

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 600 405**

51 Int. Cl.:

A61K 31/44 (2006.01)

C07D 453/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2005** **E 12170402 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016** **EP 2570128**

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

30 Prioridad:

27.04.2004 US 565623 P
27.04.2005 WO PCT/US2005/014386

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.02.2017

73 Titular/es:

GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB

72 Inventor/es:

LAINÉ, DRAMANE IBRAHIM;
PALOVICH, MICHAEL R;
MCCELAND, BRENT W;
NEIPP, CHRISTOPHER E y
THOMAS, SONIA M

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 600 405 T3

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

DESCRIPCIÓN

Antagonistas de receptores muscarínicos de la acetilcolina

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de quinuclidinas, a composiciones farmacéuticas y estos compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades del tracto respiratorio mediadas por los receptores muscarínicos de la acetilcolina.

Antecedentes de la invención

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

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

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

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

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

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

50 La EPOC es un término impreciso que abarca una variedad de problemas de salud progresivos, entre los que se incluyen la bronquitis crónica, la bronquiolitis crónica y el enfisema, y es una causa importante de mortalidad y morbilidad en el mundo. El tabaquismo es el principal factor de riesgo para el desarrollo de la EPOC; solo en Estados Unidos, casi 50 millones de personas consume cigarrillos, y se estima que 3.000 personas tienen el hábito de fumar a diario. Como consecuencia de ello, es de esperar, que para 2020, la EPOC se sitúe entre las cinco primeras enfermedades que supongan una carga para la salud a nivel mundial. La terapia de inhalación de anticolinérgicos se considera actualmente el "tratamiento de referencia" para la EPOC (Pauwels y col. 2001 *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 163:1256-1276).

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

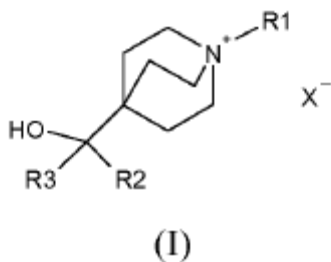
Como los mAChR se distribuyen ampliamente por todo el cuerpo, la capacidad de aplicar anti-colinérgicos local y/o tópicamente en el tracto respiratorio es particularmente ventajosa, ya que permitiría aplicar dosis más bajas del fármaco que se fuera a usar. Además, la capacidad para diseñar fármacos tópicamente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

El documento US2800481 desvela derivados de alcohol terciario de 8-alkilnortropanos, y las sales de ácido y amonio cuaternario de los mismos.

El documento US2800478 desvela 8-alkilnortropanos sustituidos en 3, y las sales de ácido y amonio cuaternario de los mismos.

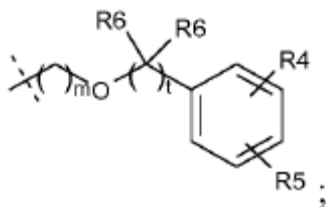
Resumen de la invención

En una realización de la presente invención, el compuesto es de fórmula (I) mostrada en el presente documento a continuación:

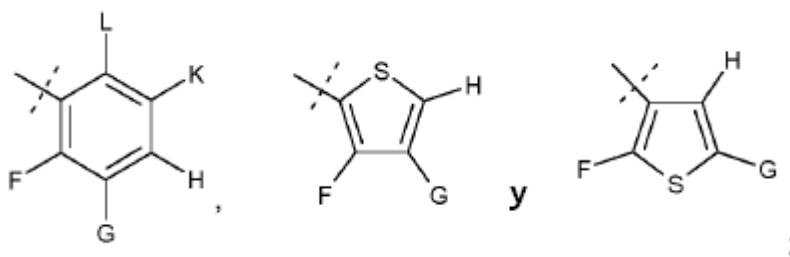


en la que:

R1 es:



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



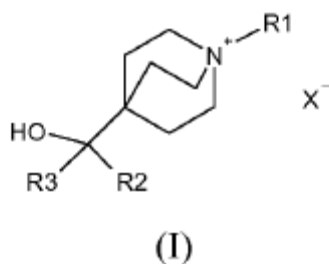
F, G, H, K y L se seleccionan, independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-4, alquilo C1-4 sustituido con halo, alquilo C1-4 sustituido con hidroxilo y alcoxi C1-4;
 R4 y R5 se seleccionan, independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-4, arilo, alquil C1-4-arilo, ciano, nitro, (CR7R7)pORb, (CR7R7)pNRbRb, o R4 y R5 pueden formar juntos un anillo saturado o insaturado de 5 a 6 miembros;
 m es un número entero que tiene un valor de 1 a 5;
 t es 0, 1 o 2;
 p es 0, 1 o 2;
 R6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-4;
 Rb se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-4 y arilalquilo C1-4;
 R7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C1-4;
 X⁻ es un anión fisiológicamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en cloruro, bromuro, yoduro, hidróxido, sulfato, nitrato, fosfato, acetato, trifluoroacetato, fumarato, citrato, tartrato, oxalato, succinato, mandelato, metanosulfonato y *p*-toluenosulfonato.

- 5
- 10
- 15 La presente invención proporciona compuestos de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por el receptor muscarínico de la acetilcolina (mAChR), en la que la acetilcolina se une a un mAChR.

La presente invención también proporciona nuevos compuestos de fórmula (I), y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I), y un vehículo o diluyente farmacéutico.

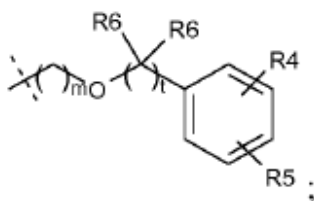
Descripción detallada de la invención

- 20 En una realización de la presente invención, el compuesto es de fórmula (I) mostrada en el presente documento a continuación:

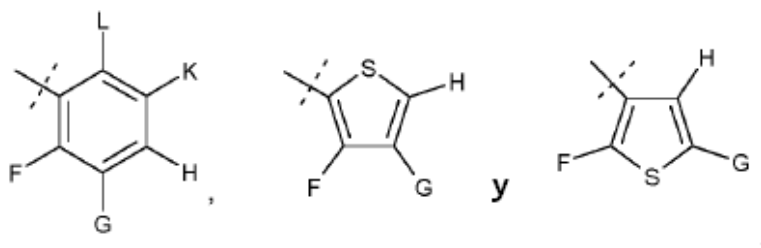


en la que:

R1 es:



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



F, G, H, K y L se seleccionan, independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-4, alquilo C1-4 sustituido con halo, alquilo C1-4 sustituido con hidroxilo y alcoxi C1-4;
 R4 y R5 se seleccionan, independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-4, arilo,

- 30

alquil C1-4-arilo, ciano, nitro, (CR7R7)pORb, (CR7R7)pNRbRb, o R4 y R5 pueden formar juntos un anillo saturado o insaturado de 5 a 6 miembros;

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

t es 0, 1 o 2;

p es 0, 1 o 2;

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

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

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

X- es un anión fisiológicamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en cloruro, bromuro, yoduro, hidróxido, sulfato, nitrato, fosfato, acetato, trifluoroacetato, fumarato, citrato, tartrato, oxalato, succinato, mandelato, metanosulfonato y *p*-toluenosulfonato.

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

La presente invención también proporciona nuevos compuestos de fórmula (I), y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I), y un vehículo o diluyente farmacéutico.

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

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

Los compuestos ilustrativos de Fórmula (I) incluyen:

bromuro de 1-(2-[[[3-fluorofenil]metil]oxi]oxi)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
 bromuro de 1-(2-[[[4-bromofenil]metil]oxi]oxi)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
 bromuro de 1-(2-[[[4-clorofenil]metil]oxi]oxi)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
 bromuro de 4-[bis(4-fluorofenil)(hidroxi)metil]-1-[2-[[[fenilmetil]oxi]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
 bromuro de 1-(2-[[[4-fluorofenil]metil]oxi]oxi)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
 bromuro de 1-[3-[[[3-fluorofenil]oxi]propil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
 bromuro de 4-[hidroxi[bis(3-metilfenil)]metil]-1-[2-[[[fenilmetil]oxi]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
 bromuro de 4-[bis(3-fluorofenil)(hidroxi)metil]-1-[2-[[[fenilmetil]oxi]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
 bromuro de 1-[3-[[[3-clorofenil]oxi]propil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
 bromuro de 4-[hidroxi(di-2-tienil)metil]-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
 bromuro de 1-(2-[[[4-cianofenil]metil]oxi]oxi)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
 bromuro de 1-[3-[[[4-bromofenil]oxi]propil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
 bromuro de 4-[bis(4-fluorofenil)(hidroxi)metil]-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

- bromuro de 1-{3-[(4-fluorofenil)oxi]propil}-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(1-metil-1-feniloxi)oxi]oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 4-[hidroxi(di-3-tienil)metil]-1-{3-(feniloxi)propil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-(feniloxi)oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 5 bromuro de 4-[hidroxi[bis(3-metilfenil)]metil]-1-{3-(feniloxi)propil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 4-[hidroxi[bis(4-metilfenil)]metil]-1-{3-(feniloxi)propil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{3-[(4-(nitiloxi)fenil)oxi]propil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(3-(metiloxi)fenil)metil]oxi}oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 4-[bis(3-fluorofenil)(hidroxi)metil]-1-{3-(feniloxi)propil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 10 bromuro de 4-[hidroxi(di-2-tienil)metil]-1-{2-(feniloxi)oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 4-(hidroxi[bis(3-(metiloxi)fenil)]metil)-1-{2-[(fenilmetil)oxi]oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{3-[(4-nitrofenil)oxi]propil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 1-{3-[(2-fluorofenil)oxi]propil}-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 1-{3-[(3-nitrofenil)oxi]propil}-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 15 bromuro de 1-{3-(4-bifenililoxi)propil}-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{3-[(2-metilfenil)oxi]propil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{3-[(fenilmetil)oxi]propil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{4-(feniloxi)butil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{3-[(2-hidroxi)fenil]oxi}propil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 20 bromuro de 4-[hidroxi(di-3-tienil)metil]-1-{2-(feniloxi)oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 4-(hidroxi[bis(4-(metiloxi)fenil)]metil)-1-{2-[(fenilmetil)oxi]oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 1-{3-[(4-cianofenil)oxi]propil}-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 1-{2-[(4-(1,1-dimetiloxi)fenil)metil]oxi}oxi}-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 4-(hidroxi[bis(4-(metiloxi)fenil)]metil)-1-{3-(feniloxi)propil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 25 bromuro de 1-{3-[(2-bromofenil)oxi]propil}-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{4-[(fenilmetil)oxi]butil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 4-(hidroxi[bis(3-(metiloxi)fenil)]metil)-1-{3-(feniloxi)propil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 1-{3-[(3-dioxiamino)fenil]oxi}propil}-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 1-{2-[(2,4-dibromofenil)oxi]oxi}-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 30 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{3-[(2-[(fenilmetil)oxi]fenil)oxi]propil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano y
 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{3-[(2-(metiloxi)fenil)oxi]propil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano .

Los compuestos más preferidos útiles en la presente invención incluyen:

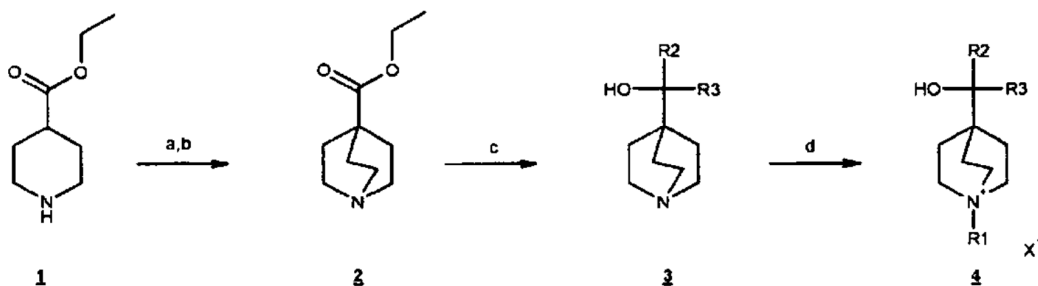
- bromuro de 1-(2-[(3-fluorofenil)metil]oxi)oxi)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 35 bromuro de 1-(2-[(4-bromofenil)metil]oxi)oxi)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 1-(2-[(4-clorofenil)metil]oxi)oxi)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 4-[bis(4-fluorofenil)(hidroxi)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 4-[hidroxi[bis(3-metilfenil)]metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 1-(2-[(4-fluorofenil)metil]oxi)oxi)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano y
 40 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilcarbonil)oxi]oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano .

