

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 083**

51 Int. Cl.:

C07D 487/08 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.01.2011 PCT/US2011/022760**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.08.2011 WO11094434**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.01.2011 E 11702369 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2017 EP 2528921**

54 Título: **Derivados de 7-azoniabicyclo [2.2.1]heptano, métodos de producción, y usos farmacéuticos de estos**

30 Prioridad:

24.09.2010 US 386450 P

28.01.2010 US 336952 P

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

16.02.2018

73 Titular/es:

**THERON PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
365 San Aleso Avenue
Sunnyvale, CA 94085, US**

72 Inventor/es:

**PFISTER, JURG, R.;
RESCOURIO, GWENAELLA;
VENKATRAMAN, MEENAKSHI, S. y
ZHANG, XIAOMING**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 655 083 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 7-azoniabicyclo [2.2.1]heptano, métodos de producción, y usos farmacéuticos de estos

5 Campo de la invención

Esta invención se refiere a derivados de 7-azoniabicyclo [2.2.1] heptano, composiciones farmacéuticas de los derivados, y al uso de estos en el tratamiento de enfermedades del tracto respiratorio mediadas por el receptor muscarínico de acetilcolina.

10

Antecedentes de la invención

PFISTER, JURG R. y otros: "Synthesis and bronchodilator activity of endo-2-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenil)acetoxi-7-metil-7-azabicyclo[2.2.1]heptano methobromide a potent and long-acting anticholinergic agent", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, 74(2), 208-210 describen el 7-azoniabicyclo[2.2.1]heptano, 2-[(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)oxi]-7,7-dimetil-, bromuro y su uso terapéutico.

15

La acetilcolina liberada de las neuronas colinérgicas en el sistema nervioso central y periférico afecta a muchos procesos biológicos diferentes a través de la interacción con dos clases principales de receptores de acetilcolina: los receptores de acetilcolina nicotínicos y muscarínicos. Los receptores muscarínicos de acetilcolina (mAChR) pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a la proteína G que tienen siete dominios transmembrana. Existen cinco subtipos de mAChR, denominados M₁-M₅, y cada uno es el producto de un gen distinto. Cada uno de estos cinco subtipos muestra propiedades farmacológicas únicas. Los receptores muscarínicos de la acetilcolina están ampliamente distribuidos en los órganos vertebrados donde median muchas funciones vitales. Los receptores muscarínicos pueden mediar las acciones inhibitorias y excitatorias. Por ejemplo, en el músculo liso localizado en las vías respiratorias, los mAChR M₃ median las respuestas contráctiles. Para una revisión, ver Caufield, Pharmac. Ther. 58, 319 (1993).

20

25

En el pulmón, los mAChR se han localizado en el músculo liso de la tráquea y los bronquios, las glándulas submucosas y los ganglios parasimpáticos. La densidad del receptor muscarínico es mayor en los ganglios parasimpáticos y luego disminuye en densidad desde las glándulas submucosas hasta la tráquea y luego el músculo liso bronquial. Los receptores muscarínicos están casi ausentes de los alvéolos. Para una revisión de la expresión y función de los mAChR en los pulmones, ver Fryer y Jacoby, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 158, 154 (1998).

30

Se han identificado tres subtipos de mAChR como importantes en los pulmones, mAChR M₁, M₂ y M₃. Los mAChR M₃, ubicados en el músculo liso de las vías respiratorias, median la contracción muscular. La estimulación de los mAChR M₃ activa la enzima fosfolipasa C a través de la unión de la proteína G estimulante Gq/11 (Gs), lo que conduce a la liberación de fosfatidilinositol-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 resulta en secreción de moco.

35

40

Los mAChRs M₂ constituyen aproximadamente 50-80% de la población de receptores colinérgicos en los músculos lisos de las vías respiratorias. Aunque la función precisa aún se desconoce, inhiben la relajación catecolaminérgica del músculo liso de las vías respiratorias a través de la inhibición de la generación de cAMP. Los mAChRs M₂ neuronales se localizan en los nervios parasimpáticos posganglionares. En condiciones fisiológicas normales, los mAChRs M₂ neuronales proporcionan un control estricto de la liberación de acetilcolina de los nervios parasimpáticos. Los M₂mAChRs inhibitorios también se han demostrado en los nervios simpáticos en los pulmones de algunas especies. Estos receptores inhiben la liberación de noradrenalina, disminuyendo así la entrada simpática a los pulmones.

45

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

50

La disfunción del receptor muscarínico de acetilcolina en el pulmón se ha observado en una variedad de diferentes estados fisiopatológicos. En particular, en el asma y en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), las afecciones inflamatorias conducen a la pérdida de la función inhibitoria del autorreceptor de acetilcolina M₂ muscarínico en los nervios parasimpáticos que irrigan el músculo liso pulmonar, causando una mayor liberación de acetilcolina después de la estimulación del nervio vago (Fryer y otros, Life Sci. 64, 449 (1999)). Esta disfunción de mAChR produce hiperreactividad e hiperrespuesta de las vías respiratorias mediada por una estimulación incrementada de los mAChRs M₃. Por lo tanto, la identificación de antagonistas de mAChR potentes sería útil como agentes terapéuticos en estos estados de enfermedad mediados por mAChR.

55

60

La EPOC es un término impreciso que abarca una variedad de problemas de salud progresivos que incluyen bronquitis crónica y enfisema, y es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en el mundo. Fumar es el principal factor de riesgo para el desarrollo de la EPOC; casi 50 millones de personas solo en los Estados Unidos fuman cigarrillos, y se estima que 3.000 personas tienen el hábito todos los días. Como resultado, se espera que la EPOC se ubique entre las cinco principales enfermedades como una carga de salud mundial para el año 2020. La terapia

65

anticolinérgica inhalada se considera actualmente el "estándar de oro" como terapia de primera línea para la EPOC (Pauwels y otros, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 163, 1256 (2001)).

5 A pesar de la gran cantidad de evidencia que apoya el uso de la terapia anticolinérgica para el tratamiento de las enfermedades hiperreactivas de las vías respiratorias como la EPOC, existen relativamente pocos compuestos anticolinérgicos disponibles para su uso en la clínica para indicaciones pulmonares. Más específicamente, en los Estados Unidos, ipratropio (Atrovent, también como Combivent en combinación con albuterol) y tiotropio (Spiriva) son actualmente los únicos anticolinérgicos inhalados comercializados para el tratamiento de enfermedades hiperreactivas de las vías respiratorias. Aunque este último es un agente antimuscarínico potente y de acción prolongada, no está disponible como una combinación con otros agentes farmacológicos como el albuterol. Parece que esto se debe a la falta de suficiente estabilidad química del tiotropio en presencia de ciertos agentes adicionales.

15 Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de nuevos agentes anticolinérgicos, es decir, agentes que inhiban la unión de la acetilcolina a sus receptores, que pueden formularse conjuntamente con otros productos farmacéuticos y que pueden administrarse de forma conveniente, tal como una vez al día, para el tratamiento de enfermedades hiperreactivas de las vías respiratorias, tales como el asma y la EPOC.

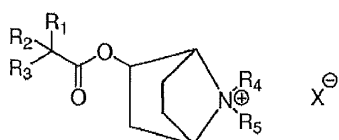
20 Debido a que los mAChR están ampliamente distribuidos por todo el cuerpo, la capacidad de aplicar agentes anticolinérgicos local y/o tópicamente al tracto respiratorio es particularmente ventajosa, ya que permitiría usar dosis más bajas del fármaco. Además, la capacidad de diseñar fármacos tópicamente activos que tengan una acción de larga duración, y particularmente, que se retengan en el receptor o en el pulmón, evitaría los efectos secundarios no deseados que pueden observarse con la exposición anticolinérgica sistémica. Sin embargo, otras enfermedades mediadas por receptores muscarínicos de acetilcolina responden a la administración sistémica. Por lo tanto, los medicamentos útiles para los trastornos respiratorios se pueden administrar sistémicamente cuando sea apropiado para el tratamiento del trastorno respiratorio, o cuando sea apropiado para el tratamiento de un trastorno no respiratorio.

Resumen de la invención

30 Esta invención proporciona compuestos útiles para tratar una enfermedad mediada por el receptor muscarínico de acetilcolina (mAChR).

