

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 554 646**

51 Int. Cl.:

C07D 207/48 (2006.01)

C07D 207/08 (2006.01)

C07D 207/09 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.02.2008 E 08725911 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.10.2015 EP 2121594**

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

30 Prioridad:

23.02.2007 US 903110 P

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

22.12.2015

73 Titular/es:

**THERAVANCE BIOPHARMA R&D IP, LLC
(100.0%)
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**JI, YU-HUA;
HUSFELD, CRAIG;
LANGE, CHRISTOPHER;
LEE, RICK y
MU, YONGQI**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 554 646 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de difenilmetilo de amonio cuaternario, de utilidad como antagonistas de receptores muscarínicos

5 Antecedentes y trasfondo de la invenciónSector de la invención

10 La presente invención, se refiere a compuestos de amonio cuaternario, los cuales tienen actividad antagonista de los receptores muscarínicos o anticolinérgica. La invención, se refiere, así mismo, también, a composiciones farmacéuticas, las cuales comprenden estos compuestos, procedimientos para preparar los mismos, y compuestos para su uso en el tratamiento los trastornos o desórdenes pulmonares.

15 Estado actual de la técnica

Los desórdenes o trastornos pulmonares o respiratorios, tales como los consistentes en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD – [de sus siglas en idioma inglés, correspondientes a chronic obstructive pulmonary disease] -) y en el asma, afligen a muchos millones de personas y, tales tipos de desórdenes o trastornos, son una de las causas principales de morbilidad y de mortalidad.

20 Los antagonistas de los receptores muscarínicos, según se conoce, provocan efectos broncoprotectores y, así, por lo tanto, tales tipos de compuestos, son de utilidad para tratar los trastornos o desórdenes respiratorios, tales como los consistentes en la COPD y en el asma. Los documentos de patente internacional WO 2004 / 039 798, WO 2004 / 091 597, WO 2007 / 022 351, WO 2005 / 118 594 y el documento de patente estadounidense US 5 096 890, dan a conocer, todos ellos, compuestos de este tipo. Cuando éstos se para tratar tales tipos de desórdenes o trastornos, los antagonistas de los receptores muscarínicos, se administran, de una forma típica, mediante inhalación. Sin embargo, no obstante, incluso cuando éstos se administran mediante inhalación, acontece entonces, de una forma frecuente, el hecho consistente en que, una significativa cantidad del antagonista de los receptores muscarínicos, se absorben, hacia el interior de la circulación sistémica, teniendo ello como resultado unos efectos sistémicos secundarios, tales como los consistentes en la sequedad de la boca, en la midriasis, y en los efectos secundarios en el sistema cardiovascular.

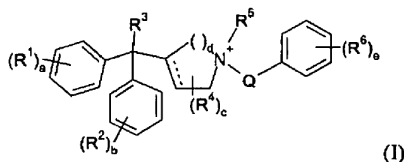
35 De una forma adicional, muchos antagonistas de los receptores muscarínicos administrados mediante inhalación, tienen una relativamente corta duración en cuanto a lo referente a su acción, requiriéndose el hecho de que, éstos, se administren varias veces al día. Tal tipo de régimen de dosificación, consistente en múltiples dosificaciones al día, no únicamente es inconveniente, sino que, de una forma adicional, éste crea un significativo riesgo de un tratamiento inadecuado, debido a la no conformidad del paciente, con el programa de osificación frecuente que se requiere.

40 De una forma 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, los cuales tengan una alta potencia, unos reducidos efectos sistémicos, cuando éstos se administran mediante inhalación y, una larga duración de la acción, permitiendo, con ello, el hecho de que se pueda efectuar una dosificación de una vez al día, o incluso de una vez a la semana. De una forma adicional, existe una necesidad en cuanto al hecho de poder disponer antagonistas de receptores muscarínicos, los cuales 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 musculares, tales como los consistentes en el COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y el asma, al mismo tiempo que se reduzcan o se eliminen los efectos secundarios, tales como la sequedad de boca y la constipación o estreñimiento.

50 Resumen de la invención

La presente invención, proporciona nuevos compuestos de amonio cuaternario, los cuales tienen actividad antagonista de los receptores muscarínicos, o anticolinérgica. Entre otras propiedades, los compuestos de la presente invención, según se ha encontrado, poseen una afinidad de unión mejorada, para los subtipos de receptores muscarínicos hM2 y hM3, tienen unas vidas medias más largas del receptor, tienen una gama terapéutica más amplia, o tienen una potencia mayor, en comparación con compuestos relacionados.

60 Un aspecto de la presente invención, se refiere a compuestos los cuales tienen la fórmula I:



65

en forma de sal, o de un ión híbrido (zwitterion), en donde:

a y b son, de una forma independiente, 0 ó un número entero de 1 a 5;

5 cada R¹ y R², se seleccionan, de una forma independiente, de entre -alquilo C1-4, -alqueno C2-4, -alquino C2-4, -cicloalquilo C3-6, ciano, halo, -OR_a, -CH₂OH, -COOH, -alquilo C(O)O-C1-4, -C(O)NR_bR_c, -SR_a, -S(O)R_a, -S(O)₂R_a, y -NR_bR_c; en donde, cada R_a, se selecciona, de una forma independiente, de entre hidrógeno, alquilo C1-4, -alqueno C2-4, -alquino C2-4 y -cicloalquilo C3-6; cada R_b y R_c, se selecciona, de una forma independiente, de entre hidrógeno, -alquilo C1-4, -alqueno C2-4, -alquino C2-4 ó -cicloalquilo C3-6; ó R_b y R_c, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstas unidas, forman un heterociclo C3-6, ó dos grupos R₁ contiguos, o dos grupos R² contiguos, se unen, conjuntamente, para formar un -alqueno, -alqueno C2-4-O- u -O-alqueno C1-4-O-;

R³, representa -C(O)NR^{3a}R^{3b};

15 R^{3a} y R^{3b}, se seleccionan, de una forma independiente, de entre hidrógeno, -alquilo C1-6, -alqueno C2-6, -alquino C2-6, -cicloalquilo C3-6, -arilo C6-10, -heteroarilo C2-9, -C3-6heterociclo, y -(CH₂)₁₋₂-R_{3c}, en donde, R₃ se selecciona de entre -OH, -O-C1-6alquilo, -cicloalquilo C3-6, -arilo C6-10, -heteroarilo C2-9, y -heterociclo C3-6, ó R^{3a} y R^{3b}, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstas unidas, forman un heterociclo C3-6, el cual contiene, de una forma opcional, un heteroátomo adicional, seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno ó azufre;

20 c, es 0, ó un número entero de 1 a 3;

cada R⁴ es, de una forma independiente, fluoro ó -alquilo C1-4;

25 d, es 1 ó 2, y significa un doble enlace opcional;

R⁵, se selecciona de entre -alquilo C1-6, -CH₂-alqueno C2-6, -CH₂-alquino C2-6, y -CH₂COR^{5a}; en donde, R^{5a}, se selecciona de entre -OH, -O-alquilo C1-6, y -NR^{5b}R^{5c}; y R^{5b} y R^{5c}, se selecciona, de una forma independiente, de entre H y -alquilo C1-6;

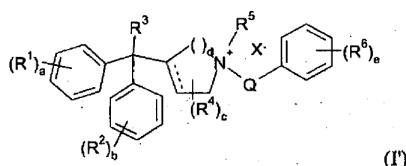
30 Q es -alqueno C0-5-Q'-alqueno C0-1-, en donde, Q' se selecciona de entre -CH₂-, -CH=CH-, -C≡C-, -O-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -SO₂-NR^{Q1}-, -NR^{Q1}-SO₂-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -NR^{Q1}C(O)-, -C(O)NR^{Q1}-, -NR^{Q2}-C(O)-NR^{Q3}-, -NR^{Q2}-C(S)-NR^{Q3}-, -C=N-O-, -S-S-, y -C(=N-O-R^{Q4})-, en donde, R^{Q1}, es hidrógeno ó -alquilo C1-4, R^{Q2} y R^{Q3}, se seleccionan, de una forma independiente, de entre hidrógeno, -alquilo C1-4, y -cicloalquilo C3-6, ó R^{Q2} y R^{Q3}, se toman conjuntamente, para formar -alqueno C2-4, ó -alqueno C2-3, y R^{Q4}, -alquilo C1-4 ó bencilo;

e, es 0, ó un número entero de 1 a 5;

40 cada R⁶, se selecciona, de una forma independiente, de entre halo, -alquilo C1-4, -alqueno C0-4-OH, ciano, -alqueno C0-2-COOH, -C(O)O-alquilo C1-4, -O-alquilo C1-4, -S-alquilo C1-4, -NH-C(O)-alquilo C1-4, -N(C1-4alquilo)₂, y -N⁺(O)O;

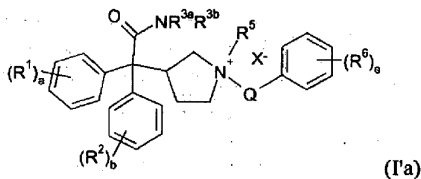
45 en donde, cada grupo alquilo, alqueno, alqueno, alquino y cicloalquilo, en R¹⁻³, R^{3a-3c}, R⁴⁻⁶ 4-6, y R^{aRc}, se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor; en donde, cada grupo alquilo, alqueno, alquino, y alquino, en R⁵, se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes, seleccionados, de una forma independiente, de entre -O-alquilo C1-6, -OH y fenilo; cada grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo, en R¹⁻², R^{3a-3c}, y R^{a-c}, se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionados, de una forma independiente, de entre -alquilo C1-4, -alqueno C2-4, -alquino C2-4, ciano, halo, -O-alquilo C1-4, -S-alquilo C1-4, -S(O)(alquilo C1-4), -S(O)₂(alquilo C1-4), -NH₂, -NH(alquilo C1-4) y -N(alquilo C1-4)₂, en donde, cada grupo alquilo, alqueno y alquino, se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes de fluoro; y cada grupo CH₂- en Q, se encuentra opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes, los cuales se seleccionan, de una forma independiente, de entre -alquilo C1-2, -OH y fluoro; y si dicho compuesto se encuentra en forma de una sal, el compuesto en cuestión, comprende así mismo, también, un anión, de un ácido, farmacéuticamente aceptable.

55 Un aspecto de la presente invención, se refiere a compuestos de amonio cuaternario, los cuales tiene la fórmula I':

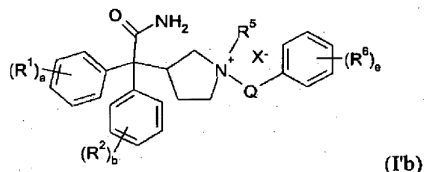


60 en donde, X⁻, es un anión de un ácido farmacéuticamente aceptable; y R¹⁻⁶, a - e, y Q, son tal y como éstas se han definido anteriormente, arriba. Otro aspecto de la presente invención, se refiere a compuestos de amonio cuaternario, los cuales tienen la fórmula I'a:

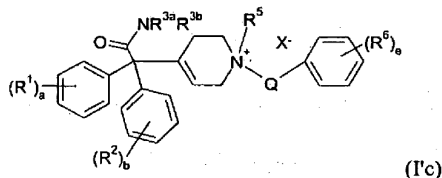
65



10 en donde, R^{1-2} , R^{3a-3b} , R^{5-6} , a, b, e, Q y X^- son tal y como éstas se han definido anteriormente, arriba. En una forma particular de presentación de la fórmula I'a, Q es -alquilen C2-5-Q'-. Todavía otro aspecto de la presente invención, se refiere a compuestos de amonio cuaternario los cuales tienen la fórmula I'b:



20 en donde, R^6 , e, Q y X^- son tal y como éstas se han definido anteriormente, arriba. En una forma particular de presentación de la fórmula I'b, Q es -alquilen C2-5-Q'-. Todavía otro aspecto de la presente invención, se refiere a compuestos de amonio cuaternario los cuales tienen la fórmula I'c:



30 en donde, R^{1-2} , R^{3a-3b} , R^{5-6} , a, b, e, Q y X^- son tal y como éstas se han definido anteriormente, arriba. En una forma particular de presentación de la fórmula I'c, Q es -alquilen C2-5-Q'-.
 35

De entre los compuestos de la fórmula I, los compuestos los cuales son de un interés particular, son aquéllos, los cuales tienen una constante de disociación de inhibición (K_i), para la unión al subtipo de receptor M3, correspondiente a un valor inferior o igual a 100 nM; teniendo, de una forma particular, una constante de disociación de inhibición (K_i), para la unión al subtipo de receptor M3, correspondiente a un inferior o igual a 50 nM; de una forma más particular, teniendo una K_i para la unión al subtipo de receptor M3, correspondiente a un inferior o igual a 10 nM; y de una forma todavía más particular, teniendo una K_i , correspondiente a un inferior o igual a 1,0 nM

Otro aspecto de la presente invención, se refiere a composiciones farmacéuticas, las cuales comprenden 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 consistentes en los agentes antiinflamatorios esteroideos (tales como, por ejemplo, los consistentes en los corticosteroides), los agonistas de los receptores β_2 adrenérgicos, los inhibidores de fosfodiesterasa-4, y combinaciones de entre éstos. De una forma correspondientemente en concordancia, en todavía otro aspecto de la presente invención, una composición farmacéutica, comprende un compuesto de la presente invención, un segundo agente activo, y portador o soporte farmacéuticamente aceptable. Otro aspecto de la presente invención, pertenece a una combinación de agentes activos, los cuales comprenden un compuesto de la presente invención, y un segundo agente activo, el compuesto de la presente invención, puede formularse conjuntamente con un agente adicional o con agentes adicionales, o de una forma separada con respecto a éstos. Cuando el compuesto de la presente invención se fórmula de una forma por separado, puede incluirse un portador farmacéuticamente aceptable, con el agente adicional o agentes adicionales. Así, de este modo, otro aspecto de la presente invención, se refiere a una combinación de composiciones farmacéuticas, comprendiendo, la combinación: una primera composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la presente invención, y un primer portador o soporte farmacéuticamente aceptable; y una segunda composición farmacéutica, la cual comprende un segundo agente activo, y un segundo portador o soporte farmacéuticamente aceptable. La presente invención, se refiere así mismo, también, a un equipo a modo de "kit", el cual contiene tales tipos de composiciones farmacéuticas, en donde, por ejemplo, la primera composición farmacéutica y la segunda composición farmacéutica, sean composiciones farmacéuticas separadas.

Los compuestos de la presente invención, poseen actividad de antagonistas de receptores muscarínicos y, así, por lo tanto, se espera que éstos sean de utilidad como agentes terapéuticos para tratar a pacientes los cuales sufran de una enfermedad, o desorden o trastorno, la cual se trata mediante el bloqueo del receptor muscarínico. Así, de este modo, la presente invención, encuentra utilidad en un procedimiento para producir broncodilatación, en un paciente, procedimiento éste, el cual comprende la administración, a un paciente, de una cantidad de un compuesto de la presente invención, la cual produzca broncodilatación. La presente invención, encuentra también utilidad, así mismo, en un procedimiento para tratar un desorden o trastorno muscular, tal como el consistente en la enfermedad

obstructiva crónica, o asma, procedimiento éste, el cual comprende la administración, a un paciente, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención. La presente invención, encuentra utilidad en un procedimiento para antagonizar un receptor muscarínico en un mamífero, compuesto éste, el cual comprende la administración, al mamífero, de una cantidad antagonizante del receptor muscarínico, de un compuesto de la presente invención.

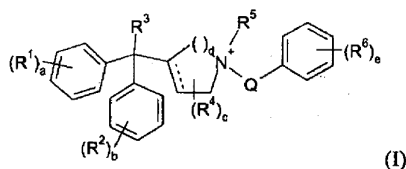
Puesto que, los compuestos de la presente invención, poseen actividad antagonista de los receptores muscarínicos, tales tipos de compuestos, son así mismo de utilidad, también, como herramientas de investigación. De una forma correspondientemente en concordancia, aquí, en este documento de solicitud de patente, se describe un procedimiento del uso de un compuesto de la presente invención, como una herramienta de investigación, comprendiendo el procedimiento el llevar a cabo un ensayo biológico, utilizando un compuesto de la presente invención. Los compuestos de la presente invención, pueden también utilizarse, así mismo, para evaluar nuevos compuestos químicos. Así, de este modo, otro aspecto, el cual se describe aquí, en este documento de solicitud de patente, es un procedimiento para la evaluación de un compuesto de ensayo, en un ensayo biológico, el cual comprende: (a) llevar a cabo un ensayo biológico, con un compuesto de la presente invención, para proporcionar un primer valor de ensayo; (b) llevar a cabo el ensayo biológico, con un compuesto de la presente invención, para proporcionar un segundo valor de ensayo; en donde, la etapa (a), se lleva a cabo bien ya sea antes, bien ya sea después, o bien ya sea de una forma simultánea con la etapa (b); y (c) procediendo a comparar el primer valor de ensayo de la etapa (a), con el segundo valor de ensayo de la etapa (b). Los ensayos biológicos ejemplares, incluyen un ensayo de unión a un receptor muscarínico, y un ensayo de broncoprotección en un mamífero. Todavía otro aspecto de la presente invención, está dirigido a un procedimiento de estudio de un sistema biológico o una muestra biológica,

Se describe así mismo, también, en este documento de solicitud de patente, un procedimiento e intermediarios de utilidad para preparar los compuestos de la presente invención. De una forma correspondientemente en concordancia, se procede a describir un procedimiento para la preparación de los compuestos de la presente invención, el cual comprende: (a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II, con un compuesto de la fórmula III, para producir un compuesto de la fórmula IV, y hacer reaccionar el compuesto de la fórmula IV, con un sustrato orgánico, el cual contiene un grupo R^5 ; ó (b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula V, con un compuesto de la fórmula III; ó (c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula V, con un compuesto de la fórmula VI, para producir un compuesto de la fórmula VII, y hacer reaccionar el compuesto de la fórmula VII, con un compuesto de la fórmula VIII; y recuperar el producto en forma de una sal o en forma de un ion híbrido (zwitterion), para proporcionar un compuesto de la fórmula I ó I'; en donde, los compuestos de la fórmula II – VIII, son tal y como éstos se definen aquí, en este documento de solicitud de patente. En otros aspectos, la presente invención, se dirige a productos preparados mediante cualquiera de los procedimientos los cuales se describen aquí, en este documento de solicitud de patente.

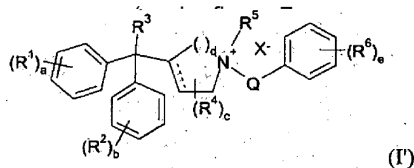
Todavía otro aspecto de la presente invención, se dirige al uso de un compuesto de la presente invención, para la fabricación de un medicamento, especialmente, para la fabricación de un medicamento de utilidad para tratar un desorden o trastorno pulmonar, o para antagonizar un receptor muscarínico, en un mamífero. Todavía otro aspecto de la presente invención, pertenece al uso de un compuesto de la presente invención, como una herramienta de investigación. Otros aspectos y formas de presentación de la presente invención, se encuentran descritos aquí, en este documento de solicitud de patente.

Descripción detallada de la invención

La presente invención, está dirigida a un compuesto de la fórmula I:



en forma de sal, o en forma de ion híbrido (zwitterion), comprendiendo así mismo, también, dichos compuestos, un anión de una sal de ácido farmacéuticamente aceptable, cuando éstos se encuentran en forma de sal. De una forma más específica, la invención, está dirigida a compuestos de amonio cuaternario, los cuales tienen la fórmula I':



en donde, X⁻, es un anión de ácido, farmacéuticamente aceptable. El término “compuesto de amonio cuaternario”, se refiere a un compuesto, el cual se deriva de hidróxido de amonio, o de una sal de amonio, en donde, la totalidad de los cuatro átomos de hidrógeno del ión NH₄⁺, se han reemplazado por grupos orgánicos.

5 Tal y como se utiliza aquí, en este documento de solicitud de patente, el término “compuesto de la invención”, pretende incluir a los compuestos de la fórmula I, así como también, a las especies correspondientes a las formas de presentación representadas en las fórmulas l'a, l'b, l'c, l'd, y l'e. Los compuestos de la invención, son sales de amonio cuaternario, y éstas pueden convertirse entre diferentes formas de sales, mediante la utilización de metodologías correspondientes al estado actual de la técnica especializada, tal como, por ejemplo, mediante la
10 utilización de cromatografía de intercambio de iones. Así mismo, también, los compuestos en cuestión, pueden obtenerse en forma de solvatos y, tales tipos de solvatos, se encuentran incluidos en el ámbito de la presente invención. De una forma correspondientemente en concordancia, aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica, reconocerán el hecho de que, la referencia a un compuesto, aquí, en este documento de solicitud de patente, tal como, por ejemplo, la referencia a un “compuesto de la invención”, incluye la referencia a un
15 compuesto de la fórmula I, así como, también, a cualesquiera formas de sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos farmacéuticamente aceptables, de tal tipo de compuesto, a menos de que se encuentre indicado de otro modo.

Los compuestos de la invención, puede contener uno o más centros quirales, y así, de este modo, éstos pueden existir en un gran número de formas estereoisoméricas. Cuando se encuentran presentes tales tipos de centros quirales, esta invención, se dirige a mezclas racémicas, estereoisómeros puros (a saber, enantiómeros o diastereómeros), mezclas enriquecidas con estereoisómeros, y por el estilo, a menos de que se indique de otro modo. Cuando se representa una estructura química, sin ninguna estereoquímica, se entenderá el hecho de que, tal tipo de estructura, engloba a la totalidad de los posibles estereoisómeros. Así, por ejemplo, el término “compuesto de la fórmula I”, pretende incluir a la totalidad de los posibles estereoisómeros del compuesto. De una forma similar, cuando aquí, en este documento de solicitud de patente, se muestra o se nombra un estereoisómero en particular, se entenderá entonces, por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica, el hecho de que pueden encontrarse presentes cantidades menores de otros estereoisómeros, en las composiciones de la presente invención, a menos de que se indique de otro modo, con la condición de que, la utilidad de la composición, como un todo, es decir, en su conjunto, no se elimine mediante la presencia de tales tipos de otros isómeros. Los enantiómeros individuales, pueden obtenerse mediante numerosos procedimientos, los cuales son bien conocidos, en el arte de la técnica especializada, incluyendo a la cromatografía quiral, mediante la utilización de una fase o soporte estacionario, quiral, apropiado, o mediante conversión química de éstos, en diastereoisómeros, separando los diastereoisómeros mediante medios convencionales, tales como los consistentes en la cromatografía o la
20 recristalización, y a continuación, regenerando los enantiómeros originales. De una forma adicional, allí en donde, éstos (éstas) sean aplicables, la totalidad de los isómeros cis – trans ó E / Z (isómeros geométricos), las formas tautoméricas, y las formas topoisoméricas de los compuestos de la presente invención, se encuentran incluidos en el ámbito de la presente invención, a menos de que se especifique de otro modo.

40 De una forma particular, cuando d es 1, los compuestos de la fórmula I, contienen un centro quiral, en el átomo de carbono, indicado con el símbolo *, en la siguiente fórmula parcial (la cual se muestra sin sustituyentes opcionales, para proporcionar una mayor claridad):



En una forma de presentación de la presente invención, el átomo de carbono, el cual se encuentra identificado mediante el símbolo *, tiene la configuración (R). En esta forma de presentación, los compuestos de la fórmula I, tienen la configuración (R), en el átomo de carbono, el cual se encuentra identificado mediante el símbolo *, o éstos se encuentran enriquecidos en una forma estereoisomérica, teniendo la configuración (R), en este átomo de carbono. En otra forma de presentación, el átomo de carbono, el cual se encuentra identificado mediante el símbolo *, tiene la configuración (S). En esta forma de presentación, los compuestos de la fórmula I, tienen la configuración (S), en átomo de carbono, el cual se encuentra identificado mediante el símbolo *, o éstos se encuentran enriquecidos, en una forma estereoisomérica, la cual tiene la configuración (S), en este éste átomo de carbono.

Los compuestos de la presente invención, así como aquellos compuestos usados en su síntesis, pueden también incluir compuestos isotópicamente marcados, a saber, allí en donde, uno o más átomos, se hayan enriquecido con átomos los cuales tengan un masa atómica diferente de la masa atómica la cual se encuentra de una forma predominante en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos los cuales pueden incorporarse en los compuestos de la fórmula I, incluyen, por ejemplo, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O y ¹⁷O.

Los compuestos de la invención, según se ha encontrado, poseen una actividad antagonista de los receptores muscarínicos. Entre otras propiedades, los compuestos de la presente invención, según se ha encontrado, poseen una afinidad de enlace o unión mejorada, para los subtipos de receptores muscarínicos hM2 y hM3, éstos tienen una vidas medias más prolongadas del receptor, h tienen una mayor potencia, en comparación con los compuestos relacionados, y se espera que éstos sean de utilidad, como agentes terapéuticos, para tratar los trastornos o desórdenes pulmonares.

La nomenclatura utilizada aquí, en este documento de solicitud de patente, para nombrar a los compuestos de la presente invención, se ilustra en los Ejemplos los cuales se facilitan aquí. Esta nomenclatura, se ha derivado, mediante la utilización del software informático de la clase "AutoNom software" (MDL, San Leandro, California), el cual se encuentra comercialmente disponible en el mercado.

Formas representativas de presentación

Los sustituyentes y valores los cuales se facilitan abajo, a continuación, pretenden proporcionar ejemplos representativos de varios aspectos y formas de presentación de la presente invención. Estos valores representativos, pretenden definir e ilustrar, de una forma adicional, tales tipos de aspectos y de formas de presentación, y no pretenden excluir otras formas de presentación o limitar el ámbito de la invención. En este sentido, la representación de que se requiera un valor o sustituyente particular, no pretende, en modo alguno, excluir otros valores o sustituyentes de la invención, a menos de que se indique específicamente.

Los valores para a y b son, de una forma independiente, 0, 1, 2, 3, 4, ó 5, particularmente, de una forma independiente, 0, 1 ó 2; y de una forma todavía más particular, 0 ó 1. En una forma de presentación, a es 0 ó 1. En otra forma de presentación, b, es 0. En una forma de presentación, ambas, a y b, son 0. En otra forma de presentación, a es 1 y b es 0.

Cuando se encuentran presentes, R^1 y R^2 , pueden encontrarse en la posición 2, 3, 4, 5 ó 6, del anillo de fenilo, al cual se encuentran unidas. Cada R^1 y R^2 , se seleccionan, de una forma independiente, de entre - alquilo C1-4, - alqueno C2-4, - alquino C2-4, - cicloalquilo C3-6, ciano, halo, -OR^a, -CH₂OH, -COOH, -C(O)-O- alquilo C1-4, -C(O)NR^bR^c, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, y -NR^bR^c. Cada R^a, se selecciona, de una forma independiente, de entre hidrógeno, - alquilo C1-4, - alqueno C2-4, - alquino C2-4 y - cicloalquilo C3-6. Cada R^b y R^c, se seleccionan, de una forma independiente, de entre hidrógeno, - alquilo C1-4, - alqueno C2-4, - alquino C2-4 ó - cicloalquilo C3-6. De una forma alternativa, R^b y R^c, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstas unidas, forman un heterociclo C3-6. En una forma de presentación, dos grupos R¹ contiguos, o dos grupos R² contiguos, se unen, conjuntamente, para formar - alqueno C3-6, - alqueno C2-4-O- u -O-alqueno C1-4-O-. En una forma de presentación, R¹ ó R², se seleccionan, de una forma independiente, de entre -alquilo C1-4 (tal como, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo), fluoro, cloro, -OR^a (tal como, por ejemplo, hidroxilo, metoxi, etoxi), -CH₂OH, -COOH, -C(O)-O- alquilo C1-4 (tal como, por ejemplo, -COOCH₃), y -NR^bR^c (tal como, por ejemplo, NH₂). En otra forma específica de presentación, R¹, se selecciona de entre -alquilo C1-4 y -OR^a.

Cada uno de los grupos alquilo, alqueno, alqueno, alquino y cicloalquilo, anteriormente mencionados, arriba, en las R¹, R², R^a, R^b y R^c, pueden encontrarse sustituidos con 1 a 5 átomos de flúor. Así, por ejemplo, R¹ y R², pueden ser - alquilo C1-4, tal como difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, u -OR^a, en donde, R^a, es difluorometilo ó trifluorometilo. De una forma adicional, cada grupo cicloalquilo, en R¹, R², R^a, R^b y R^c, pueden encontrarse sustituidas con 1 a 3 sustituyentes, seleccionados, de una forma independiente, de entre alquilo C1-4, - alqueno C2-4, - alquino C2-4, ciano, halo, -O- alquilo C1-4, -S- alquilo C1-4, -S(O)(alquilo C1-4), -S(O)₂(alquilo C1-4), -NH₂, -H(alquilo C1-4) y -N(alquilo C1-4)₂, en donde, cada uno de estos grupos alquilo, alqueno y alquino, pueden encontrarse sustituidos con 1 a 5 sustituyentes de fluoro.

R³, representa -C(O)NR^{3a}R^{3b}. R^{3a} y R^{3b}, se seleccionan, de una forma independiente, de entre hidrógeno, -alquilo C1-6, - alqueno C2-6, - alquino C2-6, - cicloalquilo C3-6, - arilo C6-10, - heteroarilo C2-9, - heterociclo C3-6, y -(CH₂)₁₋₂-R^{3c}. R^{3c}, se selecciona de entre -OH, -O-alquilo C1-6, - cicloalquilo C3-6, - arilo C6-10, - heteroarilo C2-9, y - heterociclo C3-6. En una forma de presentación, R³, es -C(O)NR^{3a}R^{3b}. En una forma de presentación, R^{3a} y R^{3b}, son, de una forma independiente, hidrógeno ó - alquilo C1-4. En otra forma de presentación R^{3a} y R^{3b}, son, de una forma independiente, hidrógeno ó - alquilo C1-2, tal como metilo y etilo. En todavía otra forma de presentación, R^{3a} y R^{3b}, son ambas hidrógeno. De una forma alternativa, R^{3a} y R^{3b}, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstas unidas, forman un heterociclo C3-6, el cual contiene, de una forma adicional, un heteroátomo adicional, el cual se selecciona de entre nitrógeno, oxígeno ó azufre. Los anillos heterocíclicos representativos, incluyen, si bien no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 4-alquilpiperazin-1-ilo C1-4, morfolin-4-ilo y tiomorfolin-4-ilo.