Procedimientos de preparación

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden obtener aplicando procedimientos de síntesis, algunos de los cuales se ilustran en los siguientes esquemas. La síntesis proporcionada en el presente esquema se puede aplicar para producir compuestos de Fórmula (I) que tienen una variedad de diferentes grupos R1, R2 y R3 que se hacen reaccionar, empleando sustituyentes que estén adecuadamente protegidos, para conseguir una compatibilidad con las reacciones indicadas en la presente memoria. La posterior desprotección, en esos casos, proporciona seguidamente los compuestos de la naturaleza descrita en general. Aunque los esquemas solo se muestran con los compuestos de Fórmula (I), esto es simplemente a efectos ilustrativos.

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

Esquema 1



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

Ejemplos de síntesis

- 5 Ahora, se describirá la invención con referencia a los siguientes ejemplos, que son meramente ilustrativos y no se han de interpretar como una limitación del alcance de la presente invención. Todas las temperaturas se dan en $^{\circ}C$. La cromatografía de capa fina (CCF) se llevó a cabo sobre sílice y la cromatografía en columna, sobre sílice (cromatografía en columna por desorción súbita usando Merck 9385 a no ser que se especifique lo contrario).

A continuación, se ofrecen las condiciones experimentales para la CL-EM:

10 Condiciones experimentales de la CL-EM:

Cromatografía en fase líquida:

Sistema: Sistema de CL de Shimadzu con Controlador SCL-10A y un detector UV dual

Inyector automático de muestras: Leap CTC con un inyector de seis puertos Valco

Columna: Aquasil/Aquasil (C18 40 x 1 mm)

15 Volumen de inyección (μ l): 2,0

Disolvente A: H_2O , TFA al 0,02 %

Disolvente B: MeCN, TFA al 0,018 %

Gradiente: lineal

Canal A: UV 214 nm

20 Canal B: ELS

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

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

Polaridad: Positiva

Modo de adquisición: Perfil.

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

• Columna: D.I. = 75 x 33 mm, S-5 μ m, 12 nm

• Caudal: 30 ml/min

• Volumen de la inyección: 0,800 ml

• Temperatura ambiente

30 • Disolvente A: agua

• Disolvente B: acetonitrilo

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

Ejemplo 1: Preparación de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol1-(2-Cloroetil)-4-piperidincarboxilato de etilo

5 A una solución de nipecotato de etilo (20,0 ml, 130 mmol) en acetona (180 ml), se añadió 1-bromo-2-cloroetano (21,6 ml, 260 mmol) seguido de K₂CO₃ anhidro (27,12 g, 196 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 24 h y luego se concentró al vacío. Se trató el residuo resultante con H₂O (75 ml) y se extrajo con Et₂O. Se secaron las capas orgánicas combinadas con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía por desorción súbita (Et₂O al 50 %/hexano al 50 %) sobre gel de sílice dio el compuesto del título (10,99 g, 38,6 %). EM-IE *m/z* 220 (M+H⁺); Tr (1,20 min).

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

10 Una solución de 1-(2-cloroetil)-4-piperidincarboxilato de etilo (20,42 g, 92,9 mmol) en THF (600 ml) se enfrió hasta -50 °C bajo Ar. Se añadió lentamente LDA (2,0M en heptano/THF/benceno de etilo, 70 ml, 140 mmol) a la solución a -50 °C durante 25 min.

15 Se dejó calentar la reacción hasta la temperatura ambiente durante 16 h. Se detuvo la reacción con K₂CO₃ (solución acuosa saturada) (500 ml) y se extrajo con Et₂O (3 x 500 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Se coevaporó el aceite naranja resultante tres veces con DCM para eliminar el exceso de benceno de etilo, produciendo el compuesto del título (16,29 g, 95,7 %). EM-IE *m/z* 1,08 (M+H⁺); Tr = (1,08 min).

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

20 Se enfrió una solución de fenilitio (1,5-1,7M en ciclohexano 70/éter 30, 20,0 ml, 32 mmol) hasta -30 °C bajo Ar. Se añadió lentamente 1-azabicyclo[2.2.2]octano-4-carboxilato de etilo (1,51 g, 8,23 mmol) en THF (20 ml) a la mezcla de reacción a -30 °C durante 25 min. Se dejó calentar la reacción hasta la temperatura ambiente durante 16 h. Se detuvo la reacción con H₂O y luego se evaporó hasta la sequedad al vacío. Se añadieron H₂O y EtOAc, provocando la precipitación de un sólido blanco. Se filtró este sólido, dando el compuesto del título (0,79 g). Luego se extrajo la fase acuosa con EtOAc, se secaron las capas orgánicas combinadas con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Se trató el producto en bruto con EtOAc y hexano, y se filtró, produciendo más del compuesto del título (0,67 g). Rendimiento total (1,46 g, 60,7 %). EM-IE *m/z* 294 (M+H⁺); Tr (1,37 min).

Ejemplo 2: Preparación de bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[2-[(feniloxi)etil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octanoProcedimiento general de formación de la sal con purificación de CLAR

30 A una solución de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0550 g, 0,187 mmol) en 2 CH₃CN/3 CHCl₃ (2,5 ml), se añadió 2-bromoetilfeniléter (0,060 g, 0,29 mmol). Se agitó la solución a 60 °C durante 16 h. Se volvió a enfriar la reacción hasta la temperatura ambiente y luego se diluyó con acetato de etilo y hexano, haciendo precipitar un sólido de la solución. Se separó dicho sólido por filtración, y se lavó con hexano, dando el compuesto del título (0,063 g, 67,6 %). EM-IE *m/z* 414(M⁺), Tr (1,94 min).

35 **Ejemplo 3: Preparación de bromuro de 1-(ciclopropilmetil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano**

Procedimiento general de formación de la sal con purificación de CLAR

40 A una solución de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0552 g, 0,188 mmol) en 2 CH₃CN/3 CHCl₃ (2,5 ml), se añadió (bromometil)ciclopropano (0,025 ml, 0,257 mmol). Se calentó la solución a 60 °C durante 16 h, se volvió a enfriar hasta la temperatura ambiente y se evaporaron los disolventes al vacío. Se extrajo el residuo en 2,5 ml de DMSO y se purificó mediante HPLC preparatoria (sin TFA), dando el compuesto del título (0,0319 g, 39,9 %). EM-IE *m/z* 348(M⁺), Tr (1,69 min).

Ejemplo 4: Preparación de bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

45 Siguiendo el procedimiento general esbozado en el **Ejemplo 2**, se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0,045 g, 0,153 mmol) y 3-bromopropil-feniléter (0,035 ml, 0,222 mmol) en 2 CH₃CN/3 CHCl₃ (3,0 ml), dando el producto deseado (0,0662 g, 86,0 %). EM-IE *m/z* 428(M⁺), Tr (1,97 min).

Ejemplo 5: Preparación de bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[4-(feniloxi)butil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

50 Siguiendo el procedimiento general esbozado en el **Ejemplo 3**, se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0604 g, 0,206 mmol) y 4-bromobutil-feniléter (0,106 g, 0,463 mmol) en 2 CH₃CN/3 CHCl₃ (5,0 ml), dando el producto deseado (0,0649 g, 64,9 %). EM-IE *m/z* 442(M⁺), Tr (2,13 min).

Ejemplo 6: Preparación de bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{4-[(fenilmetil)oxi]butil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

5 Siguiendo el procedimiento general esbozado en el **Ejemplo 3**, se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0646 g, 0,220 mmol) y 4-bromobutil-fenilmetiléter (0,090 ml, 0,472 mmol) en 2 CH₃CN/3 CHCl₃ (5,0 ml), dando el producto deseado (0,0531 g, 48,3 %). EM-IE m/z 456(M⁺), Tr (2,09 min).

Ejemplo 7: Preparación de bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{3-[(fenilmetil)oxi]propil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

10 Siguiendo el procedimiento general esbozado en el **Ejemplo 3**, se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0677 g, 0,231 mmol) y 3-bromopropilfenilmetiléter (0,070 ml, 0,396 mmol) en 2 CH₃CN/3 CHCl₃ (4,0 ml), dando el producto deseado (0,0663 g, 55,2 %). EM-IE m/z 442(M⁺), Tr (2,23 min).

Ejemplo 8: Preparación de bromuro de 1-{2-[(2,4-dibromofenil)oxi]etil}-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

15 Siguiendo el procedimiento general esbozado en el **Ejemplo 3**, se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0557 g, 0,190 mmol) y 2-bromoetil-2,4-dibromofeniléter (0,110 g, 0,306 mmol) en 2 CH₃CN/3 CHCl₃ (4,0 ml), dando el producto deseado (0,0525 g, 43,8 %). EM-IE m/z 572(M⁺), Tr (2,26 min).

Ejemplo 9: Preparación de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(di-2-tienil)metanol

20 Se enfrió una solución de 2-tienillitio (1,0 M en THF, 9,10 ml, 9,10 mmol) hasta -30 °C bajo atmósfera de Ar. Se añadió lentamente 1-azabicyclo[2.2.2]octano-4-carboxilato de etilo (0,4196 g, 2,289 mmol) en THF (8 ml) a la mezcla de reacción durante 20 min. Se dejó calentar la reacción hasta la temperatura ambiente durante 16 h. Se inactivó la reacción con agua y luego se evaporó hasta la sequedad. Se añadieron H₂O y DCM, haciendo que precipitara un sólido de color marrón claro. Se separó dicho sólido por filtración, dando el compuesto del título (0,4161 g, 59,5 %). EM-IE m/z 306(M+H⁺), Tr (1,35 min).

Ejemplo 10: Preparación de bromuro de 4-[hidroxi(di-2-tienil)metil]-1-[2-(feniloxi)etil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

25 Siguiendo el procedimiento general esbozado en el **Ejemplo 3**, se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(di-2-tienil)metanol (0,0693 g, 0,227 mmol) y 2-bromoetil-feniléter (0,056 g, 0,279 mmol) en 1 MeOH/ 1 CHCl₃ (3,0 ml), dando el producto deseado (0,0822 g, 74,7 %). EM-IE m/z 426(M⁺), Tr (2,00 min).

Ejemplo 11: Preparación de bromuro de 4-[hidroxi(di-2-tienil)metil]-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

30 Siguiendo el procedimiento general esbozado en el **Ejemplo 3**, se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(di-2-tienil)metanol (0,0578 g, 0,189 mmol) y 3-bromopropil-feniléter (0,033 ml, 0,209 mmol) en 1 MeOH/ 1 CHCl₃ (4,0 ml), dando el producto deseado (0,0448 g, 45,4 %). EM-IE m/z 440(M⁺), Tr (1,94 min).

Ejemplo 12: Preparación de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(di-3-tienil)metanol

35 Se enfrió una solución de *t*-butil-litio (1,7 M en pentanos, 5,8 ml, 9,86 mmol) hasta -78 °C bajo atmósfera de Ar. Se añadió lentamente 3-bromotiofeno (0,46 ml, 4,90 mmol) disuelto en THF (4,0 ml) a la mezcla de reacción durante 6 min. Se agitó la reacción durante 30 min y luego se añadió 1-azabicyclo[2.2.2]octano-4-carboxilato de etilo (0,3132 g, 1,71 mmol) en THF (4 ml). Se dejó calentar la reacción hasta de -78 °C a la temperatura ambiente durante 16 h. Tras 14 horas, se inactivó lentamente la reacción con agua. Se añadió EtOAc, haciendo que precipitara un sólido de color gris. Se separó dicho sólido por filtración, dando el compuesto del título (0,3375 g, 64,6 %). EM-IE m/z 306(M+H⁺), Tr (1,27 min).

Ejemplo 13: Preparación de bromuro de 4-[hidroxi(di-3-tienil)metil]-1-[2-(feniloxi)etil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

45 Siguiendo el procedimiento general esbozado en el **Ejemplo 3**, se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(di-3-tienil)metanol (0,0787 g, 0,258 mmol) y 2-bromoetil-feniléter (0,0839 g, 0,417 mmol) en 2 MeOH/ 3 CHCl₃/2 CH₃CN (5,0 ml), dando el producto deseado (0,0709 g, 54,5 %). EM-IE m/z 426(M⁺), Tr (1,85 min).

Ejemplo 14: Preparación de bromuro de 4-[hidroxi(di-3-tienil)metil]-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

50 Siguiendo el procedimiento general esbozado en el **Ejemplo 3**, se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(di-3-tienil)metanol (0,0808 g, 0,264 mmol) y 3-bromopropil-feniléter (0,070 ml, 0,444 mmol) en 2 MeOH/ 3 CHCl₃/2 CH₃CN (5,0 ml), dando el producto deseado (0,0613 g, 44,7 %). EM-IE m/z 440(M⁺), Tr (2,05 min).