35 La presente invención proporciona compuestos estereoquímicamente puros de la fórmula (II) como se define en las reivindicaciones, y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto estereoquímicamente puro de la fórmula (II) como se define en las reivindicaciones, y un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la fórmula (I) tienen la estructura mostrada por:



(I)

40 donde R₁ es fenilo o tienilo, opcionalmente sustituido con grupos alquilo, alcoxi, halo o COOR;

R₂ es R₁, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-alquilociclopentilo o 1-alquilociclohexilo;

45 o R₁ y R₂ juntos pueden ser 9-xantenilo o 9-hidroxixantenilo opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos anillos benceno con grupos alquilo, alcoxi, halo o COOR;

o el grupo R₁R₂R₃C puede ser 10-fenotiazinilo opcionalmente sustituido en cualquiera o ambos anillos benceno con grupos alquilo, alcoxi, halo o COOR;

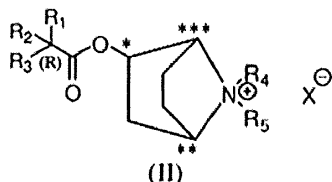
50 R₃ es H, u OH;

R₄ y R₅ son alquilo, alcoxicarbonilalquilo, aralquilo, o ariloxialquilo inferiores (los últimos dos opcionalmente sustituido con alquilo, alcoxi, halo o el grupo COOR) o juntos forman un anillo de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido con arilo o ariloxi;

55 R es alquilo inferior; y

X⁻ representa un anión farmacéuticamente aceptable asociado con la carga positiva del átomo N, que incluye, pero sin limitarse a cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, metanosulfonato, bencenosulfonato, y toluenosulfonato. X⁻ puede ser un anión monovalente o polivalente.

- 5 En una modalidad, la invención proporciona un compuesto estereoquímicamente puro de la estructura mostrada por la fórmula (II):



- 10 donde R₁ es independientemente seleccionado de fenilo o tienilo, opcionalmente sustituido con grupos alquilo, alcoxi, halo o COOR, tales como grupos -C₁-C₈ alquilo, -O-C₁-C₈ alquilo, -F, -Cl, -Br, -I, o -C(=O)-O-C₁-C₄ alquilo;

- 15 donde R₂ es independientemente seleccionado de fenilo, tienilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-hidrox ciclopentilo o 1-hidrox ciclohexilo, donde fenilo, tienilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-hidrox ciclopentilo o 1-hidrox ciclohexilo son opcionalmente sustituidos con grupos alquilo, alcoxi, halo o COOR, tales como grupos -C₁-C₈ alquilo, -O-C₁-C₈ alquilo, -F, -Cl, -Br, -I, o -C(=O)-O-C₁-C₄ alquilo; y

- 20 o donde R₁ y R₂ juntos son 9-xantenilo sustituido en cualquiera o ambos anillos benceno con grupos alquilo, alcoxi, halo o COOR, tales como grupos -C₁-C₈ alquilo, -O-C₁-C₈ alquilo, -F, -Cl, -Br, -I, o -C(=O)-O-C₁-C₄ alquilo; y

- 25 donde R₃ es OH;

- 30 R₄ y R₅ son independientemente seleccionados de C₁-C₄ alquilo, alcocarbonilalquilo (tal como -C₁-C₈ alquil-O-(C=O)-C₁-C₈ alquilo), aralquilo (tal como -C₁-C₈ alquil-C₆-C₁₀ arilo), o ariloxialquilo (tal como -C₁-C₈ alquil-O-C₆-C₁₀ arilo), donde alcocarbonilalquilo y aralquilo pueden ser opcionalmente sustituidos con alquilo, alcoxi, halo o el grupo COOR (tales como grupos -C₁-C₈ alquilo, -O-C₁-C₈ alquilo, -F, -Cl, -Br, I, o -C(=O)-O-C₁-C₄ alquilo) o R₄ y R₅ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido con arilo (tal como -C₆-C₁₀ arilo) o ariloxi (tal como -O-C₆-C₁₀ arilo);

- 35 R es C₁₋₄ alquilo; y

X[⊖] representa un anión farmacéuticamente aceptable, que incluye, pero sin limitarse a cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, metanosulfonato, bencenosulfonato, y toluenosulfonato. X⁻ puede ser un anión monovalente o polivalente.

- 40 En una modalidad, R₁ es independientemente seleccionado de fenilo, opcionalmente sustituido con grupos alquilo, alcoxi, halo o COOR, tales como grupos -C₁-C₈ alquilo, -O-C₁-C₈ alquilo, -F, -Cl, -Br, -I, o -C(=O)-O-C₁-C₄ alquilo. En otra modalidad, R₁ es fenilo no sustituido.

- 45 En una modalidad, R₂ es ciclopentilo.

- 50 En una modalidad, R₄ y R₅ son independientemente seleccionados de C₁-C₄ alquilo. En otra modalidad, ambos R₄ y R₅ son metilo.

- 55 En una modalidad, la invención abarca un compuesto aislado de la fórmula (II), opcionalmente que comprende adicionalmente un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente que comprende adicionalmente uno o más otros agentes terapéuticos. En una modalidad, la invención abarca un compuesto estereoquímicamente puro aislado de la fórmula (II), opcionalmente que comprende adicionalmente un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente que comprende adicionalmente uno o más otros agentes terapéuticos. Las modalidades anteriores pueden añadir, además, opcionalmente, la condición de que el(los) uno o más de los otros agentes terapéuticos excluye(n) los compuestos (5), (6), (7), y/u (8) definidos en la presente, o una sal alternativa de estos. Las modalidades anteriores pueden añadir, además, opcionalmente, la condición de que el(los) uno o más de los otros agentes terapéuticos no es otro compuesto de la fórmula (I) y/o la fórmula (II).

- 60 En el alcance de esta invención se incluye cada isómero estereoquímicamente puro activo de un compuesto de la fórmula (II), incluyendo formas cristalinas, formas amorfas, hidratos, o solvatos. La invención incluye cada compuesto estereoquímicamente puro aislado de la fórmula (II).

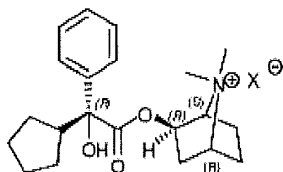
- La invención también abarca a formulación farmacéutica que comprende un compuesto estereoquímicamente puro de la fórmula (II) y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente uno o más otros agentes terapéuticos. Las modalidades anteriores pueden añadir, además, opcionalmente, la condición de que el(los) uno o más

de los otros agentes terapéuticos excluye(n) los compuestos (5), (6), (7), y/u (8) definidos en la presente, o una sal alternativa de estos. Las modalidades anteriores pueden añadir, además, opcionalmente, la condición de que el(los) uno o más de los otros agentes terapéuticos no es otro compuesto de la fórmula (II).

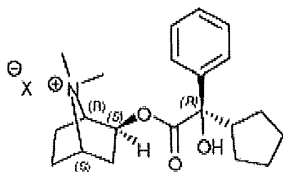
5 En una modalidad, el anión farmacéuticamente aceptable asociado con cualquiera de los compuestos descritos en la presente se selecciona del grupo que consiste en acetato, besilato (bencenosulfonato), benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edentato de calcio, camforsulfonato (camsilato), carbonato, cloruro, cloroteofilinato, citrato, edetato, etanodisulfonato (edisilato), etanosulfonato (esilato), fumarato, gluceptato (glucoheptonato), gluconato, glucuronato, glutamato, hexilresorcinato, hidroxinaftoato, hipurato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril sulfato (estolato), malato, maleato, mandelato, mesilato, metanosulfonato, metilnitrato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, pamoato, pantotenato, fosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, tannato, tartrato, teocato, toluenosulfonato (tosilato), y trifluoroacetato. El anión puede ser un anión monovalente o un anión polivalente.

15 La invención abarca, además, un compuesto estereoquímicamente puro de la fórmula (II) para tratar trastornos del tracto respiratorio tal como trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC, también llamado enfermedad pulmonar obstructiva crónica), bronquitis crónica, asma, obstrucción respiratoria crónica, fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar, rinorrea, rinitis alérgica, enfermedades pulmonares ocupacionales que incluyen pneumoconiosis (tal como enfermedad del pulmón negro, silicosis y asbestosis), lesión pulmonar aguda (LPA), y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Otras
20 afecciones médicas no respiratorias que pueden tratarse con antagonistas del receptor muscarínico incluyen, pero no se limitan a, trastornos del tracto genitourinario, tales como incontinencia de urgencia urinaria, vejiga hiperactiva o hiperactividad del detrusor y sus síntomas; enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE); trastornos del tracto gastrointestinal, tales como síndrome de intestino irritable, enfermedad diverticular, acalasia, trastornos de hipermotilidad gastrointestinal y diarrea; y similares.