Cada uno de los grupos alquilo, alqueno, alquino y cicloalquilo, anteriormente mencionados, arriba, en R^{3a-3c}, puede encontrarse sustituido con 1 a 5 átomos de flúor. De una forma adicional, cada grupo arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclo, en R^{3a-3c}, puede encontrarse sustituido con 1 a 3 sustituyentes, los cuales se seleccionan de entre, de una forma independiente, de entre -C1-4alquilo, -C2-4alqueno, -C2-4alquino, ciano, halo, -O-alquilo

C1-4, -S-alquilo C1-4, -S(O)(alquilo C1-4), -S(O)2(alquilo C1-4), -NH2, -NH(alquilo C1-4) y -N(alquilo C1-4)2, en donde, cada uno de estos grupos alquilo, alqueno y alquino, pueden encontrarse sustituidos con 1 a 5 sustituyentes de flúor.

5 El valor para c, es 0, 1, 2, ó 3; siendo éste, de una forma particular, 0, 1 ó 2; y de una forma todavía más particular, 0 ó 1. En una forma de presentación, c, es 0. En otra forma de presentación, cada una de las a, b y c, representa 0.

10 Cuando ésta se encuentran presente, cada, R⁴, se selecciona, de una forma independiente, de entre flúor ó -alquilo C1-4. Cuando se encuentran presentes más de un sustituyente R⁴, a saber, c es 2 ó 3, los sustituyentes pueden entonces encontrarse en el mismo átomo de carbono o en distintos átomos de carbono. Los grupos R⁴ ejemplares, incluyen, si bien no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a metilo, etilo, y flúor.

15 El grupo alquilo, en R⁴, puede encontrarse sustituido con 1 a 5 átomos de flúor. Así, por ejemplo, R⁴, puede ser difluorometilo ó trifluorometilo.

20 El valor de d, es 1 ó 2, y ... , significa un doble enlace opcional. En una forma de presentación, d es 1 y, el doble enlace, se encuentra ausente, a saber, cuando el anillo el cual se encuentra definido por "d", es un anillo de pirrolidina. En una forma de presentación, el estereocentro en la posición 3 del anillo de pirrolidina (a saber, el átomo de carbono el cual porta el grupo 1-carbamoil-1,1-difenilmetilo), tiene la estereoquímica (S). En otra forma de presentación, este estereocentro, tiene la estereoquímica (R). En una forma de presentación, d es 1 y, el doble enlace, se encuentra presente, a saber, cuando el anillo definido por "d", es un anillo de tetrahidropiridina.

25 R⁵ se selecciona de entre -alquilo C1-6, -CH2-alqueno C2-6, -CH2-alquino C2-6, y -CH2COR^{5a}. En algunas formas de presentación, R⁵ puede encontrarse ausente. R^{5a}, se selecciona de entre -OH, -O-alquilo C1-6, y -NR^{5b}R^{5c}, en donde, R^{5b} y R^{5c} se seleccionan, de una forma independiente, de entre H y -alquilo C1-6. En una forma de presentación, R⁵, es -alquilo C1-6 tal como -CH3 ó -CH2CH3; y en una forma particular de presentación, R⁵, es -CH3. Cada uno de los grupos alquilo, alqueno, y alquino, anteriormente mencionados, arriba, en R⁵, puede encontrarse sustituido con 1 a 5 átomos de flúor. Así, por ejemplo, R⁵ puede ser -CF3. Cada uno de los grupos alquilo, alqueno, y alquino de los grupos anteriormente mencionados, arriba, en R⁵, puede también encontrarse sustituido con 1 a 2 grupos -O-alquilo C1-6, -OH y fenilo.

35 Q, es -alquilen C0-5-Q'-alquilen C0-1-. Q', se selecciona de entre -CH=CH-, -C≡C-, -O-, -S-, -S(O)-, -SO2-, -SO2-NR^{Q1}-, -NR^{Q1}-SO2-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -NR^{Q1}C(O)-, -C(O)NR^{Q1}-, -NR^{Q2}-C(O)-NR^{Q3}-, -NR^{Q2}-C(S)-NR^{Q3}-, -C=N-O-, -S-S-, y -C(=N-O-R^{Q4})-. R^{Q1}, es hidrógeno ó -alquilo C1-4. En una forma particular de presentación, R^{Q1}, es hidrógeno. R^{Q2} y R^{Q3}, se selecciona, de una forma independiente, de entre hidrógeno, -alquilo C1-4, y -cicloalquilo C3-6, o éstos pueden tomarse conjuntamente, para formar -alquilen C2-4 ó -alquilen C2-3. En una forma particular de presentación, R^{Q2} y R^{Q3}, son ambas hidrógeno. R^{Q4}, es -alquilo C1-4 ó bencilo. En una forma de presentación, R^{Q4}, es -alquilo C1-4, tal como -CH3. En una forma particular de presentación, R^{Q4}, es bencilo. En una forma particular de presentación, Q' se selecciona de entre -O-, -S-, -S(O)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -NR^{Q1}C(O)-, -C(O)NR^{Q1}-, -NR^{Q2}-C(O)-NR^{Q3}-, -NR^{Q2}-C(S)-NR^{Q3}-, y -C(=N-O-R^{Q4})-. En otra forma particular de presentación, Q' se selecciona de entre -O-, -S-, -C(O)-, y -OC(O)-.

45 El eslabón (enlace) que conecta Q', al átomo de N⁺, alquilen C0-5-, puede ser un enlace (0 átomos de carbono), o éste puede tener 1, 2, 3, 4, ó 5 átomos de carbono. En una forma particular de presentación, el eslabón, es -alquilen C2-5-; en otra forma particular de presentación, éste es -alquilen C1-3-; y en todavía otra forma de presentación, éste es -alquilen C3-. Cada grupo -CH2-, en el eslabón -alquilen C0-5-, puede encontrarse sustituido con 1 ó con 2 sustituyentes, los cuales se seleccionan de entre, de una forma independiente, de entre -C1-2 alquilo, -OH y flúor. En una forma particular de presentación, el eslabón, es -(CH2)3-, y un grupo -CH2-, se encuentra sustituido con -OH, tal como, por ejemplo -CH2-CH(OH)-CH2-.

50 El eslabón que conecta Q', al anillo de fenilo, -alquilen C0-1-, puede ser un enlace (0 átomos de carbono), o éste puede tener 1 átomo de carbono. En una forma particular de presentación, este eslabón, es un enlace. Cada grupo -CH2-, en el eslabón de -alquilen C0-1-, puede encontrarse sustituido con 1 ó 2 sustituyentes, los cuales se seleccionan, de una forma independiente, de entre alquilo C1-2, -OH y flúor.

55 En formas específicas de presentación, el -alquilen C0-5-Q'-alquilen C0-1-, es uno de los siguientes: -(CH2)2-CH=CH-, -(CH2)2-C≡C-, -(CH2)2-O-CH2-, -(CH2)3-O-, -CH2-CH(OH)-CH2-O-, -(CH2)3-O-CH2-, -(CH2)3-S-, -(CH2)3-S(O)-, -(CH2)3-SO2-, -(CH2)3-C(O)-, -(CH2)2-OC(O)-, -(CH2)2-C(O)O-, -CH2-C(O)O-CH2-, -(CH2)2-NR^{Q1}(O)-, -CH2-C(O)NR^{Q1}-CH2-, -(CH2)2-NR^{Q2}-C(O)-NR^{Q3}-, -CH2-C=N-O-, -(CH2)2-S-S-, y -(CH2)3-C(=N-O-R^{Q4})-, en donde, R^{Q1}, R^{Q2} y R^{Q3}, son hidrógeno, y R^{Q4}, es -alquilo C1-4 ó bencilo.

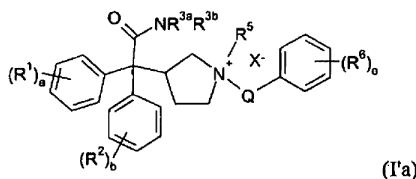
60 El valor para e, es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5. En una forma de presentación, e, es 0, 1 ó 2.

65 Cuando se encuentre presente, cada R⁶ se selecciona, de una forma independiente, de entre halo, -alquilo C1-4, -alquilen C0-4-OH, ciano, -alquilen C0-2-COOH, -C(O)O-alquilo C1-4, -O-alquilo C1-4, -S-alquilo C1-4, -NH-C(O)-alquilo

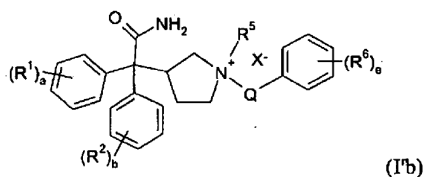
C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)₂, y -N⁺(O)O. En una forma particular de presentación, R⁶, se selecciona de entre halo, -alquilo C₁₋₄, -OH, ciano, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, -O- alquilo C₁₋₄, -S- alquilo C₁₋₄, -NHC(O)- alquilo C₁₋₄, -N(CH₃)₂, y -N⁺(O)O. En una forma de presentación, R⁶, es halo, tal como fluoro, cloro y bromo. En una forma particular de presentación, e, es 1 y, R⁶, es fluoro o cloro; en otra forma de presentación, e, es 2 y ambos grupos R⁶, son fluoro, o
 5 ambos grupos R⁶, son cloro, o un grupo R⁶, es fluoro y, el otro, grupo R⁶, es cloro. En otra forma de presentación, R⁶, es -alquilo C₁₋₄, tal como-CH₃. En una forma de presentación, R⁶, es -OH. En una forma de presentación, R⁶, es -alquilen C₁₋₄-OH. En una forma de presentación, R⁶, es ciano. En una forma de presentación, R⁶, es -alquilen C₀₋₂-COOH, tal como-COOH. En una forma de presentación, R⁶, es -C(O)O-alquilo C₁₋₄, tal como -C(O)O-CH₃. En una forma de presentación, R⁶, es -O-alquilo C₁₋₄, tal como-O-CH₃. En una forma de presentación, R⁶, es -S-alquilo C₁₋₄,
 10 tal como-S-CH₃. En una forma de presentación, R⁶, es -NH-C(O)- alquilo C₁₋₄, tal como-NH-C(O)-CH₃. En todavía otra forma de presentación, R⁶, es -N(alquilo C₁₋₄)₂, tal como-N(CH₃)₂. En una forma de presentación, R⁶, es -N⁺(O)O. El grupo alquilo, en R⁶, puede encontrarse sustituido con 1 a 5 átomos de flúor. Por ejemplo, R⁶, puede ser -CF₃ ó -OCF₃.

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 de un ácido farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de ácidos inorgánicos, farmacéuticamente aceptables, incluyen, a título de ilustración, si bien no de una forma limitativa en cuanto a éstos, al ácido bórico, al ácido carbónico, al ácido hidrohálico (ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido fluorhídrico y el ácido yodhídrico), al ácido nítrico, al ácido fosfórico, y a los hidróxidos de éstos. Los ejemplos de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables, incluyen, a título de ilustración, si bien no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los ácidos hidroxílicos alifáticos (tales como, por ejemplo, los ácidos consistentes en el ácido cítrico, el ácido glucónico, el ácido láctico, el ácido lactobiónico, el ácido málico y el ácido tartárico), a los ácidos carboxílicos aromáticos (tales como, por ejemplo, los ácidos consistentes en el ácido benzóico, el ácido p-clorobenzóico, el ácido difenilacético, el ácido gentísico, el ácido hipúrico, y el ácido trifenilacético), a los aminoácidos (tales como, por ejemplo, los ácidos consistentes en el ácido aspártico y el ácido glutámico), a los ácidos hidroxílicos aromáticos (tales como, por ejemplo, los ácidos consistentes en el ácido o-hidroxibenzóico, el ácido p-hidroxibenzóico, el ácido 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico y el ácido 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico), al ácido ascórbico, a los ácidos dicarboxílicos (tales como, por ejemplo, los ácidos consistentes en el ácido fumárico, el ácido maléico, el ácido oxálico, y el ácido succínico), al ácido glucurónico, al ácido mandélico, al ácido múico, al ácido nicotínico, al ácido orótico, al ácido pamóico, al ácido antoténico, a los ácidos sulfónicos (tales como, por ejemplo, los ácidos consistentes en el ácido bencenosulfónico, el ácido alcanforsulfónico, el ácido edisílico, el etanosulfónico, isetiónico, el ácido metanosulfónico, el ácido naftalenosulfónico, el ácido naftaleno-1,5-disulfónico, el ácido naftaleno-2,6-disulfónico y el ácido p-toluenosulfónico), al ácido xinafóico, y por el estilo. En una forma de presentación, el ácido farmacéuticamente aceptable, se selecciona de entre los ácidos consistentes en el ácido acético, el ácido bencenosulfónico, el ácido benzóico, el ácido butírico, el ácido p-clorobenzóico, el ácido cítrico, el ácido difenilacético, el ácido fórmico, el ácido bromhídrico, el ácido clorhídrico, el ácido fluorhídrico, el ácido yodhídrico, el ácido o-hidroxibenzóico, el ácido p-hidroxibenzóico, 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico, 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico, el ácido láctico, el ácido málico, el ácido maléico, el ácido metanosulfónico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico, el ácido propiónico, el ácido succínico, el ácido sulfúrico, el ácido tartárico, el ácido trifluoroacético, y el ácido trifenilacético. En otra forma de presentación, el ácido farmacéuticamente aceptable, se selecciona de entre el ácido bromhídrico, el ácido el ácido yodhídrico y el ácido trifluoroacético. En una forma de presentación, el anión, se selecciona de entre los aniones consistentes en el anión acetato, el anión bencenosulfonato, el benzoato, el anión bromuro, el anión butirato, el anión cloruro, el anión p-clorobenzoato, el anión citrato, el anión difenilacetato, el anión formiato, el anión fluoruro, el anión o-hidroxibenzoato, el anión p-hidroxibenzoato, el anión 1-hidroxinaftaleno-2-carboxilato, el anión 3-hidroxinaftaleno-2-carboxilato, el anión yoduro, el anión lactato, el anión malato, el anión maleato, el anión metanosulfonato, el anión nitrato, el anión fosfato, el anión propionato, el anión succinato, el anión sulfato, el anión tartrato, el anión trifluoroacetato, y los aniones bi- y trifenilacetato. En todavía otra forma de presentación, el anión, se selecciona de entre el anión bromuro, el anión yoduro y el anión trifluoroacetato.

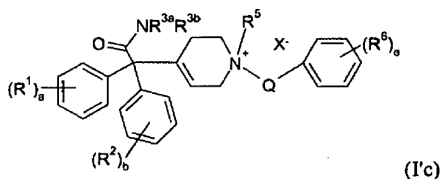
En una forma de presentación, R³, es -C(O)NR^{3a}R^{3b}, c, es 0, y, d, es 1. Así, de este modo, la presente invención, está así mismo dirigida, también, a compuestos de amonio cuaternario, los cuales tienen la fórmula I'a:



en donde, R¹⁻², R^{3a-3b}, R⁵⁻⁶, a, b, e, Q y X⁻, son tal y como éstas de definen en la fórmula I. En otra forma de presentación, R³, es -C(O)NH₂, R⁵, es -CH₃, a, b y c, son 0, y d, es 1. Así, de este modo, la presente invención, están también dirigidos, así mismo, a compuestos de amonio cuaternario, los cuales tienen la fórmula I'b:

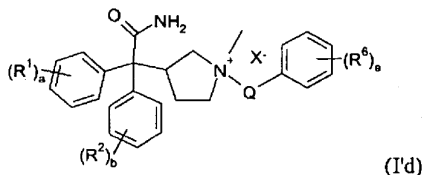


10 en donde, R^6 , e, Q y X^- , son tal y como éstas se han definido para la fórmula I. En otra forma de presentación, R^3 , es $-C(O)NH_2$, R^5 , es $-CH_3$, a, b y c, son 0, y d, es 2. Así, de este modo, la presente invención, está también dirigida, así mismo, a compuestos de amonio cuaternario, los cuales tienen la fórmula I'c:



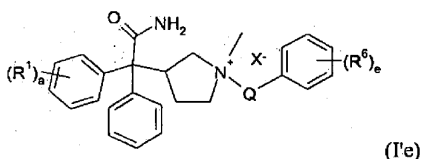
20 en donde, R^{1-2} , R^{3a-3b} , R^{5-6} , a, b, e, Q y X^- , son tal y como éstas se han definido para la fórmula I.

La presente invención, está también dirigida a compuestos de amonio cuaternario, los cuales tienen la fórmula I'd:



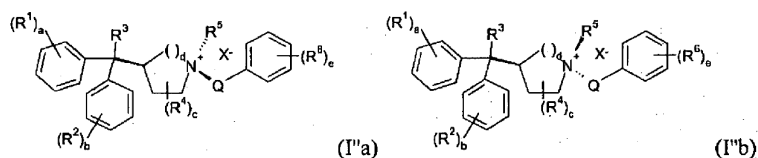
30 en donde: a y b son, de una forma independiente, 0 ó 1; cada R^1 y R^2 es $-OR^a$, en donde, R^a , es hidrógeno; Q se selecciona de entre: $-(CH_2)_2-CH=CH-$, $-(CH_2)_2-C\equiv C-$, $-(CH_2)_2-O-CH_2-$, $-(CH_2)_3-O-$, $-(CH_2)-CH(OH)-CH_2-O-$, $-(CH_2)_3-O-CH_2-$, $-(CH_2)_3-S-$, $-(CH_2)_3-S(O)-$, $-(CH_2)_3-SO_2-$, $-(CH_2)_3-C(O)-$, $-(CH_2)_2-OC(O)-$, $-(CH_2)_2-C(O)O-$, $-(CH_2)-C(O)O-CH_2-$, $-(CH_2)_2-NR^{Q1}C(O)-$, $-(CH_2)-C(O)NR^{Q1}-CH_2-$, $-(CH_2)_2-NR^{Q2}-C(O)-NR^{Q3}-$, $-(CH_2)-C=N-O-$, $-(CH_2)_2-S-S-$, y $-(CH_2)_3-C(=N-O-R^{Q4})-$, en donde, R^{Q1} , R^{Q2} y R^{Q3} , son hidrógeno, y R^{Q4} , es - alquilo C1-4 ó bencilo; e, es 0, 1 ó 2; cada R^6 , se selecciona, de una forma independiente, de entre halo, - alquilo C1-4, - alquilen C0-4-OH, ciano, $-C(O)O-$ alquilo C1-4, -O-alquilo C1-4, -S-alquilo C1-4, -NH-C(O)- alquilo C1-4, -N(alquilo C1-4)2, y $-N^+(O)O$. Las porciones, pueden encontrarse opcionalmente sustituidas, de la misma forma la cual se ha descrito para la fórmula I, y en una forma particular de presentación, el alquilo, en R^6 , se encuentra opcionalmente sustituido con 3 átomos de flúor, y un grupo $-CH_2-$, en Q, se encuentra opcionalmente sustituido con $-OH$.

40 En otra forma de presentación, la presente invención, está dirigida a compuestos de amonio cuaternario, los cuales tienen la fórmula I'e:

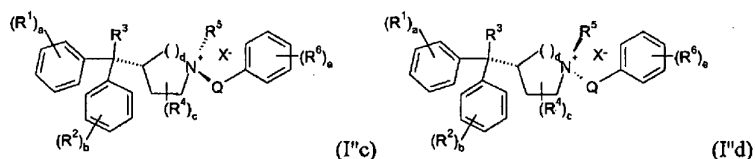


50 en donde, a, es 0 ó 1; R^1 , es $-OR^a$, en donde, R^a , es hidrógeno; Q se selecciona de entre: $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_2-CH=CH-$, $-(CH_2)_2-C\equiv C-$, $-(CH_2)_3-O-$, $-(CH_2)_3-S-$, $-(CH_2)_3-C(O)-$, y $-(CH_2)_2-OC(O)-$; e, es 0, 1 ó 2; cada R^6 , se selecciona, de una forma independiente, de entre halo, - alquilo C1-4, $-OH$, y -S- alquilo C1-4. Mientras que, la totalidad de las porciones pueden encontrarse opcionalmente sustituidas, de la forma la cual se describe para la fórmula I, en otra forma particular de presentación, el compuesto en cuestión, no se encuentra opcionalmente sustituido.

55 En todavía otra forma de presentación, la presente invención, está dirigida a compuestos de amonio cuaternario, los cuales tienen la fórmula I'a, I'b, I'c, ó I'd:



5

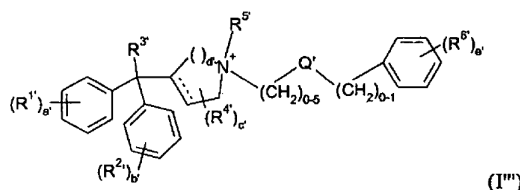


en donde, X⁻, es un anión de un ácido farmacéuticamente aceptable. En una forma particular de presentación, la presente invención, está dirigida a compuestos de la fórmula I'a.

10

Un grupo particular de compuestos of fórmula I, es el correspondiente al grupo de productos los cuales se dan a conocer en la solicitud provisional de patente estadounidense U. S. No. 60 /903. 110, registrada en fecha 23 de Febrero del 2007. Este grupo, incluye a compuestos of fórmula I''':

15



20

en forma de sal o en forma de un ión híbrido (zwitterion), en donde: a' y b' son, de una forma independiente, 0 ó un número entero de 1 a 5; cada R^{1'} y R^{2'}, se seleccionan, de una forma independiente, de entre -alquilo C1-4, - alqueniilo C2-4, - alquinilo C2-4, - cicloalquilo C3-6, ciano, halo, -OR^{a'}, -SR^{a'}, -S(O)R^{a'}, -S(O)₂R^{a'}, y -NR^{b'}R^{c'}; en donde, cada R^{a'} se selecciona, de una forma independiente, de entre hidrógeno, -alquilo C1-4, -alqueniilo C2-4, - alquinilo C2-4 y - cicloalquilo C3-6; cada R^{b'} y R^{c'}, se selecciona, de una forma independiente, de entre hidrógeno, - alquilo C1-4, - alqueniilo C2-4, - alquinilo C2-4 ó - cicloalquilo C3-6; ó R^{b'} y R^{c'}, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstas unidas, forman un heterociclo C3-6, ó dos grupos contiguos R^{2'}, se unen conjuntamente, para formar - alquilenilo C3-6, - alquilen C2-4-O- u -O-alquilen C1-4-O-; R^{3'}, se selecciona de entre -C(O)NR^{3a'}R^{3b'}, -C(O)O-alquilo C1-4, -CN, -CH₂OH, y -CH₂NH₂; en donde, R^{3a'} y R^{3b'}, se seleccionan, de una forma independiente, de entre hidrógeno, -alquilo C1-6, -alqueniilo C2-6, -alquinilo C2-6, - cicloalquilo C3-6, -arilo C6-10, - heteroarilo C2-9, -heterociclo C3-6, y -(CH₂)₁₋₂-R^{3c'}, en donde, R^{3c'}, se selecciona de entre -OH, -O-alquilo C1-6, - cicloalquilo C3-6, -arilo C6-10, - heteroarilo C2-9, y - heterociclo C3-6, ó R^{3a'} y R^{3b'}, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstas unidas, forman un heterociclo C3-6, el cual contiene, de una forma adicional, un heteroátomo adicional, seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno ó azufre; c', es 0, ó un número entero de 1 a 3; cada R^{4'} es, de una forma independiente, fluoro ó - alquilo C1-4; d', es 1 ó 2, y ésta representa un doble enlace adicional; R^{5'}, se selecciona de entre - alquilo C1-6, -CH₂-alqueniilo C2-6, - CH₂-alquinilo C2-6, y -CH₂COR^{5a'}; en donde, R^{5a'}, se selecciona de entre -OH, -O-alquilo C1-6, y -NR^{5b'}R^{5c'}; y R^{5b'} y R^{5c'}, se seleccionan, de una forma independiente, de entre H y - alquilo C1-6; Q', se selecciona de entre, -O-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -SO₂-NR^{Q1'}-, -NR^{Q1'}-SO₂-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -NR^{Q1'}C(O)-, -C(O)NR^{Q1'}-, NR^{Q2'}-C(O)-NR^{Q3'}-, -NR^{Q2'}-C(S)-NR^{Q3'}-, -CH(OH)-, y -C(=N-O-R^{Q4'})-, en donde, R^{Q1'}, es hidrógeno ó -alquilo C1-4, R^{Q2'} y R^{Q3'}, se seleccionan, de una forma independiente, de entre hidrógeno, - alquilo C1-4, y - cicloalquilo C3-6, ó R^{Q2'} y R^{Q3'}, se toman conjuntamente, para formar - alquilenilo C2-4 ó - alqueniilenilo C2-3, y R^{Q4'}, es - alquilo C1-4 ó bencilo; e', es 0 ó un número entero de 1 a 5; cada R^{6'}, se selecciona, de una forma independiente, de entre halo, - alquilo C1-4, -OH, -alquilo C1-4-OH, ciano, -COOH, -C(O)O-alquilo C1-4, -alcoxi C1-4, -S-alquilo C1-4, -NH-C(O)- alquilo C1-4, y -N⁺(O)O; en donde, cada grupo alquilo, alqueniilo, alquilenilo, alquinilo y cicloalquilo, en R^{1'-3'}, R^{3a'-3c'}, R^{4'-6'}, y R^{a'-c'}, se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor; en donde, cada grupo alquilo, alqueniilo, y alquinilo, en R^{5'}, se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes, los cuales se seleccionan de entre, de una forma independiente, de entre -alcoxi C1-4, -OH y fenilo; cada grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo, en R^{1'-2'}, R^{3a'-3c'}, y R^{a'-c'}, se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionados, de una forma independiente, de entre - alquilo C1-4, - alqueniilo C2-4, - alquinilo C2-4, ciano, halo, -O-alquilo C1-4, -S-alquilo C1-4, -S(O)(alquilo C1-4), -S(O)₂(alquilo C1-4), -NH₂, -NH(alquilo C1-4) y -N(alquilo C1-4)₂, en donde, cada grupo alquilo, alqueniilo y alquinilo, se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes fluoro; y cada grupo -CH₂-, en -(CH₂)₀₋₅- se encuentra opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes, los cuales se seleccionan, de una forma independiente, de entre -alquilo C1-2, -OH y fluoro; o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos.

55

De una forma adicional, los compuestos particulares de la fórmula 1, los cuales son de interés, incluyen a aquellos los cuales se presentan y explican en los Ejemplos que se facilitan posteriormente, abajo, a continuación, así como las sales de éstos, farmacéuticamente aceptables.

60

Definiciones

Cuando se describen los compuestos, las composiciones y los procedimientos de la presente invención, los términos que se presentan a continuación, tienen los significados que se facilitan a continuación, a menos de que se indique expresamente de otro modo. Adicionalmente, además, el uso, aquí, en este documento, de la formas, "un", "una" y

65

“el” (o “la”), incluye a las correspondientes formas en plural, a menos de que, el contexto del uso, indique claramente lo contrario. Los términos “comprendiendo” (o “que comprende(n)”), incluyendo (o “que incluye(n)”), y “teniendo” (o “que tiene(n)”), pretenden ser inclusivos, y significan el hecho de que pueden haber elementos adicionales, distintos de los elementos que se encuentran listados.

5 El término “alquilo”, significa un grupo hidrocarburo saturado monovalente, el cual puede ser lineal o ramificado. 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, e incluyen, por ejemplo, a alquilo C₁₋₂, alquilo C₁₋₄, y alquilo C₁₋₆. 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.

10 Cuando se prevé un número específico de átomos de carbono, para un término particular utilizado aquí, en este documento de solicitud de patente, el número de átomos de carbono, se muestra después del término. Así, por ejemplo, el término “alquilo C₁₋₆”, significa un grupo alquilo, el cual tiene de 1 a 6 átomos de carbono, en donde, los átomos de carbono, se encuentran en cualquier configuración aceptable.

15 El término “alquilenilo”, 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 alquilenilo, contienen, de una forma típica, de 1 a 10 átomos de carbono, e incluyen, a título de ejemplo, a alquilenilo C₀₋₁, alquilenilo C₀₋₅, alquilenilo C₁₋₄, alquilenilo C₂₋₄, alquilenilo C₂₋₅, y alquilenilo C₁₋₆. Los grupos alquilenilo 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 etileno incluye cero carbonos, tal como alquilenilo C₀₋₁, alquilenilo C₀₋₅, dichos términos, pretenden incluir un enlace individual.

20 El término “alqueniilo”, significa un grupo hidrocarburo insaturado monovalente, el cual puede ser lineal o ramificado, y el cual tiene, por lo menos, y de una forma típica, 1, 2 ó 3 enlaces dobles carbono - carbono. A menos de que se defina de otro modo, tales tipos de grupos alqueniilo, contienen, de una forma típica, de 2 a 10 átomos de carbono, e incluyen, por ejemplo, a alqueniilo C₂₋₄, y alqueniilo C₂₋₆. Los grupos alqueniilo representativos, incluyen, a título de ejemplo, a etenilo, n-propeniilo, isopropeniilo, n-but-2-enilo, n-hex-3-enilo, y por el estilo. El término “alqueniileno”, significa un grupo alqueniilo, divalente, y los grupos alqueniileno ejemplares, incluyen, a alqueniileno C₂₋₃.

25 El término “alcoxi”, significa un grupo monovalente de la fórmula –O-alquilo, en donde, alquilo, se define de la misma forma que se ha definido aquí, en este documento de solicitud de patente. A menos de tales tipos de grupos alquilenilo, contienen, de una forma típica, de 1 a 10 átomos de carbono, y éstos incluyen, a título de ejemplo, a –o-alquilo C₁₋₄, y –O-alquilo C₁₋₆. Los grupos alcoxi representativos, incluyen, a título de ejemplo, a los grupos metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec.-butoxi, isobutoxi, tert.-butoxi, y por el estilo.

30 El término “alquinilo”, significa un grupo hidrocarburo insaturado monovalente, el cual puede ser lineal o ramificado, y el cual tiene, por lo menos, y de una forma típica, 1, 2 ó 3 enlaces triples carbono - carbono. A menos de que se defina de otro modo, tales tipos de grupos alquinilo, contienen, de una forma típica, de 2 a 10 átomos de carbono, e incluyen, por ejemplo, a alquinilo C₂₋₄, y alquinilo C₂₋₆. 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 “alquinileno”, significa un grupo alquinilo, divalente, y los grupos alquinileno ejemplares, incluyen, a alquinileno C₂₋₃.