Ejemplo 15: Preparación de bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(3-[(2-(metiloxi)fenil]oxi)propil]-1-azoniabencilo[2.2.2]octano

5 Siguiendo el procedimiento general esbozado en el **Ejemplo 2**, se hicieron reaccionar 1-azabencilo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0467 g, 0,159 mmol) y 1-[(3-bromopropil)oxi]-2-(metiloxi)benceno (0,0541 g, 0,221 mmol) en 2 CH₃CN/3 CHCl₃ (4,0 ml), dando el producto deseado (0,0625 g, 73,5 %). EM-IE m/z 458(M⁺), Tr (1,96 min).

Ejemplo 16: Preparación de bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(3-[(2-hidroxifenil]oxi)propil]-1-azoniabencilo[2.2.2]octano

10 Siguiendo el procedimiento general esbozado en el **Ejemplo 2**, se hicieron reaccionar 1-azabencilo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0505 35 g, 0,172 mmol) y 2-[(3-bromopropil)oxi]fenol (0,0547 g, 0,236 mmol) en 2 CH₃CN/3 CHCl₃ (4,0 ml), dando el producto deseado (0,0675 g, 75,0 %). EM-IE m/z 444(M⁺), Tr (1,91 min).

Ejemplo 17: Preparación de bromuro de 1-(3-[(3-clorofenil]oxi)propil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabencilo[2.2.2]octano

15 Siguiendo el procedimiento general esbozado en el **Ejemplo 2**, se hicieron reaccionar 1-azabencilo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0479 g, 0,163 mmol) y 3-bromopropil-3-clorofeniléter (0,0552 g, 0,221 mmol) en 2 CH₃CN/3 CHCl₃ (4,0 ml), dando el producto deseado (0,0655 g, 74,4 %). EM-IE m/z 462(M⁺), Tr (2,17 min).

Ejemplo 18: Preparación de bromuro de 1-(3-[(4-bromofenil]oxi)propil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabencilo[2.2.2]octano

20 Siguiendo el procedimiento general esbozado en el **Ejemplo 2**, se hicieron reaccionar 1-azabencilo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0486 g, 0,165 mmol) y 4-bromofenil-3-bromopropiléter (0,0630 g, 0,214 mmol) en 2 CH₃CN /3 CHCl₃ (4,0 ml), dando el producto deseado (0,0731 g, 75,4 %). EM-IE m/z 506(M⁺), Tr (2,18 min).

Ejemplo 19: Preparación de bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(3-[(4-nitrofenil]oxi)propil]-1-azoniabencilo[2.2.2]octano

25 Siguiendo el procedimiento general esbozado en el **Ejemplo 2**, se hicieron reaccionar 1-azabencilo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0468 g, 0,159 mmol) y 3-bromopropil-4-nitrofeniléter (0,0550 g, 0,211 mmol) en 2 CH₃CN/3 CHCl₃ (4,0 ml), dando el producto deseado (0,0590 g, 67,0 %). EM-IE m/z 473(M⁺), Tr (2,06 min).

Ejemplo 20: Preparación de bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(3-[(2-[(fenilmetil]oxi)fenil]oxi)propil]-1-azoniabencilo[2.2.2]octano

30 Siguiendo el procedimiento general esbozado en el **Ejemplo 2**, se hicieron reaccionar 1-azabencilo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0492 g, 0,168 mmol) y 1-[(3-bromopropil)oxi]-2-[(fenilmetil]oxi)benceno (0,0706 g, 0,220 mmol) en 2 CH₃CN/3 CHCl₃ (4,0 ml), dando el producto deseado (0,0735 g, 71,4 %). EM-IE m/z 533(M⁺), Tr (2,25 min).

Ejemplo 21: Preparación de bromuro de 1-(3-[(2-bromofenil]oxi)propil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabencilo[2.2.2]octano

35 Siguiendo el procedimiento general esbozado en el **Ejemplo 2**, se hicieron reaccionar 1-azabencilo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0472 g, 0,161 mmol) y 2-bromofenil-3-bromopropiléter (0,0648 g, 0,220 mmol) en 2 CH₃CN/3 CHCl₃ (4,0 ml), dando el producto deseado (0,0703 g, 74,8 %). EM-IE m/z 507(M⁺), Tr (2,18 min).

Ejemplo 22: Preparación de bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(3-[(4-[(fenilmetil]oxi)fenil]oxi)propil]-1-azoniabencilo[2.2.2]octano

40 Siguiendo el procedimiento general esbozado en el **Ejemplo 2**, se hicieron reaccionar 1-azabencilo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0479 g, 0,163 mmol) y 1-[(3-bromopropil)oxi]-4-[(fenilmetil]oxi)benceno (0,0730 g, 0,227 mmol) en 2 CH₃CN/3 CHCl₃ (4,0 ml), dando el producto deseado (0,0833 g, 83,3 %). EM-IE m/z 534(M⁺), Tr (2,31 min).

Ejemplo 23: Preparación de bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(3-[(4-(metiloxi)fenil]oxi)propil]-1-azoniabencilo[2.2.2]octano

45 Siguiendo el procedimiento general esbozado en el **Ejemplo 2**, se hicieron reaccionar 1-azabencilo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0483 g, 0,164 mmol) y 1-[(3-bromopropil)oxi]-4-(metiloxi)benceno (0,052 g, 0,21 mmol) en 2 CH₃CN/3 CHCl₃ (4,0 ml), dando el producto deseado (0,0687 g, 77,5 %). EM-IE m/z 458(M⁺), Tr (2,03 min).

Ejemplo 24: Preparación de bromuro de 4-[bis(4-fluorofenil)(hidroxi)metil]-1-(3-(feniloxi)propil)-1-azoniabencilo[2.2.2]octano1-azabencilo[2.2.2]oct-4-il[bis(4-fluorofenil)]metanol

50 Se enfrió una solución de bromuro de 4-fluorofenil-magnesio (1,0 M en THF, 4,4 ml, 4,4 mmol) hasta 0 °C bajo atmósfera de Ar. Se añadió lentamente 1-azabencilo[2.2.2]octano-4-carboxilato de etilo (0,1973 g, 1,08 mmol) en

THF (4 ml) a la mezcla de reacción a 0 °C durante 20 min. Se dejó calentar la reacción hasta la temperatura ambiente y luego se calentó a 60 °C durante 16 h. Se enfrió la reacción en un baño de hielo, se inactivó con solución saturada de NH₄Cl, y se concentró al vacío. Se trató el residuo resultante con H₂O y se extrajo con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas combinadas con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el producto deseado (0,3152 g, 88,9 %). EM-IE m/z 330(M+H⁺), Tr (1,65 min).

bromuro de 4-[bis(4-fluorofenil)(hidroxi)metil]-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

Siguiendo el procedimiento general esbozado en el **Ejemplo 2**, se hicieron reaccionar 1-azabicciclo[2.2.2]oct-4-il[bis(4-fluorofenil)]metanol (0,0538 g, 0,163 mmol) y 3-bromopropil-feniléter (0,0386 ml, 0,245 mmol) en 2 CH₃CN/3 CHCl₃ (4,0 ml), dando el producto deseado (0,058 g, 65,2 %). EM-IE m/z 464(M⁺), Tr (2,16 min).

10 **Ejemplo 25: Preparación de bromuro de 4-[bis(4-fluorofenil)(hidroxi)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano**

Siguiendo el procedimiento general esbozado en el **Ejemplo 2**, se hicieron reaccionar 1-azabicciclo[2.2.2]oct-4-il[bis(4-fluorofenil)]metanol (0,0489 g, 0,148 mmol) y 2-bromoetil-fenilmetiléter (0,0352 ml, 0,222 mmol) en 2 CH₃CN/3 CHCl₃ (4,0 ml), dando el producto deseado (0,0534 g, 66,1 %). EM-IE m/z 464(M⁺), Tr (1,99 min).

15 **Ejemplo 26: Preparación de bromuro de 4-(hidroxi{bis[3-(metiloxi)fenil]}metil)-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano**

1-azabicciclo[2.2.2]oct-4-il{bis[3-(metiloxi)fenil]}metanol

20 Se enfrió una solución de bromuro de 3-(metiloxi)fenil-magnesio (1,0 M en THF, 3,3 ml, 3,3 mmol) hasta 0 °C bajo atmósfera de Ar. Se añadió lentamente 1-azabicciclo[2.2.2]octano-4-carboxilato de etilo (0,1608 g, 0,877 mmol) en THF (4 ml) a la mezcla de reacción a 0 °C durante 20 min. Se dejó calentar la reacción hasta la temperatura ambiente y luego se calentó a 60 °C durante 16 h. Se enfrió la reacción en un baño de hielo, se inactivó con solución saturada de NH₄Cl y se concentró al vacío. Se trató el residuo resultante con H₂O y se extrajo con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas combinadas con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el producto deseado (0,2881 g, 92,9 %). EM-IE m/z 354(M+H⁺), Tr (1,46 min).

25 *bromuro de 4-(hidroxi{bis[3-(metiloxi)fenil]}metil)-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano*

Siguiendo el procedimiento general esbozado en el **Ejemplo 2**, se hicieron reaccionar 1-azabicciclo[2.2.2]oct-4-il{bis[3-(metiloxi)fenil]}metanol (0,0506 g, 0,143 mmol) y 3-bromopropil-feniléter (0,0338 ml, 0,214 mmol) en 2 CH₃CN/3 CHCl₃ (4,0 ml), dando el producto deseado (0,027 g, 33,2 %). EM-IE m/z 488(M⁺), Tr (2,02 min).

30 **Ejemplo 27: Preparación de bromuro de 4-(hidroxi{bis[3-(metiloxi)fenil]}metil)-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano**

Siguiendo el procedimiento general esbozado en el **Ejemplo 2**, se hicieron reaccionar 1-azabicciclo[2.2.2]oct-4-il{bis[3-(metiloxi)fenil]}metanol (0,0538 g, 0,152 mmol) y 2-bromoetil-fenilmetiléter (0,0361 ml, 0,228 mmol) en 2 CH₃CN/3 CHCl₃ (4,0 ml), dando el producto deseado (0,0292 g, 33,8 %). EM-IE m/z 488(M⁺), Tr (2,03 min).

35 **Ejemplo 28: Preparación de bromuro de 4-(hidroxi{bis[4-(metiloxi)fenil]}metil)-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2] octano**

1-azabicciclo[2.2.2]oct-4-il{bis[4-(metiloxi)fenil]}metanol

40 Se enfrió una solución de bromuro de 4-(metiloxi)fenil-magnesio (0,5 M en THF, 6,5 ml, 3,25 mmol) hasta 0 °C bajo atmósfera de Ar. Se añadió lentamente 1-azabicciclo[2.2.2]octano-4-carboxilato de etilo (0,1587 g, 0,866 mmol) en THF (4 ml) a la mezcla de reacción a 0 °C durante 20 min. Se dejó calentar la reacción hasta la temperatura ambiente y luego se calentó a 60 °C durante 16 h. Se enfrió la reacción en un baño de hielo, se inactivó con solución saturada de NH₄Cl y se concentró al vacío. Se trató el residuo resultante con H₂O y se extrajo con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas combinadas con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el producto deseado (0,273 g, 89,0 %). EM-IE m/z 354(M+H⁺), Tr (1,74 min).

bromuro de 4-(hidroxi{bis[3-(metiloxi)fenil]}metil)-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

45 Siguiendo el procedimiento general esbozado en el **Ejemplo 2**, se hicieron reaccionar 1-azabicciclo[2.2.2]oct-4-il{bis[4-(metiloxi)fenil]}metanol (0,0525 g, 0,148 mmol) y 3-bromopropil-feniléter (0,0351 ml, 0,222 mmol) en 2 CH₃CN/3 CHCl₃ (4,0 ml), dando el producto deseado (0,0515 g, 61,0 %). EM-IE m/z 488(M⁺), Tr (2,04 min).

Ejemplo 29: Preparación de bromuro de 4-(hidroxi{bis[4-(metiloxi)fenil]}metil)-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

50 Siguiendo el procedimiento general esbozado en el **Ejemplo 2**, se hicieron reaccionar 1-azabicciclo[2.2.2]oct-4-il{bis[4-(metiloxi)fenil]}metanol (0,0498 g, 0,141 mmol) y 2-bromoetil-fenilmetiléter (0,0334 ml, 0,211 mmol) en 2

CH₃CN/3 CHCl₃ (4,0 ml), dando el producto deseado (0,0374 g, 46,7 %). EM-IE m/z 488(M⁺), Tr (1,94 min).