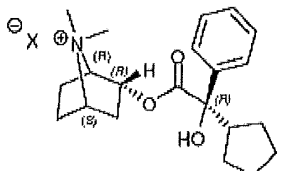
25 En otra modalidad, la invención abarca un compuesto estereoquímicamente puro de la fórmula:



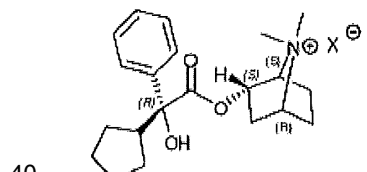
30 (1S, 2R)-2-((R)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7, 7-dimetil-7-azoniabiciclo[2.2.1]heptano con el anión X[⊖];



35 (1R, 2S)-2-((R)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7, 7-dimetil-7-azoniabiciclo[2.2.1]heptano con el anión X[⊖];



(1R, 2R)-2-((R)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7, 7-dimetil-7-azoniabiciclo[2.2.1]heptano con el anión X[⊖]; o



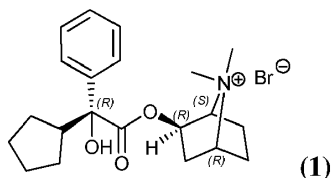
40 (1S, 2S)-2-((R)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7, 7-dimetil-7-azoniabiciclo[2.2.1]heptano con el anión X[⊖];

45 donde X[⊖] es un anión farmacéuticamente aceptable. X[⊖] puede ser un anión monovalente o un anión polivalente. Cada compuesto puede comprender, opcionalmente, además, un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable, y

opcionalmente comprender adicionalmente uno o más otros agentes terapéuticos. Las modalidades anteriores pueden añadir, además, opcionalmente, la condición de que el(los) uno o más de los otros agentes terapéuticos excluye(n) los compuestos (5), (6), (7), y/o (8) definidos en la presente, o una sal alternativa de estos. Las modalidades anteriores pueden añadir, además, opcionalmente, la condición de que el(los) uno o más de los otros agentes terapéuticos no es otro compuesto de la fórmula (I) y/o la Fórmula (II).

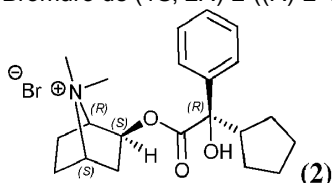
5

En otra modalidad, la invención abarca los compuestos específicos de la fórmula:



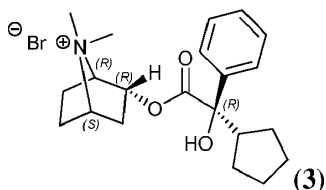
10

Bromuro de (1S, 2R)-2-((R)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7, 7-dimetil-7-azoniabiciclo[2.2.1]heptano;

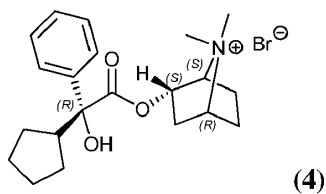


15

Bromuro de (1R, 2S)-2-((R)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7, 7-dimetil-7-azoniabiciclo[2.2.1]heptano;



Bromuro de (1R, 2R)-2-((R)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7, 7-dimetil-7-azoniabiciclo[2.2.1]heptano; y



20

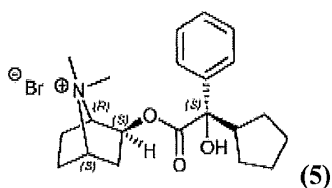
Bromuro de (1S, 2S)-2-((R)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7,7-dimetil-7-azoniabiciclo[2.2.1]heptano;

en forma estereoquímicamente pura. Cada compuesto puede comprender, opcionalmente, además, un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente comprender adicionalmente uno o más otros agentes terapéuticos. Las modalidades anteriores pueden añadir, además, opcionalmente, la condición de que el(los) uno o más de los otros agentes terapéuticos excluye(n) los compuestos (5), (6), (7), y/u (8) definidos en la presente, o una sal alternativa de estos. Las modalidades anteriores pueden añadir, además, opcionalmente, la condición de que el(los) uno o más de los otros agentes terapéuticos no es otro compuesto de la fórmula (I) y/o la fórmula (II).

25

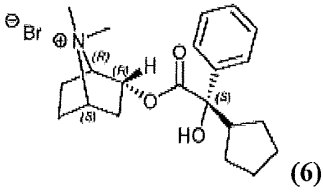
30

Los compuestos (5) - (8) son:



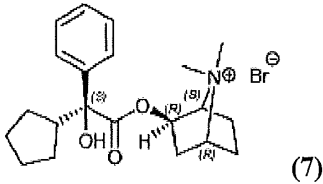
35

Bromuro de (1R, 2S)-2-((S)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7, 7-dimetil-7-azoniabiciclo[2.2.1]heptano;

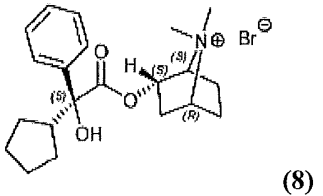


Bromuro de (1*R*, 2*R*)-2-((*S*)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7,7-dimetil-7-azoniabiciclo[2.2.1]heptano;

5



Bromuro de (1*S*, 2*R*)-2-((*S*)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7,7-dimetil-7-azoniabiciclo[2.2.1]heptano; y



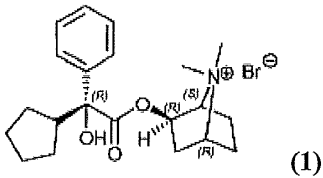
10

Bromuro de (1*S*, 2*S*)-2-((*S*)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7,7-dimetil-7-azoniabiciclo[2.2.1]heptano;

en forma estereoquímicamente pura. Cada compuesto puede comprender, opcionalmente, además, un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente comprender adicionalmente uno o más otros agentes terapéuticos.

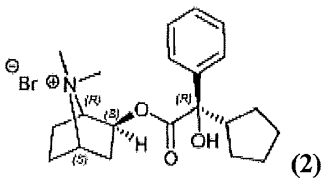
15

En otra modalidad, la invención abarca una composición que consiste esencialmente en un compuesto de la fórmula:



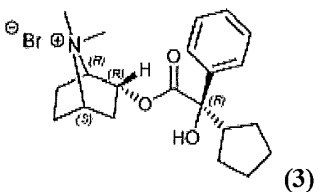
20

Bromuro de (1*S*, 2*R*)-2-((*R*)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7,7-dimetil-7-azoniabiciclo[2.2.1]heptano;

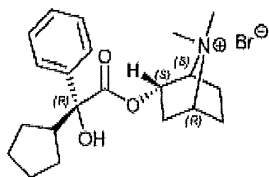


25

Bromuro de (1*R*, 2*S*)-2-((*R*)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7,7-dimetil-7-azoniabiciclo[2.2.1]heptano;



Bromuro de (1*R*, 2*R*)-2-((*R*)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7,7-dimetil-7-azoniabiciclo[2.2.1]heptano;



(4)

Bromuro de (1S, 2S)-2-((R)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7, 7-dimetil-7-azoniabicyclo[2.2.1]heptano;

5

en forma estereoquímicamente pura, o que consiste esencialmente en una mezcla de (1), (2), (3), y (4) en cualquier proporción, tal como una proporción 1:1:1:1. Cada compuesto o mezcla puede opcionalmente consistir, adicionalmente, esencialmente en uno o más otros agentes terapéuticos.

10

Las modalidades anteriores pueden añadir, además, opcionalmente, la condición de que el(los) uno o más de los otros agentes terapéuticos excluye(n) los compuestos (5), (6), (7), y/u (8) definidos en la presente, o una sal alternativa de estos. Las modalidades anteriores pueden añadir, además, opcionalmente, la condición de que el(los) uno o más de los otros agentes terapéuticos no es otro compuesto de la fórmula (I) y/o la Fórmula (II).

15

En una modalidad, la invención abarca un compuesto aislado de la fórmula (1), opcionalmente que comprende adicionalmente un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente que comprende adicionalmente uno o más otros agentes terapéuticos. En una modalidad, la invención abarca un compuesto estereoquímicamente puro de la fórmula (1), opcionalmente que comprende adicionalmente un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente que comprende adicionalmente uno o más otros agentes terapéuticos. En una modalidad, la invención

20

abarca un compuesto estereoquímicamente puro aislado de la fórmula (1), opcionalmente que comprende adicionalmente un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente que comprende adicionalmente uno o más otros agentes terapéuticos. Las modalidades anteriores pueden añadir, además, opcionalmente, la condición de que el(los) uno o más de los otros agentes terapéuticos excluye(n) los compuestos (5), (6), (7), y/u (8) definidos en la presente, o una sal alternativa de estos. Las modalidades anteriores pueden añadir, además, opcionalmente, la

25

condición de que el(los) uno o más de los otros agentes terapéuticos no es otro compuesto de la fórmula (I) y/o la Fórmula (II).

En una modalidad, la invención abarca un compuesto aislado de la Fórmula (2), opcionalmente que comprende adicionalmente un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente que comprende adicionalmente uno o más otros agentes terapéuticos. En una modalidad, la invención abarca un compuesto estereoquímicamente puro de la Fórmula (2), opcionalmente que comprende adicionalmente un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente que comprende adicionalmente uno o más otros agentes terapéuticos. En una modalidad, la invención abarca un compuesto estereoquímicamente puro aislado de la fórmula (2), opcionalmente que comprende adicionalmente un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente que comprende adicionalmente uno o más otros agentes terapéuticos. Las modalidades anteriores pueden añadir, además, opcionalmente, la condición de que el(los) uno o más de los otros agentes terapéuticos excluye(n) los compuestos (5), (6), (7), y/u (8) definidos en la presente, o una sal alternativa de estos. Las modalidades anteriores pueden añadir, además, opcionalmente, la condición de que el(los) uno o más de los otros agentes terapéuticos no es otro compuesto de la fórmula (I) y/o la Fórmula (II).