35 El término “grupo amino-protector”, significa un grupo protector apropiado para evitar reacciones no deseadas en un grupo amino. Los grupos amino-protectores, incluyen, aunque no de una forma representativa en cuanto a éstos, a los grupos consistentes en el grupo tert.-butoxicarbonilo (Boc); el grupo tritilo (Tr), el grupo benciloxicarbonilo (Cbz), el grupo 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), el grupo formilo, el grupo trimetilsililo (TMS), el grupo tert.-butildimetilsililo (TBs); y por el estilo.

40 El término “arilo”, significa un hidrocarburo aromático, monovalente, el cual tiene un anillo individual, (a saber, fenilo), o anillos condensados (fusionados) (a saber, naftaleno). A menos de que se indique de otro modo, tales tipos de grupos arilo, contienen, de una forma típica, de 6 a 10 átomos de carbono, y éstos incluyen, por ejemplo, a arilo C₆₋₁₀. Los ejemplos representativos de los grupos arilo, incluyen, a título de ejemplo, a los grupos fenilo, naftalen-1-ilo, naftalen-2-ilo, y por el estilo.

45 El término “cicloalquilo”, significa un grupo carboxílico, monovalente, saturado. A menos de que se defina de otro modo, tales tipos de grupos cicloalquilo, contienen, de una forma típica, de 3 a 10 átomos de carbono, e incluyen, por ejemplo, a cicloalquilo C₃₋₆. Los grupos alquilo representativos, incluyen, a título de ejemplo, a ciclopropilo, (c-propilo), ciclobutilo (c-butilo), ciclopentilo (c-pentilo), ciclohexilo y por el estilo.

50 El término “grupo hidrocarburo divalente”, significa un grupo hidrocarburo divalente, el cual se encuentra compuesto, primariamente, de átomos de carbono y de átomos de hidrógeno, y el cual contiene, de una forma opcional, uno o más heteroátomos. Tales tipos de grupos hidrocarburo divalentes, pueden ser ramificados o no ramificados, saturados o insaturados, acíclicos o cíclicos, alifáticos o aromáticos, o combinaciones de entre éstos. Los grupos

hidrocarburo divalentes, pueden contener, de una forma opcional, heteroátomos incorporados en la cadena de hidrocarburo, o como sustituyentes unidos a la cadena de hidrocarburo.

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

El término "heteroarilo", significa un grupo aromático, monovalente, el cual tiene un anillo individual, o dos anillos condensados (fusionados), y el cual contiene, en el anillo, por lo menos un heteroátomo (de una forma típica, de 1 a 3 heteroátomos), los cuales se encuentran seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno o azufre. A menos de que se definan de otro modo, tales tipos de grupos heteroarilo, contienen, de una forma típica, de 5 a 10 átomos de anillo, y éstos incluyen, por ejemplo, a heteroarilo C₂₋₉. Los ejemplos representativos de grupos heteroarilo, incluyen, a título de ejemplo, a especies monovalentes de pirrol, imidazol, tiazol, oxazol, furano, tiofeno, triazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina, triazina, indol, benzofurano, benzotiofeno, benzoimidazol, benzotiazol, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, y por el estilo, en donde, el punto de unión, se encuentra en cualquier átomo de anillo, de carbono o de nitrógeno, el cual se encuentre disponible.

El término "heterociclo", o "heterocíclico", significa un grupo (no aromático), saturado o insaturado, monovalente,, el cual tiene un anillo individual o múltiples anillos condensados (fusionados), y que contiene, en el anillo, por lo menos un heteroátomo (de una forma típica, de 1 a 3 heteroátomos), los cuales se encuentran seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos de que se defina de otro modo, tales tipos de grupos heterocíclicos, contienen de 2 a 9 átomos de carbono en total, y éstos incluyen, por ejemplo, a -heterociclo C₃₋₆. Los grupos heterocíclicos representativos, incluyen, a título de ejemplo, a especies de pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, piperidina, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, piperazina, 3-pirrolina, y por el estilo, en donde, el punto de unión, se encuentra en cualquier átomo de carbono o de nitrógeno, el cual se encuentre disponible.

El término "grupo saliente", significa un grupo funcional, o un átomo, el cual pueda desplazarse mediante cualquier grupo funcional o átomo, en una reacción de sustitución, tal como la consistente en 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; a los grupos de ésteres sulfónicos, tales como los consistentes en el mesilato, el tosilato, el brosilato, el nosilato, y por el estilo; y a los grupos aciloxi, tales como los consistentes en los grupos acetoxi, trifluoroacetoxi, y por el estilo.

El término "opcionalmente sustituido", significa el hecho de que, el grupo en cuestión, puede encontrarse insustituido, o bien, éste puede encontrarse sustituido, una vez, o varias veces, tal como, de 1 a 3 veces, o de 1 a 5 veces. Así, por ejemplo, un grupo arilo, el cual se encuentra "opcionalmente sustituido", con 1 a 5 átomos de flúor, puede encontrarse insustituido, o éste puede contener 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de flúor.

El término "farmacéuticamente aceptable", se refiere a un material que no es ni biológicamente ni de otro modo no deseable. 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 provocar efectos biológicos inaceptables, o indeseables, o sin interactuar de una forma inaceptable, con otros componentes de la invención. Tales tipos de materiales farmacéuticamente aceptables, han alcanzado los requerimientos estándar de los test de ensayo toxicológicos y de fabricación, e incluyen a tales tipos de materiales identificados como siendo ingredientes inactivos, por parte de la entidad estadounidense "U.S. Food and Drug Administration" (Administración estadounidense de alimentos y fármacos).

El término "solvato", significa un complejo o agregado formado por una o más moléculas de soluto, tal como por ejemplo, un compuesto de la fórmula I ó una sal de éste farmacéuticamente aceptable, y una o más moléculas de un disolvente. Tales tipos de disolventes, son típicamente sólidos cristalinos, los cuales tienen un factor de relación molar substancialmente fijo, de soluto y disolvente. Los disolventes representativos, 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", significa una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento, cuando ésta se administra a un paciente en necesidad de éste. De una forma particular, una cantidad "efectiva", es la cantidad (de fármaco) necesaria para obtener el resultado deseado, y una cantidad "terapéuticamente efectiva"; es la cantidad (de fármaco) necesaria, para obtener el efecto terapéutico deseado. Así, por ejemplo, para antagonizar un receptor muscarínico, una "cantidad efectiva" es una cantidad antagonizante de un receptor muscarínico. De una forma similar, una cantidad terapéuticamente efectiva, para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), es aquella cantidad, la cual pueda lograr el resultado terapéutico deseado, el cual puede ser la prevención de la enfermedad, la mejora de la enfermedad, la supresión de la enfermedad, o el alivio de la enfermedad.

El término "tratar" o "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 consistente en una enfermedad pulmonar obstructiva, crónica – COPD -), en un paciente, tal como un mamífero (de una forma particular, un humano), el cual incluye: (a) prevenir o

evitar que acontezca la enfermedad, o condición médica, es decir el tratamiento profiláctico de un paciente; (b) mejorar la enfermedad o condición médica, es decir, eliminando o provocando la regresión de la enfermedad o condición médica, en un paciente; (c) suprimir la enfermedad o condición médica, a saber, enlenteciendo o deteniendo el desarrollo de la enfermedad o condición médica, en un paciente; o (d) aliviar los síntomas de la enfermedad o condición médica, en un paciente. Así, por ejemplo, el término "tratar la enfermedad pulmonar obstructiva, crónica – COPD –", incluiría la prevención de que acontezca la enfermedad pulmonar obstructiva, crónica – COPD –, la mejora de la enfermedad pulmonar obstructiva, crónica – COPD –, la supresión de la enfermedad pulmonar obstructiva, crónica – COPD –, y el alivio de los síntomas de la enfermedad pulmonar obstructiva, crónica – COPD –. El término "paciente", intenta incluir a aquéllos mamíferos, tales como los humanos, los cuales se encuentran en necesidad de tratamiento o de prevención de la enfermedad, o que se estén tratando, en el momento presente, para la prevención de la enfermedad o tratamiento de una enfermedad específica o condición médica, así como a los sujetos, en los cuales, los compuestos de la invención, se estén evaluando o se estén utilizando, en un ensayo, como por ejemplo, un modelo animal.

La totalidad de los otros términos utilizados aquí, en este documento, pretenden tener su significado ordinario, tal y como éste se entiende, por parte de aquéllas personas usualmente expertas en el arte especializado de la técnica.

Procedimientos sintéticos generales

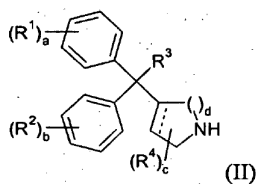
Los compuestos de la presente invención, pueden sintetizarse a partir de materiales de partida comercialmente disponibles en el mercado, mediante la utilización de los procedimientos generales los cuales se facilitan a continuación, mediante los procedimientos que se presentan en los ejemplos, o mediante la utilización de otros procedimientos, los cuales son bien conocidos por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica. Si bien los procedimientos que se describen abajo, a continuación, pueden ilustrar una forma particular de presentación de la invención, se entenderá el hecho de que, otras formas de presentación de la invención, pueden prepararse de una forma similar, mediante la utilización de los mismos procedimientos o de procedimientos similares, o mediante la utilización de otros procedimientos, reactivos y materiales de partida conocidos por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica. Se apreciará el hecho de que, allí en donde se proporcionan unas condiciones específicas o preferidas del procedimiento (tal como, por ejemplo, temperaturas de reacción, tiempos de reacción, factores de relación molar de los reactivos, disolventes, presiones, etc.), pueden también utilizarse otras condiciones del proceso, a menos de que se especifique de otro modo. Mientras que, las condiciones óptimas de reacción, variarán, de una forma típica, en dependencia de varios parámetros de reacción, tales como los reactivos, los disolventes, y las cantidades utilizadas, aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, pueden determinar fácilmente las condiciones apropiadas de la reacción, mediante la utilización de procedimientos de optimización de rutina.

De una forma adicional, tal y como resultará evidente para aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, pueden ser necesarios o deseables grupos protectores adicionales, para evitar el hecho de que, algunos grupos funcionales, experimenten reacciones no deseadas. La elección de grupos protectores apropiados, para un grupo funcional particular, así como las condiciones apropiadas para y los reactivos apropiados para la protección y la desprotección de tales tipos de grupos funcionales, son bien conocidos, en el arte especializado de la técnica. Los grupos funcionales los cuales pueden protegerse, de tal forma que se eviten reacciones no deseadas, incluyen, a título de ejemplo, a los grupos carboxi, a los grupos amino, a los grupos hidroxilo, a los grupos tiol, a los grupos carbonilo, y por el estilo. Los grupos protectores de carboxi (grupos carboxi-protectores), incluyen, si bien no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los ésteres, tales como metilo, etilo, *tert.*-butilo, bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm), trimetilsililo (TMS), *tert.*-butildimetilsililo (TBS), difenilmetilo (benzhidrilo, DPM) y por el estilo; amidas e hidrazidas. Los grupos representativos protectores de amino (grupo amino-protectores), incluyen a los carbamatos (tal como *tert.*-butoxicarbonilo) y a las amidas. Los grupos representativos protectores de hidroxilo (grupos hidroxilo-protectores), incluyen, si bien no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los grupos sililo, incluyendo a los grupos tri-alquil C1-6-sililo, tal como el trimetilsililo (TMS), el trietilsililo (TES), el *tert.*-butildimetilsililo (TBS) y por el estilo; a los ésteres (grupos acilo), incluyendo a los grupos alcanilo C1-6, tal como formilo, acetilo y por el estilo; a los grupos arilmetilo, tal como el grupo bencilo (Bn), el grupo *p*-metoxibencilo (PMB), el grupo 9-fluorenilmetilo (Fm), el grupo difenilmetilo (benzhidrilo, DPM) y por el estilo; y a los éteres. Los grupos representativos protectores, para los grupos tiol (grupos tiol-protectores), incluyen a los tioéteres y a los tioésteres. Los grupos protectores representativos, para los grupos carbonilo, incluyen a los acetales y a los cetales. Pueden utilizarse grupos protectores distintos a los que se describen aquí, en este documento de solicitud de patente. Así, por ejemplo, numerosos grupos protectores, y su introducción y eliminación, se encuentran descritos en T. W. Greene y G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Syntheses*, Third Edition, -Grupos protectores orgánicos en síntesis orgánicas, Tercera Edición -, Wiley, New York, 1999, y en las referencias citadas en dicha obra.

A título de ilustración, los compuestos de la fórmula I, pueden prepararse mediante uno o más de los siguientes procedimientos ejemplares.

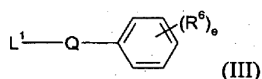
(a) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula II:

5



con un compuesto de la fórmula III

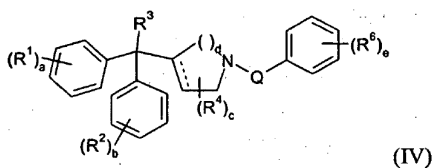
10



15

en donde, L¹, representa un grupo saliente, para producir un compuesto de la fórmula IV

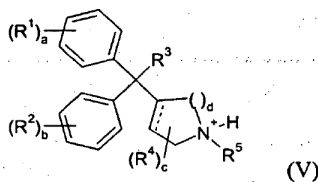
20



25 y hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV, con un sustrato orgánico, el cual contiene un grupo R⁵; ó

(b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula V;

30

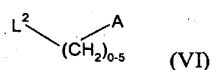


35

con un compuesto de la fórmula III; ó

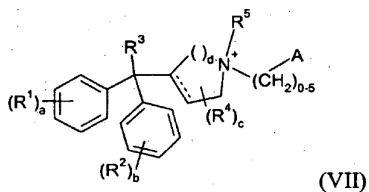
(c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula V, con un compuesto de la fórmula VI:

40



45 en donde, L³, representa un grupo saliente, y A, es tal y como ésta de define abajo, a continuación, para producir un compuesto de la fórmula VII:

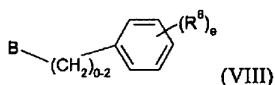
50



55

y hacer reaccionar el compuesto de la fórmula VII, con un compuesto de la fórmula VIII:

60



en donde, L³, representa un grupo saliente, y Q¹, A, y B, se definen tal y como se representa en la siguiente tabla:

65

	Q'	A	B
5	CH=CH- -C≡C- -O- -S- -SO ₂ -NR ^{Q1}	H H -L ³ -L ³	L ³ alquenilen- L ³ alquinilen - HO- HS- R ^{Q1} HN
10	-NR ^{Q1} -SO ₂ - -OC(O)- -C(O)O- -NR ^{Q1} -C(O)- -NR ^{Q2} -C(O)-NR ^{Q3} - en donde, R ^{Q2} y R ^{Q3} , son H	-SO ₂ -OH ó -SO ₂ Cl -NHR ^{Q1} -OH -C(O)OH ó -C(O)Cl -NHR ^{Q1} -N=C=O	HOO ₂ S- HO(O)C- HO- HO(O)C- ó Cl(O)C- H ₂ N-
15	-NR ^{Q2} -C(S)-NR ^{Q3} en donde, R ^{Q2} y R ^{Q3} son H	-N=S=O	H ₂ N-
20	C=N-O- -S-S-	-CHO -SH	H ₂ NO- HS-

y recuperar el producto en forma de sal, o en forma de un ión híbrido (zwitterion)

25 El producto resultante de la reacción, un compuesto de la fórmula I, es un compuesto de amonio cuaternario, el cual se cristaliza rápida y fácilmente, en disolventes apropiados, tal y como éstos se conoce bien, en el arte especializado de la técnica. Tales tipos de cristales, son sales de amonio cuaternario.

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

Procedimiento (a)

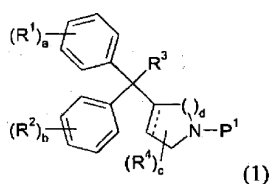
35 En el procedimiento (a), la reacción entre los compuestos de la fórmula II y la fórmula III, el grupo saliente representado por L¹, puede ser, por ejemplo, halo, tal como cloro, bromo ó yodo, o un éster sulfónico, tal como mesilato ó tosilato. En una forma de presentación, L¹, es bromo. La reacción, se lleva a cabo, de una forma preferible, en presencia de una base, tal como, por ejemplo, una amina terciaria, tal como la consistente en la diisopropiletilamina. Los disolventes convenientes, incluyen a los nitrilos, tales como el acetonitrilo, la dimetilformamida (DMF), y la dimetilacetamida (DMA). La reacción, se lleva a cabo, de una forma conveniente, a una temperatura correspondiente un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los 0 °C hasta los 100 °C. El producto de reacción, se aísla, a continuación, mediante la utilización de procedimientos convencionales, tales como los consistentes en la extracción, en la recristalización, en la cromatografía, y por el estilo.

45 El compuesto de la fórmula IV, la forma de base libre de los productos deseados, se disuelve en un disolvente apropiado y, a continuación, se pone en contacto con un substrato orgánico. Los disolventes ejemplares, incluyen al tolueno, a la DMA, y al CH₃CN. El substrato orgánico, de una forma típica, es un ácido farmacéuticamente aceptable, tal como el consistente en un haluro orgánico. El substrato, contiene un grupo R⁵, tal como, por ejemplo, -alquilo, el cual puede encontrarse sustituido con 1 – 5 átomos de flúor, y / o con 1 a 2 grupos -O-alquilo C₁₋₆, OH, y fenilo, y un grupo saliente, ejemplos éstos, los cuales incluyen a los haluros, tales como los haluros consistentes en el yoduro y el bromuro. Los substratos ejemplares, incluyen a los substratos consistentes en el yoduro de metilo, el bromuro de metilo, el yoduro de etilo, el yoduro de propilo, el bromuro de bencilo y el yoduro de bencilo.

55 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, Q' es -S(O)- ó SO₂- pueden obtenerse procediendo a formar un compuesto de la fórmula I, en donde, Q' es -S-, y sometiendo dicho compuesto, a una reacción de oxidación. De una forma adicional, los compuestos, en donde, Q' es -C(=N-O-R^{Q4}), pueden obtenerse mediante la formación de un compuesto de la fórmula I, en donde, Q', es -C(O)-, y sometiendo dicho compuesto, a una reacción de formación de una imina, con H₂N-O-R^{Q4}.

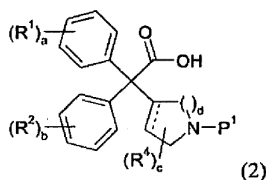
60 Los compuestos de la fórmula II, son conocidos, de una forma general, en el arte especializado de la técnica, o bien, éstos pueden prepararse, a partir de materiales de partida, y de reactivos, los cuales se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, mediante la utilización de procedimientos los cuales se conocen bien. Así, por ejemplo, éstos pueden prepararse según se encuentra descrito en la patente estadounidense U. S. n° 5. 096. 890, concedida

a Cross et al. De una forma alternativa, los compuestos de la II, pueden prepararse procediendo a desproteger un compuesto de la fórmula 1:

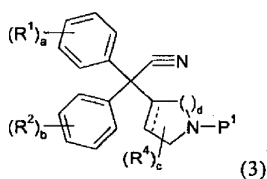


10 en la cual, P¹, representa un grupo protector de amino, tal como un grupo bencilo. Los bencilo, se retiran o eliminan, de una forma conveniente, por ejemplo, mediante reducción, tal como, por ejemplo, mediante la utilización de un formiato de hidrógeno o de amonio, y un catalizador de un metal del grupo VIII, tal como el consistente en paladio. De una forma opcional, esta reacción, se lleva a cabo en presencia de un ácido, tal como el consistente en el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, y por el estilo.

15 Los compuestos de la fórmula 1, pueden prepararse procediendo a hacer reaccionar un ácido carboxílico de la fórmula 2:



25 con una amina de la fórmula HNR^{3a}R^{3b}, en unas condiciones de formación de un eslabón o enlace de amina, en donde, los compuestos de la fórmula 2, pueden prepararse procediendo a hidrolizar un compuesto de la fórmula 3, mediante la utilización de una solución acuosa de un ácido, de una forma preferible, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido sulfúrico.



40 Los compuestos de la fórmula 3, pueden prepararse según se encuentra descrito en la patente estadounidense U. S. nº 5. 096 890, concedida a Cross et al.

Los compuestos de fórmula III, se conocidos, de una forma general, o éstos pueden prepararse mediante la utilización de materiales de partida comercialmente y fácilmente disponibles en el mercado.

45 Procedimiento (b)

50 En el procedimiento (b), la reacción entre los compuestos de la fórmula V y los compuestos de la fórmula III, puede llevarse a cabo mediante la utilización de procedimientos los cuales son bien conocidos en el arte especializado de la técnica, para hacer reaccionar pirrolidinas con compuestos halogenados. La reacción, se lleva a cabo, de una forma típica, en un disolvente orgánico, a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes, los cuales van desde los 20 °C hasta los 120 °C, siendo dicha temperatura, de una forma típica, la correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes, los cuales van desde los 20 °C hasta los 80 °C. Los disolventes orgánicos apropiados, incluyen al acetonitrilo, al dimetilsulfóxido, a la dimetilacetamida, al éter, y a la acetona. Los compuestos de la fórmula V, pueden prepararse procediendo a hacer reaccionar compuestos de la fórmula II, con un substrato orgánico, el cual contiene un grupo R⁵, según se describe en el procedimiento €. 55

Procedimiento (c)

60 En el procedimiento (c), las condiciones de reacción, entre los compuestos de las fórmulas V, VI, y VIII, variarán, en dependencia de los grupos representativos A y B. El grupo saliente representado por L³, puede ser, por ejemplo, halo, siendo éste, de una forma típica, bromo. Los compuestos de la fórmula VI y VIII, son generalmente conocidos,, o bien, éstos pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente y comercialmente disponibles en el mercado, mediante la utilización de materiales y de procedimientos sintéticos, los cuales son bien conocidos, en el arte especializado de la técnica. 65

- Algunas reacciones, en el procedimiento (c), son reacciones de acoplamiento, por ejemplo, cuando Q', es $-NR^{Q1}C(O)-$. En dichas 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 anhídrido o haluro de ácido carboxílico, tal como el consistente en el cloruro de ácido carboxílico. Así, de este modo, el cloruro de ácido carboxílico, es un derivado reactivo de ácido carboxílico. De una forma alternativa, el ácido carboxílico, puede activarse mediante la utilización de reactivos de acoplamiento de ácido carboxílico / amina, tales como los consistentes en las carbodiimidias, el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il-N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), y por el estilo. Las reacciones en cuestión, se llevan a cabo en condiciones convencionales, mediante la utilización de agentes de acoplamiento apropiados, tales como los consistentes en el carbonildiimidazol.
- La reacción, se lleva a cabo, de una forma típica, en presencia de agentes de acoplamiento apropiados, tales como los consistentes en el ácido trifluoroacético y el diclorometano y ésta se realiza, de una forma conveniente, a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes los cuales van desde $-10^{\circ}C$, hasta los $100^{\circ}C$.
- Las condiciones de reacción, en el proceso (c), ilustra la formación de los compuestos de la fórmula I, en donde, R^{Q2} y / o R^{Q3} , son hidrógeno. Dichos compuestos, se convierten rápida y fácilmente en compuestos de la fórmula I, en donde, R^{Q2} y / o R^{Q3} , son una porción – alquilo C_{1-4} ó – cicloalquilo C_{3-6} , ó éstas de toman conjuntamente, para formar un enlace o eslabón alquileo ó alquilenilo.
- Detalles adicionales, en cuanto a lo referente a las condiciones específicas de reacción y también en cuanto a lo referente a otros procedimientos, para la preparación de los compuestos de la presente invención, o intermediarios de éstos, se describen en los Ejemplos los cuales se facilitan más abajo, a continuación.

Composiciones y formulaciones farmacéuticas

- Los compuestos de la presente 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, a la administración oral, a la administración nasal, a la administración tópica (incluyendo la vía transdérmica), y a la administración 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 semanal individual. Se entenderá el hecho consistente en que, cualquier forma de los compuestos de la invención (a saber, base libre, sal farmacéuticamente aceptable, solvato etc.) que sea apropiada para una forma particular de administración, podrá utilizarse, en las composiciones farmacéuticas que se discuten aquí, en este documento.
- De una forma correspondientemente en concordancia, en una forma de presentación, la invención, se refiere a composiciones farmacéuticas, la cuales comprenden un portador o soporte farmacéuticamente aceptable, y un compuesto de la invención. Las composiciones farmacéuticas, pueden también contener otros agentes terapéuticos y / o agentes de formulación, en caso deseado. A un "compuesto de la invención", se le puede también hacer referencia, 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, típica, la composición, contiene 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 real, de la formulación en sí misma, de la vía o ruta de administración, de la frecuencia de dosificación, y así, sucesivamente. En otra forma de presentación, una composición apropiada para una forma de dosificación inhalatoria, comprende, por ejemplo, una cantidad de agente activo, correspondiente a unos porcentajes de aproximadamente un 0,01 % - 30%, en peso, y en todavía otra forma de presentación, ésta comprende una cantidad de agente activo, correspondiente a unos porcentajes de aproximadamente el 0,01 % - 10%, en peso.
- Puede utilizarse cualquier portador (soporte), o excipiente, del tipo convencional, en las composiciones farmacéuticas 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 tales tipos de composiciones farmacéuticas de la presente invención, se encuentran comercialmente disponibles en el mercado. Así, a título de ilustración adicional, las técnicas de formulación convencionales, se encuentran descritas en Remington: The Science y Practice de Pharmacy, 20th Edition, - La ciencia y la práctica de la farmacia, 20ª Edición -, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); y en H. C. Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms y Drug Delivery Systems, 7th Edition, - Formas de dosificación farmacéuticas y sistemas de suministro de fármacos, 7ª Edición -, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (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 almidonos, tales como el almidón de maíz y el almidón de patata; la celulosa, tales como la celulosa microcristalina y sus derivados, tales como la carboximetilcelulosa sódica, la etilcelulosa, y el acetato de celulosa; la goma de 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; el suero salino isotónico; la solución de Ringer; el alcohol etílico; las soluciones tampón fosfato; los gases propulsores comprimidos, tales como los clorofluorocarbonos y los hidrofluorocarbonos; y otras sustancias 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, el agente activo, 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 o depósitos, cartuchos, dispensadores, y por el estilo, utilizando procedimientos y equipos convencionales.
- En una forma de presentación, las composiciones farmacéuticas, en concordancia con la presente invención, son apropiadas para la administración mediante inhalación. Las composiciones para la administración mediante inhalación, serán de una forma típica, 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, los cuales son bien conocidos, en el arte especializado de la técnica, tales como los consistentes en un inhalador nebulizador, un inhalador de materia en polvo, o un inhalador de dosificado.
- En una forma específica de presentación, en concordancia con la presente invención, una composición la cual comprende el agente activo, se administra mediante inhalación, mediante la utilización de un inhalador nebulizador. Tales tipos de dispositivos nebulizadores, producen una corriente de aire a alta velocidad, y provocan el hecho consistente en que, la composición, se proyecte, en una forma pulverizada (spray), como una neblina, la cual se transporta al interior del tracto respiratorio del paciente. De una forma correspondientemente en concordancia, cuando para su uso en un inhalador nebulizador, el agente activo, de una forma típica, se disuelve en portador o soporte apropiado, para formar una solución. De una forma alternativa, el agente activo, puede micronizarse y combinarse con un portador o soporte apropiado, para formar una suspensión de partículas micronizadas, de un tamaño el cual sea susceptible de poderse respirar, en donde, el micronizado, se define, de una forma típica, como teniendo partículas, en las cuales, por lo menos un porcentaje de aprox. un 90 % de las partículas, tienen un diámetro medio de partícula, correspondiente a un valor de menos de aprox. 10 µm. El término "diámetro medio de la masa", se refiere a un diámetro de la masa, de tal forma que, la mitad de la masa de las partículas, se encuentre contenida en partículas con un diámetro más grande, y la mitad de la masa de las partículas, se encuentre contenida en partículas con un diámetro más pequeño.
- Los dispositivos nebulizadores apropiados, incluyen a los dispositivos nebulizadores consistentes en el inhalador del tipo Respimat® Soft Mist™ Inhaler (Boehringer Ingelheim), el sistema de suministro pulmonar del tipo AERx® Pulmonary Delivery System (Aradigm Corp.), y el nebulizador reutilizable del tipo PARI LC Plus Reusable Nebulizer (Pari GmbH). Una composición ejemplar, para su uso en un inhalador nebulizador, comprende una solución acuosa isotónica, la cual comprende una cantidad de un compuesto de la invención, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aprox. 0,05 µg / ml, hasta aprox. 10 mg / µl. en una forma de presentación, tal tipo de solución, tiene un pH correspondiente a un valor de 4 – 6.
- En otra forma específica de presentación, una composición la cual comprende el agente activo, se administra, mediante inhalación, mediante la utilización de un inhalador de materias en polvo (DPI – [de sus iniciales en idioma inglés, correspondientes a dry powder inhaler] -). Mediante tales tipos de dispositivos inhaladores DPI, se administra, de una forma típica, el agente activo, como una materia en polvo de libre flujo (es decir como una materia "suelta", la cual fluye libremente), la cual se dispersa en la corriente de aire del paciente, durante la inspiración. Con objeto de lograr una materia en polvo de libre fluidez o "suelta", el agente activo, de una forma típica, se formula con un

excipiente apropiado, tal como el consistente en la lactosa, el almidón, el manitol, la dextrosa, el poli(ácido acético), la poli(lactida – co-glicólido), y combinaciones de entre éstos. De una forma típica, el agente activo, se microniza, y éste se combina con un excipiente, para formar una mezcla, la cual sea apropiada para la inhalación. De una forma correspondientemente en concordancia, en una forma de presentación de la presente invención, el agente activo, se encuentra en forma micronizada. Así, por ejemplo, una composición representativa, para su uso como un dispositivo para la inhalación de materias en polvo (DPI), comprende una lactosa seca, la cual tiene un tamaño de partícula correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes, los cuales van desde aprox. 1 µm, hasta aprox. 100 µm (tal como, por ejemplo, una lactosa molida) y partículas micronizadas del agente activo. Tal tipo de formulación de una materia en polvo, puede realizarse, por ejemplo, procediendo a combinar la lactosa, con el agente activo, y a continuación, procediendo a mezclar los componentes. De una forma alternativa, y en caso deseado, el agente activo, puede formularse sin ningún excipiente. De una forma típica, la composición en cuestión, se carga, a continuación, en un dispositivo de inhalación de materias en polvo (DPI), o en cartuchos de inhalación, o en cápsulas de inhalación, para su uso con el dispositivo de inhalación de materias en polvo – DPI -. Los dispositivos para la inhalación de materias en polvo (DPI), son bien conocidos, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, estos tipos de dispositivos, se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, incluyendo, los dispositivos representativos, a los de los siguientes tipos: Aerolizer® (Novartis), airmax™ (IVAX), ClickHaler® (Innovata Biomed), Diskhaler® (GlaxoSmithKline), Diskus® ó Accuhaler (GlaxoSmithKline), Easyhaler® (Orion Pharma), Eclipse™ (Aventis), FlowCaps® (Hovion), Handihaler® (Boehringer Ingelheim), Pulvinal® (Chiesi), Rotahaler® (GlaxoSmithKline), SkyeHaler™ ó Certihaler™ (SkyePharma), Twisthaler (Schering-Plough), Turbuhaler® (AstraZeneca), Ultrahaler® (Aventis), y por el estilo.