Ejemplo 30: Preparación de bromuro de 4-[bis(3-fluorofenil)(hidroxi)metil]-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

1-azabicciclo[2.2.2]oct-4-il[bis(3-fluorofenil)]metanol

5 Se enfrió una solución de bromuro de 3-fluorofenil-magnesio (1,0 M en THF, 3,3 ml, 3,3 mmol) hasta 0 °C bajo atmósfera de Ar. Se añadió lentamente 1-azabicciclo[2.2.2]octano-4-carboxilato de etilo (0,1756 g, 0,958 mmol) en THF (4 ml) a la mezcla de reacción a 0 °C durante 20 min. Se dejó calentar la reacción hasta la temperatura ambiente y luego se calentó a 60 °C durante 16 h. Se enfrió la reacción en un baño de hielo, se inactivó con solución saturada de NH₄Cl, y se concentró al vacío. Se trató el residuo resultante con H₂O y se extrajo con EtOAc. Se
10 secaron las capas orgánicas combinadas con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el producto deseado (0,242 g, 76,7 %). EM-IE m/z 330(M+H⁺), Tr (1,45 min).

bromuro de 4-(hidroxi[bis(3-(metiloxi)fenil)]metil)-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

15 Siguiendo el procedimiento general esbozado en el **Ejemplo 2**, se hicieron reaccionar 1-azabicciclo[2.2.2]oct-4-il[bis(3-fluorofenil)]metanol (0,0515 g, 0,156 mmol) y 3-bromopropil-feniléter (0,0370 ml, 0,234 mmol) en 2 CH₃CN/3 CHCl₃ (4,0 ml), dando el producto deseado (0,0381 g, 44,8 %). EM-IE m/z 464(M⁺), Tr (2,01 min).

Ejemplo 31: Preparación de bromuro de 4-[bis(3-fluorofenil)(hidroxi)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

20 Siguiendo el procedimiento general esbozado en el **Ejemplo 2**, se hicieron reaccionar 1-azabicciclo[2.2.2]oct-4-il[bis(3-fluorofenil)]metanol (0,0507 g, 0,154 mmol) y 2-bromoetil-fenilmetiléter (0,0365 ml, 0,230 mmol) en 2 CH₃CN/3 CHCl₃ (4,0 ml), dando el producto deseado (0,0362 g, 43,2 %). EM-IE m/z 464(M⁺), Tr (2,02 min).

Ejemplo 32: Preparación de bromuro de 4-{hidroxi[bis(3-metilfenil)]metil}-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2] octano

1-azabicciclo[2.2.2]oct-4-il[bis(3-metilfenil)]metanol

25 Se enfrió una solución de bromuro de solución de 3-metilfenil-magnesio (1,0 M en THF, 3,3 ml, 3,3 mmol) hasta 0 °C bajo atmósfera de Ar. Se añadió lentamente 1-azabicciclo[2.2.2]octano-4-carboxilato de etilo (0,1484 g, 0,810 mmol) en THF (4 ml) a la mezcla de reacción a 0 °C durante 20 min. Se dejó calentar la reacción hasta la temperatura ambiente y luego se calentó a 60 °C durante 16 h. Se enfrió la reacción en un baño de hielo, se inactivó con solución saturada de NH₄Cl, y se concentró al vacío. Se trató el residuo resultante con H₂O y se extrajo con EtOAc. Se
30 secaron las capas orgánicas combinadas con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el producto deseado (0,1806 g, 69,4 %). EM-IE m/z 322(M+H⁺), Tr (1,54 min).

bromuro de 4-(hidroxi[bis(3-(metiloxi)fenil)]metil)-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

35 Siguiendo el procedimiento general esbozado en el **Ejemplo 2**, se hicieron reaccionar 1-azabicciclo[2.2.2]oct-4-il[bis(3-metilfenil)]metanol (0,0487 g, 0,151 mmol) y 3-bromopropil-feniléter (0,0358 ml, 0,227 mmol) en 2 CH₃CN/3 CHCl₃ (4,0 ml), dando el producto deseado (0,0284 g, 34,9 %). EM-IE m/z 456(M⁺), Tr (2,14 min).

Ejemplo 33: Preparación de bromuro de 4-{hidroxi[bis(3-metilfenil)]metil}-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

40 Siguiendo el procedimiento general esbozado en el **Ejemplo 3**, se hicieron reaccionar 1-azabicciclo[2.2.2]oct-4-il[bis(3-metilfenil)]metanol (0,0496 g, 0,154 mmol) y 2-bromoetil-fenilmetiléter (0,0364 ml, 0,230 mmol) en 2 CH₃CN/3 CHCl₃ (4,0, 45 ml), dando el producto deseado (0,0091 g, 11,0 %). EM-IE m/z 456(M⁺), Tr (2,20 min).

Ejemplo 34: Preparación de bromuro de 4-{hidroxi[bis(4-metilfenil)]metil}-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

1-azabicciclo[2.2.2]oct-4-il[bis(4-metilfenil)]metanol

45 Se enfrió una solución de bromuro de 4-metilfenil-magnesio (1,0 M en THF, 3,3 ml, 3,3 mmol) hasta 0 °C bajo atmósfera de Ar. Se añadió lentamente 1-azabicciclo[2.2.2]octano-4-carboxilato de etilo (0,1509 g, 0,823 mmol) en THF (4 ml) a la mezcla de reacción a 0 °C durante 20 min. Se dejó calentar la reacción hasta la temperatura ambiente y luego se calentó a 60 °C durante 16 h. Se enfrió la reacción en un baño de hielo, se inactivó con solución saturada de NH₄Cl, y se concentró al vacío. Se trató el residuo resultante con H₂O y se extrajo con EtOAc. Se
50 secaron las capas orgánicas combinadas con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el producto deseado (0,2291 g, 86,6 %). EM-IE m/z 322(M+H⁺), Tr (1,57 min).

bromuro de 4-(hidroxi{bis[3-(metiloxi)fenil]}metil-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabencilo[2.2.2]octano

Siguiendo el procedimiento general esbozado en el **Ejemplo 2**, se hicieron reaccionar 1-azabencilo[2.2.2]oct-4-il[bis(4-metilfenil)]metanol (0,0618 g, 0,192 mmol) y 3-bromopropil-feniléter (0,0454 ml, 0,288 mmol) en 2 CH₃CN/3 CHCl₃ (4,0 ml) 5, dando el producto deseado (0,0427 g, 41,5 %). EM-IE m/z 456(M⁺), Tr (1,99 min).

5 **Ejemplo 35: Preparación de bromuro de 4-{hidroxi[bis(4-metilfenil)]metil}-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabencilo[2.2.2]octano**

Siguiendo el procedimiento general esbozado en el **Ejemplo 2**, se hicieron reaccionar 1-azabencilo[2.2.2]oct-4-il[bis(4-metilfenil)]metanol (0,0525 g, 0,163 mmol) y 2-bromoetil-fenilmetiléter (0,0387 ml, 0,245 mmol) en 2 CH₃CN/3 CHCl₃ (4,0 ml), dando el producto deseado (0,0465 g, 53,1 %). EM-IE m/z 456(M⁺), Tr (2,09 min).

10 **Ejemplo 36: Preparación de bromuro de 1-{3-[(2-fluorofenil)oxi]propil}-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabencilo[2.2.2]octano**

3-bromopropil 2-fluorofeniléter

15 A una solución de 2-fluorofenol (0,040 ml, 0,448 mmol) en acetonitrilo (4 ml), se añadió 1,3-dibromopropano (0,450 ml, 4,43 mmol) seguido de Cs₂CO₃ (0,232 g, 0,713 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 24 h y luego se concentró al vacío. Se trató el residuo resultante con H₂O (4 ml) y se extrajo con DCM (8 ml). Se secó la capa orgánica a través de un separador de fases y se concentró al vacío. Se extrajo el residuo en DMSO y se purificó mediante CLAR preparatoria (sin TFA), dando el compuesto del título (0,0274 g, 26,2 %). EM-IE, Tr (2,24 min).

bromuro de 1-{3-[(2-fluorofenil)oxi]propil}-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabencilo[2.2.2]octano

20 Siguiendo el procedimiento general esbozado en el **Ejemplo 2**, se hicieron reaccionar 1-azabencilo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0282 g, 0,0960 mmol) y 3-bromopropil-2-fluorofeniléter (0,0274 g, 0,118 mmol) en 2 CH₃CN/3 CHCl₃ (4,0 ml), dando el producto deseado (0,0345 g, 68,3 %). EM-IE m/z 446(M⁺), Tr (1,96 min).

Ejemplo 37: Preparación de bromuro de 1-{3-[(3-fluorofenil)oxi]propil}-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabencilo[2.2.2]octano

25 3-bromopropil 3-fluorofeniléter

30 A una solución de 3-fluorofenol (0,040 ml, 0,448 mmol) en acetonitrilo (4 ml), se añadió 1,3-dibromopropano (0,450 ml, 4,43 mmol) seguido de Cs₂CO₃ (0,246 g, 0,756 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 24 h y luego se concentró al vacío. Se trató el residuo resultante con H₂O (4 ml) y se extrajo con DCM (8 ml). Se secó la capa orgánica a través de un separador de fases y se concentró al vacío. Se extrajo el residuo en DMSO y se purificó mediante CLAR preparatoria (sin TFA), dando el compuesto del título (0,0137 g, 13,2 %). EM-IE, Tr (2,28 min).

bromuro de 1-{3-[(3-fluorofenil)oxi]propil}-4-[hidroxi(difenil(difenil)metil)-1-azoniabencilo[2.2.2]octano

35 Siguiendo el procedimiento general esbozado en el **Ejemplo 2**, se hicieron reaccionar 1-azabencilo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0137 g, 0,0467 mmol) y 3-bromopropil-3-fluorofeniléter (0,0137 g, 0,0588 mmol) en 2 CH₃CN/3 CHCl₃ (4,0 ml), dando el producto deseado (0,0130 g, 53,1 %). EM-IE m/z 446(M⁺), Tr (2,03 min).

Ejemplo 38: Preparación de bromuro de 1-{3-[(4-fluorofenil)oxi]propil}-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabencilo[2.2.2]octano

3-bromopropil 4-fluorofeniléter

40 A una solución de 4-fluorofenol (0,0567 g, 0,506 mmol) en acetonitrilo (4 ml), se añadió 1,3-dibromopropano (0,520 ml, 5,12 mmol) seguido de Cs₂CO₃ (0,252 g, 0,774 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 24 h y luego se concentró al vacío. Se trató el residuo resultante con H₂O (4 ml) y se extrajo con DCM (8 ml). Se secó la capa orgánica a través de un separador de fases y se concentró al vacío. Se extrajo el residuo en DMSO y se purificó mediante CLAR preparatoria (sin TFA), dando el compuesto del título (0,0173 g, 14,7 %). EM-IE, Tr (2,25 min).

45 bromuro de 1-{3-[(4-fluorofenil)oxi]propil}-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabencilo[2.2.2]octano

Siguiendo el procedimiento general esbozado en el **Ejemplo 2**, se hicieron reaccionar 1-azabencilo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0182 g, 0,0621 mmol) y 3-bromopropil 4-fluorofeniléter (0,0173 g, 0,0742 mmol) en 2 CH₃CN/3 CHCl₃ (4,0 ml), dando el producto deseado (0,0143 g, 43,7 %). EM-IE m/z 446(M⁺), Tr (1,96 min).

Ejemplo 39: Preparación de bromuro de 1-[3-(3-bifenililoxi)propil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano3-bifenilil-3-bromopropiléter

5 A una solución de 3-bifenilol (0,0574 g, 0,337 mmol) en acetonitrilo (4 ml), se añadió 1,3-dibromopropano (0,340 ml, 3,35 mmol) seguido de Cs₂CO₃ (0,172 g, 0,529 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 24 h y luego se concentró al vacío. Se trató el residuo resultante con H₂O (4 ml) y se extrajo con DCM (8 ml). Se secó la capa orgánica a través de un separador de fases y se concentró al vacío. Se extrajo el residuo en DMSO y se purificó mediante CLAR preparatoria (sin TFA), dando el compuesto del título (0,0568 g, 57,8 %). EM-IE, Tr (2,59 min).

bromuro de 1-[3-(3-bifenililoxi)propil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

10 Siguiendo el procedimiento general esbozado en el **Ejemplo 2**, se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0433 g, 0,148 mmol) y 3-bifenilil-3-bromopropiléter (0,0568 g, 0,196 mmol) en 2 CH₃CN/3 CHCl₃ (4,0 ml), dando el producto deseado (0,0610 g, 70,6 %). EM-IE m/z 504(M⁺), Tr (2,37 min).

