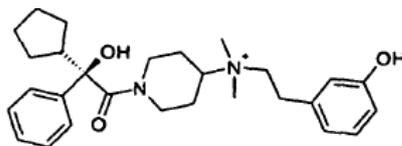
#### 3-(2-Bromoetil)fenol



Se procedió a enfriar una solución de 1-(2-bromoetil)-3-metoxibenceno (1,00 g, 4,7 mmol) en  $CHCl_3$  (50 ml, 0,6 mol), a una temperatura de 0 °C. Se enfrió 1,0 M de  $BBr_3$  en DCM (27,9 ml), a una temperatura de 0 °C, y se añadió a la solución. Se dejó que la solución se calentara, a una temperatura de 30 °C, en un transcurso de tiempo de 30 minutos y, a continuación, ésta se vertió en una solución de hielo y  $NH_4OH$  al 30%, la cual se agitó, a una temperatura de 0 °C, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. La capa orgánica, se retiró, y se concentró, sin presión reducida.

### 25 EJEMPLO 2

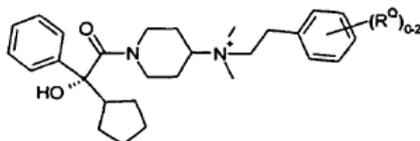
#### [1-((*R*)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il][2-(3-hidroxifenil)etil]dimetilamonio



A una solución en régimen de agitación de (*R*)-2-ciclopentil-1-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)-2-hidroxi-2-feniletanona (0,8 g, 2,4 mmol) en DMA (10 ml, 0,1 mol), se le añadió 3-(2-bromoetil)fenol (1,5 g, 7,3 mmol). La mezcla se calentó, a una temperatura de 80 °C, durante un transcurso de tiempo de 24 horas. Se procedió, a continuación, a eliminar el disolvente, bajo la acción de presión reducida. El material crudo, se purificó, mediante HPLC preparativa, para proporcionar 180 mg del compuesto del epígrafe como una sal de TFA. MS *m/z*: [ $M^+$ ] calculado para  $C_{28}H_{39}N_2O_3$ , 451,30; encontrado 451,5.  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ , 300 MHz)  $\delta$ (ppm): 1,17 (1H, m), 1,38 (3H, m), 1,54 (6H, m), 1,89 (1H, m), 2,02 (1H, m), 2,53 (1H, m), 2,79 (2H, m), 2,95 (12H, bm), 3,56 (1H, t), 4,66 (1H, m), 6,70 (3H, m), 7,14 (1H, t) 7,16 (1H, d) 7,29 (2H, t), 7,42 (2H, d).

### 45 EJEMPLO 3

Seguendo los procedimientos descritos en los ejemplos proporcionados anteriormente, arriba, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, se prepararon los compuestos 3-1 a 3-24, que tienen la siguiente fórmula:



Ejemplo	$R^Q$	Nombre
3-1	3-fluoro	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il] [2-(3-fluorofenil)etil]dimetilamonio. MS <i>m/z</i> : [ $M^+$ ] calculado para $C_{28}H_{38}FN_2O_2$ , 453,29; encontrado 453,4.
3-2	4-fluoro	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il][2-(4-fluorofenil)etil]dimetilamonio. MS <i>m/z</i> : [ $M^+$ ] calculado para $C_{28}H_{38}FN_2O_2$ , 453,29; encontrado 453,4.

## Continuación tabla

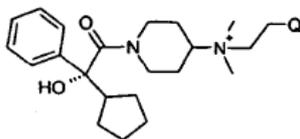
Ejemplo	R <sup>α</sup>	Nombre
3-3	4-hidroxi	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il][2-(4-hidroxifenil)etil]dimetil-amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>28</sub> H <sub>39</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , 451,30; encontrado 451,4.
3-4	Ausente	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il]dimetilfenetilamonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>28</sub> H <sub>39</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 435,30; encontrado 435,4.
3-5	2-fluoro	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il][2-(2-fluorofenil)etil]dimetil-amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>28</sub> H <sub>38</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 453,29; encontrado 453,4.
3-6	2,4-dicloro	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il][2-(2,4-diclorofenil)etil]dimetil-amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>28</sub> H <sub>37</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 503,22; encontrado 503,2.
3-7	2-cloro	[2-(2-clorofenil)etil]-[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil) piperidin-4-il]dimetil-amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>28</sub> H <sub>38</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 469,26; encontrado 469,2.
3-8	2-hidroxi-etilo	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il]-[2-[4-(2-hidroxi)etil]fenil]etil]-dimetil-amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>30</sub> H <sub>43</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , 479,33; encontrado 479,4.
3-9	2-cloro-4-fluoro	[2-(2-cloro-4-fluorofenil)etil][1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenil-acetil)piperidin-4-il]-dimetil-amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>28</sub> H <sub>37</sub> ClFN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 487,25; encontrado 487,2
3-10	4-metilo	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il]dimetil-(2- <i>p</i> -toliletil)amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>29</sub> H <sub>41</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 449,32; encontrado 449,4.
3-11	4-bromo	[2-(4-bromofenil)etil][1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il]dimetil-amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>28</sub> H <sub>38</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 513,21; encontrado 513,2.
3-12	4-ciano	[2-(4-cianofenil)etil][1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil) piperidin-4-il]dimetil-amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>29</sub> H <sub>38</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> , 460,30; encontrado 460,4.
3-13	4-hidroxi-3-metoxi	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il][2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-etil]dimetil-amonio. MS <i>m/z</i> : (M <sup>+</sup> ) calculado para C <sub>29</sub> H <sub>41</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> , 481,31; encontrado 481,4.
3-14	3-metoxi	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il][2-(3-metoxifenil)etil]dimetil-amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>29</sub> H <sub>41</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , 465,31; encontrado 465,4.
3-15	2-bromo	[2-(2-bromofenil)etil][1-(2-cilopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil) piperidin-4-il]dimetil-amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>28</sub> H <sub>38</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 513,21; encontrado 513,2.
3-16	4-metoxi	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il][2-(4-metoxifenil)etil]dimetil-amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>29</sub> H <sub>41</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , 465,31; encontrado 465,4.
3-17	Ausente	[( <i>R</i> )-1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)pirrolidin-3-il]Dimetilfenetil-amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>27</sub> H <sub>37</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ,421,29; encontrado 421,6.
3-18	4-hidroxi	[1-(( <i>R</i> )-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil) piperidin-4-il]-[2-(4-hidroxifenil)etil] - dimetilamonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>28</sub> H <sub>39</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , 451,30; encontrado 451,2.
3-19	4-hidroxi	[1-(( <i>S</i> )-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il][2-(4-hidroxifenil)etil] dimetil-amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>28</sub> H <sub>39</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , 451,30; encontrado 451,2.
3-20	2-fluoro-4-metoxi	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il][2-(2-fluoro-4-metoxifenil)-etil] dimetilamonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>29</sub> H <sub>40</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , 483,30; encontrado 483,2.
3-21	2-fluoro-4-hidroxi	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il][2-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-etil] dimetilamonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>28</sub> H <sub>38</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , 469,29; encontrado 469,2.

## Continuación tabla

Ejemplo	R <sup>α</sup>	Nombre
3-22	3-hidroxi	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il][2-(3-hidroxifenil)etil]dimetil-amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>28</sub> H <sub>39</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , 451,30; encontrado 451,2.
3-23	3-fluoro	[1-(( <i>R</i> )-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil) piperidin-4-il][2-(3-fluorofenil)etil] dimetil-amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>28</sub> H <sub>38</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> . 453,29; encontrado 453,2.
3-24	2-hidroxi	[1-(( <i>R</i> )-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil) piperidin-4-il][2-(2-hidroxifenil)etil]-dimetilamonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>28</sub> H <sub>39</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , 451,30; encontrado 451,2.

## 5 EJEMPLO 4

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos proporcionados anteriormente, arriba, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, se prepararon, también, los compuestos 4-1 a 4-8, que tienen la siguiente fórmula:

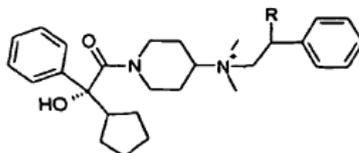


15

Ejemplo	Q	Nombre
4-1	1 H-indol-3-ilo	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il][2-(1H-indol-3-il)etil]dimetil-amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>30</sub> H <sub>40</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> , 474,31; encontrado 474,4.
4-2	tiofen-2-ilo	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il]dimetil(2-tiofen-2-iletel)-amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>26</sub> H <sub>37</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S, 441,26; encontrado 441,2.
4-3	benzo[1,3]dioxol-5-ilo	(2-benzo[1,3]dioxol-5-iletel)[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)-piperidin-4-il]-dimetil-amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>29</sub> H <sub>39</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> , 479,29; encontrado 479,4.
4-4	tiofen-3-ilo	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il]dimetil(2-tiofen-3-iletel)-amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>26</sub> H <sub>37</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S, 441,26; encontrado 441,2.
4-5	pirrol-1-ilo	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il]dimetil(2-pirrol-1-iletel)-amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>26</sub> H <sub>38</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> , 424,30; encontrado 424,4.
4-6	1H-tetrazol-5-ilo	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il]dimetil[2-(1Htetrazol-5-il)etil]-amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>23</sub> H <sub>35</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> , 427,28; encontrado 427,2.
4-7	tiofen-3-ilo	[1-(( <i>R</i> )-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il]dimetil-(2-tiofen-3-iletel)-amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>26</sub> H <sub>37</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S, 441,26; encontrado 441,2.
4-8	tiofen-2-ilo	[1-(( <i>R</i> )-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il]dimetil(2-tiofen-2-iletel)-amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>26</sub> H <sub>37</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S, 441,26; encontrado 441,2.

## EJEMPLO 5

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos proporcionados anteriormente, arriba, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, se prepararon, también, los compuestos 5-1 a 5-3, que tienen la siguiente fórmula:

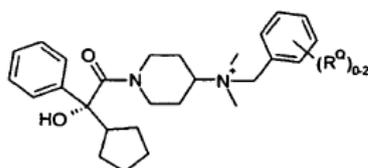


25

Ejemplo	R	Nombre
5-1	fenilo	(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il]-(3,3-difenilpropil) dimetilamonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>35</sub> H <sub>45</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 525,35; encontrado 525,4.
5-2	-OH	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il]-( <i>R</i> )-2-hidroxi-2-feniletil) dimetilamonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>28</sub> H <sub>39</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , 451,30; encontrado 451,2.
5-3	-OH	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il]-( <i>S</i> )-2-hidroxi-2-feniletil) dimetilamonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>28</sub> H <sub>39</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , 451,30; encontrado 451,2.

## EJEMPLO 6

- 5 Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos proporcionados anteriormente, arriba, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, se prepararon, también, los compuestos 6-1 a 6-14, que tienen la siguiente fórmula:



10

Ejemplo	R <sup>Q</sup>	Nombre
6-1	2-metoxi-4-metoxi-carbonilo	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il] (2-metoxi-4-metoxycarbonil-bencil)dimetilamonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>30</sub> H <sub>41</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> , 509,30; encontrado 509,4.
6-2	4-trifluoro-metoxi	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il]dimetil-(4-trifluorometoxibencil)-amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>28</sub> H <sub>36</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , 505,27; encontrado 505,4.
6-3	4-cloro	(4-clorobencil)-[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il]dimetilamonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>27</sub> H <sub>36</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 455,25; encontrado 455,2.
6-4	3-fluoro	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il](3-fluorobencil) dimetilamonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>27</sub> H <sub>36</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 439,28; encontrado 439,4.
6-5	3-nitro	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il]dimetil(3-nitrobencil)amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>27</sub> H <sub>36</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> , 466,27; encontrado 466,4.
6-6	4- <i>tert.</i> -butilo	(4- <i>t</i> -butilbencil)[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il]-dimetilamonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>31</sub> H <sub>45</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 477,35; encontrado 477,4.
6-7	4-trifluorometilo	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il]dimetil(4-trifluorometilbencil)-amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>28</sub> H <sub>36</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 489,27; encontrado 489,4.
6-8	4-bromo	(4-bromobencil)[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il]dimetilamonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>27</sub> H <sub>36</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 499,20; encontrado 499,2.
6-9	4-ciano	(4-cianobencil)-[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il]dimetilamonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>28</sub> H <sub>36</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> , 446,28; encontrado 446,4.
6-10	4-fluoro	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il]-(4-fluorobencil) dimetilamonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>27</sub> H <sub>36</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 439,28; encontrado 439,4.
6-11	4-metilo	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il]dimetil(4-metilbencil)amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>28</sub> H <sub>39</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 435,30; encontrado 435,4.
6-12	2 3-metilo	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il]dimetil(3-metilbencil)amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>28</sub> H <sub>39</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 435,30; encontrado 435,4.