40

En una modalidad, la invención abarca un compuesto aislado de la Fórmula (3), opcionalmente que comprende adicionalmente un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente que comprende adicionalmente uno o más otros agentes terapéuticos. En una modalidad, la invención abarca un compuesto estereoquímicamente puro de la Fórmula (3), opcionalmente que comprende adicionalmente un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente que comprende adicionalmente uno o más otros agentes terapéuticos. En una modalidad, la invención abarca un compuesto estereoquímicamente puro aislado de la fórmula (3), opcionalmente que comprende adicionalmente un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente que comprende adicionalmente uno o más otros agentes terapéuticos. Las modalidades anteriores pueden añadir, además, opcionalmente, la condición de que el(los) uno o más de los otros agentes terapéuticos excluye(n) los compuestos (5), (6), (7), y/u (8) definidos en la presente, o una sal alternativa de estos. Las modalidades anteriores pueden añadir, además, opcionalmente, la condición de que el(los) uno o más de los otros agentes terapéuticos no es otro compuesto de la Fórmula (I) y/o la Fórmula (II).

55

En una modalidad, la invención abarca un compuesto aislado de la Fórmula (4), opcionalmente que comprende adicionalmente un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente que comprende adicionalmente uno o más otros agentes terapéuticos. En una modalidad, la invención abarca un compuesto estereoquímicamente puro de la Fórmula (4), opcionalmente que comprende adicionalmente un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente que comprende adicionalmente uno o más otros agentes terapéuticos. En una modalidad, la invención abarca un compuesto estereoquímicamente puro aislado de la fórmula (4), opcionalmente que comprende adicionalmente un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente que comprende adicionalmente

60

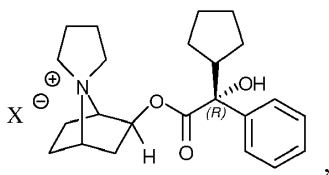
5 uno o más otros agentes terapéuticos. Las modalidades anteriores pueden añadir, además, opcionalmente, la condición de que el(los) uno o más de los otros agentes terapéuticos excluye(n) los compuestos (5), (6), (7), y/u (8) definidos en la presente, o una sal alternativa de estos. Las modalidades anteriores pueden añadir, además, opcionalmente, la condición de que el(los) uno o más de los otros agentes terapéuticos no es otro compuesto de la Fórmula (I) y/o la Fórmula (II).

10 En otra modalidad, la invención comprende un compuesto estereoquímicamente puro de la Fórmula (II) para tratar una enfermedad respiratoria como se define en las reivindicaciones. En una modalidad, el compuesto es (1), es decir, el compuesto es bromuro de (1*S*, 2*R*)-2-((*R*)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7, 7-dimetil-7-azoniabicyclo[2.2.1]heptano. En modalidades adicionales, el compuesto (1) se aísla, y se combina opcionalmente con un excipiente farmacéuticamente aceptable. En modalidades adicionales, el compuesto (1) es estereoquímicamente puro, y se combina opcionalmente con un excipiente farmacéuticamente aceptable. En modalidades adicionales, el compuesto (1) se aísla y es estereoquímicamente puro. En modalidades adicionales el compuesto (1) se aísla y es estereoquímicamente puro, y se combina con un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, el compuesto administrado es (2), es decir, el compuesto es bromuro de (1*R*, 2*S*)-2-((*R*)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7, 7-dimetil-7-azoniabicyclo[2.2.1]heptano. En modalidades adicionales, el compuesto (2) se aísla, y se combina opcionalmente con un excipiente farmacéuticamente aceptable. En modalidades adicionales, el compuesto (2) es estereoquímicamente puro, y se combina opcionalmente con un excipiente farmacéuticamente aceptable. En modalidades adicionales, el compuesto (2) se aísla y es estereoquímicamente puro. En modalidades adicionales, el compuesto (2) se aísla y es estereoquímicamente puro, y se combina con un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, el compuesto administrado es (3), es decir, el compuesto es (1*R*, 2*R*)-2-((*R*)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7, 7-dimetil-7-azoniabicyclo[2.2.1]heptano bromuro. En modalidades adicionales, el compuesto (3) se aísla, y se combina opcionalmente con un excipiente farmacéuticamente aceptable. En modalidades adicionales, el compuesto (3) es estereoquímicamente puro, y se combina opcionalmente con un excipiente farmacéuticamente aceptable. En modalidades adicionales, el compuesto (3) se aísla y es estereoquímicamente puro. En modalidades adicionales, el compuesto (3) se aísla y es estereoquímicamente puro, y se combina con un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, el compuesto administrado es (4), es decir, el compuesto es bromuro de (1*S*, 2*S*)-2-((*R*)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7,7-dimetil-7-azoniabicyclo[2.2.1]heptano. En modalidades adicionales, el compuesto (4) se aísla, y se combina opcionalmente con un excipiente farmacéuticamente aceptable. En modalidades adicionales, el compuesto (4) es estereoquímicamente puro, y se combina opcionalmente con un excipiente farmacéuticamente aceptable. En modalidades adicionales el compuesto (4) se aísla y es estereoquímicamente puro. En cualquiera de las modalidades anteriores, la composición puede comprender, opcionalmente, además, uno o más otros agentes terapéuticos; tales modalidades pueden añadir, además, opcionalmente, la condición de que el(los) uno o más de los otros agentes terapéuticos no es otro compuesto de la Fórmula (I) y/o la Fórmula (II).

40 En otra modalidad, los compuestos de la invención pueden emplearse en un método para suprimir una enfermedad mediada por el receptor muscarínico de acetilcolina (mAChR) administrando una cantidad de uno o más compuestos de la Fórmula (I) o Fórmula (II) suficiente para suprimir parcial o totalmente la enfermedad a un sujeto que necesite dicho tratamiento. En otra modalidad, la invención abarca una composición que consiste esencialmente en una mezcla de (1) y (4) en cualquier proporción, tal como una proporción 1:1. En otra modalidad, la invención abarca una composición que consiste esencialmente en una mezcla de (2) y (3) en cualquier proporción, tal como una proporción 1:1. En otra modalidad, la invención abarca una composición que consiste esencialmente en una mezcla de (1) y (2) en cualquier proporción, tal como una proporción 1:1. En otra modalidad, la invención abarca una composición que consiste esencialmente en una mezcla de (3) y (4) en cualquier proporción, tal como una proporción 1:1. Cualquiera de las composiciones anteriores puede consistir, además, esencialmente en un agente terapéutico adicional opcional. Las modalidades anteriores pueden añadir, además, opcionalmente, la condición de que el(los) uno o más de los otros agentes terapéuticos excluye(n) los compuestos (5), (6), (7), y/u (8) definidos en la presente, o una sal alternativa de estos. Las modalidades anteriores pueden añadir, además, opcionalmente, la condición de que el(los) uno o más de los otros agentes terapéuticos no es otro compuesto de la Fórmula (I) y/o la Fórmula (II).

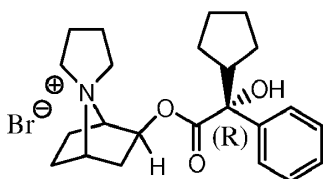
55 En otra modalidad, la invención abarca una composición que consiste esencialmente en una mezcla de (1) y (3) en cualquier proporción, tal como una proporción 1:1. En otra modalidad, la invención abarca una composición que consiste esencialmente en una mezcla de (2) y (4) en cualquier proporción, tal como una proporción 1:1. Cualquiera de las composiciones anteriores puede consistir, además, esencialmente en un agente terapéutico adicional opcional. Las modalidades anteriores pueden añadir, además, opcionalmente, la condición de que el(los) uno o más de los otros agentes terapéuticos excluye(n) los compuestos (5), (6), (7), y/u (8) definidos en la presente, o una sal alternativa de estos. Las modalidades anteriores pueden añadir, además, opcionalmente, la condición de que el(los) uno o más de los otros agentes terapéuticos no es otro compuesto de la Fórmula (I) y/o la Fórmula (II).

60 En otra modalidad, la invención comprende un compuesto de la fórmula



5 *exo*-2-((*R*)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi-2'-fenilacetoxi)espiro[biciclo-[2.2.1]heptano-7,1'-pirrolidin]-1'-io anión, donde el anión X⁻ es un anión farmacéuticamente aceptable.

En otra modalidad, la invención comprende un compuesto de la fórmula



10 Bromuro de (*exo*-2-((*R*)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi-2'-fenilacetoxi)espiro[biciclo-[2.2.1]heptano-7,1'-pirrolidin]-1'-io (9)).