Ejemplo 40: Preparación de bromuro de 1-[3-(4-bifenililoxi)propil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano15 4-bifenilil-3-bromopropiléter

A una solución de 4-bifenilol (0,0514 g, 0,302 mmol) en acetonitrilo (4 ml), se añadió 1,3-dibromopropano (0,310 ml, 3,05 mmol) seguido de Cs₂CO₃ (0,154 g, 0,472 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 24 h y luego se concentró al vacío. Se trató el residuo resultante con H₂O (4 ml) y se extrajo con DCM (8 ml). Se secó la capa orgánica a través de un separador de fases y se concentró al vacío. Se extrajo el residuo en DMSO y se purificó mediante CLAR preparatoria (sin TFA), dando el compuesto del título (0,0562 g, 64,0 %). EM-IE, Tr (2,62 min).

bromuro de 1-[3-(4-bifenililoxi)propil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

20 Siguiendo el procedimiento general esbozado en el **Ejemplo 2**, se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0437 g, 0,144 mmol) y 4-bifenilil 3-bromopropiléter (0,0562 g, 0,194 mmol) en 2 CH₃CN/3 CHCl₃ (4,0 ml), dando el producto deseado (0,0655 g, 75,2 %). EM-IE m/z 504(M⁺), Tr (2,24 min).

25 **Ejemplo 41: Preparación de bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[3-[(3-nitrofenil)oxi]propil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano**3-bromopropil-3-nitrofeniléter

30 A una solución de 3-nitrofenol (0,0689 g, 0,495 mmol) en acetonitrilo (4 ml), se añadió 1,3-dibromopropano (0,500 ml, 3,05 mmol) seguido de Cs₂CO₃ (0,244 g, 0,748 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 24 h y luego se concentró al vacío. Se trató el residuo resultante con H₂O (4 ml) y se extrajo con DCM (8 ml). Se secó la capa orgánica a través de un separador de fases y se concentró al vacío. Se extrajo el residuo en DMSO y se purificó mediante CLAR preparatoria (sin TFA), dando el compuesto del título (0,0730 g, 56,6 %). EM-IE, Tr (2,20 min).

bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[3-[(3-nitrofenil)oxi]propil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

35 Siguiendo el procedimiento general esbozado en el **Ejemplo 2**, se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0608 g, 0,207 mmol) y 3-bromopropil 3-nitrofeniléter (0,0730 g, 0,281 mmol) en 2 CH₃CN/3 CHCl₃ (4,0 ml), dando el producto deseado (0,0942 g, 82,2 %). EM-IE m/z 474(M⁺), Tr (2,04 min).

Ejemplo 42: Preparación de bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[3-[(2-metilfenil)oxi]propil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano40 3-bromopropil-2-metilfeniléter

45 A una solución de 2-metilfenol (0,0954 g, 0,924 mmol) en acetonitrilo (4 ml), se añadió 1,3-dibromopropano (1,00 ml, 9,85 mmol) seguido de Cs₂CO₃ (0,469 g, 1,44 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 24 h y luego se concentró al vacío. Se trató el residuo resultante con H₂O (4 ml) y se extrajo con DCM (8 ml). Se secó la capa orgánica a través de un separador de fases y se concentró al vacío. Se extrajo el residuo en DMSO y se purificó mediante CLAR preparatoria (sin TFA), dando el compuesto del título (0,0934 g, 44,1 %). EM-IE, Tr (2,45 min).

bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[3-[(2-metilfenil)oxi]propil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

50 Siguiendo el procedimiento general esbozado en el **Ejemplo 2**, se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0447 g, 0,152 mmol) y 3-bromopropil 2-metilfeniléter (0,0934 g, 0,407 mmol) en 2 CH₃CN/3 CHCl₃ (4,0 ml), dando el producto deseado (0,0586 g, 76,5 %). EM-IE m/z 442(M⁺), Tr (2,17 min).

Ejemplo 43: Preparación de bromuro de 1-(3-[[3-(dietilamino)fenil]oxi]propil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabencilo[2.2.2]octano3-[[3-bromopropil]oxi]-N,N-dietilanilina

5 A una solución de 3-(dietilamino)fenol (0,0104 g, 0,631 mmol) en acetonitrilo (4 ml), se añadió 1,3-dibromo-propano (0,640 ml, 6,30 mmol) seguido de Cs₂CO₃ (0,313 g, 0,961 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 24 h y luego se concentró al vacío. Se trató el residuo resultante con H₂O (4 ml) y se extrajo con DCM (8 ml). Se secó la capa orgánica a través de un separador de fases y se concentró al vacío. Se extrajo el residuo en DMSO y se purificó mediante CLAR preparatoria (sin TFA), dando el compuesto del título (0,0314 g, 17,4 %). EM-IE m/z 286(M+H⁺), Tr (1,59 min).

10 bromuro de 1-(3-[[3-(dietilamino)fenil]oxi]propil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabencilo[2.2.2]octano

Siguiendo el procedimiento general esbozado en el **Ejemplo 2**, se hicieron reaccionar 1-azabencilo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0257 g, 0,0876 mmol) y 3-[[3-bromopropil]oxi]-N,N-dietilanilina (0,0314 g, 0,110 mmol) en 2 CH₃CN/3 CHCl₃ (4,0 ml), dando el producto deseado (0,032,0 g, 63,0 %). EM-IE m/z 500(M⁺), Tr (1,58 min).

15 **Ejemplo 44: Preparación de bromuro de 1-{3-[[4-(cianofenil)oxi]propil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabencilo[2.2.2]octano**4-[[3-bromopropil]oxi]benzonitrilo

20 A una solución de 4-hidroxibenzonitrilo (0,109 g, 0,913 mmol) en acetonitrilo (4 ml), se añadió 1,3-dibromopropano (0,930 ml, 9,16 mmol) seguido de Cs₂CO₃ (0,439 g, 1,35 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 24 h y luego se concentró al vacío. Se trató el residuo resultante con H₂O (4 ml) y se extrajo con DCM (8 ml). Se secó la capa orgánica a través de un separador de fases y se concentró al vacío. Se extrajo el residuo en DMSO y se purificó mediante CLAR preparatoria (sin TFA), dando el compuesto del título (0,156 g, 71,4 %). EM-IE, Tr (2,10 min).

bromuro de 1-{3-[[4-(cianofenil)oxi]propil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabencilo[2.2.2]octano

25 Siguiendo el procedimiento general esbozado en el **Ejemplo 2**, se hicieron reaccionar 1-azabencilo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0520 g, 0,177 mmol) y 4-[[3-bromopropil]oxi]benzonitrilo (0,156 g, 0,652 mmol) en 2 CH₃CN/3 CHCl₃ (4,0 ml), dando el producto deseado (0,0726 g, 76,8 %). EM-IE m/z 453(M⁺), Tr (1,86 min).

Ejemplo 45: Preparación de bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[2-[[3-(metiloxi)fenil]metil]oxi]etil]-1-azoniabencilo[2.2.2]octano2-[[3-(metiloxi)fenil]metil]oxi]etanol

30 Se añadió etilenglicol (0,084 ml, 1,5 mmol) a NaH (38 mg, 1,52 mmol, 95 % en aceite) en THF (3 ml) (precaución: reacción exotérmica). Se añadió cloruro de *m*-metoxibencilo (0,21 ml, 1,5 mmol) a la reacción, y se transfirió el cloruro de *m*-metoxibencilo residual al tubo de reacción con más THF (1 ml). A continuación, se añadió (Bu)₄Ni (55 mg, 0,15 mmol), y se calentó la reacción a 60 °C durante 18 h y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente durante 4 h. Se añadieron H₂O (2 ml) y EtOAc (2 ml), y se separaron las capas con una pipeta. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (1 x 1 ml), y se concentraron las capas orgánicas combinadas. Se purificó el producto en bruto en un cartucho Biotage 12+M (8 g de sílice), eluyendo con EtOAc al 30 %/hexanos a 5 ml/min, dando el compuesto del título (114 mg, 42 %). El producto se caracterizó mediante RMN de ¹H (400 MHz) en CDCl₃.

1-[[2-bromoetil]oxi]metil]-3-(metiloxi)benceno

40 Se añadió una solución de *N*-bromosuccinimida (272 mg, 1,53 mmol) en DCM (2,5 ml) a trifetilfosfina unida a resina (510 mg, 1,53 mEq, Fluka) en DCM (2,5 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió una solución de 2-[[3-(metiloxi)fenil]metil]oxi]etanol (114 mg, 0,626 mmol) en DCM (1,5 ml) a la reacción, y se transfirió el alcohol residual con más DCM (1,5 ml). Se envolvió el recipiente de reacción en papel de aluminio y se agitó a TA durante 20 h. Se filtró la reacción a través de un cartucho de SPE (5 g de sílice), eluyendo con las siguientes fracciones de 10 ml: DCM (fracción 1), EtOAc al 30 %/hexanos (fracción 2) y EtOAc al 50 %/hexanos (fracción 3), dando el compuesto del título (160 mg). El producto se caracterizó mediante RMN de ¹H (400 MHz) en CDCl₃.

bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[2-[[3-(metiloxi)fenil]metil]oxi]etil]-1-azoniabencilo[2.2.2]octano

50 Se añadió 1-azabencilo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (30 mg, 0,102 mmol) a una solución de 1-[[[2-bromoetil]oxi]metil]-3-(metiloxi)benceno (35 mg, 0,143 mmol) en 2 CH₃CN/3 CHCl₃ (3 ml). Se calentó la reacción a 60 °C durante 96 h. Se concentró la reacción, y se lavó el producto en bruto con EtOAc (3 x 1 ml) y luego MeOH (1 x 1 ml). Se secó el producto bajo un alto vacío, dando el compuesto del título (7,7 mg, 14 %). EMCL (IEN), Tr 1,97 min M⁺ 458.

Ejemplo 46: Preparación de bromuro de 1-[2-([4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil)oxi]etil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano2-([4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil)oxi]etanol

5 Se añadió etilenglicol (0,084 ml, 1,5 mmol) a NaH (38 mg, 1,52 mmol, 95 % en aceite) en THF (3 ml). Se añadió 1-(bromometil)-4-(1,1-dimetiletil)benceno (0,28 ml, 1,5 mmol) a la reacción, y se transfirió el 1-(bromometil)-4-(1,1-dimetiletil)benceno residual al tubo de reacción con más THF (1 ml). A continuación, se añadió (Bu)₄Ni (55 mg, 0,15 mmol), y se calentó la reacción a 60 °C durante 18 h y luego a TA durante 4 h. Se añadieron H₂O (2 ml) y EtOAc (2 ml), y se separaron las capas con una pipeta. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (1 x 1 ml), y se concentraron las capas orgánicas combinadas. Se purificó el producto en bruto en un cartucho de SPE (5 g de sílice), eluyendo con las siguientes fracciones de 10 ml: EtOAc al 10 %/hexanos (fracciones 1,2), EtOAc al 30 %/hexanos (fracciones 3,4) y EtOAc al 50 %/hexanos (fracciones 5,6), dando el compuesto del título (312 mg, 51 %). El producto se caracterizó mediante RMN de ¹H (400 MHz) en CDCl₃.

1-([2-bromoetil)oxi]metil]-4-(1,1-dimetiletil)benceno

15 Se añadió una solución de *N*-bromosuccinimida (272 mg, 1,53 mmol) en DCM (2,5 ml) a trifenilfosfina unida a resina (510 mg, 1,53 mEquiv, Fluka) en DCM (2,5 ml), y se agitó la reacción a TA durante 10 min. Se añadió una solución de 2-([4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil)oxi]etanol (160 mg, 0,768 mmol) en DCM (1,5 ml) a la reacción, y se transfirió el alcohol residual con más DCM (1,5 ml). Se tapó el vial de reacción, se envolvió en papel de aluminio, y se agitó a TA durante 20 h. Se filtró la reacción a través de un cartucho de SPE (5 g de sílice), eluyendo con las siguientes fracciones de 10 ml: DCM (fracción 1), EtOAc 30 %/hexanos (fracción 2) y EtOAc al 50 %/hexanos (fracción 3), dando el compuesto del título (25 mg, 12 %). El producto se caracterizó mediante RMN de ¹H (400 MHz) en CDCl₃.

bromuro de 1-[2-([4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil)oxi]etil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

25 Se añadió 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (30 mg, 0,102 mmol) a una solución de 1-([2-bromoetil)oxi]metil]-4-(1,1-dimetiletil)benceno (25 mg, 0,143 mmol) en CH₃CN/CHCl₃ 2:3 (3 ml), y se calentó la reacción a 60 °C durante 96 h. Se concentró la reacción, y se lavó el producto en bruto con EtOAc (3 x 1 ml). Se secó el producto bajo un alto vacío, dando el compuesto del título (9 mg, 16 %). EMCL (IEN), Tr 2,28 min M⁺ 484.