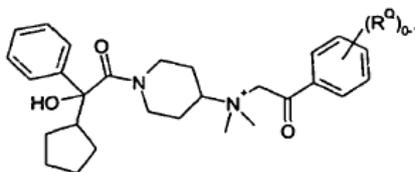
15

## Continuación tabla

Ejemplo	R <sup>α</sup>	Nombre
6-13	4-nitro	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il]dimetil(4-nitrobencil)amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>27</sub> H <sub>36</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> , 466,27; encontrado 466,4.
6-14	4-carboximetilo	(4-carboximetilbencil)[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il]dimetilamonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>29</sub> H <sub>39</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> , 479,29; encontrado 479,4.

## EJEMPLO 7

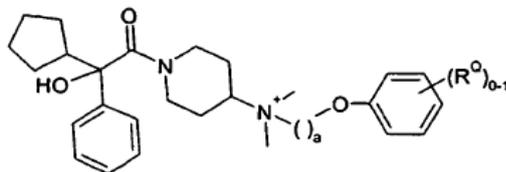
5 Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos proporcionados anteriormente, arriba, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, se prepararon, también, los compuestos 7-1 a 7-11, que tienen la siguiente fórmula:



Ejemplo	R <sup>α</sup>	Nombre
7-1	ausente	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il]dimetil(2-oxo-2-feniletíl)amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>28</sub> H <sub>37</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , 449,28; encontrado 449,3.
7-2	4-bromo	[2-(4-bromofenil)-2-oxoetil]-[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil) piperidin-4-il]-dimetilamonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>28</sub> H <sub>36</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , 528,19; encontrado 529,2.
7-3	4-metoxi	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il]-[2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil]-dimetilamonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>29</sub> H <sub>39</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> , 479,29; encontrado 479,2.
7-4	3-ciano	[2-(3-cianofenil)-2-oxoetil][1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil) piperidin-4-il]-dimetilamonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>29</sub> H <sub>36</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> , 474,28; encontrado 474,2.
7,5	4-ciano	[2-(4-cianofenil)-2-oxoetil] [1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil) piperidin-4-il]-dimetilamonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>29</sub> H <sub>36</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> , 474,28; encontrado 474,2.
7-6	4-cloro	[2-(4-clorofenil)-2-oxoetil][1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil) piperidin-4-il]-dimetilamonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>28</sub> H <sub>36</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , 483,24; encontrado 483,2.
7-7	3-fluoro	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il][2-(3-fluorofenil) -2-oxoetil]-dimetilamonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>28</sub> H <sub>36</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , 467,27; encontrado 467,2.
7-8	2-metoxi	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il][2-(2-metoxifenil)-2-oxoetil]-dimetilamonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>29</sub> H <sub>39</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> , 479,29; encontrado 479,2.
7-9	4-difluorometoxi	[1-(2-cilopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il][2-(4-difluorometoxifenil)-2-oxoetil]dimetil- amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>29</sub> H <sub>37</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> , 515,27; encontrado 515,2.
7-10	3-metoxi	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il][2-(3-metoxifenil)-2-oxoetil]-dimetilamonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>29</sub> H <sub>39</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> , 479,29; encontrado 479,2.
7-11	2-cloro	[2-(2-clorofenil)-2-oxoetil] [1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil) piperidin-4-il]-dimetil-monio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>28</sub> H <sub>36</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , 483,24; encontrado 483,2.

## EJEMPLO 8

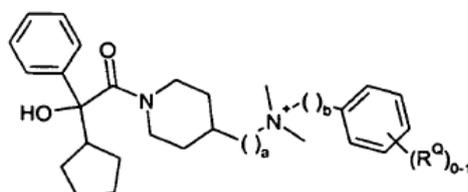
5 Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos proporcionados anteriormente, arriba, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, se prepararon, también, los compuestos 8-1 a 8-4, que tienen la siguiente fórmula:



Ejemplo	a	R <sup>a</sup>	Nombre
8-1	2	ausente	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil) piperidin-4-il]dimetil-(2-fenoxietil)amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>28</sub> H <sub>39</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , 451,30; encontrado 451,4.
8-2	4	ausente	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil) piperidin-4-il]dimetil-(4-fenoxibutil)amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>30</sub> H <sub>43</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , 479,33; encontrado 479,4.
8-3	3	ausente	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil) piperidin-4-il]dimetil-(3-fenoxipropil)amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>29</sub> H <sub>41</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , 465,31; encontrado 465,4.
8-4	2	4-fluro	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil) piperidin-4-il][2-(4-fluorofenoxi)etil]dimetil-amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>28</sub> H <sub>38</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , 469,29; encontrado 469,4.

## EJEMPLO 9

20 Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos proporcionados anteriormente, arriba, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, se prepararon, también, los compuestos 9-1 a 9-10, que tienen la siguiente fórmula:



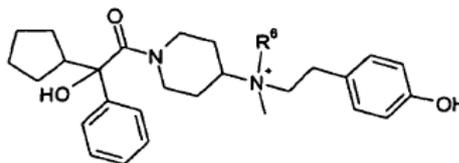
Ejemplo	a	b	R <sup>a</sup>	Nombre
9-1	1	1	Ausente	bencil-[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)-piperidin-4-ilmetil]dimetilamonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>28</sub> H <sub>39</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 435,30; encontrado 435,2.
9-2	1	2	ausente	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-ilmetil]dimetilfenetilamonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>29</sub> H <sub>41</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 449,32; encontrado 449,2.
9-3	1	3	ausente	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-ilmetil]dimetil(3-fenilpropil)-amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>30</sub> H <sub>43</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 463,33; encontrado 463,2.
9-4	1	1	3-metilo	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-ilmetil]dimetil(3-metilbencil)-amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>29</sub> H <sub>41</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 449,32; encontrado 449,2.
9-5	1	1	2-hidroxi	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-ilmetil](2-hidroxi-bencil)-dimetil-amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>28</sub> H <sub>39</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , 451,30; encontrado 451,2.
9-6	1	1	3-hidroxi	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-ilmetil](3-hidroxi-bencil)-dimetil-amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>28</sub> H <sub>39</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , 451,30; encontrado 451,0.
9-7	1	1	4-hidroxi	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-ilmetil]-4-hidroxi-bencil)-dimetil-amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>28</sub> H <sub>39</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , 451,30; encontrado 451,0.

Continuación tabla

Ejemplo	a	b	R <sup>a</sup>	Nombre
9-8	0	3	Ausente	[(R)-1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)-pirrolidin-3-il]dimetil(3-fenilpropil)-amonio. MS m/z: [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>28</sub> H <sub>39</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 435,30; encontrado 435,2.
9-9	0	2	4-carboxi	[2-(4-carboxifenil)etil][1-(R)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil]piperidin-4-il]dimetilamonio. MS m/z: [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>29</sub> H <sub>39</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> , 479,29.
9-10	0	2	4-metoxi-carbonil	[1-(R)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil]piperidin-4-il]-[2-(4-metoxicarbonil-fenil)etil]dimetilamonio. MS m/z: [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>30</sub> H <sub>41</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> , 493,31.

5 EJEMPLO 10

10 Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos proporcionados anteriormente, arriba, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, se prepararon, también, los compuestos 10-1 a 10-6, que tienen la siguiente fórmula:

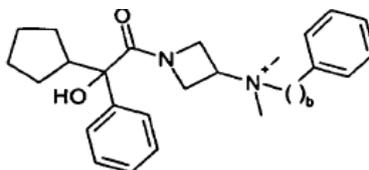


15

Ejemplo	R <sup>a</sup>	Nombre
10-1	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il]etil-[2-(4-hidroxifenil)-etil]metilamonio. MS m/z: [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>29</sub> H <sub>41</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , 465,31; encontrado 465,2.
10-2	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il][2-(4-hidroxifenil)etil]-metilpropilamonio. MS m/z: [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>30</sub> H <sub>43</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , 479,33; encontrado 479,4.
10-3	-CH <sub>2</sub> -ciclopropilo	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il] ciclopropilmetil[2-(4-hidroxifenil)etil]metilamonio. MS m/z: [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>31</sub> H <sub>43</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , 491,33; encontrado 491,4.
10-4	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il] (2-hidroxietil)[2-(4-hidroxifenil)-etil]metilamonio. MS m/z: [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>29</sub> H <sub>41</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> , 481,31; encontrado 481,4.
10-5	-CH <sub>2</sub> -C(O)OCH <sub>3</sub>	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il] [2-(4-hidroxifenil)etil]metoxycarbonilmetilmetilamonio. MS m/z: [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>30</sub> H <sub>41</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> , 509,30; encontrado 509,2.
10-6	-CH <sub>2</sub> -C(O)NH <sub>2</sub>	carbamoilmetil[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il][2-(4-hidroxifenil)etil] metilamonio. MS m/z: [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>29</sub> H <sub>40</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> , 494,30; encontrado 494,2.

20 EJEMPLO 11

25 Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos proporcionados anteriormente, arriba, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, se prepararon, también, los compuestos 11-1 a 11-3, que tienen la siguiente fórmula:



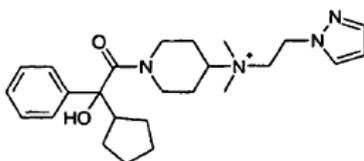
25

Ejemplo	b	Nombre
11-1	2	11-1 2 [1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)azetidín-3-il] dimetilfenil amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>26</sub> H <sub>35</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 407,27; encontrado 407,2.
11-2	3	11-2 3 [1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)azetidín-3-il] dimetil(3-fenilpropil)amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>27</sub> H <sub>37</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 421,29; encontrado 421,2.
11-3	4	11-3 4 [1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)azetidín-3-il] dimetil(4-fenilbutil)amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>29</sub> H <sub>39</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 435,30; encontrado 435,4.

**EJEMPLO 12**

- 5 Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos proporcionados anteriormente, arriba, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, se preparó, también, el siguiente compuesto:

10

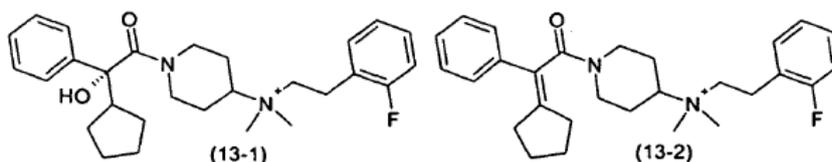


- 15 [1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il]dimetil(2-pirazol-1-iletíl)amonio.  
MS *m/z*: [M<sup>+</sup>] calculado para C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 425,29; encontrado 425,6.

**EJEMPLO 13**

- 20 [1-(*R*)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil]piperidin-4-il][2-(2-fluorofenil)etil]dimetilamonio (13-1) y  
[1-(2-Ciclopentilidene-2-fenilacetil)piperidin-4-il]-[2-(2-fluorofenil)etil]dimetilamonio (13-2)

25



- 30 A una solución en régimen de agitación de (*R*)-2-ciclopentil-1-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)-2-hidroxi-2-feniletanona (50 mg, 0,2 mmol) en DMF (1 ml, 10 mmol), se le añadió 1-(2-bromoetil)-2-fluorobenceno (91 mg, 0,5 mmol). La mezcla se calentó, a una temperatura de 80 °C, durante un transcurso de tiempo de 24 horas. El disolvente, se eliminó, bajo la acción de presión reducida, y el material crudo se purificó, mediante HPLC de preparación, para proporcionar 12,2 mg de compuesto(13-1) como una sal de TFA. Adicionalmente, además, el compuesto eliminado, se obtuvo, durante la HPLC de preparación, para proporcionar 18,6 mg de compuesto (13-2).

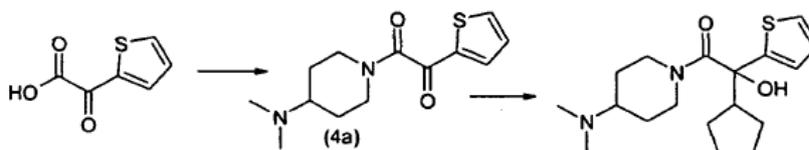
(13-1) MS *m/z*: [M<sup>+</sup>] calculado para C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 453,29; encontrado 453,2.

(13-2) MS *m/z*: [M<sup>+</sup>] calculado para C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>2</sub>O, 435,28; encontrado 435,4.