En todavía otra forma específica de presentación de la presente invención, la composición la cual comprende el agente activo, se administra mediante inhalación, mediante la utilización de un inhalador de dosis dosificada (MDI – [de sus siglas en idioma inglés, correspondientes a metered – dose inhaler] -). Mediante tal tipo de dispositivo inhalador de dosis dosificadas (MDI), de una forma típica, se descarga una cantidad dosificada del agente activo, mediante la utilización de un gas propulsor. Las formulaciones de dosis medida o dosificada, comprende así, de este modo, de una forma típica, una solución o una suspensión del agente activo, en un propulsor licuado, tal como el consistente en un clorofluorocarbono, tal como el CCl₃F, o un hidrofluorocarbono (HFA), tal como el 1,1,1,2-tetrahidrofurano (HFA 134a) y el 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano (HFA 227). Sin embargo, no obstante, de una forma generalizada, se prefieren los HFAs, debido a las preocupaciones o problemas concernientes a que, los clorofluorocarbonos, afectan a la capa de ozono. Los componentes opcionales adicionales de las formulaciones de HFA, incluyen al triolato de sorbitán, al ácido oleico, a la lecitina, y a la glicerina. Véase, por ejemplo, la patentes estadounidense U. S. n° 5. 225. 183, concedida a Purerwall et al, la patente europea EP 0 717 987 A2 (Minnesota Mining and Manufacturing Company), y la patente internacional WO 92 / 22 286 (Minnesota Mining and Manufacturing Company). Una composición representativa, para su uso en un inhalador de dosis dosificadas (MDI), comprende una cantidad de agente activo, correspondiente a un porcentaje de aprox. un 0,01 – 5 %, en peso; una cantidad de etanol, correspondiente a un porcentaje de aprox. un 0 – 20 %, en peso; y una cantidad de tensioactivo o surfactante, correspondiente a un porcentaje de aprox. un 0 – 5 %, en peso, siendo, el resto, un propulsor a base de HFA. Tales tipos de composiciones, se preparan, de una forma típica, procediendo a añadir un hidrofluoroalcano enfriado o presurizado, a un recipiente contenedor apropiado, el cual contenga el agente activo, etanol (en el caso en el que éste se encuentre presente), y un tensioactivo o surfactante (en el caso en el que éste se encuentre activo). Para preparar una suspensión, el agente activo, se microniza y, a continuación, éste se combina con un propulsor. Se procede, a continuación, a preparar la suspensión, se microniza el agente activo y, a continuación, se combina con el propulsor. A continuación, la formulación se carga al interior de una bombona o cartucho de aerosol, el cual forma una porción del inhalador de dosis dosificadas (MDI). Los inhaladores de dosis medidas o dosificadas (MDIs), se conocen bien, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, y muchos de estos dispositivos, se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, incluyendo, los dispositivos representativos de este tipo, a los siguientes: el sistema inhalador del tipo “AeroBid Inhaler System” (Forest Pharmaceuticals), el aerosol de inhalación del tipo “Atrovent Inhalation Aerosol” (Boehringer Ingelheim), Flovent® (GlaxoSmithKline), el inhalador del tipo “Maxair Inhaler (3M)”, el inhalador del tipo “Proventil® Inhaler” (Schering), el aerosol de inhalación del tipo “Serevent® Inhalation Aerosol” (Glaxo-SmithKline), y por el estilo. De una forma alternativa, una formulación en suspensión, puede prepararse mediante el secado por proyección pulverizada (spray) de una superficie de recubrimiento o capa de un tensioactivo, sobre partículas micronizadas del agente activo. Véase, a dicho efecto. Las patentes internacionales WO 99 / 53 901 (Glaxo Group Ltd.) y WO 00 /61 108 (Glaxo Group Ltd.).

Ejemplos adicionales de procedimientos para la preparación de partículas respirables, y de formulaciones y dispositivos apropiados para la dosificación de las inhalaciones, son los que se describen en las patentes estadounidenses U. S. n° 5. 874. 063, concedida a Briggner et al.; U. S. n° 5. 983. 956, concedida a Trofast; U. S. n° 6. 221. 398, concedida a Jakupovic et al.; U. S. n° 6. 268. 533, concedida a Gao et al.; U. S. n° 6. 475. 524, concedida a Bisrat et al.; y U. S. n° 6. 613. 307, concedida a Cooper.

En otra forma de presentación, las composiciones farmacéuticas de la presente invención, son apropiadas para la administración oral. Un régimen ejemplar de dosificación, podría ser una forma de dosificación oral, administrada uno dos veces al día. 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 soluciones o suspensiones, en un líquido acuoso o no acuoso; en forma de emulsiones del tipo aceite en agua o del tipo agua en aceite; en forma de elixires o jarabes; y por el estilo; conteniendo, cada una de ellas, una cantidad predeterminada del agente activo.

5 Cuando las composiciones farmacéuticas de la invención están previstas para la administración oral, en una forma de dosificación sólida (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. Las formas de dosificación sólida, pueden también comprender: cargas o extensores, tales como
10 los almidonas, 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; adsorbentes,
15 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.

20 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 se utilizan para recubrimientos entéricos, tales como el ftalato-acetato de celulosa, el ftalato-acetato de polivinilo, el ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, los copolímeros del
25 ácido metacrílico – éster del ácido metacrílico, el acetato-trimelitato de celulosa, la carboximetiletilcelulosa, el acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, 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.

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

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. Las
45 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, tal como el alcohol etílico, el alcohol isopropílico, el carbonato de etilo, el acetato de etilo, el alcohol bencílico, el benzoato de bencilo, el propilenglicol, el 1,3-butilenglicol, los aceites (tales 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.

55 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, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, bien ya sea sola, o en combinación con una o más unidades adicionales. Así, por ejemplo, tales tipos de formas de dosificación unitaria, pueden ser cápsulas, tabletas, píldoras, y por el estilo.
60

Los compuestos de la presente invención, pueden también administrarse parenteralmente (como por ejemplo, mediante inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, o intraperitoneal). Para una administración de este tipo, el agente activo, se suministra en una solución, suspensión ó emulsión estériles. Los ejemplos de disolventes para
65 preparar tales tipos de formulaciones, incluyen al agua, a una solución salina, a los alcoholes de bajo peso

molecular, tales como el propilenglicol, el polietilenglicol, a los aceites, a la gelatina, a los ésteres de ácidos grasos, tales como el oleato de etilo, y por el estilo. Una formulación parenteral típica, es una solución acuosa estéril, con un valor pH de 4 – 7, del agente activo. Las formulaciones parenterales, pueden también contener uno o más solubilizantes, estabilizadores, conservantes, agentes humectantes o hidratantes, emulsionantes, y agentes dispersantes. Estas formulaciones, pueden convertirse en estériles, mediante la utilización de un medio estéril inyectable, un agente esterilizante, filtrado, irradiación, o calor.

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 el propilenglicol, el monolaurato de polietilenglicol, las 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 los agentes gelificantes, los emulsionantes y los tamponas, 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 farmacéuticas de la presente invención, contienen otros fármacos, los cuales se co-administran con el compuesto de la invención. Así, por ejemplo, la composición, puede comprender adicionalmente uno o más agentes terapéuticos, (a los que se les hace también referencia como “agente(s) secundario(s)”, los cuales se seleccionan de entre el grupo consistente en los broncodilatadores (tales como, por ejemplo, los inhibidores de PDE₃, los inhibidores de adenosina 2b, y los agonistas de los receptores adrenérgicos β_2); los agentes antiinflamatorios (tales como, por ejemplo, los agentes antiinflamatorios no esteroideos, tales como los corticosteroides y los glucocorticoides; los agentes antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs – [de sus siglas en idioma inglés, correspondientes a non-steroidal anti-inflammatory agents] -) y los inhibidores de PDE₄); otros antagonistas de receptores muscarínicos (a saber, los agentes anticolinérgicos); los agentes antiinfectantes (tales como, por ejemplo, los antibióticos Gram positivos y los antibióticos Gram negativos); los antihistamínicos; los inhibidores de la proteasa; los bloqueantes aferentes (tales como, por ejemplo, los agonistas de D₂, y los moduladores de la neuroquinina); y las 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 más abajo, a continuación. Procediendo a combinar un compuesto de la invención, con un agente secundario, puede obtenerse una doble terapia, a saber, una actividad antagonista de los receptores muscarínicos, y una actividad asociada con el agente secundario (tal como, por ejemplo, un agonista de los receptores adrenérgicos β_1), en algunos casos, mediante la administración de dos componentes y, en algunos casos, mediante la administración de una composición individual, la cual contiene el agente activo y el agente secundario. De una forma correspondientemente en concordancia, en todavía otra forma de presentación de la presente invención, una composición farmacéutica, comprende un compuesto de la presente invención, un segundo agente activo, y un portador o soporte farmacéuticamente aceptable. En la composición, pueden también encontrarse incluido un tercer, un cuarto, etc. agentes activos. Así, por ejemplo, una composición, puede comprender un compuesto de la invención; un agente secundario seleccionado de entre los corticosteroides, los agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 ; los inhibidores de la fosfodiesterasa-4, y las combinaciones de entre éstos; y un portador o soporte, farmacéuticamente aceptable. En una forma específica de presentación, la composición, comprende un compuesto de la invención, un agonista de los receptores adrenérgicos β_2 , y un agente antiinflamatorio esteroideo. En una terapia de combinación, la cantidad de compuesto de la invención que se administrará, así como la cantidad de los agentes secundarios, puede ser inferior a la cantidad típicamente administrada en monoterapia.

Un compuesto de la invención, o bien puede mezclarse físicamente con el segundo agente activo, para formar una composición que contenga ambos agentes; o bien, cada agente, puede encontrarse presente en composiciones separadas y distintas, las cuales se administran al paciente, de una forma simultánea o de una forma secuencial. Así, por ejemplo, el compuesto de la invención, puede combinarse con un segundo agente activo, mediante la utilización de procedimientos y equipos convencionales, para formar una combinación de agente activos, la cual comprenda un compuesto de la invención, y un segundo agente activo. Adicionalmente, además, los agentes activos, pueden combinarse con un portador o soporte farmacéuticamente aceptable, para formar una composición terapéutica, la cual 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, se encuentran típicamente mezclados o batidos, para crear una mezcla física. La mezcla física, se administra, a continuación, en una cantidad terapéuticamente efectiva, mediante la utilización de cualesquiera vías o rutas de administración que se describen aquí, en este documento.

De una forma alternativa, los agentes activos, pueden permanecer separados y distintos, antes de la administración a un paciente. En esta forma de presentación, los agentes, no se encuentran físicamente mezclados, 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 éstas pueden envasarse conjuntamente, en un equipo a modo de “kit”. Cuando se administra en tiempos separados, el agente secundario, de una forma típica, se administrará en un transcurso de tiempo inferior a las 24 horas, a partir de la administración del compuesto de la invención. En otras formas de presentación, esta relación temporal, es la

correspondiente a un transcurso de tiempo inferior a las 12 horas, a un transcurso de tiempo inferior a las 8 horas, a un transcurso de tiempo inferior a las 6 horas, a un transcurso de tiempo inferior a las 4 horas, a un transcurso de tiempo inferior a las 3 horas, a un transcurso de tiempo inferior a 1 hora, a un transcurso de tiempo inferior a los treinta minutos, a un transcurso de tiempo inferior a los diez minutos, a un transcurso de tiempo inferior a un minuto, o inmediatamente después de la administración del compuesto de la invención. A esta forma de administración, se le hace también referencia como administración secuencial. Así, de este modo, un compuesto de la invención, puede administrarse mediante inhalación, de una forma simultánea o de una forma secuencial, con otro agente activo, mediante la utilización de un dispositivo de suministro de la inhalación, el cual utilice dos compartimientos separados (tal como, por ejemplo, dos envases de ampollas envasadoras), para cada agente activo, en donde, el término secuencial, puede significar el hecho de administrarse inmediatamente después de la administración del compuesto de la invención, o en algún momento posterior predeterminado (como por ejemplo, una hora después, o tres horas después). De una forma alternativa, la combinación, puede administrarse mediante la utilización de dos dispositivos de suministro separados, a saber, un dispositivo de suministro, para cada agente. De una forma adicional, los agentes pueden suministrarse mediante unas vías o rutas de administración diferentes, a saber, una mediante inhalación y, la otra, mediante administración oral.

En una forma de presentación de la presente invención, el equipo a modo de "kit", comprende una primera forma de dosificación, la cual comprende el compuesto de la invención, y por lo menos una forma de dosificación adicional, la cual comprende uno o más de los agentes secundarios, los cuales se presentan 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 presentación, comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de los agentes activos, para el tratamiento o prevención de una enfermedad o condición médica, en un paciente.

El agente o agentes secundario(s), cuando se encuentre(n) incluido(s), éste (éstos) se encuentran presente(s) en una cantidad terapéuticamente efectiva, a saber, de tal forma que, éste (éstos) se administre(n), 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 de una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, estereoisómero óptimamente puro, y así, sucesivamente. Así, de este modo, los agentes secundarios listados abajo, a continuación, pretenden incluir a la totalidad de dichas formas, y éstos se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, o bien éstos pueden prepararse mediante la utilización de procedimientos y reactivos convencionales. Las dosis apropiadas, para un agente secundario, se encuentran, de una forma típica, en un rango comprendido dentro de unos márgenes que van desde los aprox. 0,05 µg / día hasta los 50 mg / día.

En una forma particular de presentación, en concordancia con la presente invención, un compuesto de la invención, se administra en combinación con un agonista de los receptores adrenérgicos β_2 . Los agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 , incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los compuestos consistentes en el albuterol, el bitolterol, el fenoterol, el formoterol, el indacatorol, la isoetarina, el levalbuterol, el metaproterenol, el pirbuterol, el salbutamol, el salmefamol, el salmeterol, la terbutalina, y por el estilo. Otros agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 , los cuales pueden utilizarse en combinación con los compuestos de la invención, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los compuestos consistentes en la 3-(4-[[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil)amino)-hexil]oxi]butil)bencenosulfonamida y la 3-(-3-[[7-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)-amino]heptil]oxi]-propil)bencenosulfonamida, y los compuestos relacionados, los cuales se dan a conocer en la patente internacional WO 02 / 066 422 (Glaxo Group Ltd.); la 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 los cuales se dan a conocer en la patente internacional WO 02 / 070 490 (Glaxo Group Ltd.); la 3-(4-[[6-((2R)-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]-2-hidroxi)etil]amino]hexil]oxi]butil)-bencenosulfonamida, la 3-(4-[[6-((2S)-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]-2-hidroxi)etil]amino]hexil]oxi]butil)-bencenosulfonamida, la 3-(4-[[6-((2R/S)-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]-2-hidroxi)etil]amino]hexil]oxi]butil)-bencenosulfonamida, la *N*-(*tert*.-butil)-3-(4-[[6-((2S)-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]-2-hidroxi)etil]amino)-hexil]oxi]butil)-bencenosulfonamida, la *N*-(*tert*.-butil)-3-(4-[[6-((2R/S)-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]-2-hidroxi)etil]amino]hexil]-oxi]butil)bencenosulfonamida, y los compuestos relacionados, los cuales se dan a conocer en la patente internacional WO 02 / 076 933 (Glaxo Group Ltd.); el 4-((1R)-2-[[6-2-[[2,6-diclorobencil]oxi]etoxi]hexil]amino)-1-hidroxi)etil]-2-(hidroximetil)fenol, y los compuestos relacionados, los cuales se dan a conocer en la patente internacional WO 03 / 024 439 (Glaxo Group Ltd.); la *N*-{2-[4-((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]-etil)-(R)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-hidroxifenil)etilamina y los compuestos relacionados, los cuales se dan a conocer en la patente estadounidense U. S. No. 6. 576. 793, concedida a Moran et al.; la *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, los cuales se dan a conocer en la patente estadounidense U. S. No. 6. 653. 323, concedida a Moran et al. En una forma particular de presentación, el agonista de los adreno-receptores β_2 , es una sal de monohidrocloreto cristalino 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 de los adreno-receptores β_2 , se administrará en una cantidad suficiente como para suministrar una cantidad de aproximadamente 0,05 – 500 µg por dosis.

En una forma particular de presentación, un compuesto de la invención, se administra en combinación con un agente antiinflamatorio esteroideo. Los agentes antiinflamatorios esteroideos representativos, incluyen, si bien no de una forma limitativa en cuanto a éstos, al dipropionato de beclometasona; a la budesonida; al propionato de butixocort; a la 20R-16 α ,17 α -[butilidenebis(oxi)]-6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-17 β -(metil)androsta-4-en-3-ona (RPR-106541); a la ciclesonida; a la dexametasona; al S-fluorometil-éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 α -carbotiólico; al S-fluorometil-éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -carbotiólico; al (S)-(2-oxotetrahidrofuran-3S-il)-éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxiandrosta-1,4-dien-17 β -carbotiólico; a la flunisolida; al propionato de fluticasona; a la metil-prednisolona; al furoato de mometasona; a la prednisolona; a la prednisona; a la rofleponida; al ST-126; a la triamcinolona-acetonida; y por el estilo. De una forma típica, el agente antiinflamatorio esteroideo, se administrará en una cantidad suficiente como para suministrar una cantidad de aprox. 0,05 – 500 μ g por dosis.

Una combinación ejemplar, es la consistente en un compuesto de la invención, coadministrado con salmeterol, como el agonista de receptores adrenérgicos β_2 , y propionato de fluticasona, como el agente antiinflamatorio esteroideo. Otra combinación ejemplar, es un compuesto de la invención, coadministrado con una sal cristalina de monohidrocloreto de N-{2-[4-((R)-2-hidroxi-2-feniletilamino)fenil]etil}-(R)-2-hidroxi-2-(3-formamido-4-hidroxifenil)-etilamina, como el agonista adrenoceptor β_2 , y S-fluorometil éster del ácido 6 α , 9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -carbotiólico, como el agente antiinflamatorio esteroideo.

Otras combinaciones apropiadas, incluyen, por ejemplo, a otros agentes antiinflamatorios, tales como, por ejemplo,, los agentes antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs – [de sus siglas en idioma inglés, correspondientes a non-steroidal anti-inflammatory agents] -) (tales como los consistentes en el cromoglicato de sodio; el nedocromil sódico; los inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE) (tales como, por ejemplo, los inhibidores de PDE4, o las mezclas de los inhibidores de PDE3 / PDE4); los antagonistas de leucotrieno (tal como, por el ejemplo, el consistente en el monteleucast); los inhibidores de la síntesis del leucotrieno; los inhibidores de iNOS; los inhibidores de la proteasa, tales como los consistentes en los inhibidores de la triptasa y los inhibidores de la elastasa,; los antagonistas de la integrina beta- 2, y los agonistas o los antagonistas de los receptores de la adenosina (tales como, por ejemplo, los agonistas de la adenosina 2a); los antagonistas de las citosinas) (tales como, por ejemplo, los antagonistas de las quimiocinas, tales como un anticuerpo de la interleucina (anticuerpo α IL), de una forma específica, una terapia con α IL- 4, una terapia con α IL- 13, ó bien, una combinación de entre éstas); o la síntesis de los inhibidores de las citosinas.

En una forma particular de presentación, un compuesto de la invención, se administra en combinación con un inhibidor de la fosfodiesterasa -4 (PDE4), o con una mezcla de inhibidores de PDE3 / PDE4. Los ejemplos representativos de los inhibidores de PDE4, o de las mezcla de inhibidores de PDE3 / PDE4, incluyen, si bien no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los compuestos consistentes en el ácido 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 de éstos, farmacéuticamente aceptables. Otros inhibidores de PDE4, ó de mezclas de inhibidores de PDE4 / PDE3, incluyen a los compuestos consistentes en los AWD-12 - 281 (elbion); NCS-613 (INSERT); el D-4418 (Chiroscience and Schering-Plough); CI-1018 ó PD-168787 (Pfizer); los compuestos de benzodioxol compuestos dados a conocer en la patente internacional WO99 /16 766 (Kyowa Hakko); K-34 (Kyowa Hakko); V-11294A (Napp); roflumilast (Byk-Gulden); los compuestos de ftalazinona dados a conocer en la patente internacional WO99 / 47505 (Byk-Gulden); Pumafentrina (Byk-Gulden, now Altana); arofillina (Almirall-Prodesfarma); VM554 / UM565 (Vemalis); T-440 (Tanabe Seiyaku); y T2585 (Tanabe Seiyaku).

En una forma particular de presentación, un compuesto de la invención se administra en combinación con un antagonista muscarínico (saber, un agente anticolinérgico). Los antagonistas muscarínicos representativos, incluyen, si bien no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a la atropina, el sulfato de atropina, el óxido de atropina, el nitrato de metilatropina, el hidrobromuro de homatropina, el hidrobromuro, de hiosciamina (*d, l*), el hidrobromuro de Escopolamina, el bromuro de ipratropio, el bromuro de oxitropio, el bromuro de tiotropio, la metantelina, el bromuro de propantelina, el metilbromuro de anisotropina, el bromuro de clidinio, el copirrolato (Robinul), el yoduro de isopropamida, el bromuro de mepenzolato, el cloruro de tridihexetilo (Pathilona), el metilsulfato de hexociclo, el hidrocloreto de ciclopentolato, la tropicamida, el hidrocloreto de trihexifenidilo, la pirenzepina, la telenzepina, el AF-DX 116, la metocramina y por el estilo.

En una forma particular de presentación, un compuesto de la invención, se administra en combinación con una antihistamina (a saber, una antagonista de los receptores H_1). Los ejemplos representativos de las antihistaminas, incluyen, si bien no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a las etanolaminas, tales como las consistentes en el maleato de carbinoxamina; el fumarato de clemastina, el hidrocloreto de difenilhidramina, y el dimenhidrinato; la etilendiaminas, tales como las consistentes en el maleato de pirlamina, el hidrocloreto de tripelenamina, y el citrato de tripelenamina; las alquilaminas, tales como las consistentes en la clorfeniramina y la acrivastina; las

piperazinas, tales como las consistentes en el hidrocloreto de hidroxizina, el pamoato de hidroxizina, el hidrocloreto de ciclizina, el lactato de ciclizina, el hidrocloreto de meclizina, y el hidrocloreto de cetirizina; las piperidinas, tales como las consistentes en el astemizol, el hidrocloreto de levocabastina, la loratadina o su análogo descarboetoxi, la terfenadina y el hidrocloreto de fexofenadina; el hidrocloreto de azelastina; y por el estilo.

Las composiciones las cuales se presentan a continuación, ilustran composiciones farmacéuticas representativas de la presente invención.

Composiciones ejemplares para la administración de materias en polvo mediante un inhalador de materias en polvo (DPI)

Se procede a micronizar un compuesto de la presente invención (0,2 mg) y, a continuación, éste se mezcla con lactosa (25 mg). Subsiguientemente, esta mezcla, se carga en un cartucho de inhalación, de gelatina. Los contenidos del cartucho, se administran, por ejemplo, mediante la utilización de un inhalador de materias en polvo (DPI).

Se procede a mezclar un compuesto micronizado de la invención (100 mg), con lactosa molida (25 g) (tal como, por ejemplo, lactosa, en la cual, un porcentaje de no más del 85 % de las partículas, tienen un MMD (diámetro medio de la masa) correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes, los cuales van desde los aprox. 60 μm hasta los aprox. 90 μm , y un porcentaje de las partículas correspondiente a un valor de no más de un 15 %, tienen un MMD de menos de μm). La mezcla batida (mezclada), se carga, a continuación, en ampollas envasadoras individuales de tiras de ampollas envasadoras, susceptibles de poderse desprender por arranque o "pelado", en una cantidad suficiente como proporcionar una cantidad de compuesto de la invención, por dosis, correspondiente a aprox. 10 – 500 μg . Los contenidos de las ampollas envasadoras, se administran mediante la utilización de un DPI (inhalador de materias en polvo).

De una forma alternativa, se procede a mezclar un compuesto micronizado de la invención (1 g), con lactosa molida (200 g), para formar una composición a granel, la cual tiene un valor de relación, en peso, del compuesto, con respecto a la lactosa molida, correspondiente a un valor de 1 : 200. La composición mezclada, se envasa, a continuación, en un inhalador de materias en polvo – DPI -, capaz de suministrar un cantidad del compuesto de la invención, por dosis, correspondiente a un valor de 10 – 500 μm .

De una forma alternativa, se procede a mezclar un compuesto micronizado de la invención (100 mg) y un agonista del receptor adrenérgico β_2 , (500 mg), con lactosa molida (30 g). La mezcla batida (mezclada), se carga, a continuación, en ampollas envasadoras individuales de tiras de ampollas envasadoras, susceptibles de poderse desprender por arranque o "pelado", en una cantidad suficiente como proporcionar una cantidad de compuesto de la invención, por dosis, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van de los aprox. 10 μ hasta los aprox. 500 μg . Los contenidos de las ampollas envasadoras, se administran mediante la utilización de un DPI (inhalador de materias en polvo).

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

Se procede a dispersar un compuesto micronizado de la invención (10 g), en una solución preparada procediendo a disolver lecitina (0,2 g), en agua desmineralizada (200 ml). A continuación, se procede a secar mediante proyección pulverizada (spray) la suspensión resultante, y ésta se microniza, para formar una composición micronizada, la cual comprende partículas las cuales tienen un diámetro medio de partícula, correspondiente a un valor de menos de aprox. 1,5 μm . Se procede, a continuación, a cargar la composición micronizada, en cartuchos para inhaladores de dosis dosificada (MDI), los cuales contienen 1,1,1,2- tetrafluoroetano, en una cantidad suficiente como para proporcionar una cantidad del compuesto de la invención, por dosis, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los aprox. 10 μ hasta los aprox. 500 μg , cuando éste se administra mediante un dispositivo inhalador de dosis medida o dosificada - MDI -.

De una forma alternativa, se procede a preparar una suspensión, la cual contiene una cantidad correspondiente a un porcentaje del 5 %, en peso, del compuesto de la invención, una cantidad correspondiente a un porcentaje del 0,5 %, en peso, de lecitina, una cantidad correspondiente a un porcentaje del 0,5 % de trehalosa, procediendo a dispersar una cantidad de 5 g del compuesto de la invención, como partículas micronizadas con un tamaño de partícula de menos de 10 μm , formadas con 0,5 g de trehalosa y 0,5 g de lecitina, disueltos en 100 ml de agua desmineralizada. A continuación, se procede a secar mediante proyección pulverizada (spray) la suspensión resultante y, el material resultante, se microniza, para formar partículas las cuales tengan un diámetro medio de partícula de menos de 1,5 μm . A continuación, se procede a cargar las partículas, en cartuchos, con 1,1,1,2-tetrafluoroetano presurizado.

Composición ejemplar para su uso en un inhalador nebulizador

Se procede a disolver un compuesto de la invención (25 mg), en una solución isotónica, tamponada (a un valor pH de 5), de citrato (125 ml). A continuación, se procede a agitar la mezcla, y ésta se sonifica (a saber, ésta se expone

a ultrasonidos), hasta que el compuesto se haya disuelto. A continuación, se controla el valor pH de la solución, y éste se ajusta, en caso necesario a un valor pH de 5, procediendo a añadir, de una forma lenta, hidróxido sódico 1 N. La solución, se administra mediante la utilización de un dispositivo de inhalación, el cual proporciona una cantidad de compuesto de la invención, por dosis, correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los aprox. 10 µg hasta los aprox. 500 µg.

Formulación ejemplar de cápsulas de gelatina dura, para la administración oral

Se procede a mezclar, íntimamente, un compuesto de la invención (50 g), latosa secada mediante procedimiento proyección pulverizada (spray) (440 g) y estearato de magnesio (10 g). La mezcla, se carga, a continuación, en cápsulas de gelatina dura (500 mg de composición por cápsula).

Suspensión ejemplar, para la administración oral

Se procede a mezclar, de una forma íntima, los siguientes ingredientes, para formar una suspensión, la cual contiene 100 mg de agente activo por 10 ml de suspensión:

	<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidad</u>
20	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
25	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
30	Agua destilada	q.s. hasta 100 ml

Formulación inyectable ejemplar, para la administración mediante inyección

Se procede a mezclar el 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 administración mediante inyección

Utilidad

Los compuestos de la presente invención, poseen actividad antagonista de los receptores muscarínicos y, en una forma de presentación, en unas potencias nanomolares. En una forma de presentación, en concordancia con la presente invención, los compuestos de la invención, son selectivos, para la inhibición de la actividad del subtipo del receptor muscarínico M₃, con respecto a la actividad del subtipo de receptor muscarínico M₂. En otra forma de presentación, los compuestos de la invención, son selectivos para la inhibición de la actividad de los subtipos de receptores muscarínicos M₃ y M₂, con respecto a la actividad de los subtipos de receptores muscarínicos M₁, M₄, y M₅. De una forma adicional, se espera que, los compuestos de la invención, posean una deseable duración de acción. De una forma correspondientemente en concordancia, en otra forma específica de presentación, en concordancia con la presente invención, la invención, está dirigida a compuestos los cuales tienen una duración de la acción, mayor que de un transcurso de tiempo de 24 horas. De una forma adicional, se espera así mismo, también, el que los compuestos de la presente invención, posean unos efectos secundarios tales como los consistentes en una sequedad de boca, los cuales sean sólo reducidos, a una dosis eficaces, cuando éstos se administran mediante inhalación, en comparación con otros antagonistas de receptores muscarínicos conocidos, los cuales se administran mediante inhalación (tal como, por ejemplo, el tiotropio).