15 En otra modalidad, la invención comprende una composición que comprende el compuesto (9) y un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente que comprende adicionalmente uno o más otros agentes terapéuticos. En una modalidad, la composición que comprende el compuesto (9) y un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable comprende además uno o más compuestos seleccionados de (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), u (8).

20 La invención abarca además el compuesto (9), solo o en combinación con otros agentes, y opcionalmente comprende un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable, para tratar trastornos del tracto respiratorio tal como trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC, también llamada enfermedad pulmonar obstructiva crónica), bronquitis crónica, asma, obstrucción respiratoria crónica, fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar, rinoresaca, rinitis alérgica, enfermedades pulmonares ocupacionales que incluye pneumoconiosis (tal como enfermedad del pulmón negro, silicosis y asbestosis), lesión pulmonar aguda (LPA), y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Otras afecciones médicas no respiratorias que pueden tratarse con antagonistas del receptor muscarínico incluyen, pero no se limitan a, trastornos del tracto genitourinario, tales como incontinencia de urgencia urinaria, vejiga hiperactiva o hiperactividad del detrusor y sus síntomas; enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE); trastornos del tracto gastrointestinal, tales como síndrome de intestino irritable, enfermedad diverticular, acalasia, trastornos de hipermotilidad gastrointestinal y diarrea; y similares.

30 Algunas modalidades descritas en la presente descripción se refieren como "que comprende" o "comprende" diversos elementos. En modalidades alternativas, esos elementos pueden ser mencionados con la frase de transición "que consiste esencialmente en" o "consiste esencialmente en" como se aplica a esos elementos. En otras modalidades alternativas, esos elementos pueden ser mencionados con la frase de transición "que consiste en" o "consiste en" como se aplica a esos elementos. Así, por ejemplo, si se describe una composición en la presente que comprende A y B, la modalidad alternativa para esa composición de "que consiste esencialmente en A y B" y la modalidad alternativa para esa composición o método de "que consiste en A y B" también se consideran descritas en la presente descripción.

40 Breve descripción de las figuras

La Figura 1 representa el porcentaje de broncoprotección en ratas proporcionado por ciertos compuestos de la invención.

45 La Figura 2 representa el porcentaje de broncoprotección en cobayas proporcionado por ciertos compuestos de la invención.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

50 Por "sujeto", "individuo" o "paciente" se entiende un organismo individual, preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano.

55 "Tratar" una enfermedad con los compuestos descritos en la presente se define como administrar uno o más de los compuestos descritos en la presente, con o sin agentes terapéuticos adicionales, para reducir o eliminar la enfermedad

o uno o más síntomas de la enfermedad, o para retrasar la progresión de la enfermedad o de uno o más síntomas de la enfermedad, o para reducir la gravedad de la enfermedad o de uno o más síntomas de la enfermedad. "Supresión" de una enfermedad con los compuestos descritos en la presente se define como administrar uno o más de los compuestos descritos en la presente, con o sin agentes terapéuticos adicionales, para suprimir la manifestación clínica de la enfermedad, o para suprimir la manifestación de los síntomas adversos de la enfermedad. La distinción entre tratamiento y supresión es que el tratamiento se produce después de que se manifiestan síntomas adversos de la enfermedad en un sujeto, mientras que la supresión se produce antes de que se manifiesten síntomas adversos de la enfermedad en un sujeto. La supresión puede ser parcial, sustancialmente total o total. Los compuestos de la invención se pueden administrar a pacientes asintomáticos con riesgo de desarrollar los síntomas clínicos de la enfermedad, con el fin de suprimir la aparición de cualquier síntoma adverso.

"Uso terapéutico" de los compuestos descritos en la presente se define como usar uno o más de los compuestos descritos en la presente para tratar o suprimir una enfermedad, como se definió anteriormente. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad del compuesto, que, cuando se administra a un sujeto, es suficiente para reducir o eliminar una enfermedad o uno o más síntomas de una enfermedad, o para retrasar la progresión de una enfermedad o de uno o más síntomas de una enfermedad, o para reducir la gravedad de una enfermedad o de uno o más síntomas de una enfermedad, o para suprimir la manifestación clínica de una enfermedad, para suprimir la manifestación de síntomas adversos de una enfermedad. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser administrada en uno o más administraciones.

"Alquilo" abarca una cadena de hidrocarburo lineal y/o ramificada y/o cíclica saturada, o una combinación de cadena de hidrocarburo lineal y/o ramificada, y/o cíclica, y/o anillo de átomos de carbono. En una modalidad, los grupos alquilo tienen entre 1 y 12 átomos de carbono, es decir, C₁-C₁₂ alquilo. En otra modalidad, los grupos alquilo tienen entre 1 y 8 átomos de carbono, es decir, C₁-C₈ alquilo. El punto de unión del grupo alquilo al resto de la molécula puede ser en cualquier ubicación químicamente factible en el fragmento.

"Alcoxi" se refiere al grupo -O-alquilo, por ejemplo, -O-C₁-C₁₂alquilo o -O-C₁-C₈ alquilo.

"Alquilo inferior" es sinónimo de "C₁-C₄ alquilo," y pretende abarcar metilo (Me), etilo (Et), propilo (Pr), n-propilo (nPr), isopropilo (iPr), butilo (Bu), n-butilo (nBu), isobutilo (iBu), sec-butilo (sBu), t-butilo (tBu), ciclopropilo (ciclPr), ciclobutilo (ciclBu), ciclopropil-metilo (ciclPr-Me) y metil-ciclopropano (Me-ciclPr), donde los grupos C₁-C₄ alquilo pueden estar conectados a través de cualquier valencia en los grupos C₁-C₄ alquilo al resto de la molécula.

"Halo" se refiere a F, Cl, Br y I.

"Ariolo" se refiere a un hidrocarburo aromático, tal como hidrocarburos aromáticos de C₆-C₁₀ que incluyen, pero no se limitan a, fenilo y naftilo.

"Arioxi" se refiere al grupo -O-ariolo.

"Aralquilo" se refiere al grupo -alquil-ariolo.

"Ariolialquilo" se refiere al grupo -alquil-O-ariolo.

"Alcoxycarbonilalquilo" se refiere al grupo -alquil-(C=O)-O-alquilo.

Por "aislado" se entiende un compuesto que ha sido purificado en el sentido químico de reducir los componentes no deseados. El aislamiento puede ser aproximadamente 80% puro o al menos aproximadamente 80% puro, aproximadamente 90% puro o al menos aproximadamente 90% puro, aproximadamente 95% puro o al menos aproximadamente 95% puro, aproximadamente 98% puro o al menos aproximadamente 98% puro, aproximadamente 99% puro o al menos aproximadamente 99% puro, aproximadamente 99.5% puro o al menos aproximadamente 99.5% puro, o aproximadamente 99.9% puro o al menos aproximadamente 99.9% puro. Los porcentajes de aislamiento son preferentemente porcentaje en peso, pero también pueden ser por ciento molar. Los componentes que se desean, tales como excipientes farmacéuticamente aceptables, portadores farmacéuticos o agentes terapéuticos adicionales, no se incluyen cuando se calcula el porcentaje de pureza del aislamiento.

Por "estereoquímicamente puro compuesto" se entiende una preparación de un compuesto que contiene principalmente un estereoisómero de dos o más posibles estereoisómeros. Un compuesto estereoquímicamente puro tiene aproximadamente 80% o al menos aproximadamente 80% de un solo estereoisómero, aproximadamente 90% o al menos aproximadamente 90% de un solo estereoisómero, aproximadamente 95% o al menos aproximadamente 95% de un solo estereoisómero, aproximadamente 98% o al menos aproximadamente 98% de un solo estereoisómero, aproximadamente 99% o al menos aproximadamente 99% de un solo estereoisómero, aproximadamente 99.5% o al menos aproximadamente 99.5% de un solo estereoisómero, o aproximadamente 99.9% o al menos aproximadamente 99.9% de un solo estereoisómero. Los porcentajes de pureza estereoquímica son preferentemente porcentaje molar, pero también puede ser por ciento en peso. La referencia a un estereoisómero particular de un compuesto como estereoquímicamente puro, o a una composición que comprende, que consiste esencialmente en, o que consiste en un

compuesto estereoquímicamente puro, significa que la preparación del compuesto tiene aproximadamente 80% o al menos aproximadamente 80% del estereoisómero referenciado, aproximadamente 90% o al menos aproximadamente 90% del estereoisómero referenciado, aproximadamente 95% o al menos aproximadamente 95% del estereoisómero referenciado, aproximadamente 98% o al menos aproximadamente 98% del estereoisómero referenciado, aproximadamente 99% o al menos aproximadamente 99% del estereoisómero referenciado, aproximadamente 99.5% o al menos aproximadamente 99.5% del estereoisómero referenciado, o aproximadamente 99.9% o al menos aproximadamente 99.9% del estereoisómero referenciado.