40

**Preparación 4****2-Ciclopentil-1-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)-2-hidroxi-2-tiofen-2-iletanona**

45



50

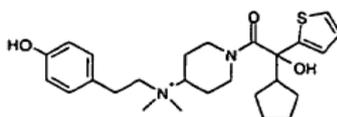
**1-(4-Dimetilaminopiperidin-1-il)-2-tiofen-2-il-etano-1,2-diona (4a):**

Se procedió a disolver ácido 2-tiofenglioxílico (300 mg, 1,9 mmol), en 10 ml de cloruro de metileno. Se procedió, a

- 5 continuación, a añadir una solución 2,0 M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (1,1 ml, 2,1 mmol), seguido de 10 µl de DMF. La solución resultante, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de hora y, a continuación, se añadió una solución de dimetilpiperidin-4-ilamina (271 mg, 2,1 mmol) y DIPEA (1,0 ml, 5,8 mmol) en 2 ml de cloruro de metileno. Se procedió, a continuación, a añadir 4-dimetilaminopiridina (12 mg, 96 µmol) y, la mezcla resultante, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. A continuación, se procedió a extraer la mezcla con una solución saturada de bicarbonato sódico y, la capa orgánica, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y ésta se concentró, para proporcionar el intermediario crudo (4a) (498 mg), el cual se utilizó en la etapa siguiente, sin ninguna purificación adicional.
- 10 El Intermediario (4a) (498 mg, 1,87 mmol), se disolvió en 10 ml de THF, y la solución, se enfrió, a una temperatura de 0 °C. A continuación, se procedió a añadir, lentamente, una solución 2,0 M de bromuro de ciclopentilmagnesio en éter (1,12 ml, 2,24 mmol) y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 0 °C, durante un transcurso de tiempo de 4 horas. Se procedió, a continuación, a extinguir la mezcla, mediante la adición de una solución saturada de cloruro amónico. La mezcla resultante, se extrajo con EtOAc y, a continuación, la capa orgánica, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y ésta se concentró, para proporcionar el compuesto crudo (406 mg), el cual se utilizó en la etapa siguiente, sin ninguna purificación adicional.

#### 20 EJEMPLO 14

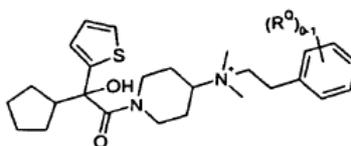
[1-(2-Ciclopentil-2-hidroxi-2-tiofen-2-il-acetil)piperidin-4-il]-[2-(4-hidroxifenil)etil]dimetilamonio



- 25 Se procedió a disolver (2-ciclopentil-1-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)-2-hidroxi-2-tiofen-2-iletanona (75 mg, 220 µmol) , en 1 ml de DMF. A continuación, se añadieron DIPEA (104 µl, 594 mmol) y 4-(2-bromoetil)fenol (89,6 mg, 446 mmol) y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 60 °C, durante un transcurso de tiempo de 8 horas. A continuación, la mezcla, se concentró, después de lo cual, el residuo, se disolvió en una mezcla 1 :1 de agua y acetonitrilo, y se purificó mediante cromatografía líquida. Se aislaron 1,6 mg de la sal de trifluoroacetato del compuesto del epígrafe, como una materia en polvo de color blanco. MS m/z: [M<sup>+</sup>] calculado para C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>;</sub> 457,25 encontrado 457,2.

#### 40 EJEMPLO 15

- 40 Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos proporcionados anteriormente, arriba, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, se prepararon, también, los compuestos 15-1 a 15-3, que tienen la siguiente fórmula:

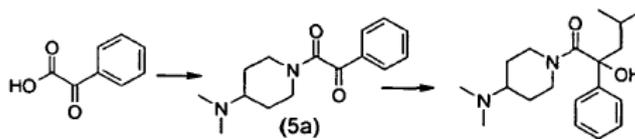


Ejemplo	R <sup>a</sup>	Nombre
15-1	ausente	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tiofen-2-ilacetil)piperidin-4-il]dimetilfenilamonio. MS m/z: [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>26</sub> H <sub>37</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S, 441,26; encontrado 441,5.
15-2	3-fluoro	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tiofen-2-ilacetil)piperidin-4-il]-[2-(3-fluorofenil)etil]dimetilamonio. MS m/z: [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>26</sub> H <sub>36</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S, 459,25; encontrado 459,2.
15-3	4-fluoro	[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tiofen-2-ilacetil)piperidin-4-il]-[2-(4-fluorofenil)etil]dimetilamonio. MS m/z: [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>26</sub> H <sub>36</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S, 459,25; encontrado 459,2.

50

#### Preparación 5

1-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-2-hidroxi-4-metil-2-fenilpentan-1-ona



5  
10  
15

1-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-2-feniletano-1,2-diona (5a):

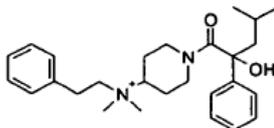
Se procedió a disolver ácido benzoilfórmico (1,0 g, 6,7 mmol), dimetilpiperidin-4-ilamina (854 mg, 6,7 mmol), DIPEA (3,5 ml, 20,0 mmol), y 1-hidroxibenzotriazol (1,4 g, 10 mmol), en 20 ml de cloruro de metileno y, a continuación, se añadió clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (1,53 g, 7,99 mmol) y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 16 horas. La mezcla, se extrajo con una solución 1,0 N de NaOH y, a continuación, la capa orgánica, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El producto crudo, se purificó, mediante cromatografía de columna (10-30% MeOH en gradiente de cloruro de metileno), para proporcionar el intermediario (5a) (501 mg).

El intermediario (16a) (75,0 mg, 288 mmol), se disolvió en 2 ml de THF y, la solución se enfrió, a una temperatura de 0 °C. Se procedió a añadir, lentamente, una solución 2,0 M de bromuro de isobutilmagnesio en éter (158 µl, 317 µmol) y, la mezcla, se agitó, lentamente, a una temperatura de 0 °C, durante un transcurso de tiempo de 4 horas. A continuación, se procedió a extinguir la mezcla, mediante la adición de una solución saturada de bicarbonato sódico. La mezcla resultante, se extrajo con EtOAc y, a continuación, la capa orgánica, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y ésta se concentró, para proporcionar el compuesto crudo del epígrafe, el cual se utilizó en la etapa siguiente, sin ninguna purificación adicional.

20  
25

EJEMPLO 16

[1-(2-Hidroxi-4-metil-2-fenilpentanoil)piperidin-4-il]dimetilfenetilamonio



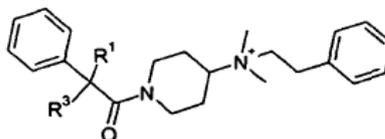
30  
35  
40

Se procedió a disolver 1-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-2-hidroxi-4-metil-2-fenilpentan-1-ona en 1 ml de DMF, y se añadió 1-bromo-2-feniletano (43,3 µl, 317 mmol). A continuación, la mezcla se sometió a un calentamiento en microondas (140 °C, 300 watt, 7 minutos), después de lo cual, se procedió a concentrar la mezcla. El residuo, se disolvió, a continuación, en una mezcla 1:1 de agua y acetonitrilo, y éste se purificó mediante cromatografía líquida. Se aislaron 4,7 mg de sal de trifluoroacetato del compuesto del epígrafe, como un sólido de color blanco. MS *m/z* [M<sup>+</sup>] calculado para C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 423,30; encontrado 423,2.

45

EJEMPLO 17

Seguendo los procedimientos descritos en los ejemplos proporcionados anteriormente, arriba, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, se prepararon, también, los compuestos 17-1 y 17-2, que tienen la siguiente fórmula:



50

Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sub>2</sub>	Nombre
17-1	ciclopropilo	-OH	[1-(2-ciclopropil-2-hidroxi-2-fenilacetil)-piperidin-4-il]dimetilfenetil-amonio. MS <i>m/z</i> [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>26</sub> H <sub>35</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 407,27; encontrado 407,2.
17-2	2-CH <sub>2</sub> - CH=CH <sub>2</sub>	-OH	[1-(2-hidroxi-2-fenil-pent-4-enoil)piperidin-4-il]dimetilfenetil-amonio. MS <i>m/z</i> [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>26</sub> H <sub>35</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 407,27; encontrado 407,2.
17-3	ciclopropilo	-CH <sub>2</sub> -O H	[1-(2-ciclopropil-3-hidroxi-2-fenilpropionil)-piperidin-4-il]dimetilfenetil-amonio. MS <i>m/z</i> [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>29</sub> H <sub>41</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 450,32; encontrado 449,2.

## Continuación tabla

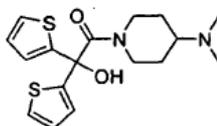
Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sub>2</sub>	Nombre
17-4	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -S CH <sub>3</sub>	H	dimetil-[1-(4-metilsulfanil-2-fenilbutiril)-piperidin-4-il]fenetilamonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>26</sub> H <sub>37</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S, 426,26; encontrado 426,5.
17-5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -S CH <sub>3</sub>	-OH-CH <sub>2</sub>	[1-(2-hidroximetil-4-metilsulfanil-2-fenilbutiril)piperidin-4-il]dimetilfenetilamonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>27</sub> H <sub>39</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S, 456,27; encontrado 456,2.
17-6	-C≡CH	-OH	[1-(2-hidroxi-2-fenilbut-3-ynoil)piperidin-4-il]dimetilfenetilamonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 392,24; encontrado 391,5.

## Preparación 6

5

## 1-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-2-hidroxi-2,2-di-tiofen-2-iletanona

10



15

20

25

A una solución en régimen de agitación de ácido 2-tiofenilgloxílico (1,0 g, 6,4 mmol) en DCM (100 ml, 2 mol), se le añadió cloruro de oxalilo (596 μl, 7 mmol) y una cantidad catalítica de DMF. La mezcla se agitó, durante un transcurso de tiempo de 2 horas y, a continuación, ésta se enfrió, a una temperatura de 0 °C, en un baño de hielo. Se procedió a añadir dimetil-piperidin-4-ilamina (821 mg, 6,4 mmol), DIPEA (1,7 ml, 9,6 mmol) y DMAP (20 mg, 0,1 mmol) y, la mezcla se agitó, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. El disolvente, se eliminó, bajo la acción de presión reducida y la mezcla cruda, se disolvió, a continuación, en DCM (60 ml), se lavó con una solución saturada de bicarbonato (50 ml), y ésta se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente, se eliminó, bajo la acción de presión reducida y, el material crudo, se disolvió, a continuación, en THF (50 ml, 0,6 mol) y se enfrió a una temperatura de 0 °C, en un baño de hielo. A la solución saturada, se le añadió bromuro de tiofen-2-il magnesio en 1,0 M THF (7,7 ml, 7,7 mmol). La mezcla se agitó, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos y, a continuación, ésta se extinguió, mediante una solución saturada de bicarbonato (50 ml) y DCM (50 ml). Se extrajo la fase orgánica y, ésta se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y, el disolvente, se eliminó, bajo la acción de presión reducida, para proporcionar el compuesto del epígrafe (1,5 g).

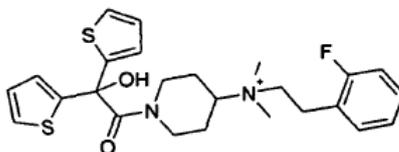
MS *m/z*: [M<sup>+</sup>] calculado para C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>, 350,50; encontrado 351,4.

## EJEMPLO 18

30

## [2-(2-Fluorofenil)etil]-[1-(2-hidroxi-2,2-di-tiofen-2-ilacetil)piperidin-4-il]dimetilamonio

35



40

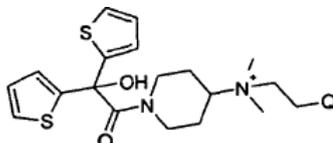
El compuesto del epígrafe, se preparó, mediante la utilización del compuesto descrito en el Ejemplo 13, y reemplazando la (*R*)-2-ciclopentil-1-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)-2-hidroxi-2-feniletanona con 1-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)-2-hidroxi-2,2-di-tiofen-2-iletanona. MS *m/z*: [M<sup>+</sup>] calculado para C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>, 473,17; encontrado 473,2.

## EJEMPLO 19

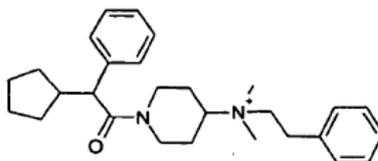
45

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos proporcionados anteriormente, arriba, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, se prepararon, también, los compuestos 19-1 y 19-4, que tienen la siguiente fórmula:

50



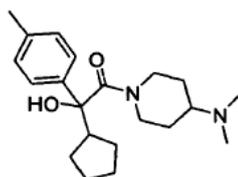
Ejemplo	Q	Nombre
19-1		[1-(2-hidroxi-2,2-ditiofen-2-il-acetil)piperidin-4-il]dimetilfenetilamonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> , 455,18; encontrado 455,2.
19-2		(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)-[1-(2-hidroxi-2,2-ditiofen-2-il-acetil)piperidin-4-il]dimetil-amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>26</sub> H <sub>31</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> , 499,17; encontrado 499,2.
19-3		[1-(2-hidroxi-2,2-ditiofen-2-il-acetil)piperidin-4-il] dimetil(2- <i>m</i> -toliletil)amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>26</sub> H <sub>33</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> , 469,20; encontrado 469,2.
19-4		[1-(2-hidroxi-2,2-ditiofen-2-il-acetil)piperidin-4-il] dimetil(2- <i>p</i> -toliletil)amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>26</sub> H <sub>33</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> , 469,20; encontrado 469,2.