Ejemplo 47: Preparación de bromuro de 1-(2-([4-fluorofenil]metil)oxi]etil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano2-([4-fluorofenil]metil)oxi]etanol

30 Se añadió etilenglicol (0,084 ml, 1,5 mmol) a NaH (38 mg, 1,52 mmol, 95 % en aceite) en THF (3 ml). Se añadió 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (0,19 ml, 1,5 mmol) a la reacción, y se transfirió el 1-(bromometil)-4-fluorobenceno residual al tubo de reacción con más THF (1 ml). A continuación, se añadió (Bu)₄Ni (55 mg, 0,15 mmol), y se calentó la reacción a 60 °C durante 18 h y luego a TA durante 4 h. Se añadieron H₂O (2 ml) y EtOAc (2 ml) y se separaron las capas con una pipeta. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (1 x 1 ml), y se concentraron las capas orgánicas combinadas. Se purificó el producto en bruto sobre un cartucho de SPE (5 g de sílice), eluyendo con las siguientes fracciones de 10 ml: EtOAc al 30 %/hexanos (fracciones 1,2), EtOAc al 50 %/hexanos (fracción 3) y EtOAc al 75 %/hexanos (fracción 4), dando el compuesto del título (122 mg, 48 %). El producto se caracterizó mediante RMN de ¹H (400 MHz) en CDCl₃.

1-([2-bromoetil)oxi]metil]-4-fluorobenceno

40 Se añadió una solución de *N*-bromosuccinimida (272 mg, 1,53 mmol) en DCM (2,5 ml) a trifenilfosfina unida a resina (510 mg, 1,53 mEquiv, Fluka) en DCM (2,5 ml), y se agitó la reacción a TA durante 10 min. Se añadió una solución de 2-([4-fluorofenil]metil)oxi]etanol (122 mg, 0,717 mmol) en DCM (1,5 ml) a la reacción, y se transfirió el alcohol residual con más DCM (1,5 ml). Se tapó el vial de reacción, se envolvió en papel de aluminio, y se agitó a TA durante 20 h. Se filtró la reacción a través de un cartucho de SPE (5 g de sílice), eluyendo con las siguientes fracciones de 10 ml: DCM (fracción 1), EtOAc al 30 %/hexanos (fracción 2) y EtOAc al 50 %/hexanos (fracción 3), dando el compuesto del título (80 mg, 48 %). El producto se caracterizó mediante RMN de ¹H (400 MHz) en CDCl₃.

bromuro de 1-(2-([4-fluorofenil]metil)oxi]etil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

50 Se añadió 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (30 mg, 0,102 mmol) a una solución de 1-([2-bromoetil)oxi]metil]-4-fluorobenceno (33 mg, 0,143 mmol) en CH₃CN/CHCl₃ 2:3 (3 ml), y se calentó la reacción a 60 °C durante 96 h. Se concentró la reacción, y se lavó el producto en bruto con EtOAc (3 x 1 ml). Se secó el producto bajo un alto vacío, dando el compuesto del título (9 mg, 16 %). EMCL (IEN), Tr 1,89 min M⁺ 446.

Ejemplo 48: Preparación de bromuro de 1-(2-[[4-clorofenil]metil]oxi)etil-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabencilo[2.2.2]octano2-[[4-clorofenil]metil]oxi}etanol

5 Se añadió etilenglicol (0,084 ml, 1,5 mmol) a NaH (38 mg, 1,52 mmol, 95 % en aceite) en THF (3 ml). Se añadió 1-(bromometil)-4-clorobenceno (310 mg, 1,5 mmol) a la reacción, y se transfirió el 1-(bromometil)-4-clorobenceno residual al tubo de reacción con más THF (1 ml). A continuación, se añadió (Bu)₄Ni (55 mg, 0,15 mmol), y se calentó la reacción a 60 °C durante 18 h y luego a TA durante 4 h. Se añadieron H₂O (2 ml) y EtOAc (2 ml), y se separaron las capas con una pipeta. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (1 x 1 ml), y se concentraron las capas orgánicas combinadas. Se purificó el producto en bruto sobre un cartucho de SPE (5 g de sílice), eluyendo con las siguientes

10 fracciones de 10 ml: EtOAc al 30 %/hexanos (fracciones 1,2), EtOAc al 50 %/hexanos (fracción 3) y EtOAc al 75 %/hexanos (fracción 4), dando el compuesto del título (129 mg, 46 %). El producto se caracterizó mediante RMN de ¹H (400 MHz) en CDCl₃.

1-[[2-bromoetil]oxi]metil]-4-clorobenceno

15 Se añadió una solución de *N*-bromosuccinimida (272 mg, 1,53 mmol) en DCM (2,5 ml) a trifetilfosfina unida a resina (510 mg, 1,53 mEquiv, Fluka) en DCM (2,5 ml), y se agitó la reacción a TA durante 10 min. Se añadió una solución de 2-[[4-clorofenil]metil]oxi}etanol (129 mg, 0,691 mmol) en DCM (1,5 ml) a la reacción, y se transfirió el alcohol residual con más DCM (1,5 ml). Se tapó el vial de reacción, se envolvió en papel de aluminio, y se agitó a TA durante 20 h. Se filtró la reacción a través de un cartucho de SPE (5 g de sílice), eluyendo con las siguientes

20 fracciones de 10 ml: DCM (fracción 1), EtOAc al 30 %/hexanos (fracción 2) y EtOAc al 50 %/hexanos (fracción 3), dando el compuesto del título (98 mg, 57 %). El producto se caracterizó mediante RMN de ¹H (400 MHz) en CDCl₃.

bromuro de 1-(2-[[4-clorofenil]metil]oxi)etil-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabencilo[2.2.2]octano

25 Se añadió 1-azabencilo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (30 mg, 0,102 mmol) a una solución de 1-[[2-bromoetil]oxi]metil]-4-clorobenceno (36 mg, 0,143 mmol) en CH₃CN/CHCl₃ 2:3 (3 ml), y se calentó la reacción a 60 °C durante 96 h. Se concentró la reacción, y se lavó el producto en bruto con EtOAc (3 x 1 ml). Se secó el producto bajo un alto vacío, dando el compuesto del título (17,4 mg, 32 %). EMCL (IEN), Tr 2,09 min M⁺ 462.

Ejemplo 49: Preparación de bromuro de 1-(2-[[4-bromofenil]metil]oxi)etil-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabencilo[2.2.2]octano2-[[4-bromofenil]metil]oxi}etanol

30 Se añadió etilenglicol (0,084 ml, 1,5 mmol) a NaH (38 mg, 1,52 mmol, 95 % en aceite) en THF (3 ml). Se añadió 1-bromo-4-(bromometil)benceno (370 mg, 1,5 mmol) a la reacción, y se transfirió el 1-bromo-4-(bromometil)benceno residual al tubo de reacción con más THF (1 ml). A continuación, se añadió (Bu)₄Ni (55 mg, 0,15 mmol), y se calentó la reacción a 60 °C durante 18 h y luego a TA durante 4 h. Se añadieron H₂O (2 ml) y EtOAc (2 ml), y se separaron las capas con una pipeta. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (1 x 1 ml), y se concentraron las capas orgánicas combinadas. Se purificó el producto en bruto sobre un cartucho de SPE (5 g de sílice), eluyendo con las siguientes

35 fracciones de 10 ml: EtOAc al 30 %/hexanos (fracciones 1,2), EtOAc al 50 %/hexanos (fracción 3) y EtOAc al 75 %/hexanos (fracción 4), dando el compuesto del título (139 mg, 40 %). El producto se caracterizó mediante RMN de ¹H (400 MHz) en CDCl₃.

1-bromo-4-[[2-bromoetil]oxi]metil}benceno

40 Se añadió una solución de *N*-bromosuccinimida (272 mg, 1,53 mmol) en DCM (2,5 ml) trifetilfosfina unida a resina (510 mg, 1,53 mEquiv, Fluka) en DCM (2,5 ml), y se agitó la reacción a TA durante 10 min. Se añadió una solución de 2-[[4-bromofenil]metil]oxi}etanol (139 mg, 0,601 mmol) en DCM (1,5 ml) a la reacción, y se transfirió el alcohol residual con más DCM (1,5 ml). Se tapó el vial de reacción, se envolvió en papel de aluminio, y se agitó a TA durante 20 h. Se filtró la reacción a través de un cartucho de SPE (5 g de sílice), eluyendo con las siguientes

45 fracciones de 10 ml: DCM (fracción 1), EtOAc al 30 %/hexanos (fracción 2) y EtOAc al 50 %/hexanos (fracción 3), dando el compuesto del título (87 mg, 49 %). El producto se caracterizó mediante RMN de ¹H (400 MHz) en CDCl₃.

bromuro de 1-(2-[[4-bromofenil]metil]oxi)etil-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabencilo[2.2.2]octano

50 Se añadió 1-azabencilo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (30 mg, 0,102 mmol) a una solución de 1-bromo-4-[[2-bromoetil]oxi]metil}benceno (42 mg, 0,143 mmol) en CH₃CN/CHCl₃ 2:3 (3 ml), y se calentó la reacción a 60 °C durante 96 h. Se concentró la reacción, y se lavó el producto en bruto con EtOAc (3 x 1 ml). Se secó el producto bajo un alto vacío, dando el compuesto del título (19,4 mg, 32 %). EMCL (IEN), Tr 2,07 min M⁺ 506.

Ejemplo 50: Preparación de bromuro de 1-(2-[[4-(cianofenil)metil]oxi]etil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabencilo[2.2.2]octano4-[[2-(hidroxi)etil]oxi]metil]benzonitrilo

5 Se añadió etilenglicol (0,084 ml, 1,5 mmol) a NaH (38 mg, 1,52 mmol, 95 % en aceite) en THF (3 ml). Se añadió 4-(bromometil)benzonitrilo (290 mg, 1,5 mmol) a la reacción, y se transfirió el 4-(bromometil)benzonitrilo al tubo de reacción con más THF (1 ml). A continuación, se añadió (Bu)₄NI (55 mg, 0,15 mmol), y se calentó la reacción a 60 °C durante 18 h y luego a TA durante 4 h. se añadieron H₂O (2 ml) y EtOAc (2 ml), y se separaron las capas con una pipeta. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (1 x 1 ml), y se concentraron las capas orgánicas combinadas. Se purificó el producto en bruto sobre un cartucho de SPE (5 g de sílice), eluyendo con las siguientes fracciones de 10 ml: EtOAc al 10 %/hexanos (fracciones 1,2), EtOAc al 30 %/hexanos (fracciones 3,4), EtOAc al 50 %/hexanos (fracciones 5-7) y EtOAc al 75 %/hexanos (fracción 8), dando el compuesto del título (95 mg, 36 %). El producto se caracterizó mediante RMN de ¹H (400 MHz) en CDCl₃.

4-[[2-(bromo)etil]oxi]metil]benzonitrilo

15 Se añadió una solución de *N*-bromosuccinimida (272 mg, 1,53 mmol) en DCM (2,5 ml) a trifetilfosfina unida a resina (510 mg, 1,53 mEquiv, Fluka) en DCM (2,5 ml), y se agitó la reacción a TA durante 10 min. Se añadió una solución de 4-[[2-(hidroxi)etil]oxi]metil]benzonitrilo (95 mg, 0,536 mmol) en DCM (1,5 ml) a la reacción, y se transfirió el alcohol residual con más DCM (1,5 ml). Se tapó el vial de reacción, se envolvió en papel de aluminio, y se agitó a TA durante 20 h. Se filtró la reacción a través de un cartucho de SPE (5 g de sílice), eluyendo con las siguientes fracciones de 10 ml: DCM (fracción 1), EtOAc al 30 %/hexanos (fracción 2) y EtOAc al 50 %/hexanos (fracción 3), dando el compuesto del título (60 mg, 47 %). El producto se caracterizó mediante RMN de ¹H (400 MHz) en CDCl₃.

bromuro de 1-(2-[[4-(cianofenil)metil]oxi]etil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabencilo[2.2.2]octano

25 Se añadió 1-azabencilo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (30 mg, 0,102 mmol) a una solución de 4-[[2-(bromo)etil]oxi]metil]benzonitrilo (34 mg, 0,143 mmol) en CH₃CN/CHCl₃ 2:3 (3 ml), y se calentó la reacción a 60 °C durante 96 h. Se concentró la reacción, y se lavó el producto en bruto con EtOAc (3 x 1 ml). Se secó el producto bajo un alto vacío, dando el compuesto del título (40 mg, 74 %). EMCL (IEN), Tr 1,82 min M⁺ 453.