Una forma para medir la afinidad de un compuesto para un subtipo de receptor M₃, es la constante de disociación de la inhibición (K_i), para la unión al receptor. Se espera que, los compuestos de la presente invención, tengan una K_i, para el subtipo de receptor M₃, correspondiente a un valor inferior o igual a 100 nM, según se determina, por ejemplo, mediante un ensayo de desplazamiento de radioligandos, in vitro. Los compuestos de la presente invención, los cuales son de un interés particular, incluyen a aquéllos los cuales tienen una K_i, correspondiente a un valor inferior o igual a 50 nM, y en otra forma de presentación, los compuestos, tienen una K_i, correspondiente a un valor inferior o igual a 10 nM, y en todavía otra forma de presentación, los compuestos, tienen una K_i, correspondiente a un valor inferior o igual a 1,0 nM. Los compuestos los cuales son de un interés incluso más

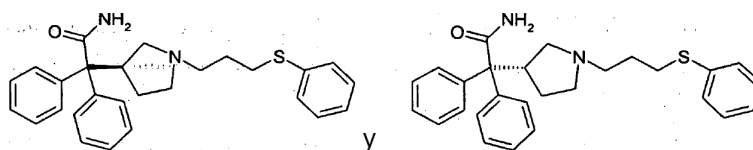
particular, incluyen a aquéllos compuestos los cuales tienen una K_i , correspondiente a un valor inferior o igual a 500 pM, y en otra forma de presentación, los compuestos, tienen una K_i , correspondiente a un valor inferior o igual a 200 pM. Se tomará debida nota en cuanto al hecho consistente en que, en algunos casos, los compuestos de la presente invención, poseen una débil actividad antagonista de los receptores muscarínicos. En tales casos, las personas expertas en el arte especializado de la técnica, reconocerán el hecho de que, estos compuestos, tienen todavía utilidad, como herramientas de investigación.

Son también de un particular interés, aquellos compuestos los cuales tienen un valor de ID_{50} , inferior o igual a 100 $\mu\text{g} / \text{ml}$, después de un transcurso de tiempo de 24 horas de postdosificación, siendo de un interés más particular, aquellos compuestos los cuales tienen un valor de ID_{50} , inferior o igual a 30 $\mu\text{g} / \text{ml}$, después de un transcurso de tiempo de 24 horas de postdosificación.

Los ensayos ejemplares para determinar las propiedades de los compuestos de la presente invención, tales como la consistente en la actividad antagonizante de los receptores muscarínicos, se encuentran descritos en los Ejemplos los cuales se facilitan más abajo, a continuación, en este documento de solicitud de patente, y éstos incluyen, a título de ilustración y no limitativo, a los ensayos mediante los cuales se mide la unión de los receptores muscarínicos hM1, hM2, hM3, hM4, y hM5 (tal como, por ejemplo, de la forma la cual 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 presente invención, incluyen, a título de ilustración y no limitativo, a los ensayos mediante los cuales se miden los cambios mediatizados por ligandos, en el monofosfato de adenosina, cíclico, intracelular (cAMP – [de sus siglas en idioma inglés, correspondientes a cyclic adenosine monophosphate] , -), a los ensayos mediante los cuales se miden los cambios mediatizados por ligandos, en la enzima adenosil ciclasa (la cual sintetiza a la cAMP), a los ensayos mediante los cuales se miden los cambios mediatizados por ligandos, en el 5'- O – (γ -tio)trifosfato de guanosina ($[^{35}\text{S}] \text{GTP}\gamma \text{S}$), en membranas aisladas, vía un intercambio de receptores en el ($[^{35}\text{S}] \text{GTP}\gamma \text{S}$), para GDP, a los ensayos mediante los cuales se miden los cambios mediatizados por ligandos, en los iones de calcio intracelular, libres (medidos, por ejemplo, con un lector de placas de formación de imágenes, unidas a fluorescencia ó FLIPR®, de la firma Molecular Devices, Inc.), y por el estilo. Los ensayos ejemplares, se encuentran descritos en el Ensayo 2. Se espera el hecho de que, los compuestos de la presente invención, antagonicen o hagan disminuir la activación de los receptores muscarínicos, en cualquiera de los ensayos los cuales se relacionan anteriormente, arriba, o en ensayos de una naturaleza similar, y éstos se utilizarán, de una forma típica, en estos estudios, a una concentraciones correspondientes a un valor de aprox. 0,1 – 100 nanomolar. Así de este modo, los ensayos anteriormente mencionados, arriba, son de utilidad, en la determinación de la utilidad terapéutica, tal como, por ejemplo, la actividad broncodilatadora, de los compuestos de la invención.

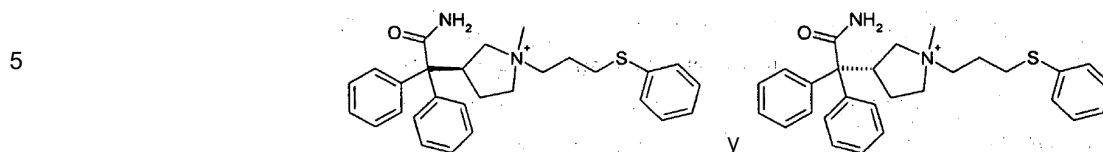
Otras propiedades y utilidades de los compuestos de la presente invención, pueden demostrarse, mediante la utilización de varios ensayos *in vitro* e *in vivo*, los cuales se conocen bien, en arte de la técnica especializada. Así, por ejemplo, la potencia *in vivo* de los compuestos de la presente invención, pueden demostrarse, en un modelo animal, tal como el consistente en el modelo de Einthoven. En resumen, la actividad broncodilatadora de un compuesto, se evalúa, en un animal anestesiado (el modelo de Einthoven), el cual utiliza una presión de ventilación, como medida subrogada o de sustitución de la resistencia al aire. Véanse, a dicho efecto, por ejemplo, los trabajos de Einthoven (1892) *Pflugers Arch.* 51: 367 - 445; y de Mohammed et al. (2000) *Pulm Pharmacol Ther.* 13 (6): 287 - 92, así como el Ensayo 3, en el cual se describe el un modelo de Einthoven, en la rata. En una forma de presentación, en concordancia con la presente invención, en el cual se procede a administrar un compuesto de la presente invención, a una dosis de 100 $\mu\text{m} / \text{ml}$, en el modelo de Einthoven de la rata, éste exhibe una inhibición mayor o igual a un porcentaje del 35 %, de inhibición de la respuesta del broncodilatador, después de un transcurso de tiempo de 24 horas y, en otra forma de presentación, en concordancia con la presente invención, éste exhibe una inhibición mayor o igual a un porcentaje del 24 %, de inhibición de la respuesta del broncodilatador, después de un transcurso de tiempo de 24 horas. Otro ensayo *in vivo*, el cual es de utilidad, es el consistente en ensayo antisialogogo (tal y como éste se describe, por ejemplo, en el Ensayo 4).

Los compuestos cuaternarios de la presente invención, proporcionan así mismo, también, unas ventajas sorprendentes, con respecto a los compuestos no cuaternarios, según se manifiesta, por ejemplo, en potencia *in vitro*, mejorada, o en la potencia *in vivo*, mejorada, después de un transcurso de tiempo de 24 horas, a partir del momento de la dosificación (24 horas post-dosifacion). Así, por ejemplo, ambos enantiómeros de los compuestos no cuaternarios de las fórmulas:



exhiben un valor de k_i de hM3, de 1,5 y 2,9 nM (medido después de un transcurso de tiempo de 6 horas), respectivamente, mientras que, los compuestos cuaternarios de la presente invención, tales como los consistentes

en el (S)-3-(carbamoidifenilmetil)-1-metil-1-(3-fenilsulfanilpropil)pirrolidinio (Ejemplo 2) y el (R)-3-(carbamoidifenilmetil)-1-metil-1-(3-fenilsulfanilpropil)pirrolidinio (Ejemplo 5 - 11), correspondientes a las fórmulas:



10 exhiben un valor de k_i de hM_3 , de menos de 0,5 nM (medido después de un transcurso de tiempo de 6 horas).

15 Los compuestos de la presente invención, según se espera, serán de utilidad como agentes terapéuticos como agentes terapéuticos para tratar condiciones médicas, mediatizadas mediante receptores muscarínicos. Así de este modo se espera el hecho consistente en que, los pacientes los cuales estén sufriendo de una enfermedad o

20 desorden o trastorno, los cuales se trata mediante el bloqueo del receptor muscarínico, puede tratarse mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un antagonista de los receptores muscarínicos de la presente invención. Tales tipos de condiciones médicas, incluyen, a título de ejemplo, a las enfermedades o

25 desórdenes o trastornos pulmonares, los cuales incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a aquéllos los cuales están asociados con la obstrucción reversible de las vías de aire (vías respiratorias), tales como las consistentes en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (tal como, por ejemplo, la bronquitis crónica y con

silbidos, y el enfisema), el asma, la fibrosis pulmonar, la rinitis alérgica, la rinorrea, y por el estilo. Otras condiciones médicas, las cuales pueden tratarse mediante los antagonistas de los receptores muscarínicos, son las consistentes

en los desórdenes o trastornos de tracto genitourinario, tal como el consistente en 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 desórdenes o trastornos de la hipermotilidad gastrointestinal, y la diarrea, las arritmias cardíacas, tales como las consistentes en la bradicardia

sinusal; la enfermedad de Parkinson; los desórdenes o trastornos cognitivos, tales como la enfermedad de Alzheimer; la dismenorrea; y por el estilo.

30 La cantidad de agente activo administrado por dosis de la cantidad administrada por día, puede predeterminarse, o ésta puede determinarse, en base a un paciente individual, teniendo en consideración numerosos factores, incluyendo la naturaleza y la gravedad de la condición del paciente, la edad, el peso, y el estado de salud general del paciente, la tolerancia del paciente al agente activo, la vía o ruta de administración, las consideraciones

35 farmacológicas, tales como las consistentes en la actividad, la eficacia, la farmacocinética y los perfiles de toxicología del agente activo, y de cualesquiera de los agentes secundarios que se estén administrando, y por el estilo. El tratamiento de un paciente, el cual esté sufriendo una enfermedad o condición médica (tal como la

consistente en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD – [de sus siglas en idioma inglés, correspondientes a chronic obstructive pulmonary disease] -), puede empezar con una dosificación predeterminada o

40 una determinada dosificación, a prescribir por parte del médico que trata al paciente, y éste continuará durante un transcurso de tiempo necesario para prevenir, mejorar 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, al tratar la enfermedad pulmonar

45 obstructiva crónica – COPD –, puede utilizarse un aumento significativo en el volumen espiratorio forzado (medido en un transcurso de tiempo de un segundo), para determinar la efectividad del tratamiento. Indicadores similares, para

otras enfermedades y condiciones descritas aquí, en este documento, se conocen bien, y se encuentran fácilmente disponibles para el médico tratante. El control continuo, por parte del médico, asegurará el hecho de que, la cantidad

50 óptima del agente activo, se administre a cualesquiera tiempos dados, así como también, facilitará la determinación de la duración del tratamiento. Esto es de un valor particular, cuando se estén también administrando agentes secundarios, ya que su selección, su dosificación, y la duración de la terapia, pueden también requerir un ajuste. Así,

de este modo, el régimen de tratamiento y el de dosificación, pueden ajustarse durante el transcurso de la terapia, de tal forma que se administre la mínima cantidad de agente activo que exhiba la efectividad deseada y,

adicionalmente, además, que la administración, se continúe únicamente durante el transcurso de tiempo que sea necesario, para tratar de una forma satisfactoria la enfermedad o condición médica.

55 De una forma correspondientemente en concordancia, los compuestos de la presente invención, son de utilidad para tratar los trastornos o desórdenes del músculo liso, en los mamíferos, incluyendo a los humanos, y a sus animales de compañía (tales como, por ejemplo, los perros, los gatos, etc.). Tales tipos de trastornos del músculo liso,

60 incluyen, a título de ilustración, a la vejiga hiperactiva, a la enfermedad obstructiva crónica, y al síndrome del intestino irritable. De una forma típica, las dosis apropiadas para tratar los desórdenes o trastornos del músculo liso, o de otros desórdenes o trastornos mediatizados mediante los receptores muscarínicos, serán las correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los aprox. 0,14 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{día}$, hasta los aprox. 7 mg / kg / día del agente activo; incluyendo las correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde los aprox. 0,15 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{día}$, hasta los aprox. 5 mg / kg / día del agente activo. Para un ser humano con un peso medio de 70 kg, la dosis en cuestión, sería la correspondiente a un valor comprendido dentro de unos

65 márgenes que van desde los aprox. 10 μg por día, hasta los aprox. 500 mg por día, del agente activo.

En una forma específica de presentación, en concordancia con la presente invención, los compuestos de la invención, son de utilidad para tratar los desórdenes o trastornos pulmonares o respiratorios, tales como los consistentes en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica – COPD – o asma, en mamíferos, incluyendo a los seres humanos, mediante la administración, a un paciente, de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto. De una forma general, la dosis para tratar un trastorno o desorden pulmonar, será la correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes situados entre los 10 – 1500 µg / día. El término “COPD” (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), se entiende, por parte de aquellas personas expertas en el arte especializado de la técnica, como incluyendo a una gran variedad de condiciones respiratorias, incluyen a la bronquitis obstructiva crónica y al enfisema, tal y como se ejemplifica por mediante las enseñanzas de Barnes (2000) N. Engl. J. Med. 343: 269 - 78, y en las referencias citadas en ellas. Cuando se utilizan para tratar un desorden o trastorno pulmonar, los compuestos de la presente invención, se administran, de una forma opcional, en combinación con otros agentes terapéuticos, tales como los consistentes en un agonista del adrenoceptor β_2 ; un corticosteroide, un agente antiinflamatorio no esteroideo, o las combinaciones de entre éstos.

Cuando se administran mediante inhalación, los compuestos de la presente invención, tienen, de una forma típica, el efecto de producir una broncodilatación. De una forma correspondientemente en concordancia, en otro de sus aspectos correspondientes al procedimiento, los aspectos correspondientes a los procedimientos, la presente invención, encuentra utilidad en un procedimiento para producir una broncodilatación, en un paciente, el cual comprende la administración, a un paciente, de una cantidad que produzca broncodilatación, de un compuesto de la invención. De una forma general, la dosis terapéuticamente efectiva para producir broncodilatación, será la correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes de aprox. 10 – 1500 µg / día.

En otra forma de presentación, los compuestos de la presente invención, se utilizan para tratar la vejiga hiperactiva. Cuando se utiliza para tratar la vejiga hiperactiva, una dosis típica será la correspondiente a un valor comprendida dentro de unos márgenes, los cuales van desde los aprox. 1,0 mg / día, hasta los aprox. 500 mg / día. En todavía otra forma de presentación, en concordancia con la presente invención, los compuestos de la invención, se utilizan para tratar el síndrome del intestino irritable. Cuando se utilizan 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 un valor comprendido dentro de unos márgenes de aprox. 1,0 – 500 mg / día.

Puesto que, los compuestos de la invención, poseen actividad antagonista de los receptores muscarínicos, dichos compuestos, son también de utilidad como herramientas de investigación, para investigar o estudiar los sistemas biológicos o muestras que tengan receptores muscarínicos. Cualquier sistema biológico apropiado, o muestra biológica apropiada, los cuales tengan receptores muscarínicos M1, M2, M3, M4 y / ó M5, pueden emplearse en dichos estudios, los cuales pueden conducirse bien ya *in vitro* o bien ya sea *in vivo*. Los sistemas biológicos representativos o muestras apropiadas para dichos estudios, incluyen, pero no de una forma representativa en cuanto a éstos, a las células, a los extractos celulares, a las membranas plasmáticas, a las muestras de tejidos, a órganos aislados, a mamíferos (tales como los consistentes en las ratas, los conejillos de indias, los conejos, los perros, los cerdos, los humanos, y así, sucesivamente), y por el estilo, siendo los mamíferos de un interés particular. En una forma particular de presentación de la presente invención, se antagoniza un receptor muscarínico, en un mamífero, mediante la administración de una cantidad antagonizante del receptor muscarínico, de un compuesto de la invención. Los compuestos de la invención, pueden también utilizarse como herramientas de investigación, procediendo a realizar ensayos biológicos, mediante la utilización de dichos compuestos.

Cuando se utilizan como herramienta de investigación, de una forma típica, se procede a poner en contacto un sistema o muestra biológicos que comprenden un receptor muscarínico, con una cantidad antagonizante del receptor muscarínico, de un compuesto de la invención. Después de que el sistema o muestra biológicos se hayan expuesto al compuesto, se determinan los efectos de la antagonización del receptor muscarínico, mediante la utilización de procedimientos y equipos convencionales, tales como procediendo a la medición en un ensayo de unión de un radioligando, o los cambios mediatizados mediante ligandos, en un ensayo funcional, o mediante la determinación de la cantidad de broncoprotección proporcionada mediante el compuesto, en un ensayo de broncoprotección, en un mamífero. La exposición, abarca el proceder a poner en contacto células o tejidos, con el compuesto, administrando el compuesto a un mamífero, como por ejemplo, por vía i.p. ó i.v. etc. Esta etapa de determinación, puede involucrar medir una respuesta, es decir, un análisis cuantitativo, o puede involucrar el llevar a cabo una observación, es decir, un análisis cualitativo. La medición de una respuesta, involucra, por ejemplo, determinar los efectos del compuesto, en el sistema o muestras biológicos, mediante la utilización de procedimientos y equipos convencionales, tales como los consistentes en ensayos de unión de radioligandos, y midiendo los 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 necesario para lograr el resultado deseado, es decir, una cantidad muscarínico-antagonizante. De una forma típica, la etapa de determinación, involucrará la determinación de los efectos mediatizados mediante ligandos de los receptores muscarínicos.

Adicionalmente, además, el compuesto de la invención, puede utilizarse como herramienta 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, el compuesto de la invención, se utiliza como un patrón estándar, en un ensayo para permitir la comparación de los resultados obtenidos con el compuesto de ensayo y con los compuestos de la invención, para identificar aquéllos compuestos de ensayo, que tengan una unión aproximadamente igual o superior, en el caso de que haya alguno que la tenga. Así, por ejemplo, los datos de unión del receptor muscarínico (según se determina, por ejemplo, mediante ensayos de desplazamientos de radioligandos, *in vitro*), para un compuesto de ensayo, o para un grupo de compuestos de ensayo, se comparan con los datos de unión del receptor muscarínico, para un compuesto de la invención, para identificar aquéllos compuestos de ensayo que tengan las propiedades deseadas, como por ejemplo, los compuestos de ensayo que tengan una unión aproximadamente igual o superior a un compuesto de la invención, en caso de que haya alguno. De una forma alternativa, por ejemplo, los efectos broncoprotectores, pueden determinarse, para los compuestos de ensayo y para un compuesto de la presente invención, en ensayo de broncoprotección, en un mamífero, y estos datos, se comparan, para identificar los compuestos de ensayo, los cuales proporcionan unos efectos broncoprotectores aproximadamente iguales o superiores. Este aspecto de la invención, incluye, como formas separadas de presentación, a ambos, los datos de 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 de interés. Así, de este modo, un compuesto de ensayo, puede evaluarse, en un ensayo biológico, mediante un procedimiento que comprenda las etapas de: (a) realizar un 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 ensayos biológicos ejemplares, incluyen a los ensayos de unión de receptores muscarínicos.

Ejemplos

Las preparaciones y los ejemplos que facilitan a continuación, se proporcionan con objeto de ilustrar formas específicas de presentación de la presente invención. Estas formas específicas de presentación, no obstante, no pretenden, en modo alguno, limitar el alcance de la presente invención, a menos de que se indique de una forma específica.

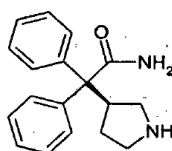
Las siguientes abreviaciones, tienen los significados que se facilitan a continuación, a menos de que se indique de otro modo, y cualesquiera otras abreviaciones utilizadas aquí, en este documento, y que no se hayan definido, tienen su significado estándar generalmente aceptado:

35	AC	adenilil ciclasa
	ACN	acetoniitrilo
	BSA	albúmina de suero bovino
	cAMP	3'-5' monofosfato cíclico de adenosina
	CHO	Ovario de hámster chino
40	cM5	receptor M5 de chimpancé clonado
	DCM	diclorometano (a saber, cloruro de metileno)
	DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
	dPBS	solución salina tamponada de fosfato de Dulbecco
	DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
45	EDTA	ácido etilenediaminotetraacético
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	FBS	suero bovino fetal
	FLIPR	lector de placa de imágenes fluorométricas
50	HBSS	solución salina tamponada de Hank
	HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazineetanosulfónico acid
	hM1	receptor humano M1, clonado
	hM2	receptor humano M2, clonado
	hM3	receptor humano M3, clonado
55	hM4	receptor humano M4, clonado
	hM5	receptor humano M5, clonado
	IPAc	acetato de isopropilo
	MCh	metilcolina
	MeOH	metanol
60	MTBE	éter tert.-butílico
	TFA	ácido trifluoroacético
	TFA	sal de trifluoroacetato
	THF	tetrahidrofurano

Cualesquiera otras abreviaciones utilizadas aquí, en este documento, pero no definidas, tienen su significado estándar, generalmente aceptado. A menos de que se indique de otro modo, todos los materiales, tales como los reactivos, los materiales de partida, y los disolventes, se adquirieron de proveedores comerciales (tales como Sigma-Aldrich, Fluka Riedel-de Haën, Strem Chemicals, Inc., y por el estilo) y éstos se utilizaron sin ninguna purificación adicional. Las reacciones, se llevaron a cabo en atmósfera de nitrógeno, a menos de que se indique de otro modo. El progreso de las mezclas de reacción, se controló mediante la utilización de cromatografía de capa fina (TLC), mediante cromatografía líquida de alto rendimiento, (HPLC anal.), y mediante espectrometría de masas, proporcionándose, los detalles de éstas, abajo, a continuación, y por separado, en ejemplos específicos de las reacciones. Las mezclas de reacción, se procesaron de la forma la cual se encuentra descrita, de una forma específica, en cada reacción; de una forma usual, éstas se purificaron mediante extracción y otros procedimientos de purificación, tales como los consistentes en la cristalización dependiente de la temperatura, y en la cristalización dependiente de los disolventes, y en la precipitación. De una forma adicional, la mezclas de reacción, se purificaron mediante HPLC de preparación.

Preparación 1

2,2-Difenil-2-(S)-pirrolidin-3-ilacetamida



(S)-1-Bencil-3-(p-toluenesulfonilo)pirrolidina (1a): A una solución de (S)-1-bencil-3-pirrolidinol (44,3 g, 0,25 mol) y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (33,7 g, 0,3 mol) en 250 ml de MTBE, bajo atmósfera de nitrógeno, a una temperatura de 0 °C, se le añadió cloruro de p-toluenesulfonilo (52,4 g, 0,275 mol) en porciones, en un transcurso de tiempo de 20 minutos. La mezcla, se agitó, a continuación, a una temperatura de 0 °C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. A continuación, el baño de hielo, se retiró y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche (20 ± 5 horas). A continuación, se procedió a añadir EtOAc (100 ml), seguido de una solución acuosa, saturada, de bicarbonato sódico (250 ml). La mezcla resultante, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. Las capas, se separaron y, la capa orgánica, se lavó con una solución acuosa, saturada, de bicarbonato sódico (250 ml); con una solución acuosa, saturada, de NH₄Cl (250 ml); y con una solución acuosa, saturada, de NaCl (250 ml); y, a continuación, ésta se secó sobre sulfato sódico (80 g). A continuación, el sulfato sódico, se separó mediante filtrado, y se lavó con EtOAc (20 ml) y el disolvente, se eliminó, *mediante la acción del vacío*, para proporcionar 78,2 g del intermediario (1a) como un sólido de tonalidad de color blanquecina (94 % de rendimiento productivo). El análisis de HPLC, se llevó a cabo, mediante la utilización de una columna de YMC ODSA C18 4,6 x 50 mm, la cual tenía un tamaño de partícula de 5,0 micrómetros. La detección, se llevó a cabo mediante absorbancia UV, a 220 nm. Las fases móviles empleadas, eran como sigue (porcentaje en volumen): A: MeOH / agua / TFA (10 / 90 / 0,1); y B: MeOH / agua / TFA (90 / 10 / 0,1). Mediante la utilización de un caudal de flujo de 4,0 ml / min, de 0 a 100 % B, en A, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos, este intermediario, según se determinó, tenía una pureza del 95 %.

(S)-1-Bencil-3-(1-ciano-1,1-difenilmetil)-pirrolidina (1b): A una solución de difenilacetoniitrilo (12,18 g, 61,8 mmol) en THF anhidro (120 ml) a una temperatura de 0 °C, se le añadió *tert.*-butóxido potásico (10,60 g, 94,6 mmol), en un transcurso de tiempo de 5 minutos. A continuación, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 0 °C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. Subsiguientemente, se procedió a añadir, a la mezcla, a una temperatura de 0 °C, el intermediario (1a) (20,48 g, 61,3 mmol), en una porción. A continuación, el baño frío, se retiró, y la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 5 -1 0 minutos, después de cuyo transcurso de tiempo, la mezcla, se había convertido en una solución homogénea, de tonalidad de color marrón. La mezcla, se calentó, a continuación, a una temperatura de 40 °C durante el transcurso de toda la noche (20 ± 5 horas). La mezcla (una suspensión de una tonalidad de color amarillo brillante), se dejó enfriar, a la temperatura ambiente, antes de proceder a la adición de agua (150 ml). Se procedió, a continuación, a eliminar la mayor parte del THF, *mediante la acción del vacío*, y se añadió IPAc (200 ml). Las capas, se separaron y la capa orgánica, se lavó con una solución acuosa, saturada, de NH₄Cl (150 ml); y con una solución acuosa, saturada, de NaCl (150 ml); y a continuación, éstas se secaron sobre sulfato sódico (50 g). El sulfato sódico, se separó mediante filtrado, y éste se lavó con IPAc (20 ml) y el disolvente, se eliminó, *mediante la acción del vacío*, para proporcionar 23,88 g del intermediario (1b), como un aceite de color marrón claro (> 99 % de rendimiento productivo). Según se determinó el Intermediario (1b), tenía una pureza del 75 % (contaminado, principalmente, con un exceso de difenilacetoniitrilo), mediante la utilización del procedimiento de HPLC, el cual se ha descrito anteriormente, arriba.

(S)-3-(1-Ciano-1,1-difenilmetil)pirrolidina (1c): Se procedió a disolver el intermediario (1b) se disolvió en IPAc (aproximadamente 1 g /10 ml) y, la solución, se mezcló con un volumen igual de una solución acuosa de HCl 1 N. Las capas resultantes, se separaron, y la capa acuosa, se separó con un volumen igual de IPAc. Las capas orgánicas, se combinaron, éstas se secaron sobre sulfato sódico, y se filtraron. El disolvente, se eliminó, *mediante la*

acción del vacío, para proporcionar el hidrocloreto de (S)-1-bencil-3-(1-ciano-1,1-difenilmetil)pirrolidina, como una materia sólida, de aspecto espumoso, de color amarillo claro. A una solución de hidrocloreto de (S)-1-bencil-3-(1-ciano-1,1-difenilmetil)pirrolidina (8,55 g, 21,98 mmol) en MeOH (44 ml) se le añadió paladio sobre carbono (1,71 g) y formiato amónico (6,93 g, 109,9 mmol). La mezcla, se calentó, a una temperatura de 50 °C, mediante la aplicación de agitación, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. A continuación, la mezcla, se enfrió, a la temperatura ambiente, y se procedió a la adición de agua (20 ml). La mezcla resultante, se filtró, a través de un tampón de Celite®, procediendo a lavar con MeOH (20 ml). A continuación, se procedió a recolectar el filtrado y, la mayor parte del MeOH, se eliminó, mediante la acción del vacío. Subsiguientemente, el residuo, se mezcló con IPAc (100 ml) y carbonato sódico acuoso, al 10 % (50 ml). Las capas resultantes, se separaron y, se separaron se separó con IPAc (50 ml). Las capas orgánicas, se combinaron y, éstas, se secaron sobre sulfato sódico (20 g). A continuación, el sulfato sódico, se separó mediante filtrado, y se procedió al lavado, con IPAc (20 ml). El disolvente, se eliminó, mediante la acción del vacío, para proporcionar 5,75 g del intermediario (1c) como un aceite de una tonalidad de color amarillo claro (99,7 % de rendimiento productivo, 71 % de pureza, mediante HPLC).

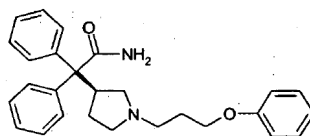
2,2-Difenil-2-(S)-pirrolidin-3-ilacetamida: Se procedió a cargar un matraz de 200 ml de capacidad útil, provisto de una barra de agitación magnética y de un conducto de entrada para nitrógeno, con el intermediario (1c) (2,51 g) y H₂SO₄ al 80 % (19,2 ml; pre-preparado con 16 ml de H₂SO₄ al 96 % y 3,2 ml de H₂O). A continuación, la mezcla, se calentó, a una temperatura de 90 °C, durante un transcurso de tiempo de 24 horas, o bien, hasta que el material de partida, se haya consumido, según venga indicado mediante HPLC. Subsiguientemente, se dejó que la mezcla se enfriara, a la temperatura ambiente ya continuación, ésta se vertió sobre hielo (aproximadamente 50 ml en volumen). A continuación, se procedió a añadir de una forma lenta, a la mezcla, una solución de NaOH, acuosa, al 50 %, procediendo a agitar, y en baño de hielo, hasta que el pH alcanzara un valor de aprox. 12. Después, se procedió a añadir DCM (200 ml) y, éste se mezcló con la solución acuosa, en cuyo momento, se precipitó el sulfato sódico, y éste se separó mediante filtrado. Subsiguientemente, se procedió a recolectar el filtrado y, las capas, se separaron. Después, la capa acuosa, se separó con DCM (100 ml) y, las capas orgánicas, se combinaron, y éstas se secaron sobre sulfato sódico (5 g). A continuación, se procedió a separar, mediante filtrado, el sulfato sódico, y se procedió al lavado, con DCM (10 ml). El disolvente, se eliminó, mediante la acción del vacío, para proporcionar el producto crudo, como una materia sólida espumosa, de una tonalidad de color amarillo claro (aprox. 2,2 g, 86 % de pureza, mediante HPLC).