EJEMPLO 205 [1-(2-Ciclopentil-2-fenilacetil)piperidin-4-il]dimetilfenetilamonio

10

El compuesto del epígrafe, se sintetizó mediante la utilización del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, y utilizando 2-ciclopentil-1-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)-2-feniletanona, en lugar de la (*R*)-2-ciclopentil-1-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)-2-hidroxi-2-feniletanona. La 2-ciclopentil-1-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)-2-feniletanona, se preparó de la forma descrita en la Preparación 2, mediante la utilización del ácido  $\alpha$ -ciclopentilfenil acético, en lugar del ácido (*R*)-ciclopentilhidroxifenilacético, como material de partida. MS *m/z*: [M<sup>+</sup>] calculado para C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O, 419,31; encontrado 419,2.

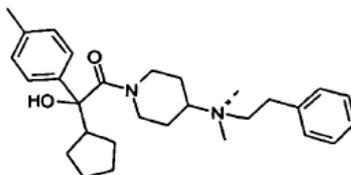
15

20 Preparación 72-Ciclopentil-1-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)-2-hidroxi-2-*p*-toliletanona

25

30

El compuesto del epígrafe, se sintetizó mediante la utilización del procedimiento descrito en la Preparación 6, y reemplazando el ácido 2-tiofenilgloxílico con el ácido (4-metilfenil)(oxo)acético, y reemplazando tiofen-2-il magnesio en THF, 1,0 M, con bromuro de ciclopentilmagnesio en éter, 2,0 M.

35 EJEMPLO 21[1-(2-Ciclopentil-2-hidroxi-2-*p*-tolilacetil)piperidin-4-il]dimetilfenetilamonio

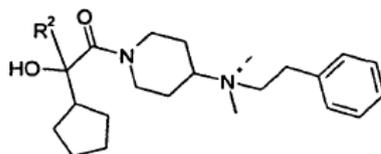
40

45

El compuesto del epígrafe, se sintetizó mediante la utilización del procedimiento descrito en el Ejemplo 13, y reemplazando la (*R*)-2-ciclopentil-1-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)-2-hidroxi-2-feniletanona con 2-ciclopentil-1-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)-2-hidroxi-2-*p*-toliletanona. MS *m/z*: [M<sup>+</sup>] calculado para C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 449,32; encontrado 449,2

## EJEMPLO 22

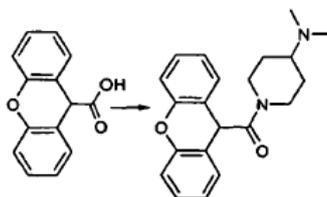
5 Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos proporcionados anteriormente, arriba, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, se prepararon, también, los compuestos 22-1 a 22-5, que tienen la siguiente fórmula:



Ejemplo	R <sup>2</sup>	Nombre
22-1		{1-[2-ciclopentil-2-hidroxi-2-(3-hidroxifenil)-acetil]piperidin-4-il}dimetilfenetil-amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>28</sub> H <sub>39</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , 451,30; encontrado 451,2.
22-2		{1-[2-ciclopentil-2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-hidroxi-acetil]-piperidin-4-il}dimetilfenetil-amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>29</sub> H <sub>40</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , 483,30; encontrado 483,2.
22-3		{1-[2-ciclopentil-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-acetil] piperidin-4-il}dimetilfenetilamonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>28</sub> H <sub>38</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 453,29; encontrado 453
22-4		[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2- <i>m</i> -tolilacetil)-piperidin-4-il]dimetilfenetil-amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>29</sub> H <sub>41</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 449,32; encontrado 449,2.
22-5		[1-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2- <i>o</i> -tolilacetil)-piperidin-4-il]dimetilfenetil-amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>29</sub> H <sub>41</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 449,32; encontrado 449,2.

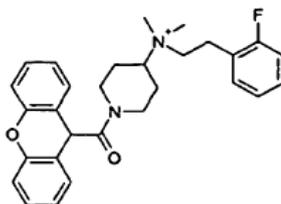
## Preparación 8

## (4-Dimetilaminopiperidin-1-il)(9H-xanten-9-il)metanona



30 A una solución en régimen de agitación de ácido 9H-xanteno-9-carboxílico (4,4 g, 19,4 mmol) en DCM (200 ml, 3 mol), se le añadió dimetilpiperidin-4-il-amina (2,5 g, 19,4 mmol). A continuación, se procedió a añadir, a la mezcla, DIPEA (6,8 ml, 38,9 mmol) y HOBt (4,6 g, 34 mmol), seguido de EDCI (4,5 g, 23,3 mmol). La mezcla se agitó, durante un transcurso de tiempo de 12 horas y, a continuación, se lavó con agua (300 ml), NaCl (saturado.) (300 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y, a continuación, se filtró. El disolvente, se eliminó, bajo la acción de presión reducida, y el material crudo se purificó, vía cromatografía sobre gel de sílice (10%MeOH/DCM w/ 1% NH<sub>3</sub> (aq)) para proporcionar el compuesto del epígrafe (5,9 g).

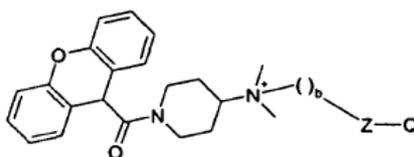
## EJEMPLO 23

[2-(2-Fluorofenil)etil]dimetil-[1-(9H-xanteno-9-carbonil)piperidin-4-il]amonio

A una solución en régimen de agitación de (4-dimetilaminopiperidin-1-il)(9H-xanteno-9-il)metanona (50 mg; 0,2 mmol) en DMF (1 ml, 10 mmol), se le añadió 1-(2-bromoetil)-2-fluorobenceno (30 mg, 0,2 mmol). La mezcla se calentó, a una temperatura de 80 °C, durante un transcurso de tiempo de 24 horas. El disolvente, se eliminó, bajo la acción de presión reducida, y el material crudo se purificó, mediante HPLC de preparación, para proporcionar el compuesto del epígrafe como una sal de TFA (36,7 mg). MS *m/z*: [M<sup>+</sup>] calculado para C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 460,24; encontrado 459,2.

## EJEMPLO 24

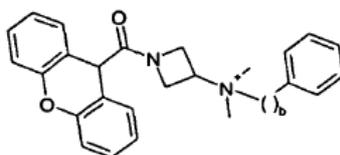
Si siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos proporcionados anteriormente, arriba, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, se prepararon, también, los compuestos 24-1 a 24-2, que tienen la siguiente fórmula:



Ejemplo	b	Z	Q	Nombre
24-1	1	enlace		[2-(4-hidroxifenil)etil]dimetil-[1-(9H-xanteno-9-carbonil)piperidin-4-il]amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>29</sub> H <sub>33</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , 458,25; encontrado 457,2.
24-2	1	enlace		dimetil-(2-tiofen-3-iletil)-[1-(9H-xanteno-9-carbonil)piperidin-4-il]amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>27</sub> H <sub>31</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S, 448,21; encontrado 447,2.
24-3	1	-C(O)-		dimetil-(2-oxo-2-feniletil)-[1-(9H-xanteno-9-carbonil)piperidin-4-il]amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>29</sub> H <sub>31</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , 456,23; encontrado 455,2.
24-4	1	enlace		dimetilfenetil-[1-(9H-xanteno-9-carbonil)piperidin-4-il] amonio. MS <i>m/z</i> : [M <sup>+</sup> ] calculado para C <sub>29</sub> H <sub>33</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 442,25; encontrado 441,2

## EJEMPLO 25

Si siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos proporcionados anteriormente, arriba, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, se prepararon, también, los compuestos 25-1 a 25-3, que tienen la siguiente fórmula:



Ejemplo	b	Nombre
24-1	2	24-1 2 dimetilfenetil-[1-(9H-xanteno-9-carbonil)azetidín-3-il]amonio. MS <i>m/z</i> : [M+] calculado para C <sub>27</sub> H <sub>29</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 414.22; encontrado 413.2.
24-2	3	dimetil-(3-fenilpropil)-[1-(9H-xanteno-9-carbonil)azetidín-3-il]amonio. MS <i>m/z</i> : [M+] calculado para C <sub>28</sub> H <sub>31</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 428.24; encontrado 427.2.
24-3	4	dimetil-(4-fenilbutil)-[1-(9H-xanteno-9-carbonil)azetidín-3-il]amonio. MS <i>m/z</i> : [M+] calculado para C <sub>29</sub> H <sub>33</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 442.25; encontrado 441.2.

### Ensayo 1

#### 5 Ensayo de unión de radioligandos

##### Preparación de membranas procedentes de células que expresan los subtipos de receptores muscarínicos M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub> y M<sub>4</sub>

- 10 Se procedió a cultivar líneas celulares CHO que expresaban de una forma estable, los subtipos de los receptores muscarínicos hM<sub>1</sub>, hM<sub>2</sub>, hM<sub>3</sub> y hM<sub>4</sub>, humanos, clonados, respectivamente, hasta la casi confluencia, en medio de HAM F-12, suplementado con 10% FBS y 250 µg/ml de Genitocina. Las células, se cultivaron en un incubador con 5% CO<sub>2</sub>, a una temperatura de 37°C, y se estimularon con 2 mM EDTA en dPBS. Las células, se recolectaron y agruparon, mediante 5 minutos de centrifugación, a 650 x g, y los gránulos celulares, o bien se almacenaron, congelándose, a una temperatura de -80°C, ó bien, las membranas, se utilizaron para su uso inmediato. Para la preparación de membranas, los gránulos de células, se resuspendieron en un tampón de lisis, y se homogeneizaron, con un disruptor de tejidos del tipo Polytron PT 2100 (de la firma Kinematica AG; 20 segundos x 2 ráfagas). Las membranas crudas, se centrifugaron a 40.000 x g, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos, a una temperatura de 4°C. El gránulo de membranas, se resuspendió, a continuación, con un tampón de resuspensión, y éste se homogeneizó otra vez, con el disruptor de tejidos Polytron. La concentración de proteínas, en la suspensión membranaria, se determinó mediante el procedimiento descrito por parte de Lowry et al., en 1951, en el Journal of Biochemistry, 193, 265. Todas las membranas, se congelaron, en alícuotos, a una temperatura de -80°C, o éstas se utilizaron inmediatamente. Los alícuotos, de las membranas del receptor hM<sub>5</sub>, preparados, se compraron directamente en el mercado, de procedencia de la firma PerkinElmer, y se almacenaron, a una temperatura de -80°C, hasta su uso.

##### Ensayo de Unión de Radioligandos, en los subtipos de receptores muscarínicos M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub>, M<sub>4</sub> y M<sub>5</sub>

- 30 Los ensayos de enlace o unión de radioligandos, se realizaron en una placa de microtitulación de 96 pozos, en un volumen total de ensayo de 1000 µl. Se procedió a diluir membranas de células CHO, las cuales expresaban, de una forma estable, los subtipos muscarínicos hM<sub>1</sub>, hM<sub>2</sub>, hM<sub>3</sub>, hM<sub>4</sub> ó hM<sub>5</sub>, en tampón de ensayo, a las siguientes concentraciones de proteína diana (µg/pozo) 10 µg para hM<sub>1</sub>, 10 – 15 µg para hM<sub>2</sub>, 10 – 20 µg para hM<sub>3</sub>, 10 – 20 µg para hM<sub>4</sub> y 10 – 12 µg para hM<sub>5</sub>. Las membranas, se homogeneizaron brevemente, mediante la utilización de un disruptor de tejido del tipo Polytron (10 segundos), previamente al ensayo de adición en placa. Los estudios de unión de saturación, para determinar los valores de K<sub>D</sub> del radioligando, se realizaron mediante la utilización de L-[N-metil<sup>3</sup>H]escopolamina-cloruro de metileno (<sup>3</sup>H-NMS) (TRK666, 84,0 Ci/mmol, de la firma Amersham Pharmacia Biotechoras, Buckinghamshire, England), a unas concentraciones comprendidas dentro de unos márgenes que iban desde 0,001 nM hasta 20 nM. Los ensayos de desplazamiento, para la determinación de los valores de K<sub>i</sub> de los compuestos de ensayo, se realizaron con [<sup>3</sup>H]-NMS, a un 1 nM, y once diferentes concentraciones de compuestos de ensayo. Los compuestos de ensayo, se disolvieron, inicialmente, a una concentración de 40 µM, en tampón de dilución y, a continuación, éstos se disolvieron, en serie, 5 x, con tampón de dilución, a una concentración final correspondiente a un valor que iba desde los 400 fM hasta los 4 µM. El orden de adición y los volúmenes de las placas de ensayo, eran de la forma que sigue: 825 µl de compuesto de ensayo diluido, con 0,1% BSA, 25 µl de radioligando, y 50 µl de membranas. Se procedió a incubar las placas de ensayo, durante un transcurso de tiempo de 6 horas, a una temperatura de 37°C. Las reacciones de enlace o unión, se terminaron mediante un rápido filtrado sobre placas de filtro de fibra de vidrio GF/B (Perkin Elmer, Inc., Wellesley, MA), pre-tratadas en 1% BSA. Las placas de filtro, se lavaron tres veces con tampón de lavado (10 mM HEPES), con objeto de eliminar la radioactividad no enlazada. Se procedió, a continuación, a secar las placas, con aire, y se añadieron, a cada pozo, 50 µl de fluido de centelleo del tipo "Microsint-20 liquid Scintillation fluid" (de la firma Perkin Elmer Inc., Wellesley, MA). A continuación, se procedió a contar las placas, en un contador de centelleo para líquidos, del tipo "PerkinElmer Topcount liquid scintillation counter" (de la firma PerkinElmer, Inc., Wellesley, MA). Los datos de enlace o unión, se analizaron mediante un análisis de regresión, no lineal, con el paquete de "software" informático del tipo "GraphPad Prism Software package" (de la firma GraphPad Software, Inc., San Diego, CA), utilizando un modelo de competición de un

sitio. Los valores  $K_i$ , para los compuestos de ensayo, se calcularon a partir de los valores observados de  $IC_{50}$ , y del valor  $K_D$  del radioligando, mediante la utilización de la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng Y; Prusoff WH. Biochemical Pharmacology, 22(23):3099-108). Los valores de  $K_i$ , se convirtieron a los valores de  $pK_i$ , con objeto de determinar la media geométrica y los intervalos de confianza a un 95%.  $pK_i$ . A continuación, estas estadísticas resumidas, se convirtieron de nuevo a los valores de  $K_i$ , para el informe de datos.