Ejemplo 51: Preparación de bromuro de 1-(2-[[3-(fluorofenil)metil]oxi]etil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabencilo[2.2.2]octano2-[[3-(fluorofenil)metil]oxi]etanol

30 Se añadió etilenglicol (0,1 ml, 1,79 mmol) a NaH (46 mg, 1,81 mmol, 95 % en aceite) en THF (5 ml). Se añadió 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (0,22 ml, 1,79 mmol) a la reacción, y se calentó la reacción a 60 °C durante 5 días. Se añadieron H₂O (2 ml) y EtOAc (2 ml), y se separaron las capas con una pipeta. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3 x 1 ml), y se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución saturada de NaCl (1 x 2 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. Se purificó el producto en bruto en un cartucho de SPE (5 g de sílice), eluyendo con las siguientes fracciones de 10 ml: EtOAc al 30 %/hexanos (fracciones 1,2), EtOAc al 50 %/hexanos (fracción 3) y EtOAc al 75 %/hexanos (fracción 4), dando el compuesto del título (76,2 mg, 25 %). El producto se caracterizó mediante RMN de ¹H (400 MHz) en CDCl₃.

1-[[2-(bromo)etil]oxi]metil]-3-fluorobenceno

40 Se añadió *N*-bromosuccinimida (146 mg, 0,820 mmol) a trifetilfosfina unida a resina (274 mg, 0,822 mEquiv, Fluka) y 2-[[3-(fluorofenil)metil]oxi]etanol (70 mg, 0,411 mmol) en DCM (4 ml). Se selló el vial de reacción con una tapa revestida de Teflón, se envolvió en papel de aluminio y se agitó a TA durante 17 h. Se filtró la reacción a través de un cartucho de SPE (5 g de sílice), eluyendo con las siguientes fracciones de 10 ml: DCM (fracción 1), EtOAc al 30 %/hexanos (fracción 2) y EtOAc al 50 %/hexanos (fracción 3), dando el compuesto del título (75 mg, 78 %). El producto se caracterizó mediante RMN de ¹H (400 MHz) en CDCl₃.

bromuro de 1-(2-[[3-(fluorofenil)metil]oxi]etil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabencilo[2.2.2]octano

45 Se añadió 1-azabencilo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (94 mg, 0,321 mmol) a una solución de 1-[[2-(bromo)etil]oxi]metil]-3-fluorobenceno (75 mg, 0,321 mmol) en CH₃CN/CHCl₃ 2:3 (4 ml), y se calentó la reacción a 60 °C durante 3 días. Se concentró la reacción a presión reducida, y se lavó el producto en bruto con EtOAc (3 x 2 ml). Se secó el producto bajo un alto vacío, dando el compuesto del título (50 mg, 30 %). EMCL (IEN), Tr 1,95 min M⁺ 446.

Ejemplo 52: Preparación de bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[[1-metil-1-fenilet]oxi]etil}-1-azoniabencilo[2.2.2]octano2-[[1-metil-1-fenilet]oxi]etanol

Se añadió una cantidad catalítica bien de ácido *p*-toluenosulfónico·H₂O o de resina SCX Bio-Rad (calidad analítica,

5,1 meq/g, AG 50W-X8) a D-metilestireno (0,5 ml, 3,85 mmol) y etilenglicol (0,21 ml, 3,85 mmol), y se agitó la reacción a TA durante 5 días. Se cargó la mezcla de reacción directamente sobre un cartucho de SPE (10 g de sílice) y se eluyó con las siguientes fracciones de 10 ml: EtOAc al 10%/hexanos (fracciones 1,2), EtOAc al 30%/hexanos (fracciones 3,4) y EtOAc al 50%/hexanos (fracciones 5,6), dando el compuesto del título (30,5 mg, 4 %) para ambas condiciones. El producto se caracterizó mediante RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 .

{1-[(2-bromoetil)oxi]-1-metiletil}benceno

Se añadió *N*-bromosuccinimida (119 mg, 0,666 mmol) a trifenilfosfina unida a resina (222 mg, 0,666 mEquiv, Fluka) y 2-[(1-metil-1-feniletil)oxi]etanol (60 mg, 0,333 mmol) en DCM (4 ml). Se selló el vial de reacción con una tapa revestida de Teflón, se envolvió en papel de aluminio y se agitó a TA durante 17 h. Se filtró la reacción a través de un cartucho de SPE (5 g de sílice), eluyendo con las siguientes fracciones de 10 ml: DCM (fracción 1), EtOAc al 30%/hexanos (fracción 2) y EtOAc al 50%/hexanos (fracción 3), dando el compuesto del título (34 mg, 42 %). El producto se caracterizó mediante RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 .

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

Se añadió 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (41 mg, 0,14 mmol) a una solución de {1-[(2-bromoetil)oxi]-1-metiletil}benceno (34 mg, 0,14 mmol) en $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CHCl}_3$ 2:3 (3 ml), y se calentó la reacción a 60 °C durante 3 días. Se concentró la reacción a presión reducida, y se lavó el producto en bruto con EtOAc (3 x 1 ml). Se extrajo el residuo en 2,5 ml de DMSO y se purificó mediante CLAR preparatoria (sin TFA), dando el compuesto del título (18 mg, 24 %). EMCL (IEN), Tr 2,09 min M^+ 456.

Ejemplo 53: Preparación de bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

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

Procedimiento B: a una solución de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (3,30 g, 11,2 mmol) en CH_3CN 2/ CHCl_3 3 (200 ml), se añadió 2-bromoetilfenilmetiléter (2,31 ml, 14,6 mmol). Se agitó la solución a 60 °C durante 16 h. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente y se concentró. Se añadió EtOAc (200 ml) al sólido y se dejó agitar la mezcla durante 1 hora para luego filtrarla. Se elevó el sólido resultante en MeOH (125 ml) y se calentó hasta 60 °C. Se filtró la solución caliente y luego se volvió a enfriar hasta la temperatura ambiente. Se concentró la reacción hasta un bajo volumen de MeOH (-20 ml) y se filtró. A continuación, se añadió agua (75 ml) y se calentó la mezcla resultante a 55 °C con una agitación rápida y enérgica durante 40 min. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se filtró el sólido, se lavó con agua (20 ml) y se secó en un horno de vacío a 45 °C durante 16 horas, dando el compuesto del título (2,47 g, 43,3 %). EM-IE m/z 428 (M^+); Tr = 1,90 min. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,56 (d, 4H, J = 1,2), 7,28 (m, 11H), 5,95 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,81 (d, 2H, J = 4,0), 3,48 (t, 6H, J = 7,2), 3,38 (d, 2H, J = 4,0), 2,01 (t, 6H, J = 7,2); Análisis elemental ($\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{NO}_2\text{Br}$) C, H, N: calculado: 68,50, 6,74, 2,75; encontrado: 68,28; 6,68; 2,73.

40 Abreviaturas

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

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

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

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

5 La estimulación de los mAChR expresados en células de CHO se analizó verificando la movilización de calcio activada por los receptores según lo descrito previamente (H. M. Sarau y *col.*, 1999, *Mol. Pharmacol.* 56, 657-663). Se sembraron las células de CHO que expresaban establemente los mAChR M₃ en placas de paredes negras/fondo transparente de 96 pocillos. Tras de 18 a 24 horas, se aspiraron los medios y se sustituyeron con 100 µl de medios de carga (EMEM con sales de Earl, ASB de calidad RIA al 0,1 % (Sigma, St. Louis MO) y colorante indicador fluorescente de éster Fluo-3-acetoximetílico 4 µM (Fluo-3 AM, Molecular Probes, Eugene, OR), y se incubaron durante 1 h a 37 °C. A continuación, se aspiraron los medios que contenían colorante, se sustituyeron con medios recién preparados (sin Fluo-3 AM) y se incubaron las células durante 10 minutos a 37 °C. Luego se lavaron las células 3 veces y se incubaron durante 10 minutos a 37 °C en 100 µl de tampón del ensayo (gelatina al 0,1 % (Sigma), NaCl 120 mM, KCl 4,6 mM, KH₂PO₄ 1 mM, NaHCO₃ 25 mM, CaCl₂ 1,0 mM, MgCl₂ 1,1 mM, glucosa 11 mM, HEPES 20 mM (pH 7,4)). Se añadieron 50 µl de compuesto (1 x 10⁻¹¹-1 x 10⁻⁵M final en el ensayo) y se incubaron las placas durante 10 minutos a 37 °C. Después, se colocaron las placas en un lector de placas de intensidad luminosa fluorescente (FLIPR, Molecular Probes) en el que se expusieron las células que contenían colorante a una luz de excitación (488 nm) emitida por un láser de argón de 6 vatios. Se activaron las células añadiendo 50 µl de acetilcolina (0,1-10 mM final), preparada en tampón que contenía ASB al 0,1 %, a una velocidad de 50 µl/s. La movilización de calcio, verificada como el cambio en la concentración de calcio citosólico, se midió como el cambio en la intensidad de emisión a 566 nm. El cambio en la intensidad de emisión es directamente proporcional a los niveles de calcio citosólico. La fluorescencia emitida desde la totalidad de los 96 pocillos se mide simultáneamente usando una cámara CCD enfriada. Los puntos de datos se recogen por segundo. A continuación, se representan estos datos gráficamente y se analizan usando el programa de ordenador GrafPad PRISM.

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

Se determinó la respuesta de las vías respiratorias a la metacolina en ratones Balb C no enjaulados y despiertos (n = 6 en cada grupo). Se usó una pletismografía barométrica para medir la pausa aumentada (Penh), una medida sin unidades que se ha demostrado que está correlacionada con los cambios en la resistencia de las vías respiratorias que se producen durante la estimulación bronquial con metacolina (2). Se trataron los ratones previamente con 50 µl de compuesto (0,003-10 µg/ratón) en 50 µl de vehículo (DMSO al 10 %) por vía intranasal (i.n.) y, seguidamente, se colocaron en la cámara de pletismografía una cantidad determinada de tiempo tras la administración del fármaco (15 min-96 h). Para la determinación de la potencia, se realizó una curva de dosis-respuesta para un fármaco dado, siendo todas las medidas tomadas 15 min después de la administración i.n. del fármaco. Para la determinación de la duración de la acción, las mediciones se realizaron en cualquier punto temporal comprendido entre los 15 min y las 96 horas posteriores a la administración i.n. del fármaco.

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

Los presentes compuestos son útiles para tratar diversas indicaciones, incluyendo, pero sin limitación, los trastornos del tracto respiratorio tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la bronquitis crónica, el asma, la obstrucción respiratoria crónica, la fibrosis pulmonar, el enfisema pulmonar y la rinitis alérgica.

Ensayos de unión a radioligandos de los receptores muscarínicos

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

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

Se extirpó la tráquea a cobayas Hartely macho adultas (Charles River, Raleigh, NC; 400-600 gramos) y se colocaron en solución de Krebs-Henseleit modificada. La composición de la solución era (mM): NaCl 113,0; KCl 4,8; CaCl₂ 2,5; KH₂PO₄ 1,2; MgSO₄ 1,2; NaHCO₃ 25,0 y dextrosa 11,0, que se desgasificó con O₂ al 95 %:CO₂ al 5 %, y se mantuvo a 37 °C. Se limpió cada tráquea de tejido adherente y se abrió longitudinalmente. Se retiró el epitelio frotando

suavemente la superficie luminal con un aplicador con punta de algodón. Se cortaron tiras individuales de aproximadamente 2 anillos de cartílago de anchura, y se suspendieron mediante sutura de seda en baños de órganos con camisa de agua de 10 ml que contenían solución de Krebs-Henseleit y estaban conectados a transductores de desplazamiento de fuerza Grass FT03C. Se registraron isométricamente las respuestas mecánicas mediante un sistema de adquisición de datos MP100WS/Acknowledge (Biopac Systems, Goleta, CA, www.biopac.com) ejecutado en ordenadores Apple G4. Se equilibraron los tejidos bajo una tensión de reposo de 1,5 g, determinada como óptima mediante la evaluación de la longitud y la tensión, y se lavaron con solución de Krebs-Henseleit cada 15 minutos durante una hora. Tras el período de equilibrio, se contrajeron los tejidos pulmonares con carbacol 10uM hasta alcanzar la meseta, que sirvió como contracción de referencia para el análisis de datos. Luego se enjuagaron los tejidos cada 15 minutos durante 1 hora hasta alcanzar el tono de referencia. Las preparaciones se dejaron entonces durante al menos 30 minutos antes de iniciar el experimento.