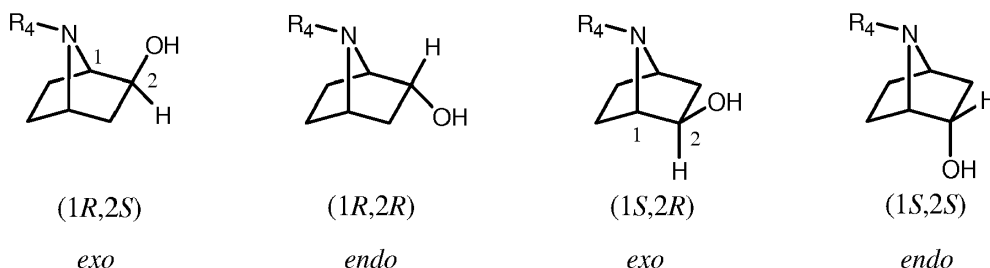
Como ejemplo, el porcentaje de aislamiento de L-alanina, el componente deseado, en una mezcla que contiene 25 mg de beta-alanina, 25 mg de D-alanina y 50 mg de L-alanina, donde beta-alanina y D-alanina son componentes no deseados, serían 50%. El porcentaje de pureza estereoquímica de L-alanina en esa misma mezcla sería del 66.7%, calculado con respecto al total de todos los estereoisómeros del ácido 2-amino propanoico (es decir, alanina, beta-alanina es ácido 3-amino propanoico y no es un estereoisómero de alanina). (Las tres moléculas tienen el mismo peso molecular, y por ciento en peso y por ciento en moles, ambas producen los mismos porcentajes en este ejemplo). La adición de, por ejemplo, 1 gramo de portador farmacéuticamente aceptable y 50 mg de vitamina C (donde el portador farmacéuticamente aceptable y la vitamina C son componentes adicionales deseados de la composición) no afectaría el porcentaje de aislamiento o porcentaje de pureza estereoquímica calculada para la L-alanina.

Los términos "antagonista del receptor muscarínico de acetilcolina M3 activo" y "antagonista de mAChR M3 activo" son sinónimos y se usan para designar un compuesto que tiene un IC₅₀ menor que 5 nanomolar o menor que aproximadamente 5 nanomolar, preferentemente menor que 3 nanomolar o menor que aproximadamente 3 nanomolar, con mayor preferencia menor que 1 nanomolar o menor que aproximadamente 1 nanomolar, aún con mayor preferencia menor que 0.5 nanomolar o menor que aproximadamente 0.5 nanomolar, y todavía con mayor preferencia menor que 0.3 nanomolar o menor que aproximadamente 0.3 nanomolar, medido por Ensayo de Unión al Radioligando del Receptor Muscarínico descrito a continuación en el Ejemplo 2.

"Una sal alternativa de este", cuando se refiere a un compuesto, indica que el contraión del compuesto puede reemplazarse con otro contraión. Por ejemplo, las posibles sales alternativas del compuesto (5), (1R, 2S)-2-((S)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7, 7-dimetil-7-azoniabicyclo[2.2.1]heptano bromuro, incluyen el cloruro correspondiente: (1R, 2S)-2-((S)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7, 7-dimetil-7-azoniabicyclo[2.2.1]heptano cloruro; el tosilato correspondiente: (1R, 2S)-2-((S)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7, 7-dimetil-7-azoniabicyclo[2.2.1]heptano toluenosulfonato; etc.

"Que consiste esencialmente en" como se usa en la presente descripción, pretende ser una limitación de los materiales especificados o pasos enumerados, y también permite la inclusión de cualquier material no recreado o pasos que no afecten materialmente a las características básicas de la composición o el método. Así, una composición que consiste esencialmente en el compuesto (1) excluiría cualquier otro compuesto antagonista de mAChR, como los compuestos (2)-(8), de estar presentes en la mezcla, pero uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables adecuados para la vía de administración pretendida (por ejemplo, un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable para la administración por inhalación, un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable para la administración por inyección, o un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable para la administración por vía oral) no estaría excluido de una composición que consiste esencialmente en el compuesto (1), incluso si dicho excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable no se menciona explícitamente.

Debe apreciarse que las estructuras representadas en la Fórmula (I) y la Fórmula (II) representan al menos cuatro posibles estereoisómeros que incorporan los cuatro posibles isómeros de las porciones 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ol como se ilustran.



Si hay estereocentros adicionales, por ejemplo, si para el grupo -C(R₁)(R₂)(R₃), el átomo de carbono sustituido por R₁, R₂, y R₃ es asimétrico, resultará un total de al menos ocho diastereómeros diferentes.

Si los grupos R₄ y R₅ son diferentes, estereoisómeros adicionales pueden generarse en el paso de cuaternización.

En el alcance de esta invención se incluyen los isómeros activos, mezclas de los isómeros activos, formas cristalinas, formas amorfas, hidratos, o solvatos de los compuestos objeto.

Las estructuras químicas representadas en la presente y los nombres químicos enumerados en la presente deben interpretarse como que incluyen todos los isotopólogos. Los isotopólogos son entidades moleculares que difieren solamente en la composición isotópica (número de sustituciones isotópicas), por ejemplo, CH₄, CH₃D, CH₂D₂, etc., donde "D" es deuterio, es decir, ²H. Los isotopólogos pueden tener reemplazos isotópicos en cualquiera o en todos los átomos de una estructura, o pueden tener átomos presentes en abundancia natural en cualquiera o en todos los lugares de una estructura.

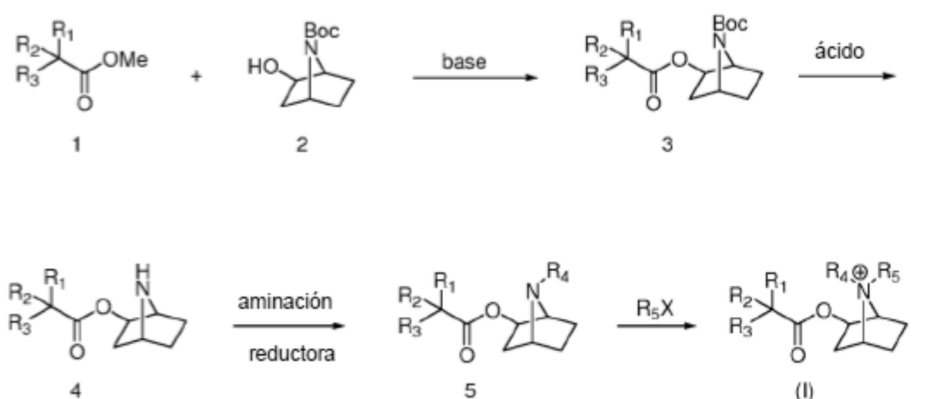
Varias modalidades de la invención descritas en la presente se expresan como "que comprende" o "comprende" varios elementos. En modalidades alternativas, esos elementos pueden expresarse con la fase transicional "que consiste esencialmente en" o "consiste esencialmente en" como sea de aplicación a esos elementos. En modalidades alternativas adicionales, esos elementos pueden expresarse con la fase transicional "que consiste en" o "consiste en" como sea de aplicación a esos elementos. Así, por ejemplo, si una composición se describe en la presente como que comprende A y B, la modalidad alternativa para esa composición de "que consiste esencialmente en A y B" y la modalidad alternativa para esa composición de "que consiste en A y B" se considera que también han sido descritas en la presente.

Métodos de preparación

Los compuestos de la Fórmula (I) y Fórmula (II) pueden obtenerse aplicando los procedimientos sintéticos apropiados, algunos de los cuales se ilustran en el esquema a continuación, que es solo para fines ilustrativos.

Como se describe en el Esquema 1, los compuestos deseados de Fórmula (I) y ciertos compuestos de Fórmula (II) pueden prepararse por transesterificación del éster 1 con el aminoalcohol 2 protegido con N-Boc apropiado. El tratamiento ácido del éster 3 resultante proporciona la amina secundaria 4 que se convierte en la amina terciaria 5 por N-alkilación utilizando procedimientos de aminación reductora. Finalmente, la cuaternización del nitrógeno terciario del amino éster 5 con un bromuro de alquilo o aralquilo proporciona los compuestos de Fórmula (I).

Esquema 1



Los ésteres 1 donde R₁ y R₂ son fenilo o 2-tienilo y R₃ es OH se encuentran comercialmente disponibles. Los ésteres 1 donde R₁ es fenilo o tienilo, R₂ es cicloalquilo y R₃ es OH pueden prepararse por reacción de un aril glioxilato (es decir, PhCOCOOME) con un reactivo de cicloalquilo de Grignard. Los ésteres donde R₃no es OH también se han preparado. Se ha descrito la adición diastereoselectiva de tales organometálicos a arilglioxilatos quirales que conducen a productos ópticamente activos (Tetrahedron Letters 29, 2175 (1988)).