En este ensayo, un valor inferior de  $K_i$ , indica el hecho de que, el compuesto de ensayo, tiene una mayor afinidad de enlace o unión, para el receptor ensayado. Se encontró que, el compuesto de la invención que se había sometido a test de ensayo, en este ensayo, tenía un valor de  $K_i$ , de menos de aproximadamente 100 nM para el subtipo de receptor muscarínico  $M_3$ , en este ensayo. De una forma más típica, se encontró que, estos compuestos, tenían unos valores de  $K_i$ , de menos de aproximadamente 50 nM, teniendo, algunos compuestos, unos valores de  $K_i$  de menos de aproximadamente 10 nM, ó de menos de aproximadamente 1,0 nM. Así, por ejemplo, los compuestos del ejemplo 1 y del ejemplo 2, exhibían un valor  $K_i$  de menos de aproximadamente 1,0 nM, para el subtipo de receptor muscarínico  $M_3$ , en este ensayo.

## Ensayo 2

### Ensayos de potencia funcional del receptor muscarínico

#### Bloqueo de la inhibición de la acumulación de cAMP, mediatizada por agonistas

En este ensayo, se procedió a determinar la potencia funcional de un compuesto de ensayo, mediante la medición de la capacidad del compuesto de ensayo, para bloquear la inhibición de oxotremorina de la acumulación de cAMP mediatizada por forskolina, en células CHO-K1, que expresan el receptor  $hM_2$ .

Los ensayos de cAMP, se realizaron en un formato de radioinmunoensayo, utilizando el sistema de ensayo de activación de adenilil-ciclasa, de placa del tipo Flashplate, consistente en el "Flashplate Adenilil Cyclase Activation Assay System" con  $^{125}I$ -cAMP (NEN SMP004B, PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA), en concordancia con las instrucciones del fabricante.

Las células, se lavaron una vez, con el dPBS, y se estimularon con solución de Trypsina-EDTA (0,05% de tripsina/0,53 mM EDTA), tal y como se describe en el Ensayo 1, facilitado anteriormente, arriba. Las células separadas, se lavaron dos veces, mediante centrifugación, a 650 x g, durante un transcurso de tiempo de cinco minutos, en 50 ml de dPBS. El gránulo de células, se volvió a suspender en 10 ml de dPBS y, las células, se contaron con un contador de partículas del tipo "Coulter Z1 Dual Particle Counter" (Beckman Coulter, Fullerton, CA). Las células, se centrifugaron otra vez, a 650 x g, durante un transcurso de tiempo de cinco minutos, y se volvieron a suspender, en un tampón de estimulación, para un ensayo de centrifugación, de  $1,6 \times 10^6$  a  $2,8 \times 10^6$  células/ml.

El compuesto de ensayo, se disolvió, inicialmente, a una concentración de 400  $\mu$ M en tampón de dilución (dPBS suplementado con 1 mg/ml BSA (0,1%)) y, a continuación, éste se disolvió en series, a unas concentraciones finales correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes que iban desde 100  $\mu$ M hasta 0,1 nM. La oxotremorina, se disolvió de una forma similar.

Para medir la inhibición de oxotremorina, de la actividad adeniliciclasa se procedió a añadir, a los pozos de ensayo de agonistas, 25  $\mu$ l de forskolina (25  $\mu$ M de concentración final, diluido en dPBS), 25  $\mu$ l de oxotremorina diluida, y 50  $\mu$ l de células. Para medir la capacidad del compuesto de ensayo, para bloquear la actividad adenil-ciclasa inhibida con oxotremorina, se añadieron, a los pozos de ensayo restantes, 25  $\mu$ l de forskolina y oxotremorina (concentraciones finales de 25  $\mu$ M y 5  $\mu$ M, respectivamente, diluidas en dPBS), 25  $\mu$ l de compuesto de ensayo diluido, y 50  $\mu$ l de células.

Las reacciones, se incubaron durante un transcurso de tiempo de 10 minutos, a una temperatura de 37°C, y se pararon mediante la adición de 100  $\mu$ l de un tampón de detección, enfriado en hielo. Se procedió a sellar las placas, éstas se incubaron, durante el transcurso de toda la noche, a la temperatura ambiente, y se contaron, a la mañana siguiente, en un contador de centelleo para líquidos, del tipo "PerkinElmer Topcount liquid scintillation counter" (de la firma PerkinElmer, Inc., Wellesley, MA). La cantidad de cAMP producida (pmol / pozo), se calculó en base a los recuentos observados para las muestras y los patrones estándar de cAMP, de la forma que se describe en el manual de usuario proporcionado por el fabricante. Los datos, se analizaron mediante un análisis de regresión, no lineal, con el paquete de "software" informático del tipo "GraphPad Prism Software package" (de la firma GraphPad Software, Inc., San Diego, CA), utilizando la ecuación de competición de un sitio, de regresión no lineal. Se utilizó la ecuación de Cheng-Prusoff, para calcular el valor de  $K_i$ , mediante la utilización del valor de  $EC_{50}$ , de la curva de respuesta con respecto a la concentración de oxotremorina y la concentración de ensayo de oxotremorina, como  $K_D$  y [L], respectivamente. Los valores de  $K_i$ , se convirtieron en los valores de  $pK_i$ , con objeto de determinar la media geométrica y los intervalos de confianza al 95%. Este resumen de estadísticas, se convirtieron de nuevo en los valores  $K_i$ , para el informe de datos.

En este ensayo, un valor más bajo de  $K_i$ , indica el hecho de que, el compuesto de ensayo tiene una mayor actividad funcional, para el receptor ensayado. Se espera que, los compuestos ejemplares de la invención, tengan un valor  $K_i$  de menos de aproximadamente 10 nM, para el bloqueo de inhibición de oxotremorina, de la acumulación de cAMP mediatizada por forskolina, en células CHO-K1, que expresaban el receptor  $hM_2$ . Así, por ejemplo, el compuesto del ejemplo2, exhibía un valor  $K_i$  de menos de aproximadamente 1,0 nM, en este ensayo.

#### Bloqueo de unión del [ $^{35}$ S]GTP $\gamma$ S, mediatizado mediante agonista

En un segundo ensayo funcional, se procedió determinar la potencia funcional de los compuestos de ensayo, mediante la medición de la capacidad de los compuestos de ensayo, para bloquear la unión de [ $^{35}$ S]GTP $\gamma$ S estimulada mediante oxotremorina, en células DHO-K1, que expresaban el receptor  $hM_2$ .

En el momento de su utilización, se procedió a descongelar las membranas congeladas, y éstas de diluyeron, en un tampón de ensayo, con una concentración diana de 5 – 10  $\mu$ g de proteína por pozo. Las membranas, se homogeneizaron brevemente, mediante la utilización de un disruptor de tejido Polytron PT-2100 y, a continuación, éstas se añadieron a las placas de ensayo.

Se procedió a determinar, en cada experimento, el valor de  $EC_{90}$  (concentración efectiva para una respuesta máxima del 90%), para la estimulación de la unión del [ $^{35}$ S]GTP $\gamma$ S, mediante la oxotremorina agonista.

Con objeto de determinar la capacidad del compuesto de ensayo, para inhibir la unión de [ $^{35}$ S]GTP $\gamma$ S estimulada mediante oxotremorina, se procedió a añadir, a cada pozo de las placas de 96 pozos, lo siguiente: 25  $\mu$ l de tampón de ensayo con [ $^{35}$ S]GTP $\gamma$ S (0,4nM), 25  $\mu$ l de oxotremorina ( $EC_{90}$ ) y difosfato de guanisina (3  $\mu$ M), 25  $\mu$ l de compuesto de ensayo diluido y 25  $\mu$ l de membranas de células CHO, que expresaban el receptor  $hM_2$ .

Las placas de ensayo, se filtraron, sobre filtros de GF/B, pre-tratados con 1%BSA, mediante la utilización de un recolector del tipo PerkinElmer, de 96 pozos. Las placas, se lavaron en tampón lavado con agua fría, 3 veces, durante un transcurso de tiempo de 3 segundos cada vez y, a continuación, se secaron al aire o mediante la aplicación de vacío. Se procedió a añadir, a cada pozo, líquido de centelleo del tipo "Microscint-20 scintillation liquid" (50  $\mu$ l) y, cada placa, se selló, y se procedió a hacer un recuento de la radioactividad, en un contador del tipo "Topcounter" (PerkinElmer). Los datos, se analizaron mediante un análisis de regresión, no lineal, con el paquete de "software" informático del tipo "GraphPad Prism Software package" (de la firma GraphPad Software, Inc., San Diego, CA), utilizando la ecuación de competición de un sitio, de regresión no lineal. Se utilizó la ecuación de Cheng-Prusoff, para calcular el valor de  $K_i$ , mediante la utilización de los valores de  $IC_{50}$ , de la curva de respuesta con respecto a la concentración para el compuesto de ensayo, y la concentración de oxotremorina, en este ensayo, como concentración de ligandos,  $K_D$  y  $[L]$ , respectivamente.

En este ensayo, un valor más bajo de  $K_i$ , indica el hecho de que, el compuesto de ensayo tiene una actividad funcional más alta, para el receptor ensayado. Se espera que, los compuestos ejemplificados de la invención, tengan un valor  $K_i$  menor de aproximadamente 100 nM, para el bloqueo de inhibición de la unión del [ $^{35}$ S]GTP $\gamma$ S, estimulada mediante oxotremorina, en células CHO-K1, que expresaban el receptor  $hM_2$ .

#### Bloqueo de la liberación de calcio mediatizada mediante agonistas, vía ensayos mediante FLIPR

Los subtipos de receptores muscarínicos (receptores  $M_1$ ,  $M_3$  y  $M_5$ ), los cuales se acoplan a las proteínas  $G_q$ , activan la trayectoria de la fosfolipasa C (PLC), después de la unión del agonista al receptor. Como resultado de ello, la PLC, hidroliza el difosfato de fosfatilinositol, ( $PIP_2$ ) al diacilglicerol (DAG) 1,4,5-trifosfato de fosfatidilo ( $IP_3$ ), el cual, a su vez, genera la liberación de calcio, procedente de las reservas o depósitos intracelulares, a saber, el retículo endoplasmático y sarcoplasmático. El ensayo de FLIPR® (Molecular Devices, Inc., se capitaliza en este incremento en calcio intracelular, mediante la utilización de un colorante sensible al calcio (Fluo-4AM, Molecular Probes – (Sondas Moleculares)-), la cual se vuelve fluorescente, cuando se une calcio libre. Este evento de fluorescencia, se mide, a tiempo real, mediante el FLIPR, el cual detecta el cambio en fluorescencia, a partir de una monocapa de células clonadas con los receptores  $hM_1$ ,  $hM_2$  y  $cM_5$ , humanos. La potencia antagonista, puede determinarse mediante la capacidad de los antagonistas para inhibir los incrementos mediatizados mediante agonistas, en el calcio intracelular.

Para los ensayos FLIPR de estimulación de calcio, se procedió a sembrar células CHO que expresaban de una forma estable los receptores  $hM_1$ ,  $hM_2$  y  $cM_5$ , en placas de FLIPR de 96 pozos, la noche anterior a la que se procedió a realizar el ensayo. Las células sembradas, se lavaron dos veces mediante Cellwash (MTX LabSystems, Inc., con tampón FLIPR (10 mM HEPES, pH 7,4, 2 mM cloruro cálcico, 2,5 mM probenecida en HBSS (solución de sal tamponada de Hank), sin calcio ni magnesio)), para retirar el medio de cultivo, y dejando 50  $\mu$ l/pozo de tampón de FLIPR. Se procedió, a continuación, a incubar las células, con 50  $\mu$ l/pozo de FLUO-4AM (se preparó una solución 2 X) durante un transcurso de tiempo de 40 minutos, a una temperatura de 37°C, y 5% óxido de carbono. A continuación de, período de incubación, las células, se lavaron dos veces, con tampón FLIPR, dejando un volumen

final de 50 µl/pozo.