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

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

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

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

Se representaron gráficamente los tiempos medios de inicio y fin de la respuesta frente a la concentración correspondiente, y se ajustaron los datos a una regresión no lineal. Se extrapolaron estos valores a la CI₅₀ (determinada a partir de la curva de concentración-respuesta de la inhibición), y al tI₅₀ (tiempo necesario, a la concentración CI₅₀, para alcanzarse la mitad de la respuesta inicial) y tR₅₀ (tiempo necesario, a la concentración CI₅₀, para alcanzarse la mitad de la respuesta de recuperación) designados.

FORMULACIÓN-ADMINISTRACIÓN

Por consiguiente, la presente invención proporciona además una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o un derivado fisiológicamente funcional (por ejemplo, sales y ésteres) del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, y, opcionalmente, uno o más ingredientes terapéuticos.

En lo sucesivo, la expresión "principio activo" significa un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o un derivado fisiológicamente funcional del mismo.

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

Las composiciones en polvo seco para una administración tópica en el pulmón por inhalación se pueden presentar, por ejemplo, en cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina, o en ampollas de, por ejemplo, lámina de aluminio, para su uso en un inhalador o insuflador. Las formulaciones de mezclas en polvo contienen generalmente una mezcla en polvo para inhalación del compuesto de la invención y una base en polvo adecuada (sustancia vehículo/diluyente/excipiente) tal como mono-, di- o poli-sacáridos (por ejemplo, lactosa o almidón), sales orgánicas

o inorgánicas (por ejemplo, cloruro de calcio, fosfato de calcio o cloruro de sodio), polialcoholes (por ejemplo, manitol), o mezclas de los mismos, alternativamente, con uno o más materiales adicionales, estando dichos aditivos incluidos en la formulación de la mezcla para mejorar la estabilidad química y/o física o el rendimiento de la formulación, como se describe a continuación, o mezclas de los mismos. Se prefiere el uso de lactosa. Cada cápsula o cartucho puede contener generalmente entre 20 µg-10 mg del compuesto de fórmula (I), opcionalmente, en combinación con otro principio terapéuticamente activo. Alternativamente, el compuesto de la invención puede estar presente sin excipientes, o se puede formar en partículas que comprenden el compuesto, opcionalmente otros materiales terapéuticamente activos y materiales excipientes, tal como mediante coprecipitación o recubrimiento.

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

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

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

La formulación puede estar previamente medida (por ejemplo, como en Diskus, véase el documento GB 2242134 o Diskhaler, véase los documentos GB 2178965, 2129691 y 2169265) o se puede medir in situ (por ejemplo, como en Turbuhaler, véase el documento EP 69715). Un ejemplo de un dispositivo de dosis unitaria es Rotahaler (véase el documento GB 2064336). El dispositivo de inhalación Diskus comprende una tira alargada formada por una lámina base que tiene una pluralidad de entradas espaciadas en toda su longitud y una lámina de tapa que cierra herméticamente, pero desprendiblemente la misma, definiendo una pluralidad de recipientes, cada uno de los cuales tiene en su interior una formulación inhalable que contiene un compuesto de fórmula (I), preferentemente, combinado con lactosa. Preferentemente, la tira es suficientemente flexible para estar enrollada. La lámina de tapa y la lámina base tendrán preferentemente partes finales principales no selladas entre sí y al menos una de dichas partes finales principales estará construida para poderse unir a un medio de bobinado. Además, preferentemente, la junta hermética entre las láminas base y de tapa se extiende a todo lo ancho. Preferentemente, la lámina de tapa se puede desprender de la lámina base en un sentido longitudinal desde un primer extremo de dicha lámina base.

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

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

Preferentemente, el envase multidosis de ampollas está definido entre dos miembros fijados entre sí desprendibles. Las patentes estadounidenses n.º 5.860.419, 5.873.360 y 5.590.645 describen envases de medicamentos de este tipo general. En este aspecto, el dispositivo se proporciona generalmente con una zona de apertura que comprende un medio para despegar los miembros entre sí y acceder a cada dosis de medicamento. Convenientemente, el dispositivo está adaptado a un uso en el que los miembros despegables son láminas alargadas que definen una pluralidad de recipientes de medicamento espaciados en toda su longitud, estando el dispositivo provisto de medios de indexación para indexar a su vez cada contenedor. Más preferentemente, el dispositivo está adaptado a un uso en el que una de las láminas es una lámina base que tiene una pluralidad de cavidades en la misma, y la otra de las láminas es una lámina de tapa, definiendo cada cavidad y la parte adyacente de la lámina de tapa el respectivo recipiente, comprendiendo el dispositivo medios de accionamiento para tirar de la lámina de tapa y la lámina base entre sí en la zona de apertura.

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

recipiente mientras la válvula se mantiene estacionaria.

Las composiciones de pulverizado para una administración tópica en los pulmones mediante inhalación se pueden formular, por ejemplo, en forma de soluciones o suspensiones acuosas o en forma de aerosoles suministrados desde envases presurizados, tales como un inhalador de dosis medidas, con el uso de un propulsor licuado adecuado. Las composiciones en aerosol adecuadas para la inhalación pueden ser bien una suspensión o una solución y, generalmente, contienen el compuesto de fórmula (I), opcionalmente, en combinación con otro principio terapéuticamente activo y un propulsor adecuado tal como un fluorocarbono o clorofluorocarbono que contiene hidrógeno o mezclas de los mismos, particularmente, hidrofluoroalcanos, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, especialmente, 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-*n*-propano o una mezcla de los mismos. También se puede usar dióxido de carbono u otro gas adecuado como propulsor. La composición en aerosol puede estar libre de excipientes o puede contener opcionalmente excipientes de formulación adicionales ampliamente conocidos en la técnica tales como tensioactivos, por ejemplo, ácido oleico o lecitina, y codisolventes, por ejemplo, etanol. Las formulaciones presurizadas generalmente se conservarán en un bote (por ejemplo, un bote de aluminio) cerrado con una válvula (por ejemplo, una válvula de graduación) y dotado de un accionador provisto de una boquilla.

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

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

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

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

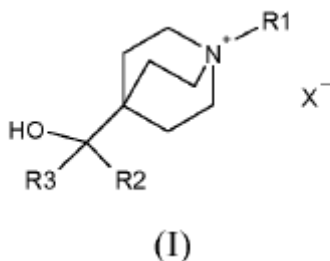
Los pulverizados intranasales se pueden formular con vehículos acuosos o no acuosos con la adición de agentes tales como agentes espesantes, sales tamponadoras, o ácido o base para ajustar el pH, agentes de ajuste de la isotonicidad o anti-oxidantes.

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

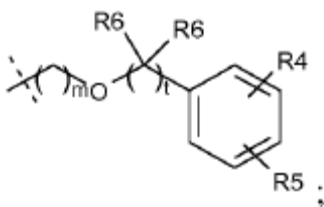
Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis eficaz, como se indica anteriormente en la presente memoria, o una fracción apropiada de la misma, del principio activo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) como se indica a continuación:

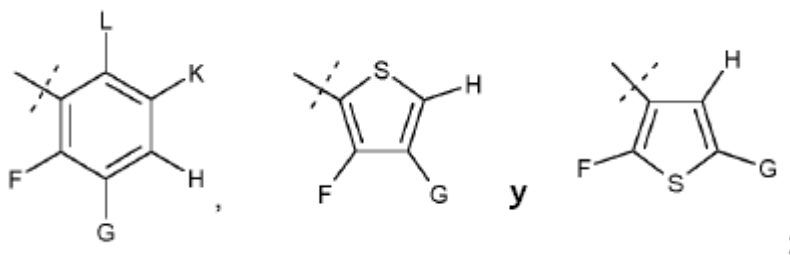


R1 es:



5

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



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

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

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

p es 0, 1 o 2;

t es 0, 1 o 2;

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

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

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

X⁻ es un anión fisiológicamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en cloruro, bromuro, yoduro, hidróxido, sulfato, nitrato, fosfato, acetato, trifluoroacetato, fumarato, citrato, tartrato, oxalato, succinato, mandelato, metanosulfonato y *p*-toluenosulfonato.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo de:

- bromuro de 1-(2-[[[3-fluorofenil]metil]oxi]etil)-4-[hidroxil(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- bromuro de 1-(2-[[[4-bromofenil]metil]oxi]etil)-4-[hidroxil(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- bromuro de 1-(2-[[[4-clorofenil]metil]oxi]etil)-4-[hidroxil(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- bromuro de 4-[bis(4-fluorofenil)(hidroxil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- bromuro de 4-[hidroxil[bis(3-metilfenil)]metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- bromuro de 1-(2-[[[4-fluorofenil]metil]oxi]etil)-4-[hidroxil(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- bromuro de 1-{3-[(3-fluorofenil)oxi]propil}-4-[hidroxil(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- bromuro de 4-[hidroxil[bis(4-metilfenil)]metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- bromuro de 4-[bis(3-fluorofenil)(hidroxil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- bromuro de 1-{3-[(3-clorofenil)oxi]propil}-4-[hidroxil(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

25

30

- bromuro de 4-[hidroxi(di-2-tienil)metil]-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 1-(2-[(4-cianofenil)metil]oxi)etil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 1-[3-[(4-bromofenil)oxi]propil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 5 bromuro de 4-[bis(4-fluorofenil)(hidroxi)metil]-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 1-[3-[(4-fluorofenil)oxi]propil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[2-[(1-metil-1-feniletil)oxi]etil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 4-[hidroxi(di-3-tienil)metil]-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[2-(feniloxi)etil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 10 bromuro de 4-[hidroxi[bis(3-metilfenil)]metil]-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 4-[hidroxi[bis(4-metilfenil)]metil]-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(3-[[4-(metiloxi)fenil]oxi]propil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[2-[[3-(metiloxi)fenil]metil]oxi]etil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 4-[bis(3-fluorofenil)(hidroxi)metil]-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 15 bromuro de 4-[hidroxi(di-2-tienil)metil]-1-[2-(feniloxi)etil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 4-(hidroxi[bis[3-(metiloxi)fenil]]metil)-1-[2-[(fenilmetil)oxi]etil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[3-[[4-nitrofenil]oxi]propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 1-[3-[(2-fluorofenil)oxi]propil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[3-[[3-nitrofenil]oxi]propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 20 bromuro de 1-[3-(4-bifenililoxi)propil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[3-[[2-metilfenil]oxi]propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[3-[(fenilmetil)oxi]propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[4-(feniloxi)butil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[3-[(2-hidroxi)fenil]oxi]propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 25 bromuro de 4-[hidroxi(di-3-tienil)metil]-1-[2-(feniloxi)etil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 4-(hidroxi[bis[4-(metiloxi)fenil]]metil)-1-[2-[(fenilmetil)oxi]etil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 1-[3-[(4-cianofenil)oxi]propil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 1-[2-[[4-(1,1-dimetiletel)fenil]metil]oxi]etil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 4-(hidroxi[bis[[4-(metiloxi)fenil]]metil]-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 30 bromuro de 1-[3-[(2-bromofenil)oxi]propil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[4-[(fenilmetil)oxi]butil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 4-(hidroxi[bis[3-(metiloxi)fenil]]metil)-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 1-(3-[[3-(dietilamino)fenil]oxi]propil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 1-[2-[[2,4-dibromofenil]oxi]etil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 35 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[3-[[2-[(fenilmetil)oxi]fenil]oxi]propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano , y
 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(3-[[2-(metiloxi)fenil]oxi]propil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano .

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

- bromuro de 1-(2-[[3-fluorofenil]metil]oxi)etil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 1-(2-[[4-bromofenil]metil]oxi)etil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 40 bromuro de 1-(2-[[4-clorofenil]metil]oxi)etil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 4-[bis(4-fluorofenil)(hidroxi)metil]-1-[2-[(fenilmetil)oxi]etil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 4-[hidroxi[bis(3-metilfenil)]metil]-1-[2-[(fenilmetil)oxi]etil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 bromuro de 1-(2-[[4-fluorofenil]metil]oxi)etil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano ; y
 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[2-[(fenilcarbonil)oxi]etil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano.

45 4. Una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades mediadas por receptor muscarínico de la acetilcolina, que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por receptor muscarínico de la acetilcolina, en el que la acetilcolina se une a dicho receptor.

6. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica, asma, obstrucción respiratoria crónica, fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar y rinitis alérgica.

7. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la enfermedad es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

8. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la enfermedad es asma.

9. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la administración se realiza mediante inhalación por la boca o por la nariz.

10. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la administración se realiza mediante un dispensador de medicamento seleccionado entre un inhalador con depósito de polvo seco, un inhalador multidosis de polvo seco o un inhalador de dosis medidas.