La transesterificación de los ésteres metílicos 1 con aminoalcoholes 2 protegidos con Boc para formar los aminoésteres 3 se lleva a cabo usando una cantidad catalítica de una base fuerte tal como hidruro de sodio, metóxido de sodio y similares en un disolvente inerte adecuado tal como n-heptano o tolueno a temperaturas suficientemente altas para permitir la separación del metanol formado por destilación.

En el caso donde el grupo A o R₁R₂R₃C es 10-fenotiazinilo, el éster 3 deseado se prepara por reacción de 10-clorocarbonilfenotiazina con amino alcoholes 2 en presencia de una base.

La eliminación del grupo de protección Boc se logra mediante el tratamiento con ácido para dar las aminas secundarias 4.

El grupo R₄, por ejemplo, metilo, se introduce mediante aminación reductiva con formaldehído y triacetoxiborohidruro de sodio como se describe en J. Org. Chem. 61, 3489-3862 (1996) para proporcionar las aminas terciarias 5.

Finalmente, el tratamiento de las aminas terciarias con un compuesto de fórmula R_5X en un disolvente inerte proporciona los compuestos de amonio cuaternario de fórmula (I).

5 Los compuestos de espiroazonia donde R_4 y R_5 juntos forman un anillo de 5 o 6 miembros que puede prepararse a partir de aminas secundarias 4 por tratamiento con un dihaloalcano como 1,4-diclorobutano o 1,5-dibromopentano en presencia de una base tal como trietilamina o carbonato de potasio en un solvente adecuado

10 La metodología descrita en la patente de Estados Unidos 4,353,922 y J. Pharm. Sci. 74, 208-210 (1985) no proporciona los compuestos de esta invención, ya que estos métodos proporcionan mezclas de compuestos en lugar de compuestos aislados. Por ejemplo, se pensó originalmente que esta metodología producía una mezcla de los compuestos (3), (4), (6), y (8) descritos en la presente. Sin embargo, una investigación más reciente ha demostrado de manera concluyente que el paso crucial de apertura de epóxido intramolecular procede a través de un mecanismo *cis* (no *trans*) sin precedentes, lo que conduce a los intermedios *exo* amino alcoholes; ver J. Org. Chem. 59, 1771-1778 (1994) y Org. Lett. 1, 1439-1441 (1999). Así, la estereoquímica *endo* del compuesto 4 reportado en J. Pharm. Sci. 74, 208-210 (1985) (RS-11635, una mezcla de cuatro diastereómeros distintos en lugar de un compuesto estereoquímicamente puro) es incorrecto, y compuesto 4 de J. Pharm. Sci. 74, 208-210 (1985) es de hecho una mezcla de los compuestos (1), (2), (5), y (7) descritos en la presente.

20 Los procedimientos enumerados en la sección de Ejemplos demuestran por primera vez cómo sintetizar los ocho diastereómeros individuales posibles de Fórmula (I) donde el átomo de carbono del grupo $R_1R_2R_3C$ es un carbono asimétrico.

Enfermedades susceptibles de tratamiento con compuestos de la invención

25 Los compuestos descritos en la presente descripción se pueden usar para tratar diversas enfermedades, particularmente enfermedades mediadas por receptores muscarínicos de acetilcolina. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, trastornos del tracto respiratorio tal como trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC, también llamado enfermedad pulmonar obstructiva crónica), bronquitis crónica, asma, obstrucción respiratoria crónica, fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar, rinorrea, rinitis alérgica. Las enfermedades también incluyen, pero no se limitan a, enfermedades pulmonares ocupacionales que incluye pneumoconiosis (tal como enfermedad del pulmón negro, silicosis y asbestosis), lesión pulmonar aguda (LPA), y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).

35 Las afecciones médicas no respiratorias adicionales que pueden tratarse con antagonistas del receptor muscarínico incluyen, entre otras, trastornos del tracto genitourinario, tal como incontinencia urinaria de urgencia, vejiga hiperactiva o hiperactividad del detrusor y sus síntomas; enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE); trastornos del tracto gastrointestinal, tal como síndrome del intestino irritable, enfermedad diverticular, acalasia, trastornos de hipermotilidad gastrointestinal y diarrea; y similares.

40 Métodos de uso

Para el tratamiento de trastornos respiratorios, los compuestos y las composiciones farmacéuticas se administran preferentemente en una forma que se puede inhalar, tal como en aerosoles, neblinas, aerosoles o polvos. En una modalidad, los compuestos o composiciones farmacéuticas se suministran en una forma adecuada para inhalación. La forma adecuada para la inhalación puede ser partículas, aerosoles, polvos o gotitas con un tamaño promedio de aproximadamente 10 μm de diámetro o menos, preferentemente en el intervalo entre aproximadamente 0.1 μm y aproximadamente 5 μm , o en el intervalo entre aproximadamente 1 μm y aproximadamente 5 μm . Ver, por ejemplo, Hickey, Anthony J., ed., Pharmaceutical Inhalation Aerosol Technology, 2da Ed., Nueva York: Marcel Dekker, 2004, particularmente la Parte dos sobre Métodos de generación, administración, y caracterización de aerosoles. Típicamente, aproximadamente dos tercios, preferentemente 80 %, más preferentemente 90% de las partículas, aerosoles, polvos o gotitas caerán dentro del intervalo de tamaño especificado. Por ejemplo, cuando se especifican gotitas que tienen un diámetro en el intervalo de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm , dos tercios, preferentemente aproximadamente 80%, más preferentemente aproximadamente 90% de las gotitas tendrán un diámetro que cae en el intervalo de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm .

55 Los compuestos o composiciones farmacéuticas se pueden administrar en una forma adecuada para la inhalación mediante el uso de varios tipos de inhaladores, como un inhalador nebulizador, inhaladores de dosis medidas o un inhalador de polvo seco (IPS). Los compuestos o composiciones farmacéuticas se pueden administrar por inhalación voluntaria por un sujeto o paciente, o por ventilación mecánica si un sujeto o paciente requiere ayuda para respirar.

60 Los compuestos descritos en la presente descripción pueden formularse como composiciones farmacéuticas por formulación con aditivos tales como excipientes farmacéuticamente aceptables, vehículos farmacéuticamente aceptables y vehículos farmacéuticamente aceptables. Los excipientes, portadores y vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen agentes de procesamiento y modificadores y potenciadores del suministro de fármacos, tales como, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, monosacáridos, disacáridos, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, dextrosa, hidroxipropil- β -ciclodextrina, polivinilpirrolidina, ceras

de bajo punto de fusión, resinas de intercambio iónico, y similares, así como combinaciones de dos o más de estos. Otros excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Pub. Co., Nueva Jersey (1991), y "Remington: The Science and Practice of Pharmacy," Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, 20ª edición (2003) y 21ª edición (2005).

Una composición farmacéutica puede comprender una formulación de dosis unitaria, donde la dosis unitaria es una dosis suficiente para tener un efecto terapéutico o supresor. La dosis unitaria puede ser suficiente como una sola dosis para tener un efecto terapéutico o supresor. Alternativamente, la dosis unitaria puede ser una dosis administrada periódicamente en un curso de tratamiento o supresión de un trastorno.

Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención pueden estar en cualquier forma adecuada para la administración prevista, que incluyen, por ejemplo, una solución, una suspensión o una emulsión. Los portadores líquidos se usan típicamente en la preparación de soluciones, suspensiones y emulsiones. Los portadores líquidos contemplados para usar en la práctica de la presente invención incluyen, por ejemplo, agua, solución salina, disolvente(s) orgánico(s) farmacéuticamente aceptable(s), aceites o grasas farmacéuticamente aceptables, y similares, así como mezclas de dos o más de estos. El portador líquido puede contener otros aditivos farmacéuticamente aceptables adecuados tales como solubilizantes, emulsionantes, nutrientes, tampones, conservantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, reguladores de la viscosidad, estabilizantes y similares. Los solventes orgánicos adecuados incluyen, por ejemplo, alcoholes monohídricos, tales como etanol, y alcoholes polihídricos, tales como glicoles. Los aceites adecuados incluyen, por ejemplo, aceite de soja, aceite de coco, aceite de oliva, aceite de cártamo, aceite de semilla de algodón y similares. Para administración parenteral, el portador también puede ser un éster oleoso tal como oleato de etilo, miristato de isopropilo y similares. Las composiciones de la presente invención también pueden estar en forma de micropartículas, microcápsulas, encapsulados liposomales y similares, así como combinaciones de dos o más de los mismos.