El producto crudo, se disolvió, a continuación, en EtOH (18 ml) mediante agitación. Después, a esta solución se le añadió una solución caliente de ácido L-tartárico (1,8 g) en EtOH (14 ml) y, la mezcla resultante, se agitó, durante el transcurso de toda la noche (15 ± 5 horas). Subsiguientemente, se procedió a aislar el precipitado resultante, mediante filtrado, para proporcionar un sólido de tonalidad de color blanquecina (aprox. 3,2 g, > 95 % de pureza, mediante HPLC). A continuación, a este sólido, se le añadió MeOH (15 ml) y, la suspensión resultante, se agitó, a una temperatura de 70 °C, durante el transcurso de toda la noche (15 horas). Se dejó que la suspensión se enfriara a la temperatura ambiente y, después del proceso de filtrado, se obtuvo un sólido de color blanco (~ 2,6 g, > 99 % de pureza, mediante HPLC). A este sólido, se le añadió EtOAc (30 ml) y NaOH acuoso 1 N (25 ml). Esta mezcla, se mantuvo en régimen de agitación, hasta que se hubieron formados dos capas distintas y, a continuación, se procedió a separar las capas y, la capa acuosa, se separó con EtOAc (20 ml). Las capas orgánicas, se combinaron y, a continuación, éstas se secaron sobre sulfato sódico (10 g). A continuación, el sulfato sódico, se separó mediante filtrado y; el disolvente, se evaporó, mediante la acción del vacío, para proporcionar 1,55 g del compuesto del epígrafe, como una materia sólida, espumosa, de tonalidad blanquecina (58 % de rendimiento productivo).

Se procedió a llevar a cabo un análisis de HPLC, mediante la utilización de una columna de Inertsil OCD-2 C18. La detección, se llevó a cabo mediante absorbancia UV, a una longitud de onda de 254 nm. Las fases móviles empleadas, eran como sigue (porcentaje en volumen): A: MeOH / agua / TFA (5 / 95 / 0,1); y B: MeOH / agua / TFA (95 / 5 / 0,1). Mediante la utilización de un caudal de flujo de 1,0 ml / min, correspondiente a un porcentaje que va de 0 a un 100 % B, en A, en un transcurso de tiempo de 15 minutos, se determinó el hecho de que, este compuesto, tenía una pureza > 99 %.

Preparación 2

2-[(S)-1-(3-Fenoxipropil)pirrolidin-3-il]-2,2-difenilacetamida

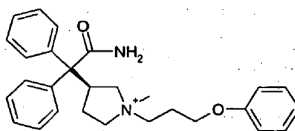


Se procedió a añadir, en un vial, 2,2-difenil-2-(S)-pirrolidin-3-ilacetamida (42,0 mg, 0,15 mmol; preparada según se describe en la Preparación 1) y 3-bromopropoxibenceno (23,7 ml, 0,15 mmol) en ACN (1 ml) y DIPEA (78 ml, 0,45 mmol). A continuación, la mezcla, se calentó, a una temperatura de 70 °C, durante el transcurso de toda la noche. Después del transcurso de toda la noche, la reacción, se enfrió, a la temperatura ambiente, y ésta se concentró. Después, la mezcla, se cromatografió, mediante HPLC de fase inversa (gradiente de elución, 10 – 50 % ACN / H₂O)

para proporcionar 49,0 mg (92 % de pureza) del compuesto del epígrafe (56 % de rendimiento productivo), como una sal de trifluoroacetato. MS m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{27}H_{30}N_2O_2$, 415,23; encontrado 415,2.

Ejemplo 1

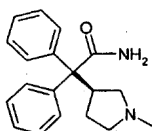
(S)-3-(Carbamoildifenilmetil)-1-metil-1-(3-fenoxipropil)pirrolidinio



Se procedió a añadir, en un vial, 2-[(S)-1-(3-fenoxipropil)pirrolidin-3-il]-2,2-difenilacetamida (79 mg, 0,15 mmol; preparada según se describe en la Preparación 2) en DMA (1 ml) y yoduro de metilo (0,093 ml, 1,5 mmol) y, la mezcla se agitó, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, a una temperatura de 80 °C. La mezcla se enfrió, a continuación, a temperatura ambiente, y ésta se concentró. La mezcla se cromatografió sobre HPLC de fase inversa (gradiente de elución, 10 – 50 % ACN / H₂O), para proporcionar 35,0 mg (85 % de pureza) del compuesto del epígrafe (36 % de rendimiento productivo) como una sal de TFA. MS m/z : $[M^+]$ calculado para $C_{28}H_{33}N_2O_2$, 429,25; encontrado 429,6. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 2,29 (2H, m), 2,68 (1H, s), 2,90 (5H, s), 2,98 (5H, s), 3,37 (2H, m), 3,59 (2H, m), 3,95 (H, m), 4,06 (2H, t), 5,93 (2H, s), 6,9 (4H, m), 7,28 (7H, m).

Preparación 3

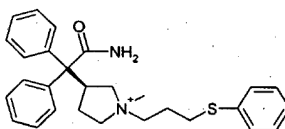
2-((S)-1-Metilpirrolidin-3-il)-2,2-difenilacetamida



A un matraz de fondo redondeado, se le añadió 2,2-difenil-2-(S)-pirrolidin-3-ilacetamida (2,8 g, 10,0 mmol; preparada según se describe en la Preparación 1), MeOH (30 ml) y, a continuación, formaldehído (2 ml, 30 % en agua, 24,6 mmol) mediante agitación. Se procedió, a continuación, a purgar la solución con nitrógeno y, después, con hidrógeno. La mezcla se agitó, durante el transcurso de toda la noche, bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla, se filtró, a continuación, a través de un tampón de Celite®, ésta se concentró *mediante la acción del vacío* y, después, ésta se recogió en H₂O / ACN (en una relación de mezcla de 1 : 1, 1g de sólido / 20 ml de mezcla de disolventes). La mezcla se agitó, a continuación, durante el transcurso de toda la noche a la temperatura ambiente. Finalmente, la mezcla, se filtró y, a continuación, se dejó que ésta se secase, para proporcionar 2,7 g del compuesto del epígrafe, como una materia sólida, espumosa, de tonalidad blanquecina (96,4 % de rendimiento productivo). MS m/z : $[M + H^+]$ calculado para $C_{19}H_{22}N_2O$, 294,39; encontrado 295,0. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1,73 (1H, s), 1,97 (2H, m), 2,27 (3H, s), 2,42 (1H, q), 2,55 (1H, m), 2,67 (1H, t), 2,75 (1H, m), 3,46 (1H, m), 5,63 (1H, br s), 7,26 (8H, m), 7,41 (2H, m).

Ejemplo 2

(S)-3-(Carbamoildifenilmetil)-1-metil-1-(3-fenilsulfanilpropil)pirrolidinio

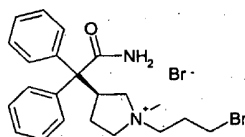


Se procedió a añadir, en un vial, 2-((S)-1-metilpirrolidin-3-il)-2,2-difenilacetamida (300 mg, 1,0 mmol; preparada de la forma la cual se describe en la Preparación 3) en DMA (10 ml) y 3-cloropropilsulfanilbenceno (200 mg, 1,0 mmol). A continuación, se procedió a añadir yoduro sódico (30 mg, 0,2 mmol), a la mezcla. Después, la mezcla, se desgasificó bajo atmósfera de nitrógeno y, a continuación, ésta se calentó, a una temperatura de 90 °C, durante el transcurso de toda la noche. A continuación, la mezcla, se concentró, y ésta se cromatografió, mediante HPLC de fase inversa (gradiente de elución, 10 – 50 % ACN / H₂O) para proporcionar 49,0 mg (92 % de pureza) como el compuesto del epígrafe, como una sal de TFA. MS m/z : $[M^+]$ calculado para $C_{28}H_{33}N_2OS$: 445,23; encontrado: 445,1. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1,97 (1H, m), 2,20 (1H, m), 2,70 (2H, s), 2,88 (2H, s), 2,93 (2H, s), 3,3 (1H, m), 3,4 (1H, m), 3,52 (1H, m), 3,89 (2H, m), 4,03 (2H, m), 4,30 (1H, t), 5,63 (1H, d), 5,94 (1H, s), 7,20 (2H, m), 7,35 (13H, m).

Preparación 4

Bromuro de (S)-1-(3-bromopropil)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-metilpirrolidinio

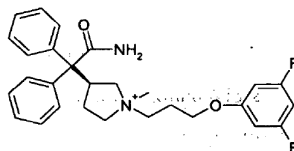
5



10 En un matraz de fondo redondeado, se procedió a disolver 2,2-difenil-2-(S)-pirrolidin-3-ilacetamida (2,8 g, 10 mmol; preparada según se describe en la Preparación 1) y 1,3-dibromopropano (6,8 ml, 50 mmol), en DMA (30 ml). La mezcla se agitó, a continuación, y ésta se emplazó en un baño de aceite, a una temperatura de 80 °C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. Después, la mezcla se enfrió, a la temperatura ambiente, y se procedió a añadir éter etílico (200 ml), mediante agitación. Se produjo una inmediata formación de un precipitado blanco. La mezcla, se agitó, durante el transcurso de toda la noche. A continuación, el precipitado de color blanco, se filtró, y éste se secó, en un desecador al vacío, para proporcionar 6,6 g del compuesto del epígrafe, como una materia sólida de color blanco (Rendimiento productivo = 95 %). MS m/z : [M⁺] calculado para C₂₂H₂₈BrN₂O₂, 415,14; encontrado 417,2. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1,86 (3H, s), 2,20 (2H, m), 2,40 (1H, m), 2,73 (1H, m), 2,78 (1H, s), 3,49 (6H, m), 3,89 (1H, m), 4,06 (2H, m), 4,38 (1H, t), 5,80 (1H, br d), 6,32 (1H, br s), 7,34 (10H, m).

20 Ejemplo 3(S)-3-(Carbamoildifenilmetil)-1-[3-(3,5-difluorofenoxi) propil]-1-metil-pirrolidinio

25

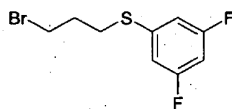


30 A un matraz de fondo redondeado, se le añadió bromuro (S)-1-(3-bromopropil)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-metilpirrolidinio (900 mg, 2,2 mmol; preparado según se describe en la Preparación 4) in DMA (10 ml). A continuación, a esta mezcla, se le añadió 3,5-difluorofenol (288 mg, 2,2 mmol), seguido de carbonato potásico (0,5 g, 3,6 mmol), y la mezcla resultante, se agitó, de una forma vigorosa. La mezcla, se agitó, durante el transcurso de toda la noche, a la temperatura ambiente. A continuación, la mezcla, se concentró y, ésta, se cromatografió sobre HPLC de fase inversa (gradiente de elución, 10 - 50 % ACN / H₂O), para proporcionar 75,0 mg (99 % de pureza) del compuesto del epígrafe (6 % de rendimiento productivo), como una sal de TFA. MS m/z : [M⁺] calculado para C₂₈H₃₁F₂N₂O₂: 465,24; encontrado: 465,2. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 2,10 (1H, s), 2,19 (2H, s), 2,67 (3H, s), 2,80 (1H, s), 3,25 (3H, s), 3,53 (1H, t), 3,67 (2H, s), 3,87 (2H, s), 4,01 (2H, s), 4,20 (1H, t), 5,80 (1H, d), 6,38 (3H, m), 6,53 (1H, d).

40

Preparación 51-(3-Bromopropilsulfanil)-3,5-difluorobenceno

45

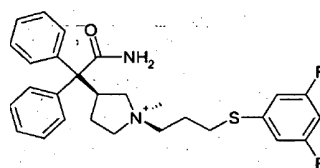


50

55 A un matraz de fondo redondeado, se le añadió 3,5-difluorobencenotiol (4,9 g, 33,8 mmol) en ACN (50 ml). A continuación, se procedió a añadir 3-bromo-1-propanol (4,7 g, 34,0 mmol) y carbonato potásico (6,4 g, 46 mmol) y, la mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. La mezcla se filtró, a continuación, a través de un tampón de Celite® y el disolvente, se eliminó, bajo la acción de presión reducida. A continuación, se procedió a disolver el material crudo, en DCM anhidro (100 ml). Después, a la mezcla, se le añadió dibromuro de trifetilfosfina (25 g, 59 mmol), mezcla ésta, la cual se agitó, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. El disolvente, se eliminó, a continuación, bajo la acción de presión reducida. El residuo, se suspendió en EtOAc (200 ml), y éste se agitó, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, y se filtró, para retirar los sólidos. El filtrado, se concentró, bajo la acción de presión reducida y, a continuación, éste se diluyó en 50 % EtOAc / hexano (200 ml), y éste se filtró, a través de un tampón de Celite® y gel de sílice. A continuación, la solución, se concentró bajo la acción de presión reducida, para proporcionar el compuesto del epígrafe (5,8 g).

60

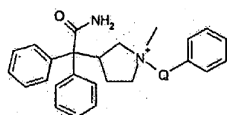
Ejemplo 465 (1R,3S)-3-(Carbamoildifenilmetil)-1-[3-(3,5-difluorofenilsulfanil)propil]-1-metilpirrolidinio



5
10
15
Se procedió a combinar 2,2-Difenil-2-(S)-pirrolidin-3-ilacetamida (3,5 g, 12,5 mmol; preparada según se describe en la Preparación 1) en DMA, con DIPEA (3,5 ml, 20 mmol), seguido de la adición de 1-(3-bromopropilsulfanil)-3,5-difluorobenceno (3,5 g, 13,1 mmol; preparado según se describe en la Preparación 5). La mezcla se agitó, durante un transcurso de tiempo de 14 horas, a la temperatura ambiente. A continuación, se procedió a añadir yoduro de metilo (3,1 ml, 50 mmol) y, la mezcla, se agitó, a una temperatura de 70 °C, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. Subsiguientemente, la mezcla, se concentró, *mediante la acción del vacío*. El producto resultante, consistía en una mezcla de 2 diastereómeros, en el centro de la amina cuaternaria. Los diastereómeros, se separaron mediante HPLC de fase inversa, en una columna de LUNA C-18, mediante la utilización gradiente isocrático al 37 % (ACN / H₂O / 0,1 % TEA), durante un transcurso de tiempo de 45 minutos, para proporcionar 1,5 g del compuesto del epígrafe, como una sal de TFA. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₈H₃₁F₂N₂OS, 481,21; encontrado 481,2.

Ejemplo 5

20
Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos previos, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, se prepararon los compuestos 5 - 1 a 5 - 23, los cuales tenían la siguiente fórmula, como sales de TFA:



Ej.	Q	Ex.	Q
		5-15	-(CH ₂) ₂ -NHC(O)NH-
		5-16	-CH ₂ -C(O)NH-CH ₂ -
5-4	-(CH ₂) ₂ -C(O)O-	5-17	-CH ₂ -C(O)O-CH ₂ -
5-5	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	5-18	-(CH ₂) ₃ -C(N-O-CH ₃)-
5-6	-(CH ₂) ₂ -NHC(O)-	5-19	-(CH ₂) ₃ -C(N-O-benzyl)-
		5-20	-(CH ₂) ₃ -S-
5-8	-(CH ₂) ₂ -OC(O)-	5-21	-(CH ₂) ₃ -S-
		5-22	-(CH ₂) ₂ -C≡C-
5-10	-(CH ₂) ₃ -O-	5-23	-(CH ₂) ₂ -CH=CH-
5-11	-(CH ₂) ₃ -S-	5-24	-CH ₂ -C=N-O-
5-12	-(CH ₂) ₂ -OC(O)-	5-25	-(CH ₂) ₂ -S-S-
5-13	-(CH ₂) ₃ -C(O)-		

50 Éster fenílico del ácido (5-4) 3-[(S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-metilpirrolidin-1-il]-propiónico. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₈H₃₁N₂O₃, 443,23; encontrado 443,2.
 (5-5) 2-[(S)-1-(2-benciloxietil)-1-metilpirrolidin-3-il]-2,2-difenilacetamida. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₈H₃₃N₂O₂, 429,25; encontrado 429,2.
 (5-6) N-{2-[(S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-metilpirrolidin-1-il]etil}benzamida. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₈H₃₂N₃O₂, 442,25; encontrado 442,2.
 (5-8) 2-[(S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-metilpirrolidin-1-il]etiléster del ácido benzoico. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₈H₃₁N₂O₃, 443,23; encontrado 443,2.
 (5-10) (R)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-metil-1-(3-fenoxipropil) pirrolidinio. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₈H₃₃N₂O₂, 429,25; encontrado 429,2.
 (5-11) (R)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-metil-1-(3-fenilsulfanilpropil) pirrolidinio. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₈H₃₃N₂OS, 445,23; encontrado 445,2.
 (5-12) (R)-1-(2-benciloxietil)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-metilpirrolidinio. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₈H₃₁N₂O₃, 443,23; encontrado 443,2.
 (5-13) (S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-metil-1-(4-oxo-4-fenilbutil) pirrolidinio. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₉H₃₃N₂O₂, 441,25; encontrado 441,2.

(5-15) (S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-metil-1-[2-(3-fenilureido)etil] pirrolidinio. MS m/z : $[M^+]$ calculado para $C_{28}H_{33}N_4O_2$, 457,26; encontrado 457,2.

(5-16) (S)-1-(bencilcarbamoilmetil)-3'-(carbamoildifenilmetil)-1-metilpirrolidinio. MS m/z : $[M^+]$ calculado para $C_{28}H_{32}N_3O_2$, 442,25; encontrado 442,2.

5 (5-17) (S)-1-benciloxicarbonilmetil-3-(carbamoildifenilmetil)-1-metilpirrolidinio. MS m/z : $[M^+]$ calculado para $C_{28}H_{31}N_2O_3$, 443,23; encontrado 443,2.

(5-18) 2-((S)-1-{4-[(E)-metoxiimino]-4-fenilbutil}-1-metilpirrolidin-3-il)-2,2-difenilacetamida. MS m/z : $[M^+]$ calculado para $C_{30}H_{36}N_3O_2$, 470,28; encontrado 470,2.

10 (5-19) 2-((S)-1-{4-[(E)-benciloxiimino]-4-fenilbutil}-1-metilpirrolidin-3-il)-2,2-difenilacetamida. MS m/z : $[M^+]$ calculado para $C_{36}H_{40}N_3O_2$, 546,31; encontrado 546,4.

(5-20) 2-[(1S,3S)-1-metil-1-(3-fenilsulfanilpropil)-pirrolidin-3-il]-2,2-difenilacetamida. MS m/z : $[M^+]$ calculado para $C_{28}H_{33}N_2OS$, 445,23; encontrado 445,2.

(5-21) 2-[(1R,3S)-1-metil-1-(3-fenilsulfanilpropil)-pirrolidin-3-il]-2,2-difenilacetamida, MS m/z : $[M^+]$ calculado para $C_{28}H_{33}N_2OS$, 445,23; encontrado 445,2.

15 (5-22) (S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-metil-1-(4-fenil-but-3-inil)pirrolidinio. MS m/z : $[M^+]$ calculado para $C_{29}H_{31}N_2O$, 423,24; encontrado 423,2.

(5-23) (S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-metil-1-((E)-4-fenil-but-3-enil)pirrolidinio. MS m/z : $[M^+]$ calculado para $C_{29}H_{33}N_2O$, 425,26; encontrado 425,2.

20 (5-24) (S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-metil-1-(2-fenoxiiminoetil) pirrolidinio. MS m/z : $[M^+]$ calculado para $C_{27}H_{30}N_3O_2$, 429,23; encontrado 428,2.

(5-25) (S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-metil-1-(3-fenildisulfanilpropil)pirrolidinio MS m/z : $[M^+]$ calculado para $C_{28}H_{33}N_2OS_2$, 478,20; encontrado 477,2.

Ejemplo 6

25 Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos previos, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, se prepararon así mismo, también, los compuestos 6 - 1 a 6 - 30, los cuales tenían la siguiente fórmula, como sales de TFA:



35

Ej.	Q	R ⁶
6-2	-(CH ₂) ₃ -O-	-F
6-4	-(CH ₂) ₂ -OC(O)-	-OCF ₃
40 Ex.	Q	R ⁶
6-5	-(CH ₂) ₂ -NHC(O)-	-OCH ₃
6-6	-(CH ₂) ₂ -OC(O)-	-N(CH ₃) ₂
45 6-7	-(CH ₂) ₂ -OC(O)-	-OCH ₃
6-9	-(CH ₂) ₃ -O-	-CH ₃
6-10	-(CH ₂) ₃ -O-	-C(O)OCH ₃
50 6-11	-CH ₂ -CH(OH)-CH ₂ -O-	F
6-12	-(CH ₂) ₃ -O-	-OH
6-13	-(CH ₂) ₃ -O-	-Cl
6-14	-(CH ₂) ₃ -S-	-Br
55 6-15	-(CH ₂) ₃ -S-	-Cl
6-16	-(CH ₂) ₃ -S-	-OCH ₃
6-17	-(CH ₂) ₃ -C(O)-	-Br
60 6-18	-(CH ₂) ₃ -O-	-N ⁺ (O)O
6-19	-(CH ₂) ₃ -O-	-OCH ₃
6-20	-(CH ₂) ₃ -C(O)-	-F
65 6-21	-(CH ₂) ₃ -C(O)-	-OH
6-22	-(CH ₂) ₃ -C(O)-	-OCH ₃

Continuación tabla

5	6-23	-(CH ₂) ₃ -C(O)-	-CH ₃
	6-24	-(CH ₂) ₃ -S-	-NHC(O)CH ₃
	6-25	-(CH ₂) ₃ -S-	-S-CH ₃
10	6-26	-(CH ₂) ₃ -S-	-F
	6-27	-(CH ₂) ₃ -S-	-CH ₃
	6-28	-(CH ₂) ₃ -O-	-S-CH ₃
15	6-29	-(CH ₂) ₃ -C(O)-	-Cl
	6-30	-(CH ₂) ₃ -S-	-OH

- (6-2) 3-(carbamoildifenilmetil)-1-[3-(4-fluorofenoxi)propil]-1- metilpirrolidinio. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₈H₃₂FN₂O₂, 447,24; encontrado 447,0. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 2,20 (3H, m), 2,73 (4H, d), 2,90 (1H, m), 3,35 (5H, s), 3,53 (1H, t), 3,68 (2H, t) 4,29 (1H, t), 4,31 (1H, t), 5,74 (1H, s), 6,15 (1H, d), 6,77 (2H, m) 6,79 (2H, m) 7,26 (1H, m).
- (6-4) 2-[(S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-metilpirrolidin-1-il]etil-éster del ácido 4-trifluorometoxibenzóico. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₉H₃₀F₃N₂O₄, 527,22; encontrado 527,2.
- (6-5) N-{2-[(S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-metilpirrolidin-1-il]etil}-4-metoxibenzamida. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₉H₃₄N₃O₃, 472,26; encontrado 472,2.
- (6-6) 2-[(S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-metilpirrolidin-1-il]etil-éster del ácido 4-dimetilaminobenzóico. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₃₀H₃₆N₃O₃, 486,28; encontrado 486,2.
- (6-7) 2-[(S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-metilpirrolidin-1-il]etil-éster del ácido 4-metoxibenzóico. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₉H₃₃N₂O₄, 473,24; encontrado 473,2.
- (6-9) 2-[(S)-1-metil-1-(3-p-toliloxipropil)pirrolidin-3-il]-2,2-difenilacetamida. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₉H₃₅N₂O₂, 443,27; encontrado 443,2.
- (6-10) Éster metílico del ácido 4-{3-[(S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-metilpirrolidin-1-il]propoxi}benzóico. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₃₀H₃₅N₂O₄, 487,26; encontrado 487,2.
- (6-11) 2-[(S)-1-[(S)-3-(4-fluorofenoxi)-2-hidroxipropil]-1-metilpirrolidin-3-il]-2,2-difenilacetamida. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₈H₃₂FN₂O₃, 463,24; encontrado 463,2.
- (6-12) 2-[(S)-1-[3-(4-hidroxifenoxi)propil]-1-metilpirrolidin-3-il]-2,2-difenilacetamida. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₈H₃₃N₂O₃, 445,25; encontrado 445,2.
- (6-13) 2-[(S)-1-[3-(4-clorofenoxi)propil]-1-metilpirrolidin-3-il]-2,2-difenilacetamida. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₈H₃₂ClN₂O₂, 463,22; encontrado 463,2.
- (6-14) 2-[(S)-1-[3-(4-bromofenilsulfanil)propil]-1-metilpirrolidin-3-il]-2,2-difenilacetamida. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₈H₃₂BrN₂OS, 523,14; encontrado 523,2.
- (6-15) 2-[(S)-1-[3-(4-clorofenilsulfanil)propil]-1-metilpirrolidin-3-il]-2,2-difenilacetamida. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₈H₃₂ClN₂OS, 479,19; encontrado 479,2.
- (6-16) 2-[(S)-1-[3-(4-metoxifenilsulfanil)propil]-1-metilpirrolidin-3-il]-2,2-difenilacetamida. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₉H₃₅N₂O₂S, 475,24; encontrado 475,2.
- (6-17) 2-[1-[4-(4-bromofenil)-4-oxo-butil]-1,-metilpirrolidin-3-il]-2,2-difenilacetamida. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₉H₃₂BrN₂O₂, 519,16; encontrado 519,2.
- (6-18) 2-[1-metil-1-[3-(4-nitrofenoxi)propil]pirrolidin-3-il]-2,2-difenilacetamida. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₈H₃₂N₃O₄, 474,24; encontrado 474,2.
- (6-19) 2-[1-[3-(4-metoxifenoxi)propil]-1-metilpirrolidin-3-il]-2,2-difenilacetamida. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₉H₃₅N₂O₃, 459,26; encontrado 459,2.
- (6-20) (S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-[4-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-1-metilpirrolidinio. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₉H₃₂FN₂O₂, 459,24; encontrado 459,2.
- (6-21) (S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-[4-(4-hidroxifenil)-4-oxobutil]-1-metilpirrolidinio. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₉H₃₃N₂O₃, 457,25; encontrado 457,2.
- (6-22) (S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-[4-(4-metoxifenil)-4-oxobutil]-1-metilpirrolidinio. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₃₀H₃₅N₂O₃, 471,26; encontrado 471,2.
- (6-23) (S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-metil-1-(4-oxo-4-p-tolilbutil) pirrolidinio. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₃₀H₃₅N₂O₂, 455,27; encontrado 455,2.
- (6-24) (S)-1-[3-(4-acetilaminofenilsulfanil)propil]-3-(carbamoildifenil metil)-1-metilpirrolidinio. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₃₀H₃₆N₃O₂S, 502,25; encontrado 502,2.
- (6-25) (S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-metil-1-[3-(4-metilsulfanilfenil sulfanil)propil]pirrolidinio. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₉H₃₅N₂OS₂, 491,22; encontrado 491,2.
- (6-26) (S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-[3-(4-fluorofenilsulfanil)propil]-1-metilpirrolidinio. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₈H₃₂FN₂OS, 463,22; encontrado 463,6.
- (6-27) (S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-metil-1-(3-p-tolilsulfanilpropil) pirrolidinio. MS *m/z*: [M⁺] calculado para

C₂₉H₃₅N₂O₂S, 459,25; encontrado 459,2.

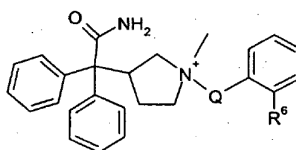
(6-28) (S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-metil-1-[3-(4-metilsulfanilfenoxi) propil]pirrolidinio. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₉H₃₅N₂O₂S, 475,24; encontrado 475,2.

(6-29) (S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-[4-(4-clorofenil)-4-oxobutil]-1-metilpirrolidinio. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₉H₃₂ClN₂O₂, 475,22; encontrado 475,2.

(6-30) (S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-[3-(4-hidroxifenilsulfanil)propil]-1-metilpirrolidinio. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₈H₃₃N₂O₂S, 461,23; encontrado 461,2.

Ejemplo 7

10 Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos previos, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, se prepararon así mismo, también, los compuestos 7 - 1 a 7 - 8, los cuales tenían la siguiente fórmula, como sales de TFA:



Ej.	Q	R ⁶
7-1	-(CH ₂) ₃ -O-	-CH ₃
7-2	-(CH ₂) ₃ -O-	-Br
7-3	-(CH ₂) ₃ -O-	-F
7-4	-(CH ₂) ₃ -S-	-F
7-5	-(CH ₂) ₃ -S-	-Cl
7-6	-(CH ₂) ₃ -C(O)-	-Cl
7-7	-(CH ₂) ₃ -O-	-OH
7-8	-(CH ₂) ₃ -S-	-OH

(7-1) 2-[(S)-1-metil-1-(3-o-toliloxipropil)-pirrolidin-3-il]-2,2-difenilacetamida. MS, *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₉H₃₅N₂O₂, 443,27; encontrado 443,2.

(7-2) 2-[(S)-1-[3-(2-bromofenoxi)propil]-1-metilpirrolidin-3-il]-2,2-difenilacetamida. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₈H₃₂BrN₂O₂, 507,16; encontrado 507,2.

(7-3) 2-[(S)-1-[3-(2-fluorofenoxi)propil]-1-metilpirrolidin-3-il]-2,2-difenilacetamida. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₈H₃₂FN₂O₂, 447,24; encontrado 447,2.

(7-4) (S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-[3-(2-fluorofenilsulfanil)propil]-1-metilpirrolidinio. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₈H₃₂FN₂O₂S, 463,22; encontrado 463,2.

(7-5) (S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-[3-(2-clorofenilsulfanil)propil]-1-metilpirrolidinio. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₈H₃₂ClN₂O₂S, 479,19; encontrado 479,2.

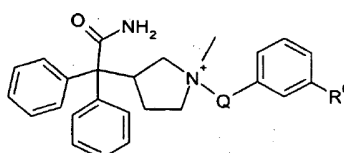
(7-6) (S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-[4-(2-clorofenil)-4-oxobutil]-1-metilpirrolidinio. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₉H₃₂ClN₂O₂, 475,22; encontrado 475,2.