Para determinar la potencia del antagonista, se procedió, en primer lugar, a determinar la estimulación dependiente de la dosis de la liberación de Ca<sup>+</sup> intracelular, de tal forma que, posteriormente, la potencia del antagonista, pudiera medirse, frente la estimulación con oxotremorina, a una concentración de EC<sub>90</sub>. En primer lugar, se procedió a incubar las células, con un tampón de dilución del compuesto, durante un transcurso de tiempo de 20 minutos, y, a continuación, se procedió a añadir el agonista, el cual se lleva a cabo mediante el FLIPR. Se generó un valor EC<sub>50</sub> para la oxotremorina, en concordancia con el procedimiento detallado en la medición mediante FLIPR, y los datos de la sección de reducción facilitados posteriormente, abajo, conjuntamente con la fórmula  $EC_F = ((F/100-F)^{1/H}) * EC_{50}$ . Se preparó una concentración de oxotremorina de 3 x EC<sub>F</sub>, en placas de estimulación, de tal forma que, se añadiera, a cada pozo, una concentración EC<sub>90</sub> de oxotremorina, en las placas de ensayo de inhibición del antagonista.

Los parámetros utilizados para el FLIPR, eran: una longitud de exposición de 0,4 segundos, una potencia de láser de 0,5 watt, una longitud de onda de excitación de 488 nm, y una emisión de longitud de onda de 550 nm. La línea básica de referencia, se determinó procediendo a medir el cambio en la fluorescencia, durante un transcurso de tiempo de 10 segundos, previamente a la adición del antagonista. A continuación de la estimulación con oxotremorina, el FLIPR, medió, de una forma continua, el cambio de la fluorescencia, cada 0,5 segundos a 1 segundo, durante un transcurso de tiempo de 1,5 minutos, con objeto de capturar el cambio máximo de fluorescencia.

El cambio de fluorescencia, se expresó como el máximo de fluorescencia menos la fluorescencia de línea básica de referencia, para cada pozo. Se procedió a analizar los datos brutos, con respecto al logaritmo de la concentración del fármaco, mediante regresión, no lineal, con el paquete de "software" informático del tipo "GraphPad Prism Software package" (de la firma GraphPad Software, Inc., San Diego, CA), mediante la utilización de un modelo incorporado, para una respuesta sigmoidal con respecto a la dosis. Los valores K<sub>i</sub> del antagonista, se determinaron mediante Prisma, con la utilización un valor EC<sub>50</sub> de oxotremorina, como el K<sub>D</sub>, y un valor EC<sub>90</sub> de oxotremorina, para la concentración de ligandos, en concordancia con la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng & Prusoff, 1973).

En ese ensayo, un valor más bajo de K<sub>i</sub>, indica el hecho de que, el compuesto de ensayo tiene una mayor actividad funcional, para el receptor ensayado. Se espera que, los compuestos ejemplificados de la invención, tengan un valor de K<sub>i</sub>, correspondiente a aproximadamente 100 nM, para el bloqueo de la liberación de calcio, mediatizada mediante agonistas, en las células CHO que expresaban, de una forma estable, el receptor hM<sub>3</sub>.

### Ensayo 3

#### Ensayo Einthoven de la rata

Este ensayo in vivo, se utiliza para determinar los efectos broncoprotectores de los compuestos de ensayo, que exhiben actividad antagonista del receptor muscarínico.

Todos los compuestos de ensayo, se diluyen en agua estéril, y éstos se dosifican vía la ruta o vía de inhalación (IH). Las ratas (Sprague-Dawley, machos, de 250 – 350 g), se exponen al aerosol generado a partir de un juego nebulizador del tipo LC Star, y se lleva a cabo mediante una mezcla de gases (5% de CO<sub>2</sub>, 95% de aire atmosférico). Cada solución del compuesto de ensayo, se nebuliza, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos, en una cámara de dosificación en forma de torta, capaz de sostener a seis animales. Se procede a realizar el ensayo de Einthoven, a determinados instantes o puntos de tiempo, después de la inhalación del compuesto.

Treinta minutos antes del inicio de la evaluación pulmonar, los animales, se anestesian con inactin (tiobutabarbital, 120 mg/kg IP)). Se procede a catetizar la vena yugular, con catéteres de polietileno llenados con solución salina (PE-50), y se utilizan para infundir el broncoconstrictor metilcolina (MCh). Se procede, a continuación, a la disección de la tráquea, y ésta se canula (se intuba), con una aguja 14G, y se utiliza para la ventilación de rata, durante la evaluación pulmonar. Una vez se ha terminado la operación quirúrgica, los animales, se ventilan, a un volumen de ataque de 1 ml/100 g de peso corporal, pero que no exceda de un volumen de 2,5 ml, y a una tasa de 90 ataques por minuto.

Se procede a medir los cambios que acontezcan en cada respiración. Se recopilan los datos básicos de referencia, durante un transcurso de tiempo de por lo menos 2,5 minutos y, a continuación, los animales, se someten, de una forma no acumulativa, a incrementos de MCh, que se incrementan por un factor de 2 (5, 10, 20, 40 y 80 µg/ml). Se infunde MCh, durante un transcurso de tiempo de 2,5 minutos, mediante una bomba de jeringa, a un caudal de 2 ml/kg/minuto. Después de completar los estudios, se procede a eutanizar a los animales.

Los cambios en la presión de ventilación (cm de H<sub>2</sub>O), en los animales tratados, se expresa como % de inhibición de la respuesta de a la MCh, con relación a los animales de control. En este ensayo, un valor correspondiente a un alto porcentaje (%) de inhibición, indica el hecho de que, el compuesto de ensayo, tiene un efecto broncoprotector. Se espera que, los compuestos ejemplares de la invención que se someten a tests de ensayo, en este ensayo, a una

dosis de 100 µg/ml, exhiban una inhibición correspondiente a un porcentaje mayor del 35%, esperándose que, algunos de ellos, exhiban una inhibición correspondiente a un porcentaje mayor del 70%, y esperándose, que algunos, exhiban una inhibición correspondiente a un porcentaje mayor del 90%. Así, por ejemplo, los compuestos del ejemplo 1 y del ejemplo 2, exhibieron, en este ensayo, una inhibición correspondiente a un porcentaje mayor del 35%.

#### Determinación del valor de ID<sub>50</sub>, después de un tiempo de 1,5 horas

Se procedió a evaluar los antagonistas muscarínicos estándar, en el Ensayo de Einthoven de la rata, después de un transcurso de tiempo de 1,5 horas, post-dosis. El orden de potencias (ID<sub>50s</sub>), para los cinco modelos estándar, se determinó que era: ipratropio (4,4 µg/ml) > tiotropio (6 µg/ml) > des-metil-tiotropio (12 µg/ml) > glicopirrolato (15 µg/ml) > LAS-34237 (24 µg/ml). La potencia de los compuestos de ensayo, se determina, de una forma similar, después de un transcurso de tiempo de 1,5 horas, post-dosis.

#### Determinación del valor de ID<sub>50</sub>, después un tiempo 6 horas y de 24 horas

Se procedió también a evaluar los patrones estándar, después de un transcurso de tiempo de 24 horas y / ó 6 horas, en Ensayo de Einthoven de la rata. El Ipratropio (10 y 30 µg/ml), era aproximadamente 3 veces menos potente, después de un transcurso de tiempo de 6 horas post-dosis, en comparación con su potencia después un transcurso de tiempo de 1,5 horas post-dosis. La pérdida de actividad observada, en este punto de tiempo (6 horas), se considera que es de una duración de acción relativamente corta, en cuanto a lo referente al aspecto clínico. El tiotropio, mostraba un lento inicio del efecto, lográndose un pico del efecto, después de un transcurso de tiempo de 6 horas, post-dosis. Sus valores de potencia, después de unos transcurros de tiempo de 6 horas y de 24 horas, no eran significativamente diferentes, el uno con respecto al otro, y eran aproximadamente 2 veces más potentes, en comparación con su potencia a las 1,5 horas post-dosis. El inicio de la acción del compuesto de ensayo, sí, como sus valores de potencia a las 6 horas y a las 24 horas, se determina de una forma similar.

#### Ensayo 4

#### Ensayo de antisialogogos en la rata

Se procede a dosificar, anestesiarse y a entubar ratas (Sprague-Dawley, machos, de 250 – 350 g), de la forma que se ha descrito para el Ensayo 3. A puntos de tiempo predeterminados, y después de la cirugía, los animales se colocan sobre su lado dorsal, a una inclinación de 20°, con su cabeza en una pendiente hacia abajo. Se inserta un tampón de gasas, pre-pesado, en la boca del animal, y se administra el agonista muscarínico pilocarpina (PILO)(3 mg/kg IV). Se procede a medir gravitacionalmente la saliva producida durante un transcurso de tiempo de 10 minutos, post-PILO, mediante la determinación del peso del tampón de gasas, antes y después de la administración de PILO: Los efectos antisialogogos, se expresan como el porcentaje (%) de inhibición de la salivación, con relación a los animales de control.

#### Determinación del valor de ID<sub>50</sub>, después de un tiempo de 1,6 horas y de 24 horas

En el ensayo de antisialogogos en la rata, se desarrolló para valorar la exposición sistémica y calcular el índice de selectividad pulmonar (LSI), en los compuestos de ensayo. En este modelo, se procedió a evaluar el patrón estándar triotropio, a 1,6 horas y 2,4 horas post-dosis. Se encontró que, el tiotropio, era el más potente, en la inhibición de salivación inducida por pilocarpina, después de un transcurso de tiempo de 6 horas post-dosis. Este descubrimiento, es consistente, con los efectos pico observados en el ensayo de Einthoven.

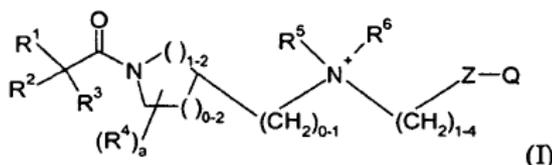
Este modelo, es una versión modificada el procedimiento descrito por parte de Rechter, "Stimulation of anticholinergic drug effects in mice by antagonism against pilocarpine-induced salivation, – Estimulación de los efectos de fármacos anticolinérgicos en los ratones, mediante antagonismo contra la salivación inducida por pilocarpina -, *Ata Pharmacol Toxicol* 24: 243 – 254 (1996). Se calcula el peso medio de la saliva, en animales tratados mediante vehículo, en cada tiempo del pre-tratamiento, y se utiliza para computar el porcentaje (%) de inhibición de salivación, en el correspondiente tiempo de pre-tratamiento, en cada dosis.

Se espera que, los compuestos ejemplares de la invención, que se ensayan, en este test de ensayo, exhiban unos valores de ID<sub>50</sub>, correspondientes a un valor inferior a 100 µg/ml (medido a las 24 horas), esperándose que algunos compuestos, exhiban un valor de ID<sub>50</sub> inferior a 30 µg/ml, que algunos compuestos, exhiban un valor de ID<sub>50</sub> inferior a 20 µg/ml, y que, algunos compuestos, exhiban un valor de ID<sub>50</sub> inferior a 15 µg/ml.

El factor de relación del valor de anti-sialogogo ID<sub>50</sub>, con respecto al valor de broncoprotector ID<sub>50</sub>, se utiliza para computar el índice de selectividad pulmonar aparente del compuesto de ensayo. De una forma general, los compuestos que tienen un índice de selectividad pulmonar aparente mayor de 5, son los que se prefieren.