(7-7) (S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-[3-(2-hidroxifenoxi)propil]-1-metilpirrolidinio. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₈H₃₃N₂O₃, 445,25; encontrado 445,2.

(7-8) (S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-[3-(2-hidroxifenilsulfanil)propil]-1-metilpirrolidinio. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₈H₃₃N₂O₂S, 461,23; encontrado 461,2.

Ejemplo 8

55 Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos previos, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, se prepararon así mismo, también, los compuestos 8 - 1 a 8 - 17, los cuales tenían la siguiente fórmula, como sales de TFA:



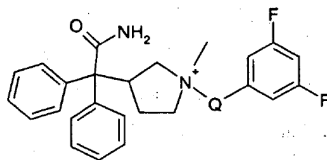
Ej.	Q	R ⁶
8-1	-(CH ₂) ₃ -O-	-CH ₃
8-2	-(CH ₂) ₃ -O-	-Cl
8-3	-(CH ₂) ₃ -O-	-CN
8-4	-(CH ₂) ₃ -S-	-Cl
8-5	-(CH ₂) ₃ -S-	-F
8-6	-(CH ₂) ₃ -S-	-CF ₃
8-7	-(CH ₂) ₃ -S-	-OCF ₃
8-8	-CH ₂ -C(O)NH-CH ₂ -	-F
8-9	-(CH ₂) ₃ -O-	-OCH ₃
8-10	-(CH ₂) ₃ -O-	-F
8-11	-(CH ₂) ₃ -S-	-CH ₃
8-12	-(CH ₂) ₃ -C(O)-	-OCH ₃
8-13	-(CH ₂) ₃ -O-	-OH
8-14	-(CH ₂) ₂ -OC(O)-	-F
8-15	-(CH ₂) ₃ -S-	-OH
8-16	-(CH ₂) ₃ -O-	-F
8-17	-(CH ₂) ₂ -C≡C-	-F

- 30 (8-1) 2-[(S)-1-metil-1-(3-m-toliloxipropil)pirrolidin-3-il]-2,2-difenilacetamida. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₉H₃₅N₂O₂, 443,27; encontrado 443,2.
- (8-2) 2-[(S)-1-[3-(3-clorofenoxi)propil]-1-metilpirrolidin-3-il]-2,2-difenilacetamida. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₈H₃₂ClN₂O₂, 463,22; encontrado 463,2.
- 35 (8-3) 2-[(S)-1-[3-(3-cianofenoxi)propil]-1-metilpirrolidin-3-il]-2,2-difenilacetamida. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₉H₃₂N₃O₂, 454,25; encontrado 454,2.
- (8-4) 2-[(S)-1-[3-(3-clorofenilsulfanil)propil]-1-metilpirrolidin-3-il]-2,2-difenilacetamida. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₈H₃₂ClN₂OS, 479,19; encontrado 479,2.
- (8-5) (S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-[3-(3-fluoro-fenilsulfanil)propil]-1 metilpirrolidinio. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₈H₃₂FN₂O₂S, 463,22; encontrado 463,2. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1,90 (2H, m), 2,05 (1H, m), 2,14 (2H, br m), 2,62 (3H, s), 2,86 (2H, t), 3,02 (2H, m), 3,22 (1H, s), 3,33 (1H, s), 3,45 (1H, t), 3,59 (1H, d), 3,70 (1H, t), 3,87 (2H, m), 4,18 (1H, m), 5,87 (1H, d), 6,35 (1H, s), 7,0 (4H, m), 7,3 (10H, m).
- 40 (8-6) (S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-metil-1-[3-(3-trifluorometilfenil sulfanil)propil]pirrolidinio. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₉H₃₂F₃N₂O₂S, 513,22; encontrado 513,2.
- (8-7) (S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-metil-1-[3-(3-trifluorometoxifenil sulfanil)propil]pirrolidinio. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₉H₃₂F₃N₂O₂S, 529,21; encontrado 529,2.
- 45 (8-8) (S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-[3-(3-fluorobencilcarbamoil)metil]-1-metilpirrolidinio. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₈H₃₁FN₃O₂, 460,24; encontrado 460,2.
- (8-9) (S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-[3-(3-metoxifenoxi)propil]-1-metilpirrolidinio. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₉H₃₅N₂O₃, 459,26; encontrado 459,2.
- 50 (8-10) (S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-[3-(3-fluorofenoxi)propil]-1 metilpirrolidinio. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₈H₃₂FN₂O₂, 447,24; encontrado 447,2. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 2,06 (1H, s), 2,18 (2H, s), 2,67 (2H, s), 2,79 (1H, s), 3,26 (3H, s), 3,38 (1H, s), 3,53 (1H, t), 3,68 (1H, s), 3,88 (2H, t), 4,03 (2H, t), 4,16 (1H, m), 5,82 (1H, d), 6,6 (3H, m), 6,51 (1H, s), 7,18 (1H, m), 7,3 (10H, m).
- (8-11) (S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-metil-1-(3-m-tolilsulfanilpropil) pirrolidinio. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₉H₃₅N₂O₂S, 459,25; encontrado 459,2.
- 55 (8-12) (S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-[4-(3-metoxifenil)-4-oxobutil]-1-metilpirrolidinio. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₃₀H₃₅N₂O₃, 471,26; encontrado 471,2.
- (8-13) (S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-[3-(3-hidroxifenoxi)propil]-1-metilpirrolidinio. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₈H₃₃N₂O₃, 445,25; encontrado 445,2.
- 60 (8-14) (S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-[2-(3-fluorobenzoiloxi)etil]-1-metilpirrolidinio. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₈H₃₀FN₂O₃, 461,22; encontrado 461,2.
- (8-15) (S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-[3-(3-hidroxifenilsulfanil)propil]-1-metilpirrolidinio. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₈H₃₃N₂O₂S, 461,23; encontrado 461,2.
- (8-16) (R)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-[3-(3-fluorofenoxi)propil]-1-metilpirrolidinio. MS *m/z*: [M⁺] calculado para C₂₈H₃₂FN₂O₂, 448,24; encontrado 447,2.
- 65

(8-17) (S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-[4-(3-fluorofenil)but-3-inil]-1-metilpirrolidinio. MS m/z : $[M^+]$ calculado para $C_{29}H_{30}FN_2O$, 442,23; encontrado 441,2.

Ejemplo 9

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos previos, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, se prepararon así mismo, también, los compuestos 9 - 1 a 9 - 10, los cuales tenían la siguiente fórmula, como sales de TFA:



Ej.	Q
9-1	$=(CH_2)_3-S-$
9-2	$-(CH_2)_2-NHC(O)NH-$
9-3	$-CH_2-C(O)O-CH_2-$
9-4	$-(CH_2)_3-O-CH_2-$
9-5	$-(CH_2)_3-S(O)-$
9-6	$-(CH_2)_3-SO_2-$
9-7	$-(CH_2)_3-S-$
9-8	$-(CH_2)_3-O-$
9-9	$-(CH_2)_2-C\equiv C-$
9-10	$-(CH_2)_3-O-$

(9-1) (S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-[3-(3,5-difluorofenilsulfanil)propil]-1-metilpirrolidinio. MS m/z : $[M^+]$ calculado para $C_{28}H_{31}F_2N_2OS$, 481,21; encontrado 481,2. 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 2,02 (3H, m), 2,63 (s, 3H), 2,78 (1H, s), 2,88 (1H, s), 3,05 (1H, m), 3,24 (1H, s), 3,34 (1H, s), 3,48 (1H, s), 3,61 (1H, s), 3,72 (1H, s), 3,86 (2H, m), 4,14 (1H, m), 5,80 (2H, d), 6,22 (1H, s), 6,62 (1H, q), 6,79 (2H, dd), 7,35 (10H, m).

(9-2) (S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-[2-[3-(3,5-difluorofenil)ureido]etil]-1-metilpirrolidinio. MS m/z : $[M^+]$ calculado para $C_{28}H_{31}F_2N_4O_2$, 493,24; encontrado 493,2.

(9-3) (S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-(3,5-difluorobenciloxicarbonilmetil)-1-metilpirrolidinio. MS m/z : $[M^+]$ calculado para $C_{28}H_{29}F_2N_2O_3$, 479,21; encontrado 479,2.

(9-4) (S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-[3-(3,5-difluorobenciloxi)propil]-1-metilpirrolidinio. MS m/z : $[M^+]$ calculado para $C_{29}H_{33}F_2N_2O_2$, 479,25; encontrado 479,2.

(9-5) (S)-3-(Carbamoildifenilmetil)-1-[3-(3,5-difluorobencenosulfanil)propil]-1-metilpirrolidinio. MS m/z : $[M^+]$ calculado para $C_{28}H_{31}F_2N_2O_2S$, 497,21; encontrado 497,2.

(9-6) (S)-3-(Carbamoildifenilmetil)-1-[3-(3,5-difluorobencenosulfonil)propil]-1-metil-pirrolidinio. MS m/z : $[M^+]$ calculado para $C_{28}H_{31}F_2N_2O_3S$, 513,20; encontrado 513,2.

(9-7) (1S,3S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-[3-(3,5-difluorofenilsulfanil) propil]-1-metilpirrolidinio. MS m/z : $[M^+]$ calculado para $C_{28}H_{31}F_2N_2OS$, 482,21; encontrado 482,2.

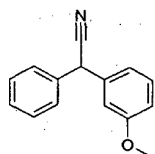
(9-8) (1S,3S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-[3-(3,5-difluorofenoxi)propil]-1-metilpirrolidinio. MS m/z : $[M^+]$ calculado para $C_{28}H_{31}F_2N_2O_2$, 466,24; encontrado 465,2.

(9-9) (S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-[4-(3,5-difluorofenil)but-3-inil]-1-metilpirrolidinio. MS m/z : $[M^+]$ calculado para $C_{29}H_{29}F_2N_2O$, 460,22; encontrado 459,2.

(9-10) (R)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-[3-(3,5-difluorofenoxi)propil]-1-metilpirrolidinio. MS m/z : $[M^+]$ calculado para $C_{28}H_{31}F_2N_2O_2$, 466,24; encontrado 465,2.

Preparación 6

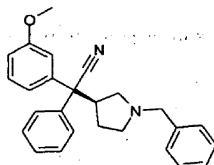
(3-Metoxifenil)fenilacetnitrilo



Se procedió a enfriar una solución de 1-(clorofenilmetil)-3-metoxibenceno (5,5 g, 24 mmol) en DCM (100 ml), a una temperatura de 0 °C. Se procedió, a continuación, a añadir cianuro de trimetilsililo (3,5 ml, 26 mmol), a la solución en régimen de agitación. Subsiguientemente, se añadió una solución 1,0 M de tetracloruro de estaño en heptano (0,75 ml, 0,75 mmol). La solución, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 2 horas y, a continuación, ésta se extinguió, mediante la adición de MeOH (50 ml). El disolvente, se eliminó, bajo la acción de presión reducida. El material crudo, se purificó, a continuación, vía cromatografía de gel de sílice, para obtener el compuesto del epígrafe (2,2 g, 10 mmol).

Preparación 7

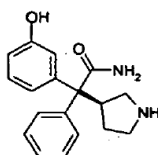
((S)-1-Bencilpirrolidin-3-il)(3-metoxifenil)fenilacetónitrilo



A una solución de (3-metoxifenil)fenilacetónitrilo (5,2 g, 23 mmol; preparada según se describe en la Preparación 6) en THF (100 ml), se le añadió (S)-1-bencilpirrolidin-3-il-éster del ácido tolueno-4-sulfónico (7,2 g, 22 mmol), seguido de la adición de tert.-butóxido potásico (4,0 g, 36 mmol). La mezcla, se calentó, a continuación, a una temperatura de 80 °C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, y después, se dejó que ésta se enfriara, y se procedió a añadir H₂O (10 ml). La mezcla, se filtró, a continuación, a través de un tampón de Celite®. La mezcla, se lavó con una solución acuosa, saturada, de NaCl (100 ml) y, la fase orgánica, se separó, ésta se secó sobre MgSO₄, y se filtró. Después, el disolvente, se eliminó, bajo la acción de presión reducida. El material crudo, se purificó, por mediación de cromatografía sobre gel de sílice, para proporcionar el compuesto del epígrafe (6,2 g, 17 mmol). MS *m/z*: {M + H⁺} calculado para C₂₆H₂₆N₂O, 382,5; encontrado 383,4.

Preparación 8

2-(3-Hidroxifenil)-2-fenil-2-(S)-pirrolidin-3-il-acetamida

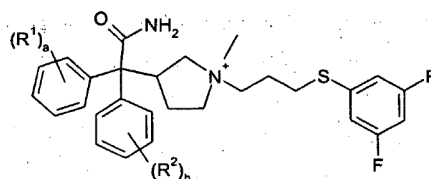


A una solución de ((S)-1-bencilpirrolidin-3-il)-(3-metoxifenil) fenilacetónitrilo (6,2 g, 16 mmol; preparado según se describe en la Preparación 7) en alcohol tert.-butílico (150 ml) se le añadió KOH (35 g, 620 mmol). El matraz de reacción, se equipó con un condensador de reflujo, y un conducto de entrada para nitrógeno, y la mezcla de reacción, se agitó, a una temperatura de 110 °C, durante un transcurso de tiempo de 14 días. Posteriormente, se dejó que, la mezcla, se enfriara a la temperatura ambiente. A continuación, a la mezcla, se le añadió agua (120 ml) y éter (100 ml). Se procedió, a continuación, a separar la fase orgánica, y ésta se extrajo, dos veces, con éter (100 ml cada vez). Las capas orgánicas, se combinaron, éstas se secaron sobre MgSO₄ y, a continuación, se secaron. El disolvente, se eliminó, bajo la acción de presión reducida y el material crudo, se recogió en DCM (250 ml) y éste se enfrió, a una temperatura de 0 °C. A continuación, a esta solución agitada, se le añadió tribromuro de boro en DCM 1,0 M (30 ml, 30 mmol) y la mezcla, se agitó, a una temperatura de 0 °C, durante un transcurso de tiempo de 90 minutos. La mezcla se añadió, a continuación, a una solución de 30 % amoníaco y hielo al 30 %. La mezcla, se filtró, a continuación, a través de un tampón de Celite®, y después, ésta se lavó con una solución acuosa, saturada, de NaCl (200 ml). La fase orgánica, se secó, sobre MSO₄, y a continuación, ésta se filtró. El disolvente, se eliminó, bajo la acción de presión reducida. El material crudo, se sometió, a continuación, a unas condiciones de hidrogenación, con objeto de obtener el compuesto del epígrafe. MS *m/z*: {M + H⁺} calculado para C₁₈H₂₀N₂O₂, 296,36; encontrado 297,6.

Este material, se utilizó para preparar el compuesto del Ejemplo 10 - 3.

Ejemplo 10

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos previos, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, se prepararon así mismo, también, los compuestos 10 - 1 a 10 - 3, los cuales tenían la siguiente fórmula, como sales de TFA:



Ej.	a	R ¹	b	R ²
10 - 1	1	4 - hidroxil	1	4 - hidroxil
10 - 2	1	4 - hidroxil	0	"
10 - 3	1	4 - hidroxil	0	"

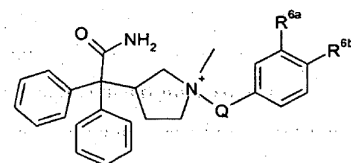
(10-1) (S)-3-[carbamoil-bis-(4-hidroxifenil)metil]-1-[3-(3,5-difluorofenilsulfanil)propil]-1-metilpirrolidinio. MS *m / z*: [M⁺] calculado para C₂₈H₃₁F₂N₂O₃S, 514,20; encontrado 513,2.

(10-2) (S)-3-[(S)-carbamoil-(4-hidroxifenil)fenilmetil]-1-[3-(3,5-difluorofenilsulfanil)propil]-1-metilpirrolidinio. MS *m / z*: [M⁺] calculado para C₂₈H₃₁F₂N₂O₂S, 498,21; encontrado 497,2.

(10-3) (S)-3-[carbamoil-(3-hidroxifenil)fenilmetil]-1-[3-(3,5-difluorofenilsulfanil)propil]-1-metilpirrolidinio. MS *m / z*: [M⁺] calculado para C₂₈H₃₁F₂N₂O₂S, 498,21; encontrado 497,2.

Ejemplo 11

Seguendo los procedimientos descritos en los ejemplos previos, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, se prepararon así mismo, también, los compuestos 11 - 1 a 11 - 3, los cuales tenían la siguiente fórmula, como sales de TFA:



Ej.	Q	R ^{6a}	R ^{6b}
11-1	-(CH ₂) ₃ -S-	-F	-OCH ₃
11-2	-(CH ₂) ₃ -O-	-F	-F
11-3	-(CH ₂) ₃ -S-	-F	-F

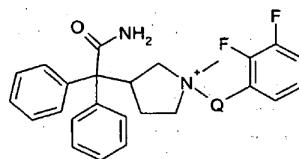
(11-1) (S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-[3-(3-fluoro-4-metoxifenilsulfanil) propil]-1-metilpirrolidinio. MS *m / z*: [M⁺] calculado para C₂₉H₃₄FN₂O₂S, 493,23; encontrado 493,2.

(11-2) (S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-[3-(3,4-difluorofenoxi)propil]-1-metilpirrolidinio. MS *m / z*: [M⁺] calculado para C₂₈H₃₁F₂N₂O₂, 465,24; encontrado 465,2.

(11-3) (S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-[3-(3,4-difluorofenilsulfanil)propil]-1-metilpirrolidinio. MS *m / z*: [M⁺] calculado para C₂₈H₃₁F₂N₂OS, 481,21; encontrado 481,2.

Ejemplo 12

Seguendo los procedimientos descritos en los ejemplos previos, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, se prepararon así mismo, también, los compuestos 12 - 1 a 12 - 2, los cuales tenían la siguiente fórmula, como sales de TFA:



Ej.	Q
12-1	-(CH ₂) ₃ -O-
12-2	-(CH ₂) ₂ -OC(O)-

(12-1) (S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-[3-(2,3-difluorofenoxi)propil]-1-metilpirrolidinio. MS m/z : $[M^+]$ calculado para $C_{28}H_{31}F_2N_2O_2$, 465,24; encontrado 465,2.

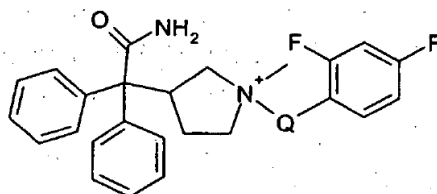
(12-2) (S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-[2-(2,3-difluorobenzoiloxi)etil]-1-metilpirrolidinio. MS m/z : $[M^+]$ calculado para $C_{28}H_{29}F_2N_2O_3$, 479,21; encontrado 479,2.

5

Ejemplo 13

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos previos, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, se prepararon así mismo, también, los compuestos 13 - 1 a 13 - 2, los cuales tenían la siguiente fórmula, como sales de TFA:

10



15

Ej.	Q
13 - 1	-(CH ₂) ₃ -O-
13 - 2	-(CH ₂) ₃ -S-

20

(13-1) (S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-[3-(2,4-difluorofenoxi)propil]-1-metilpirrolidinio. MS m/z : $[M^+]$ calculado para $C_{28}H_{31}F_2N_2O_2$, 465,24; encontrado 465,2.

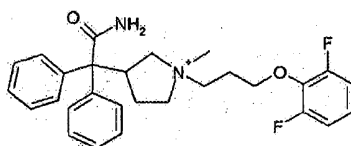
(13-2) (S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-[3-(2,4-difluorofenilsulfanil)propil]-1-metilpirrolidinio. MS m/z : $[M^+]$ calculado para $C_{28}H_{31}F_2N_2OS$, 481,21; encontrado 481,2.

25

Ejemplo 14

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos previos, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, se preparó así mismo, también, el compuesto 14, el cual tenía la siguiente fórmula, como una sal de TFA:

30



35

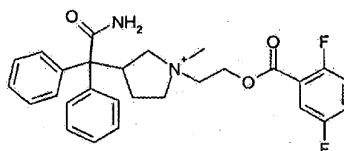
(S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-[3-(2,6-difluorofenoxi)propil]-1-metilpirrolidinio. MS m/z : $[M^+]$ calculado para $C_{28}H_{31}F_2N_2O_2$, 465,24; encontrado 465,2.

40

Ejemplo 15

Siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos previos, y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, se preparó así mismo, también, el compuesto 15, el cual tenía la siguiente fórmula, como una sal de TFA:

45



50

(S)-3-(carbamoildifenilmetil)-1-[2-(2,5-difluorobenzoiloxi)etil]-1-metilpirrolidinio. MS m/z : $[M^+]$ calculado para $C_{28}H_{29}F_2N_2O_3$, 479,21; encontrado 479,2.

55

Ensayo 1

Ensayo de unión de radioligandos

60 Preparación de membranas a partir de células las cuales expresan los subtipos de receptores muscarínicos hM1, hM2, hM3 y hM4

Se procede a cultivar líneas celulares CHO, las cuales expresaban los subtipos de receptores muscarínicos humanos, clonados, hM1, hM2, hM3 y hM4, respectivamente, haciéndolos crecer hasta la casi confluencia, en medio consistente en el F12 de HAM, suplementado con 10 % FBS y 250 µg / ml de Geneticina. Las células, se cultivaron haciéndolas crecer en 5 % CO₂, en una incubadora, a una temperatura de 37°C, y éstas se levantaron con 2 mM EDTA en dPBS. Las células, se recolectaron mediante una centrifugación a 650 x g, y los gránulos de células, o bien se almacenaron mediante congelación, a una temperatura de - 80 °C, ó bien, las membranas, se prepararon inmediatamente. Para la preparación de las membranas, los gránulos de células, se volvieron a suspender en un tampón de lisis, y éstas se homogeneizaron en un disruptor de tejidos, del tipo Polytron PT -2100 (de la firma Kinematica AG; 2 segundos, 2 ráfagas). Se procedió a centrifugar las membranas, a 40.000 x g, durante un transcurso de tiempo de 15 minutos, a una temperatura de 4 °C. Se procedió, a continuación, a resuspender el gránulo membranario, con tampón de resuspensión, y éstas se homogeneizaron, otra vez, con el disruptor de tejidos del tipo Polytron. La concentración de proteínas de la suspensión de membranas, se determinó mediante el procedimiento el cual se encuentra descrito por parte de Lowry, O. et al., en Journal of Biochemistry 193: 265 (1951). La totalidad de las membranas, se almacenaron mediante congelación, en alícuotos, a una temperatura de - 80 °C, ó bien, éstas se utilizaron inmediatamente. Los alícuotos de las membranas del receptor hM5, preparadas, se compraron directamente, en el mercado, de procedencia de la firma Perking Elmer, y éstos se almacenaron a una temperatura de - 80 °C, hasta su uso.

Ensayo de unión de radioligandos en los subtipos de receptores muscarínicos hM1, hM2, hM3, hM4 y hM5

Los ensayos de unión de radioligandos, se llevaron a cabo en placas de microtitulación de 96 pozos, en un volumen total de ensayo de 1000 µl. Las membranas celulares CHO, las cuales expresaban de una forma estable los subtipos muscarínicos hM1, hM2, hM3, hM4, ó hM5, se diluyeron en el tampón de ensayo, a las siguientes concentraciones específicas de proteínas establecidas como diana: (µg / pozo): 10 µg para el hM1, 10 - 15 µg para el hM2, 10 - 20 µg para el hM3, 10 - 20 µg para el hM4, y 10 - 12 µg para el hM5. Las membranas, se homogeneizaron brevemente, mediante la utilización de un disruptor de membranas del tipo Polytron (10 segundos), previamente al ensayo de adición a la placa. Los estudios de la saturación de unión, para determinar los valores de K_D del radioligando, se llevaron a cabo mediante la utilización de metil-cloruro de L-[N-metil-³H]escopolamina ([³H]-NMS) (TRK666, 84,0 Ci / mmol, Amersham Pharmacia Biotech, Buckinghamshire, Inglaterra), en unas concentraciones correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes, los cuales van desde 0,001 nM a 20 nM. Los ensayos de desplazamiento, para la determinación de los valores de K_i de los compuestos de ensayo, se llevaron a cabo mediante [³H]-NMS a 1 nM, y once concentraciones diferentes del compuesto de ensayo. Se procedió, inicialmente, a disolver los compuestos de ensayo, a una concentración de 40 µM en el tampón de dilución y, a continuación, éstos se diluyeron en serie, a un valor de 5 x, con el tampón de dilución, a una concentraciones finales correspondientes a un rango comprendido dentro de unos márgenes que iban desde los 400 fM a los 4 µM. El orden de adición y los volúmenes, para las placas de ensayo, eran como sigue: 825 µl de tampón de ensayo con 0,1 % BSA, 25 µl de radioligandos, 100 µl del compuesto de ensayo diluido, y 50 µl de membranas. Las placas de ensayo, se incubaron durante un transcurso de tiempo de 6 horas, a una temperatura de 37 °C. Las reacciones de unión, se lavaron tres veces con tampón de lavado (10 mM HEPES), con objeto de eliminar la radioactividad no unida. Se procedió, a continuación, a secar las placas, y se añadieron, a cada pozo 50 µl de fluido de centelleo, líquido, del tipo "Microscint-20 liquid scintillation fluid" (PerkinElmer Inc., Wellesley, MA). A continuación, se procedió a llevar a cabo el "recuento de las placas, en un contador de centello líquido, del tipo "PerkinElmer Topcount liquid scintillation counter" (PerkinElmer Inc., Wellesley, MA). Los datos de unión, se analizaron mediante un análisis de regresión, no lineal, con el paquete de software informático del tipo "GraphPad Prism Software package" (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA), mediante la utilización de un modelo de competición de un sitio. Los valores de K_i, para los compuestos de ensayo, se calcularon a partir de los valores de IC₅₀ observados, y el valor de K_D del radioligando, mediante la utilización de la ecuación de Cheng - Prusoff (Cheng Y; Prusoff W.H. Biochemical Pharmacology 22(23): 3099 - 108 (1973)). Los valores de K_i, se convirtieron en valores de pK_i, para determinar la media geométrica y los intervalos de confianza al 95%. Estos resúmenes estadísticos, se convirtieron de nuevo, a continuación, en valores de K_i, para el reporte de datos.

En este ensayo, un valor más bajo de K_i, indica el hecho de que, el compuesto de ensayo, tiene una afinidad de unión más alta, para el receptor sometido a test de ensayo. Los compuestos ejemplares de la presente invención, los cuales sometieron a test de ensayo, en este ensayo, tenían, según se encontró, un valor de K_i de menos de aprox. 120 nM, para el subtipo de receptor muscarínico M3. De una forma más típica, se encontró el hecho consistente en que, los compuestos, tenían unos valores de K_i, correspondientes a un valor de menos de aprox. 50 nM, teniendo, algunos compuestos, unos valores de K_i, de menos de aprox. 10 nM, ó de menos de aprox. 1,0 nM.

Ensayo 2

Ensayos potenciales funcionales de los receptores muscarínicos

Bloqueo de la inhibición mediatizada mediante antagonistas, de la acumulación de cAMP

En este ensayo, se procede a determinar la potencia funcional de un compuesto de ensayo, mediante la medición de la capacidad de un compuesto de ensayo, para bloquear la inhibición de la oxotremorina de la acumulación de cAMP, mediatizada por forskolina, en células CHO-K1, que expresan el receptor hM2

5 Los ensayos de cAMP, se llevaron a cabo en un radioinmuno-ensayo, mediante la utilización de un sistema de ensayo de activación de la adenilciclasa, en una placa flash (de evaporación instantánea), con ^{125}I -cAMP (NEN SMP004B, PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA); en concordancia con las instrucciones del fabricante.

10 Las células, se lavaron, una vez, con dPBS y éstas se levantaron con una solución de Tripsina – EDTA (0,05 % trde tripsina / 0,53 mM EDTA), de la forma la cual se encuentra descrita en el Ensayo 1. Se procede, a continuación, a lavar las células separadas, dos veces, mediante centrifugación, a 650 x g, durante un transcurso de tiempo de cinco minutos, en 50 ml de dPBS. El gránulo celular, se suspende de nuevo, a continuación, en 1 ml de dBS, y se lleva a cabo un recuento de las células, mediante un contador dual de partículas, del tipo “Coulter Z1 Dual Particle Counter” (de la firma Beckman Coulter, Fullerton, CA). A continuación, se procede a centrifugar las células, otra vez, a 650 x g, durante un transcurso de tiempo de cinco minutos, y éstas se suspenden de nuevo, en un tampón de estimulación, a una concentración de ensayo de $1,6 \times 10^6$ - $2,8 \times 10^6$ células / ml.

15 El compuesto de ensayo, se disuelve, inicialmente, a una concentración de 400 μM , en tampón de dilución (dPBS, suplementado con mg / ml de BSA (0,1 %)), y a continuación, éste se diluyó, en series, con tampón de dilución, a una concentraciones finales correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde 100 μM hasta 0,1 nM. De una forma similar, se procede a disolver la oxotremorina.

20 Con objeto de mediar la inhibición de la oxotremorina, de la actividad AC, se procede, a añadir, a los pozos de ensayo de los agonistas, 25 μl de forskolina (25 μM de concentración final, diluida en dPBS), 25 μl de oxotremorina diluida, y 50 μl de células. Con objeto de medir la capacidad de un compuesto de ensayo, para bloquear la actividad AC inhibida por la oxotremorina, se procede a añadir, a los pozos de ensayo restantes, 25 μl de foskolina y oxotremorina (a unas concentraciones finales de 25 μM y 5 μM , respectivamente, diluidas en dPBS), 25 μl del compuesto de ensayo, y 50 μl de la células.

25 Las reacciones, se incuban, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos, a una temperatura de 37 °C, y éstas se paran, mediante la adición de 100 μl de tampón de detección enfriado con hielo. Se procede, a continuación, a sellar las placas, ésas se incuban durante el transcurso de toda la noche, a la temperatura ambiente, y se procede a llevar a cabo un recuento, en la mañana siguiente, mediante un contador de centelleo, líquido, del tipo “PerkinElmer TopCount liquid scintillation counter” (PerkinElmer Inc., Wellesley, MA). La cantidad de cAMP producida (pmol / pozo), se calcula en base a los recuentos observados para la muestras, en los modelos estándar de cAMP, según se describe en el manual del fabricante para los usuarios. Los datos, se analizaron mediante un análisis de regresión, no lineal, con el paquete de software informático del tipo “GraphPad Prism Software package” (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA), mediante la utilización de una ecuación de competición de un sitio, de regresión no lineal. Se utiliza la ecuación de Cheng – Prusoff, para calcular el valor de K_i , mediante la utilización del valor de IC_{50} , de la curva de la respuesta a la concentración de la oxotremorina, y de la concentración de ensayo de la oxotremorina, como los valores de K_D y de $[L]$, respectivamente. Los valores de K_i , se convierten en valores de $\text{p}K_i$, para determinar la media geométrica y los intervalos de confianza al 95%. Estos resúmenes estadísticos, se convirtieron de nuevo, a continuación, en valores de K_i , para el reporte de datos.

30 En este ensayo, un valor más bajo de K_i , indica el hecho de que, el compuesto de ensayo, tiene una afinidad de unión más alta, para el receptor sometido a test de ensayo. Los compuestos ejemplares de la presente invención, se espera que tengan un valor de K_i , de menos de aprox. 100 nM, para el bloqueo de la inhibición de la oxotremorina de la acumulación de cAMP mediatizada por forskolina, de las células CHO-K1, que expresan el receptor hM2.

50 Bloqueo de la unión de ^{35}S GTP γ S mediatizada mediante agonistas

En un segundo ensayo funcional, puede determinarse la potencia funcional de los compuestos de ensayo, procediendo a medir la capacidad de los compuestos, para bloquear la unión de ^{35}S GTP γ S estimulada mediante oxotremorina, en las células CHO-K1 que expresan el receptor hM2.

55 En el momento de uso, se procede a derretir las membranas congeladas y, a continuación, éstas se diluyen en un tampón de ensayo, con una concentración de tejido final objetivizado como diana, correspondiente a un valor de 5 – 10 μg de proteína por pozo. Se procede, a continuación, a homogeneizar las membranas durante un breve transcurso de tiempo, mediante la utilización de un disruptor de tejidos del tipo Polytron PT – 2100, y continuación, éstas se añaden a las placas de ensayo.

60 Para cada experimento, se procede a determinar el valor de EC_{90} (concentración efectiva para una respuesta máxima del 90), para la estimulación de la unión de ^{35}S GTP γ S, mediante el agonista oxotremorina.

Con objeto de determinar la capacidad de un compuesto de ensayo, para inhibir la unión de [³⁵S] GTPγS estimulada mediante oxotremorina, se procede a añadir, a cada pozo de las placas de 96 pozos, los siguientes ingredientes, en las cantidades indicadas: 25 μl de tampón de ensayo, con [³⁵S] GTPγS (0,4 mM), 25 μl de oxotremorina (EC₉₀) y GDP (3 μM), 25 μl de compuesto de ensayo diluido, y 25 μl de membranas de células CHO, las cuales expresaban el receptor hM2. Se procede, a continuación, a incubar las placas de ensayo, a una temperatura de 37 °C, durante un transcurso de tiempo de 60 minutos. A continuación, las placas de ensayo, se filtran a través de filtros de GF / B, pretratados con 1 % BSA, mediante la utilización de una cosechadora de 96 pozos, del tipo "PerkinElmer 96-well harvester". Las placas, se lavan con tampón de lavado enfriado en hielo, 3 veces, durante 3 segundos, y a continuación, se procede al secado mediante aire o mediante la aplicación del vacío. A continuación, se procede a añadir líquido de centello del tipo Microscint-20 (50 μl), a cada pozo, y cada placa, se sella, y se recuenta la radioactividad en un contador del tipo "topcounter" (PerkinElmer). Los datos, se analizan mediante un análisis de regresión, no lineal, con el paquete de software informático del tipo "GraphPad Prism Software package" (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA), mediante la utilización de una ecuación de competición de un sitio, de regresión no lineal. Se utiliza la ecuación de Cheng – Prusoff, para calcular el valor de K_i, mediante la utilización de los valores de IC₅₀, de la curva de la respuesta a la concentración de la oxotremorina, para el compuesto de ensayo, y la concentración de la oxotremorina, en el ensayo, como los valores de K_D y de [L], en la concentración de ligandos, respectivamente.

En este ensayo, un valor más bajo de K_i, indica el hecho de que, el compuesto de ensayo, tiene una afinidad de unión más alta, para el receptor sometido a test de ensayo. Los compuestos ejemplares de la presente invención, se espera que tengan un valor de K_i, de menos de aprox. 100 nM, para el bloqueo de la unión de [³⁵S] GTPγS, estimulada mediante la oxotremorina, en las células CHO-K1, que expresan el receptor hM2.

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

Los subtipos de receptores muscarínicos (receptores M₁, M₃ y M₅), 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 (PIP₂), a diacilglicerol (DAG) y 1,4,5-trifosfato de fosfatidilo (IP₃), el cual, a su vez, genera la liberación de calcio, a partir de las reservas intracelulares, a saber, el retículo endoplásmico y sarcoplásmico. El ensayo de FLIPR (Molecular Devices, Sunnyvale, CA), se capitaliza, en este incremento en el calcio intracelular, mediante la utilización de una tintura sensible al calcio (Fluo-4AM, Molecular Probes, Eugene, OR), el cual fluoresce, cuando se une el calcio libre. El evento de fluorescencia, se mide, a tiempo real, mediante el FLIPR, el cual detecta el cambio en la fluorescencia, a partir de una monocapa de células clonadas con receptores de M₁ y M₃, humanos, y con receptores M₅ de chimpancé. La potencia del antagonista, puede determinarse mediante la capacidad de los antagonistas, para inhibir los incrementos mediatizados por agonistas, en el calcio intracelular.

Para los ensayos de estimulación del calcio, FLIPR, se procedió a sembrar células CHO, las cuales expresaban, de una forma estable, los receptores hM₁, hM₃ y cM₅, en platos de FLIPR, de 96 pozos, la noche anterior a la realización de los ensayos. Las células sembradas, se lavaron dos veces, mediante Cellwash (MTX LabSystems, Inc.), con tampón FLIPR (10 mM HEPES, pH 7,4, 2 mM cloruro de calcio, 2,5 mM probenecida en HBSS, sin calcio ni magnesio), para eliminar el medio de cultivo, y dejar 50 μl / pozo de tampón FLIPR. Se procede, a continuación, a incubar las células, con 50 μl / pozo de 4 mM FLUO-4AM (se realizó una solución 2 X), durante un transcurso de tiempo de 40 minutos, a una temperatura de 37°C, 5% dióxido de carbono. A continuación de la período de incubación con la tintura, las células, se lavaron dos veces, con tampón FLIPR, dejando un volumen final de 50 μl / pozo.

Con objeto de determinar la potencia del antagonista, se procede a determinar, en primer lugar, la estimulación dependiente de la dosis, de la liberación de Ca²⁺ intracelular, de tal forma que, la potencia del antagonista, pueda medirse, posteriormente, contra la estimulación de la oxotremorina, a una concentración de EC₉₀. En primer lugar, se procede a incubar las células, con un tampón de dilución del compuesto, durante un transcurso de tiempo de 20 minutos, seguido de la adición del agonista, lo cual se lleva a cabo mediante el FLIPR. Un valor de EC₉₀ para la oxotremorina, se genera en concordancia con el procedimiento detallado en la medición del FLIPR, y la sección de reducción de datos, la cual se facilita abajo, a continuación, conjuntamente con la fórmula $EC_F = ((F / 100 - F) \wedge 1 / H) * EC_{50}$. Se procede, a continuación, a preparar una concentración de la oxotremorina correspondiente a un valor de 3 x EC_F, en placas de estimulación, de tal forma que se añade una concentración de oxotremorina correspondiente a un valor de EC₉₀, a cada pozo, en las placas de ensayo de inhibición de los antagonistas.

Los parámetros utilizados para el FLIPR, son: longitud de exposición de 0,4 segundos, una potencia del láser de 0,5 watt, una longitud de onda de exposición de 488 nm, y una longitud de onda de emisión de 550 nm. La línea de base (base de referencia), se determina procediendo a medir el cambio en la fluorescencia, durante un transcurso de tiempo de 10 segundos, previamente a la adición del agonista. A continuación de la estimulación del agonista, el FLIPR, mide, de una forma continua, el cambio de la fluorescencia, cada 0,5 a 1 segundos, durante un transcurso de tiempo de 1,5 minutos, para capturar el cambio de la fluorescencia máxima.

El cambio de la fluorescencia, se expresa como la fluorescencia máxima menos la fluorescencia básica de referencia, para cada pozo. Los datos brutos, se analizan, con respecto a logaritmo de la concentración del fármaco o droga, mediante regresión no lineal con el GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA), mediante el modelo integrado para la respuesta a la dosis sigmoidal. Los valores de K_i del antagonista, se determinan mediante el sistema de software informático Prism, utilizando un valor de EC_{50} de la oxotremorina, como el K_D , y el valor de EC_{90} de la oxotremorina, para la concentración de los ligandos, en concordancia con la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng & Prusoff, 1973).

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, en el receptor sometido a test de ensayo. Los compuestos ejemplares de la presente invención, se espera que tengan un valor de K_i , de menos de aprox. 100 nM, para el bloqueo de la liberación de calcio, mediatizada mediante agonistas, en células CHO-K1, que expresan de una forma estable el receptor hM3.

Ensayo 3

Ensayo Einthoven de la rata

Este ensayo *in vivo*, se utiliza para evaluar los efectos broncoprotectores de los compuestos de ensayo, los cuales exhiben una actividad antagonista de los receptores muscarínicos.

Se procede a diluir la totalidad de los compuestos de ensayo, en agua estéril, y éstos se dosifican vía la ruta de inhalación (IH). Las ratas (Sprague-Dawley, machos, 250 - 350 g), se exponen al aerosol generado a partir de un conjunto nebulizador del tipo "LC Star Nebulizer Set" y el cual se acciona mediante una mezcla de gases (5 % CO_2 / 95 % aire atmosférico). Cada compuesto de ensayo, se nebuliza, durante un transcurso de tiempo de 10 minutos, en una cámara de dosificación en forma de una cuña, con capacidad para retener seis ratas. El ensayo de Einthoven, se lleva a cabo a predeterminados puntos de tiempo, después de la inhalación de los compuestos.

Treinta minutos antes del inicio de la evaluación pulmonar, se procede a anestesiarse los animales, con inactivina (tiobutabarbital, 120 mg / kg IP). Se procede a cateterizar la vena yugular, catéteres de polietileno cargados con suero salino (PE - 50), y éstos se utilizan para infundir MCh. Se procede, a continuación, a diseccionar la tráquea, y a su canulación, con una aguja 14 G, y se utiliza para la ventilación de la rata, durante la evaluación pulmonar. Una vez se ha completado la cirugía, las ratas, se ventilan mediante la utilización de un conjunto respirador de pistón, a un volumen de bombeo correspondiente a 1 ml / 100 de peso corporal, pero no excediendo de un volumen de 2,5 ml, a una tasa de 90 bombeos por minuto.

Se procede a medir los cambios los cuales acontecen en la presión, en cada respiración. Los valores básicos de referencia, se recolectan, durante un transcurso de tiempo de por lo menos 2,5 minutos y, las ratas, se someten, de una forma no acumulativa, a unos incrementos que se incrementan en un valor multiplicado por un factor de 2, del broncoconstrictor MCh (5, 10, 20, 40 y 80 μ g / ml). El MCh, se infunde, durante un transcurso de tiempo de 2,5 minutos, desde una bomba de jeringa, a una tasa de 2 ml / kg / minuto. Los animales, se eutanizan, después de haberse completado los estudios.

Los cambios en la presión de ventilación (cm H_2O), en los animales tratados, se expresan, como el % de inhibición de la respuesta de MCh, con relación a los animales de control. En este ensayo, un alto valor del % de inhibición, indica el hecho de que, el compuesto de ensayo, tiene un efecto broncoprotector. Los compuestos ejemplares de la invención, los cuales se someten a ensayo, en este test de ensayo, a una dosis correspondiente a un valor de 100 μ g / ml, según se espera, exhibirán un porcentaje de inhibición correspondiente a un valor de más del 70 %, y se espera el hecho de que, algunos de ellos, exhiban un porcentaje de inhibición mayor de un 90 %.

Determinación del valor de ID_{50} , después de 1,5 horas

Se procedió a evaluar los antagonistas muscarínicos estándar, en el ensayo de Einthoven de la rata, a 1,5 horas post-dosis. Se determinó el hecho de que, el orden de potencia (ID_{50} s), de los cinco patrones de calidad estándar sometidos a test de ensayo, eran los siguientes: ipratropio (4,4 μ g / ml) > tiotropio (6 μ g / ml) > des-metil-tiotropio (12 μ g / ml) > glicopirrolato (15 μ g / ml) > LAS - 34237 (24 μ g / ml). La potencia del compuesto de ensayo, se determina, de una forma similar, 1,5 horas post-dosis.

Determinación del valor de ID_{50} , después de 6 horas y de 24 horas post-dosis

Se procedió a evaluar los patrones de calidad estándar de tiotropio y de ipratropio 24 horas y 6 horas post-dosificación, en el ensayo de Einthoven de la rata. El ipratropio (a unas tasas de 10 μ g / ml y de 30 μ g / ml), era tres veces menos potentes, 6 horas post-dosis, en comparación a sus potencia a las 1,5 horas post-dosis. La pérdida de actividad observada en este instante de tiempo, (6 horas), es consistente con su relativamente corta duración de acción, en la clínica. El tiotropio, mostraba un lento inicio del efecto, con una broncodilatación pico, la cual se alcanzó a las 6 horas post-dosis. El valor de la potencia de éste, a las 6 horas post-dosis y a las 24 horas post-

dosis, no eran significativamente diferentes el uno con respecto al otro, y éstos eran aprox. 2 veces más potentes, en comparación con sus potencia a las 1,5 horas post-dosis. El inicio de la acción del compuesto de ensayo, así como sus valores de potencia, a las 6 horas post-dosis y a las 24 horas post-dosis, se determina de una forma similar.

5

Ensayo 4

Ensayo de antisialogogos en la rata

10 Se procede dosificar la ratas (Sprague-Dawley, machos, 250 - 350 g), a anestesiárlas y a la canularlas, de la forma la cual se ha descrito en el Ensayo 3. A determinados puntos de tiempo, y después de la cirugía, se procede a emplazar los animales, sobre su lado dorsal, inclinados en un ángulo de 20 °, con su cabeza en una pendiente descendente. A continuación, se procede a insertar una gasa en la boca de los animales, y se procede a administrar el agonista muscarínico pilocarpina (PILO) (3 mg / kg, iv.). Se procede a medir a saliva producida durante un transcurso de tiempo de 10 minutos post-PILO, mediante la determinación del peso de la gasa, gravimétricamente, antes y después de la administración de PILO. Los efectos del antisialogogo, se expresan como el % de inhibición de la salivación, relativa a los animales de control.

15

Determinación del valor de ID₅₀, después de 1,6 horas, y de 24 horas post-dosis

20

El ensayo de antisialogogos de la rata, se desarrolló para evaluar la exposición sistémica y para calcular el índice de selectividad pulmonar (LSI – [de sus siglas en idioma inglés, correspondientes a lung selectivity index] -). Se procedió a evaluar el patrón de calidad estándar tiotropio, en este modelo, a las 1,6 horas post-dosis y a las 24 horas post-dosis. Se encontró el hecho consistente en que, el tiotropio, era más potente, en la inhibición de la salivación inducida por pilocarpina, a las 6 horas post-dosis. Este descubrimiento, es consistente con los efectos picos observados en el ensayo de Einthoven.

25

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

30

Los compuestos ejemplares de la presente invención, los cuales se someten a test de ensayo, en este ensayo, se espera que exhiban unos valores de ID₅₀, de menos de 100 µg / ml (medido a las 24 horas), esperándose el hecho consistente en que, algunos compuestos, exhiban un valor de ID₅₀, inferior a los 30 µg / ml, y que, algunos de ellos, exhiban un valor de ID₅₀, inferior a los 20 µg / ml, y que, algunos de ellos, exhiban un valor de ID₅₀, inferior a los 15 µg / ml.

35

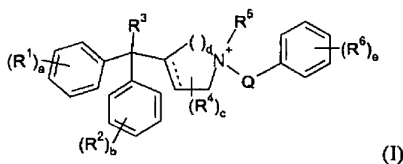
40

El factor de relación o cociente del valor de ID₅₀ del antisialogogo, con respecto al valor de ID₅₀ del broncoprotector, se utiliza para computar el índice de selectividad pulmonar aparente del compuesto de ensayo. De una forma general, los compuestos los cuales tienen un índice de selectividad pulmonar aparente, mayor de aprox. 5, son los que se prefieren.

45

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula I:



en forma de sal, o de un ión híbrido (zwitterion), en donde:

a y b son, de una forma independiente, 0 ó un número entero de 1 a 5;

cada R^1 y R^2 , se seleccionan, de una forma independiente, de entre -alquilo C1-4, -alquenilo C2-4, -alquinilo C2-4, -cicloalquilo C3-6, ciano, halo, -OR_a, -CH₂OH, -COOH, -alquilo C(O)O-C1-4, -C(O)NR_bR_c, -SR_a, -S(O)R_a, -S(O)₂R_a, y -NR_bR_c; en donde, cada R_a, se selecciona, de una forma independiente, de entre hidrógeno, alquilo C1-4, -alquenilo C2-4, -alquinilo C2-4 y -cicloalquilo C3-6; cada R_b y R_c, se selecciona, de una forma independiente, de entre hidrógeno, -alquilo C1-4, -alquenilo C2-4, -alquinilo C2-4 ó -cicloalquilo C3-6; ó R_b y R_c, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstas unidas, forman un heterociclo C3-6, ó dos grupos R² contiguos, se unen, conjuntamente, para formar un -alquileno, -alquilen C2-4-O- u -O-alquilen C1-4-O-;

R^3 , representa -C(O)NR^{3a}R^{3b};

R^{3a} y R^{3b} , se seleccionan, de una forma independiente, de entre hidrógeno, -alquilo C1-6, -alquenilo C2-6, -alquinilo C2-6, -cicloalquilo C3-6, -arilo C6-10, -heteroarilo C2-9, -C3-6heterociclo, y -(CH₂)₁₋₂-R_{3c}, en donde, R_{3c} se selecciona de entre -OH, -O-C1-6alquilo, -cicloalquilo C3-6, -arilo C6-10, -heteroarilo C2-9, y -heterociclo C3-6, ó R^{3a} y R^{3b} , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstas unidas, forman un heterociclo C3-6, el cual contiene, de una forma opcional, un heteroátomo adicional, seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno ó azufre;

c, es 0, ó un número entero de 1 a 3;

cada R^4 es, de una forma independiente, fluoro ó -alquilo C1-4;

d, es 1 ó 2, y significa un doble enlace opcional;

R^5 , se selecciona de entre -alquilo C1-6, -CH₂-alquenilo C2-6, -CH₂-alquinilo C2-6, y -CH₂COR_{5a}; en donde, R^{5a} , se selecciona de entre -OH, -O-alquilo C1-6, y -NR^{5b}R^{5c}; y R^{5b} y R^{5c} , se selecciona, de una forma independiente, de entre H y -alquilo C1-6;

Q es -alquilen C0-5-Q', alquileno C0-1-, en donde, Q' se selecciona de entre -CH₂-, -CH=CH-, -C≡C-, -O-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -SO₂-NR^{Q1}-, -NR^{Q1}-SO₂-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -NR^{Q1}C(O)-, -C(O)NR^{Q1}-, -NR^{Q2}-C(O)-NR^{Q3}-, -NR^{Q2}-C(S)-NR^{Q3}-, -C=N-O-, -S-S-, y -C(=N-O-R^{Q4})-, en donde, R^{Q1} , es hidrógeno ó -alquilo C1-4, R^{Q2} y R^{Q3} , se seleccionan, de una forma independiente, de entre hidrógeno, -alquilo C1-4, y -cicloalquilo C3-6, ó R^{Q2} y R^{Q3} , se toman conjuntamente, para formar -alquileno C2-4, ó -alquilenilo C2-3, y R^{Q4} , -alquilo C1-4 ó bencilo;

e, es 0, ó un número entero de 1 a 5;

cada R^6 , se selecciona, de una forma independiente, de entre halo, -alquilo C1-4, -alquilen C0-4-OH, ciano, -alquilen C0-2-COOH, -C(O)O-alquilo C1-4, -O-alquilo C1-4, -S-alquilo C1-4, -NH-C(O)-alquilo C1-4, -N(C1-4alquilo)₂, y -N⁺(O)O;

en donde, cada grupo alquilo, alquenilo, alquileno, alquinilo y cicloalquilo, en R^{1-3} , R^{3a-3c} , R^{4-6} , y R^aR^c , se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor; en donde, cada grupo alquilo, alquenilo, y alquinilo, en R^5 , se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes, seleccionados, de una forma independiente, de entre -O-alquilo C1-6, -OH y fenilo; cada grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo, en R^{1-2} , R^{3a-3c} , y R^a-c , se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, seleccionados, de una forma independiente, de entre -alquilo C1-4, -alquenilo C2-4, -alquinilo C2-4, ciano, halo, -O- alquilo C1-4, -S-alquilo C1-4, -S(O)(alquilo C1-4), -S(O)₂(alquilo C1-4), -NH₂, -NH(alquilo C1-4) y -N(alquilo C1-4)₂, en donde, cada grupo alquilo, alquenilo y alquinilo, se encuentra opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes de fluoro; y cada grupo CH₂- en Q, se encuentra opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes, los cuales se seleccionan, de una forma independiente, de entre -alquilo C1-2, -OH y fluoro;

y si dicho compuesto se encuentra en forma de una sal, el compuesto en cuestión, comprende así mismo, también, un anión, de un ácido, farmacéuticamente aceptable.

2.- El compuesto de la Reivindicación 1, en donde, a, es 0 ó 1.

3.- El compuesto de la reivindicación 1 ó de la Reivindicación 2, en donde, b, es 0.

4.- El compuesto de la Reivindicación 1, en donde, c, es 0.

5.- El compuesto de la Reivindicación 4, en donde, R^{3a} y R^{3b}, se seleccionan, de una forma independiente, de entre hidrógeno y - alquilo C1-4.

6.- El compuesto de la Reivindicación 5, en donde, R^{3a} y R^{3b}, son hidrógeno.

7.- El compuesto de la Reivindicación 1, en donde, d, es 1, y el doble enlace, se encuentra ausente, o en donde, d, es 2, y el doble enlace, se encuentra presente.

8.- El compuesto de la Reivindicación 1, en donde, R⁵, es - alquilo C1-6, de una forma preferente, -CH₃.

9.- El compuesto de la Reivindicación 1, en donde, el - alquilen C0-5-Q'- alquilenos C0-1-, se selecciona de entre - alquilen C1-3- Q'- alquilenos C0-1, ó -alquilen C3-Q'- alquilenos C0-1-.

10.- El compuesto de la Reivindicación 1, en donde, Q', se selecciona de entre -O-, -S-, -S(O)-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -NR^{Q1}C(O)-, -NR^{Q2}-C(O)-NR^{Q3}, -NR^{Q2}-C(S)-NR^{Q3}-, y -C(=N-O-R^{Q4})-.

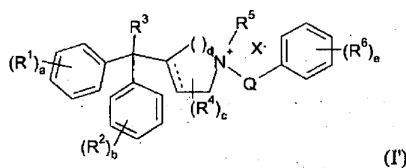
11.- El compuesto de la Reivindicación 10, en donde, Q', es -NR^{Q1}C(O)- y R^{Q1} es hidrógeno; Q', se selecciona de entre -NR^{Q2}-C(O)-NR^{Q3}- y -NR^{Q2}-C(S)-NR^{Q3}-, y R^{Q2} y R^{Q3}, son hidrógeno; Q' es -C(=N-O-R^{Q4})-, y R^{Q4}, es -CH₃ ó bencilo; ó Q', se selecciona de entre -O-, -S-, -C(O)-, y -OC(O)-.

12.- El compuesto de la Reivindicación 1, en donde, - alquilen C0-5-Q'- alquilenos C0-1-, se selecciona de entre -(CH₂)₂-CH=CH-, -(CH₂)₂-C≡C-, -(CH₂)₂-O-CH₂-, -(CH₂)₃-O-, -CH₂-CH(OH)-CH₂-O-, -(CH₂)₃-O-CH₂-, -(CH₂)₃-S-, -(CH₂)₃-S(O)-, -(CH₂)₃-SO₂-, -(CH₂)₃-C(O)-, -(CH₂)₂-OC(O)-, -(CH₂)₂-C(O)O-, -CH₂-C(O)O-CH₂-, -(CH₂)₂-NR^{Q1}C(O)-, -CH₂-C(O)NR^{Q1}-CH₂-, -(CH₂)₂-NR^{Q2}-C(O)-NR^{Q3}-, -CH₂-C=N-O-, -(CH₂)₂-S-S-, y -(CH₂)₃-C(=N-O-R^{Q4})-, en donde, R^{Q1}, R^{Q2} y R^{Q3}, son hidrógeno, y R^{Q4}, es - alquilo C1-4 ó bencilo.

13.- El compuesto de la Reivindicación 1, en donde, e, es 0, 1, ó 2.

14.- El compuesto de la Reivindicación 13, en donde, e, es 1 y, R⁶, se selecciona de entre halo, - alquilo C1-4, -OH, ciano, -C(O)O- alquilo C1-4, -O- alquilo C1-4, -S- alquilo C1-4, -NH-C(O)- alquilo C1-4, -N(alquilo C1-4)₂, y -N⁺(O)O; o en donde, e, es 2, una R⁶, es halo, y la segunda R⁶, se selecciona de entre halo y -O- alquilo C1-4.

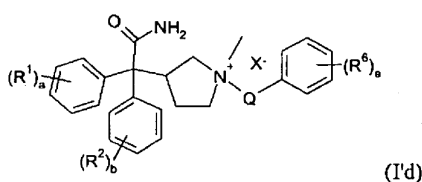
15.- El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 14, el cual tiene la fórmula la fórmula I':



en donde, X, es un anión de un ácido farmacéuticamente aceptable;

16.- El compuesto de la Reivindicación 15, en donde, X, se selecciona de entre acetato, benzenosulfonato, benzoato, bromuro, butirato, cloruro, p-clorobenzoato, citrato, difenilacetato, formato, fluoruro, o-hidroxibenzoato, p-hidroxibenzoato, 1-hidroxinaftaleno-2-carboxilato, 3-hidroxinaftaleno-2-carboxilato, yoduro, lactato, malato, maleato, metanosulfonato, nitrato, fosfato, propionato, succinato, sulfato, tartrato, trifluoroacetato, y trifenilacetato, de una forma preferible, de entre bromuro, yoduro y trifluoroacetato.

17.- El compuesto de la Reivindicación 15, el cual tiene la fórmula I'd:

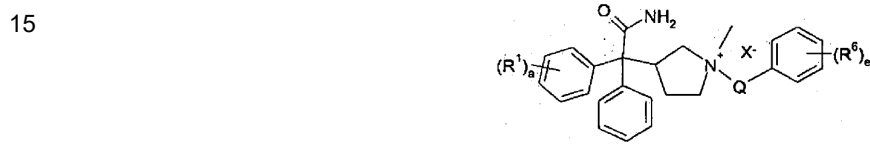


en donde: a y b son, de una forma independiente, 0 ó 1; cada R¹ y R² es -OR^a, en donde, R^a, es hidrógeno;

5 Q se selecciona de entre: -(CH₂)₂-CH=CH-, -(CH₂)₂-C≡C-, -(CH₂)₂-O-CH₂-, -(CH₂)₃-O-, -CH₂-CH(OH)-CH₂-O-, -(CH₂)₃-O-CH₂-, -(CH₂)₃-S-, -(CH₂)₃-S(O)-, -(CH₂)₃-SO₂-, -(CH₂)₃-C(O)-, -(CH₂)₂-OC(O)-, -(CH₂)₂-C(O)O-, -CH₂-C(O)O-CH₂-, -(CH₂)₂-NR^{Q1}C(O)-, -CH₂-C(O)NR^{Q1}-CH₂-, -(CH₂)₂-NR^{Q2}-C(O)-NR^{Q3}-, -CH₂-C=N-O-, -(CH₂)₂-S-S-, y -(CH₂)₃-C(=N-O-R^{Q4})-, en donde, R^{Q1}, R^{Q2} y R^{Q3}, son hidrógeno, y R^{Q4}, es - alquilo C₁₋₄ ó bencilo; e, es 0, 1 ó 2; cada R⁶, se selecciona, de una forma independiente, de entre halo, - alquilo C₁₋₄, - alquilen C₀₋₄-OH, ciano, -C(O)O- alquilo C₁₋₄, -O- alquilo C₁₋₄, -S- alquilo C₁₋₄, -NH-C(O)- alquilo C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)₂, y -N⁺(O)O.

10 en donde, el alquilo, en R⁶, se encuentra opcionalmente sustituido con 3 átomos de flúor, y un grupo -CH₂-, en Q, se encuentra opcionalmente sustituido con -OH-

18.- El compuesto de la Reivindicación 17, el cual tiene la fórmula I'e:



en donde, a, es 0 ó 1; R¹, es -OR^a, en donde, R^a, es hidrógeno; Q se selecciona de entre: -(CH₂)₄-, -(CH₂)₂-CH=CH-, -(CH₂)₂-C≡C-, -(CH₂)₃-O-, -(CH₂)₃-S-, -(CH₂)₃-C(O)-, y -(CH₂)₂-OC(O)-; e, es 0, 1 ó 2; cada R⁶, se selecciona, de una forma independiente, de entre halo, - alquilo C₁₋₄, -OH, y -S- alquilo C₁₋₄.

25 19.- El compuesto de la Reivindicación 1, el cual es (1R,3S)-3-carbamoidifenilmetil)-1-[3-(3,5-difluorofenilsulfanil)-propil]-1-metilpirrolidinio.

20.- Una composición farmacéutica, la cual comprende el compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 19, y portador farmacéuticamente aceptable.

30 21.- La composición de la Reivindicación 20, en donde, el compuesto, se encuentra en forma micronizada.

22.- La composición de la Reivindicación 20, la cual comprende, de una forma adicional, un segundo agente terapéutico.

35 23.- Un compuesto, según se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 19, para su uso en terapia.

24.- Un compuesto, se reivindica en las Reivindicaciones 1 a 19, para tratar un desorden pulmonar.