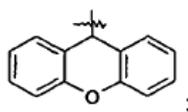
## REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula I:



en forma de sal o en forma iónica híbrida, en donde:

R<sup>1</sup>, se selecciona entre -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquenilo C<sub>2-6</sub>, -alquinilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>1-3</sub>-SCH<sub>3</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-9</sub>, y heteroarilo; R<sup>2</sup>, es un grupo arilo ó heteroarilo; R<sup>3</sup>, se selecciona entre H y -alquilen C<sub>0-1</sub>-OH; ó cuando, R<sup>1</sup>, es -cicloalquilo C<sub>3-9</sub>, R<sup>3</sup>, puede formar un eslabón doble, con el átomo de carbono, sobre el grupo - cicloalquilo C<sub>3-9</sub>; ó -CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, conjuntamente, forman un grupo de la fórmula



a, es 0, o un número entero de 1 a 3; cada R<sup>4</sup>, se selecciona, de una forma independiente, entre fluoro y -alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>5</sup>, se selecciona entre -alquilo C<sub>1-5</sub> y -alquilen C<sub>0-1</sub>- cicloalquilo C<sub>3-5</sub>;

R<sup>6</sup>, se selecciona entre -alquilo C<sub>1-3</sub>, -alquilen C<sub>1-2</sub>-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-OH, -alquilen C<sub>1-2</sub>-C(O)O-alquilo C<sub>1-4</sub>, y -alquilen C<sub>1-2</sub>-C(O)NR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>; en donde, R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup>, se seleccionan, de una forma independiente, entre H y -alquilo C<sub>1-4</sub>; ó R<sup>6</sup>, se toma conjuntamente con R<sup>5</sup>, para formar -alquilen C<sub>3-5</sub>;

Z se selecciona entre un eslabón, -O-, -S-, -S(O)-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>Z1</sup>-, -NR<sup>Z1</sup>-SO<sub>2</sub>-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -NR<sup>Z1</sup>C(O)-, -C(O)NR<sup>Z1</sup>-, -NR<sup>Z2</sup>-C(O)-NR<sup>Z3</sup>-, -NR<sup>Z2</sup>-C(S)-NR<sup>Z3</sup>-, -CH(OH)-, y -C(=N-O-R<sup>Z4</sup>)-; en donde, R<sup>Z1</sup>, se selecciona entre H y -alquilo C<sub>1-4</sub>; R<sup>Z2</sup> y R<sup>Z3</sup>, se seleccionan, de una forma independiente, entre H, -alquilo C<sub>1-4</sub>, y -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, ó R<sup>Z2</sup> y R<sup>Z3</sup>, se toman conjuntamente, para formar -alquilen C<sub>2-4</sub>- ó -alquilen C<sub>2-3</sub>-; y R<sup>Z4</sup>, se selecciona entre -alquilo C<sub>1-4</sub> y bencilo; y

Q, es un grupo arilo ó heteroarilo;

en donde, el cicloalquilo C<sub>3-9</sub>, en R<sup>1</sup>, y el arilo, en R<sup>2</sup>, se encuentran opcionalmente sustituidos, con 1 a 5 grupos R, independientemente seleccionados entre -alquilo C<sub>1-4</sub>, -alquenilo C<sub>2-4</sub>, -alquinilo C<sub>2-4</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, ciano, halo, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, y -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>; en donde, cada R<sup>a</sup>, se selecciona, de una forma independiente, entre H, -alquilo C<sub>1-4</sub>, -alquenilo C<sub>2-4</sub>, -alquinilo C<sub>2-4</sub>, y -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; y cada R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup>, se selecciona, de una forma independiente, entre H, -alquilo C<sub>1-4</sub>, -alquenilo C<sub>2-4</sub>, -alquinilo C<sub>2-4</sub>, y -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; en donde, el arilo, en Q, se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R<sup>Q</sup>, independientemente seleccionados entre halo, -alquilo C<sub>1-4</sub>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-OH, ciano, -alquilen C<sub>0-2</sub>-COOH, -C(O)O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -S-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NH-C(O)-alquilo C<sub>1-4</sub>, -N-di-alquilo C<sub>1-4</sub>, y -N<sup>+</sup>(O)O; en donde, cada grupo alquilo, alquilen, alquilenilo, alquilenilo, alquinilo, y cicloalquilo, en R, R<sup>3-6</sup>, Z, Q, y R<sup>Q</sup>, se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de fluoro, y cada grupo -CH<sub>2</sub>- en -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-, se encuentra opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes, independientemente seleccionados -alquilo C<sub>1-2</sub>-, -OH, fluoro, y fenilo; y sales de éstos, farmacéuticamente aceptables.

2.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde, R<sup>1</sup>, se selecciona entre -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CHCH<sub>2</sub>, ciclopropilo, ciclopentilo y tiofeno.

3.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde, R<sup>2</sup>, es fenilo ó tiofeno.

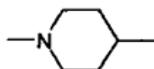
4.- El compuesto de la reivindicación 3, en donde, fenilo, se encuentra insustituido o sustituido con 1 grupo R, seleccionado entre alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, y -OR<sup>a</sup>, en donde, R<sup>a</sup>, es H ó -alquilo C<sub>1-4</sub>

5.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde, R<sup>3</sup>, se selecciona entre H y -OH.

6.- El compuesto de la reivindicación 2, en donde, R<sup>1</sup>, es ciclopentilo, y R<sup>3</sup>, forma un doble eslabón, con el átomo de carbono, en el grupo ciclopentilo.

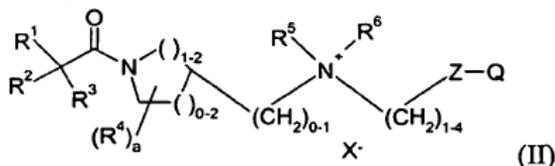
7.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde, a, es 0.

8.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde, el anillo con contenido en nitrógeno, es



- 5 9.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde, R<sup>5</sup>, es -alquilo C<sub>1-5</sub>.
- 10.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde, R<sup>6</sup>, es -alquilo C<sub>1-3</sub>.
- 10 11.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde, Z, se selecciona entre un eslabón, -O-, y -C(O)-.
- 12.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde, Q, es fenilo.
- 15 13.- El compuesto de la reivindicación 12, en donde, R<sup>Q</sup>, se selecciona, de una forma independiente, entre halo, -alquilo C<sub>1-4</sub>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-OH, ciano, -alquilen C<sub>0-2</sub>-COOH, -C(O)O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, y -N<sup>+</sup>(O)O; y en donde, Q, se encuentra insustituida o sustituida con un grupo R<sup>Q</sup>, seleccionado entre halo, -alquilo C<sub>1-4</sub>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-OH, ciano, -alquilen C<sub>0-2</sub>-COOH, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, y -N<sup>+</sup>(O)O, ó con dos grupos R<sup>Q</sup>, independientemente seleccionados entre halo, -alquilo C<sub>1-4</sub>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-OH, -C(O)O-alquilo C<sub>1-4</sub>, y -O-alquilo C<sub>1-4</sub>.
- 20 14.- El compuestos de la reivindicación 1, en donde, Q, es un grupo heteroarilo, seleccionado entre tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, indolilo, y tetrazolilo.
- 25 15.- El compuesto de la reivindicación 1, en donde, el engarce CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-N(R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-Z-, se selecciona entre: -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -N(CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(fenilo)-, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(O)-, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O-, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -N(CH<sub>3</sub>)-[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>]- (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>-ciclopropil)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -N(CH<sub>3</sub>)[CH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>3</sub>]- (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, y -N(CH<sub>3</sub>)[CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>]- (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-.

- 30 16.- El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula II:

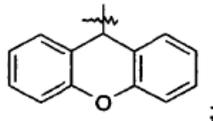


- 35 en donde X', es un anión de un ácido farmacéuticamente aceptable;
- 40 17.- El compuesto de la reivindicación 16, en donde, X, se selecciona entre acetato, benzenosulfonato, benzoato, bromuro, butirato, cloruro, p-clorobenzoato, citrato, difenilacetato, formiato, fluoruro, o-hidroxibenzoato, p-hidroxibenzoato, 1-hidroxinaftaleno-2-carboxilato, 3-hidroxinaftaleno-2-carboxilato, yoduro, lactato, maleato, metanosulfonato, nitrato, fosfato, propionato, succinato, sulfato, tartrato, trifluoroacetato, bi- y trifenilacetato.
- 45 18.- El compuesto de la reivindicación 16, en donde, R<sup>1</sup>, se selecciona entre -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilenilo C<sub>2-6</sub>, -alquinilo C<sub>2-6</sub>, -alquilen C<sub>1-3</sub>-SCH<sub>3</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-9</sub>, y heteroarilo; R<sup>2</sup>, es un grupo arilo ó heteroarilo; R<sup>3</sup>, se selecciona entre H y -alquilen C<sub>0-1</sub>-OH; ó cuando, R<sup>1</sup>, es - cicloalquilo C<sub>3-9</sub>, R<sup>3</sup>, puede formar un eslabón doble, con el átomo de carbono, sobre el grupo - cicloalquilo C<sub>3-9</sub>; ó -CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, conjuntamente, forman un grupo de la fórmula



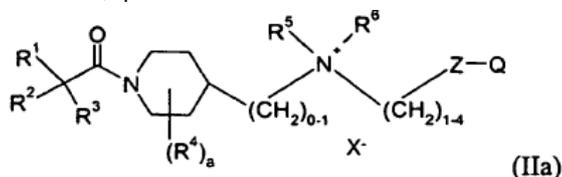
- 55 a, es 0; R<sup>5</sup>, es -alquilo C<sub>1-5</sub>; R<sup>6</sup>, se selecciona entre -alquilo C<sub>1-3</sub>, -alquilen C<sub>1-2</sub>-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-OH, -alquilen C<sub>1-2</sub>-C(O)O-alquilo C<sub>1-4</sub>, y -alquilen C<sub>1-2</sub>-C(O)NNH<sub>2</sub>; Z se selecciona entre un eslabón, -O-, y -C(O); Q, es un grupo arilo ó heteroarilo; en donde, el arilo, en R<sup>2</sup>, se encuentra opcionalmente sustituido, con 1 a 2 grupos R, independientemente seleccionados entre -alquilo C<sub>1-4</sub>, halo, y -OR<sup>a</sup>; en donde, cada R<sup>a</sup>, se selecciona, de una forma independiente, entre H, y -alquilo C<sub>1-4</sub>; el arilo, en Q, se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos R<sup>Q</sup>, independientemente seleccionados entre halo, -alquilo C<sub>1-4</sub>, -alquilen C<sub>0-4</sub>-OH, ciano, -alquilen C<sub>0-2</sub>-COOH, -C(O)O-alquilo C<sub>1-4</sub>, -O-alquilo C<sub>1-4</sub>, y -N<sup>+</sup>(O)O; cada alquilo, en R<sup>Q</sup>, se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de fluro; y un grupo CH<sub>2</sub>, en -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>, se encuentra opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre -OH y fenilo.
- 60
- 65 19.- El compuesto de la reivindicación 18, en donde, R<sup>1</sup>, se selecciona entre -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>,

ciclopropilo, y ciclopentilo, cuando  $R^2$  es fenilo, y  $R^3$  es  $-\text{OH}$ ; ó  $R^1$ , es ciclopropilo, cuando  $R^2$  es fenilo y  $R^3$  es H; ó  $R^1$  es ciclopentilo, cuando  $R^2$  es fenilo, y  $R^3$  es  $\text{OH}$ -; ó  $R^1$ , es ciclopentilo, cuando  $R^2$  es fenilo y  $R^3$ , es H; ó  $R^1$  es ciclopentilo, cuando  $R^2$  es fenilo y  $R^3$  forma un eslabón doble con el átomo de carbono, en el grupo ciclopentilo; ó  $R^1$  es ciclopentilo ó tiofenilo, cuando  $R^2$  es tiofenilo y  $R^3$  es  $-\text{OH}$ ; ó  $\text{CR}^1\text{R}^2$ , conjuntamente, forman un grupo de la fórmula

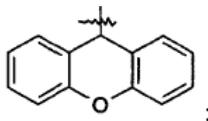


y, a, es 0; el engarce (enlazador)  $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{-N}(\text{R}^5\text{R}^6)\text{-(CH}_2)_{1-4}\text{-Z}$ , se selecciona entre  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{-(CH}_2)_{2-}$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{-(CH}_2)_{2-}$ , y  $\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-C(O)-}$ ; Q, se selecciona entre fenilo, tiofenil-2-ilo, tiofenil-3-ilo, y benzo[1,3]dioxol-5-ilo; en donde, el fenilo, en  $\text{R}^2$ , se encuentra opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos R, independientemente seleccionados entre  $-\text{CH}_3$ , fluoro,  $-\text{OH}$  y  $-\text{OCH}_3$ ; el fenilo, en Q, se encuentra opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos  $\text{R}^Q$ , independientemente seleccionados entre fluoro, bromo,  $-\text{CH}_3$ , y  $-\text{OH}$ .

20.- El compuesto de la reivindicación 16, que tiene la fórmula IIa:

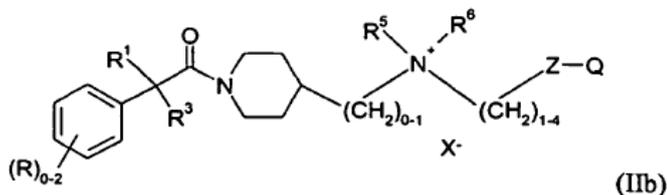


en donde,  $\text{R}^1$ , se selecciona entre  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{C}\equiv\text{C}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$ , ciclopropilo, ciclopentilo, y tiofenilo;  $\text{R}^2$ , se selecciona entre fenilo y tiofenilo;  $\text{R}^3$ , se selecciona entre H, y  $-\text{alquilen C}_{0-1}\text{-OH}$ ; ó cuando  $\text{R}^1$  es ciclopentilo,  $\text{R}^3$ , puede formar un eslabón doble, con el átomo de carbono, en el grupo ciclopentilo; ó  $\text{CR}^1\text{R}^2$ , conjuntamente, forman un grupo de la fórmula:



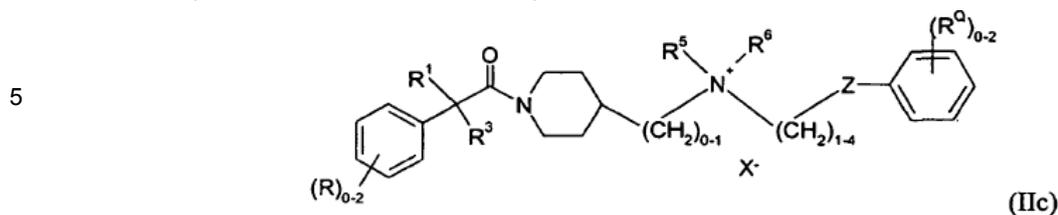
a, es 0;  $\text{R}^5$ , es  $-\text{CH}_3$ ;  $\text{R}^6$ , se selecciona entre  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ -ciclopropilo,  $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-C(O)OCH}_3$ , y  $-\text{CH}_2\text{C(O)NH}_2$ ; Z, se selecciona entre un eslabón,  $-\text{O}-$ , y  $-\text{C(O)-}$ ; Q, se selecciona entre fenilo, 1H-indol-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, y piperidin-4-ilo; en donde, el fenilo, en  $\text{R}^2$ , se encuentra opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos R, independientemente seleccionados entre  $-\text{CH}_3$ , fluoro,  $-\text{OH}$  y  $-\text{OCH}_3$ ; el fenilo, en Q, se encuentra opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos  $\text{R}^Q$ , independientemente seleccionados entre fluoro, bromo,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-OH}$ , ciano,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $\text{C(O)OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCHF}_2$ , y  $-\text{N}^+(\text{O})\text{O}$ ; y un grupo  $-\text{CH}_2-$ , en  $-(\text{CH}_2)_{1-4}$ , se encuentra opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes, seleccionados entre  $-\text{OH}$  y fenilo.

21.- El compuesto de la reivindicación 16, que tiene la fórmula IIb:



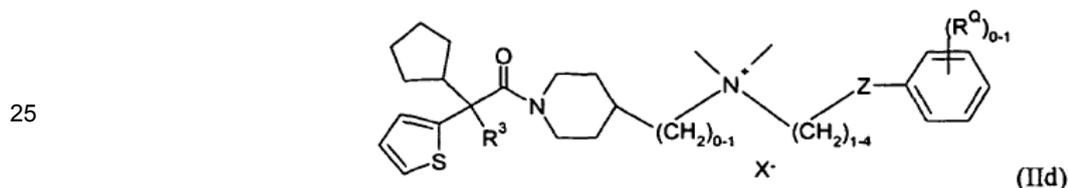
en donde,  $\text{R}^1$ , se selecciona entre  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$ , ciclopropilo y ciclopentilo;  $\text{R}^3$ , se selecciona entre H, y  $-\text{alquilen C}_{0-1}\text{-OH}$ ; ó cuando  $\text{R}^1$  es ciclopentilo,  $\text{R}^3$  puede formar un doble eslabón, con el átomo de carbono, en el grupo ciclopentilo;  $\text{R}^5$ , es  $-\text{CH}_3$ ;  $\text{R}^6$ , se selecciona entre  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2$ -ciclopropilo,  $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-C(O)OCH}_3$ , y  $-\text{CH}_2\text{-C(O)NH}_2$ ; Z, se selecciona entre un eslabón,  $-\text{O}-$ , y  $-\text{C(O)-}$ ; Q, se selecciona entre fenilo, 1H-indol-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, pirrol-1-ilo 1H-tetrazol-5-ilo y piperidin-4-ilo; en donde, R, se selecciona, de una forma independiente, entre  $-\text{CH}_3$ , fluoro,  $-\text{OH}$ , y  $-\text{OCH}_3$ ; el fenilo, en Q, se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos  $\text{R}^Q$ , independientemente seleccionados entre fluoro, cloro, bromo,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-OH}$ , ciano,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $\text{C(O)OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCHF}_2$ , y  $-\text{N}^+(\text{O})\text{O}$ ; y un grupo  $-\text{CH}_2-$ , en  $-(\text{CH}_2)_{1-4}$ , se encuentra opcionalmente sustituido con 1 sustituyente, seleccionado entre  $-\text{alquilo C}_{1-2}$ ,  $-\text{OH}$  y fenilo.

22.- El compuesto de la reivindicación 16, que tiene la fórmula IIc:



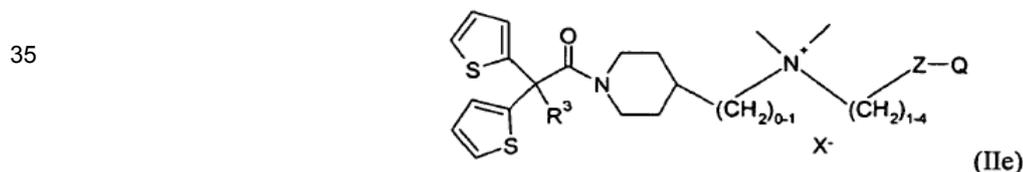
10 en donde, R<sup>1</sup>, se selecciona entre -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, -C≡CH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, ciclopropilo y ciclopentilo; R<sup>3</sup>, se selecciona entre H y -alquilen C<sub>0-1</sub>-OH; ó cuando R<sup>1</sup> es ciclopentilo, R<sup>3</sup>, puede formar un doble eslabón, con el átomo de carbono, en el grupo ciclopentilo; R<sup>5</sup>, es -CH<sub>3</sub>; R<sup>6</sup>, se selecciona entre -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-ciclopropilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>-C(O)OCH<sub>3</sub>, y -CH<sub>2</sub>-C(O)NH<sub>2</sub>; Z, se selecciona entre un eslabón, -O-, y -C(O)-; en donde, R, se selecciona, de una forma independiente, entre -CH<sub>3</sub>, flúoro, -OH, y OCH<sub>3</sub>; R<sup>Q</sup>, se selecciona, de una forma independiente, entre flúoro, cloro, bromo, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OH, ciano, -COOH, -CH<sub>2</sub>COOH, C(O)OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, y -N<sup>+</sup>(O)O; y un grupo -CH<sub>2</sub>-, en -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-, se encuentra opcionalmente sustituido con 1 sustituyente, seleccionado entre -alquilo C<sub>1-2</sub>-, -OH y fenilo.

20 23.- El compuesto de la reivindicación 16, que tiene la fórmula IIId:



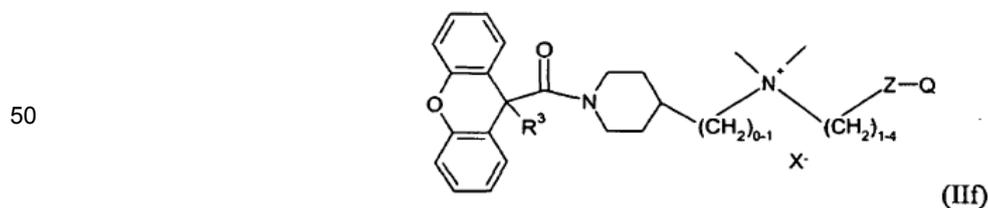
30 en donde, R<sup>3</sup>, es -OH; Z, es un eslabón, y R<sup>Q</sup>, se selecciona, de una forma independiente, entre flúoro y -OH.

24.- El compuesto de la reivindicación 16, que tiene la fórmula IIe:



40 en donde, R<sup>3</sup>, es -OH; Z, es un eslabón; Q, es fenilo ó benzo[1,3]dioxol-5-ilo; y el fenilo, en Q, se encuentra opcionalmente sustituido con 1 grupo R<sup>Q</sup>, seleccionado entre flúoro y -CH<sub>3</sub>.

45 25.- El compuesto de la reivindicación 16, que tiene la fórmula IIIf:



55 en donde, R<sup>3</sup>, es H; Z, es un eslabón; Q, es fenilo, tiofen-2-ilo ó tiofen-3-ilo; y el fenilo, en Q, se encuentra opcionalmente sustituida con 1 grupo R<sup>Q</sup>, seleccionado entre flúoro y -OH.

60 26.- Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, un portador o soporte farmacéuticamente aceptable.

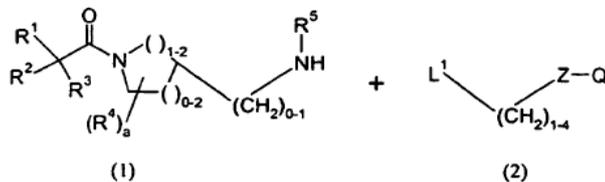
65 27.- La composición de la reivindicación 26, la cual comprende adicionalmente un segundo agente terapéutico, seleccionado entre los agonistas de los receptores β-adrenérgicos, los agentes antiinflamatorios esteroideos, los inhibidores de la fosfodiesterasa 4, y combinaciones de éstos.

28.- Un procedimiento para preparar un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, el cual

comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula 1, con un compuesto de la fórmula 2:

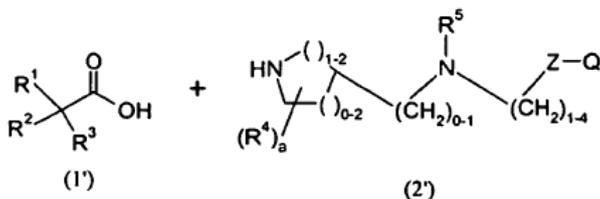
5



10

o hacer reaccionar un compuesto de la fórmula 1', con un compuesto de la fórmula 2':

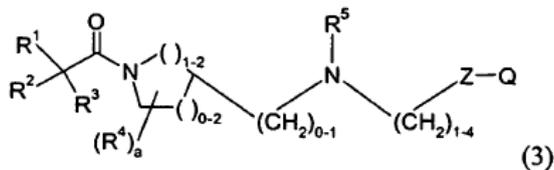
15



20

en donde, L<sup>1</sup>, representa un grupo saliente, para producir un compuesto de la fórmula 3:

25



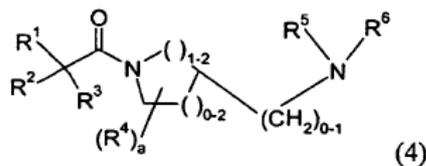
30

y haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula 3, con un substrato orgánico que contiene un grupo R<sup>6</sup>; ó

35

(b), hacer reaccionar un compuesto de la fórmula 4:

40

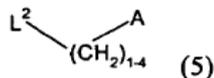


45

con un compuesto de la fórmula 2;

ó (c), hacer reaccionar un compuesto de la fórmula 4, con un compuesto de la fórmula 5:

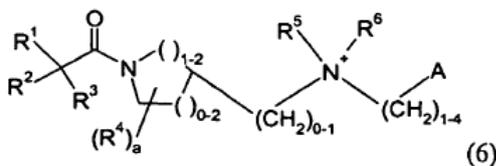
50



55

en donde, L<sup>2</sup>, representa un grupo saliente y A, se define abajo, para producir un compuesto de la fórmula 6:

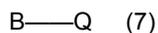
55



60

y hacer reaccionar el compuesto 6, con un compuesto de la fórmula 7:

60



65

en donde, Z, A y B, son tal y como éstas se definen en la tabla que se facilita abajo, a continuación y, L<sup>3</sup>, representa un grupo saliente:

Z	A	B
bond	-CH <sub>3</sub>	L <sup>3</sup> -
-O-	-L <sup>3</sup>	HO-
-S-	-L <sup>3</sup>	HS-
-SO <sub>2</sub> -NR <sup>Z1</sup> -	-SO <sub>2</sub> -OH or -SO <sub>2</sub> Cl	R <sup>Z1</sup> HN-
-NR <sup>Z1</sup> -SO <sub>2</sub> -	-NHR <sup>Z1</sup>	HOO <sub>2</sub> S-
-OC(O)-	-OH	HO(O)C-
-C(O)O-	-C(O)OH or -C(O)Cl	HO-
-NR <sup>Z1</sup> C(O)-	-NHR <sup>Z1</sup>	HO(O)C- or Cl(O)C-
NR <sup>22</sup> -C(O)-NR <sup>23</sup> , en donde, R <sup>22</sup> y R <sup>23</sup> , son H	<b>-N=C=O</b>	<b>H<sub>2</sub>N-</b>
NR <sup>22</sup> -C(S)-NR <sup>23</sup> , en donde, R <sup>22</sup> y R <sup>23</sup> , son H	<b>-N=S=O</b>	<b>H<sub>2</sub>N-</b>

y recuperar el producto, en forma de sal o en forma iónica híbrida.

29.- Un compuesto, según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, para su uso en terapia.

30.- Un compuesto, según se reivindica en la reivindicación 29, para su uso en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o el asma.