Se pueden usar sistemas de administración de liberación controlada o de liberación prolongada, como un sistema de matriz controlada por difusión o un sistema erosionable, como se describe, por ejemplo, en: Lee, "Diffusion-Controlled Matrix Systems", págs. 155-198 y Ron and Langer, "Erodible Systems", págs. 199-224, en "Treatise on Controlled Drug Delivery", A. Kydonieus Ed., Marcel Dekker, Inc., Nueva York 1992. La matriz puede ser, por ejemplo, un material biodegradable que puede degradarse *espontáneamente in situ e in vivo* por, ejemplo, mediante hidrólisis o escisión enzimática, *por ejemplo*, por proteasas. El sistema de suministro puede ser, por ejemplo, un polímero o copolímero natural o sintético, por ejemplo en forma de un hidrogel. Los polímeros ilustrativos con enlaces escindibles incluyen poliésteres, poliortoésteres, polianhídridos, polisacáridos, poli (fosfoésteres), poliamidas, poliuretanos, poli(imidocarbonatos) y poli (fosfacenos).

Los compuestos de la invención se pueden administrar enteralmente, oralmente, parenteralmente, sublingualmente, por inhalación (por ejemplo, como nebulizaciones o aerosoles), rectalmente o tópicamente en formulaciones de unidades de dosificación que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales según se desee. Por ejemplo, los modos de administración adecuados incluyen oral, subcutánea, transdérmica, transmucosa, iontoforética, intravenosa, intraarterial, intramuscular, intraperitoneal, intranasal (por ejemplo, a través de la mucosa nasal), intraocular, subdural, vaginal, rectal, gastrointestinal, y similares, y directamente a un paciente específico o el órgano o tejido afectado, como el pulmón o la vejiga. La administración tópica también puede implicar el uso de administración transdérmica tal como parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis. El término "parenteral", como se usa en la presente descripción incluye inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraesternal, o técnicas de infusión. Los compuestos se mezclan con portadores farmacéuticamente aceptables, adyuvantes, y vehículos apropiados para la ruta de administración deseada. Los compuestos descritos para usar en la presente descripción pueden administrarse en forma líquida, en forma de aerosol, o en forma de tabletas, píldoras, mezclas de polvos, cápsulas, gránulos, inyectables, cremas, soluciones, supositorios, enemas, irrigaciones de colon, emulsiones, dispersiones, premezclas de alimentos, y en otras formas adecuadas. Los compuestos también se pueden administrar en formulaciones de liposomas. Los compuestos también se pueden administrar como profármacos, donde el profármaco sufre transformación en el sujeto tratado a una forma que es terapéuticamente efectiva. Administraciones adicionales son conocidas en la técnica.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las suspensiones estériles inyectables acuosas u oleaginosas se pueden formular de conformidad con la materia conocida usando agentes humectantes o dispersantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser, además, una suspensión o solución inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico y parenteralmente aceptable, por ejemplo como una solución en propilenglicol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están el agua, solución de Ringer, y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un disolvente o medio de suspensión. Para este propósito cualquier aceite fijo suave puede emplearse incluyendo los mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tal como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de los inyectables.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En esas formas de dosificación sólida, el compuesto activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación también pueden comprender sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, agentes lubricantes tal como estearato de magnesio. En el

caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación pueden comprender además agentes tampones. Los comprimidos y píldoras pueden prepararse adicionalmente con recubrimientos entérico.

5 Las formas de dosificación líquida para la administración oral pueden incluir emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tal como agua. Tales composiciones pueden comprender, además, adyuvantes, tales como agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, ciclodextrinas, y edulcorantes, saborizantes, y aromatizantes.

10 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse, además, en forma de liposomas. Como es sabido en la técnica, los liposomas generalmente se derivan de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados por cristales líquidos hidratados mono o multilamelares que se dispersan en un medio acuoso. Puede usarse cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposoma pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizantes, conservantes, excipientes y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y la fosfatidilcolina (lecitina), ambos naturales y sintéticos. Los métodos para formar liposomas son conocidos en la técnica. Ver, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volumen XIV, Academic Press, Nueva York, N.W., pág. 33 *et seq* (1976).

20 En ciertas modalidades de la invención, las formulaciones y preparaciones de la invención, y las formulaciones y preparaciones usadas en la invención, son estériles. Las formulaciones farmacéuticas estériles se componen o fabrican de acuerdo con estándares de esterilización de grado farmacéutico (Farmacopea de los Estados Unidos Capítulos 797, 1072, y 1211; Código de Negocios y Profesiones de California 4127.7; 16 Código de Regulaciones de California 1751, 21 Código de Regulaciones Federales 211) conocido por los expertos en la técnica.

25 Además, en la presente descripción también se describen artículos de fabricación y kits que contienen materiales útiles para tratar o suprimir enfermedades mediadas por receptores muscarínicos de acetilcolina. Dichos kits pueden comprender uno cualquiera o más de los compuestos de la invención. El kit puede comprender el contenedor descrito anteriormente.

30 Los kits se pueden usar, por ejemplo, para tratar a un individuo con una enfermedad mediada por el receptor muscarínico, o para suprimir una enfermedad mediada por un receptor muscarínico de acetilcolina en un individuo

35 La cantidad del ingrediente activo que puede combinarse con los materiales portadores para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped al que se administra el ingrediente activo y el modo particular de administración. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, área corporal, índice de masa corporal (IMC), salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, vía de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, y el tipo, la progresión y la gravedad de la enfermedad en particular que se somete a la terapia. La dosificación unitaria farmacéutica elegida generalmente se fabrica y administra para proporcionar una concentración final definida de fármaco en la sangre, tejidos, órganos u otra región objetivo del cuerpo, o para proporcionar una dosis definida del fármaco a un sitio específico, tal como los pulmones. La cantidad terapéuticamente eficaz o la cantidad eficaz para una situación dada se puede determinar fácilmente mediante experimentación de rutina y está dentro de la habilidad y el criterio del médico ordinario.

45 Ejemplos de dosificaciones de los compuestos descritos en la presente los cuales pueden usarse son una cantidad eficaz dentro del intervalo de dosificación de aproximadamente 0.1 μ g a aproximadamente 10 mg por kilogramo de peso corporal, aproximadamente 0.1 μ g a aproximadamente 5 mg por kilogramo de peso corporal, aproximadamente 0.1 μ g a aproximadamente 1 mg por kilogramo de peso corporal, aproximadamente 0.1 μ g a aproximadamente 0.5 mg por kilogramo de peso corporal, aproximadamente 0.1 μ g a aproximadamente 100 μ g por kilogramo de peso corporal, aproximadamente 0.1 μ g a aproximadamente 50 μ g por kilogramo de peso corporal, aproximadamente 0.1 μ g a aproximadamente 10 μ g por kilogramo de peso corporal. Cuando se administra por vía oral o por inhalación, los ejemplos de dosificaciones son una cantidad eficaz dentro del intervalo de dosificación de aproximadamente 0.001 mg a aproximadamente 0.01 mg, o aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 0.1 mg, o aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 1 mg, o aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, o aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1 g. Las dosis fijas preferidas incluyen aproximadamente 0.005 mg, aproximadamente 0.01 mg, aproximadamente 0.018 mg, aproximadamente 0.02 mg, aproximadamente 0.03 mg, aproximadamente 0.04 mg, aproximadamente 0.05 mg, aproximadamente 0.1 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 80 mg o aproximadamente 100 mg, independientemente del peso corporal. Sin embargo, se entiende que los pacientes pediátricos pueden requerir dosis más pequeñas, y dependiendo de la gravedad de la enfermedad y el estado del paciente, las dosis pueden variar. El compuesto se administrará preferentemente una vez al día, pero se puede administrar dos, tres o cuatro veces al día, o cada dos días, o una o dos veces por semana.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una dosis diaria única, o la dosis diaria total puede administrarse en dosis divididas por dos, tres, cuatro, cinco o seis veces al día.

5 Cuando se formula como un líquido, la concentración del compuesto descrito en la presente será típicamente aproximadamente 0.01 mg/ml a aproximadamente 0.1 mg/ml o aproximadamente 0.1 mg/ml a aproximadamente 1 mg/ml, pero además puede ser aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml o aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml. Cuando se formula como un sólido, por ejemplo, como un comprimido o un polvo para
10 inhalación, la concentración, expresada como el peso del compuesto dividido por el peso total, será típicamente aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 0.1 %, aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 1 %, aproximadamente 1% a aproximadamente 10 %, o aproximadamente 10% a aproximadamente 100%.

Aunque los compuestos de la invención se pueden administrar como el único agente farmacéutico activo, también se pueden usar en combinación con uno o más de otros agentes usados en el tratamiento o supresión de enfermedades
15 mediadas por el receptor muscarínico de acetilcolina. Los ejemplos de agentes adicionales que se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, otros inhibidores del receptor de acetilcolina, tales como ipratropio y tiotropio; o uno o más agentes antiinflamatorios, broncodilatadores, antihistamínicos, descongestionantes o antitusivos. Los agentes adicionales pueden administrarse simultáneamente en la misma composición farmacéutica, simultáneamente en diferentes composiciones farmacéuticas, o en momentos
20 diferentes. Los agentes específicos incluyen, pero no se limitan a, corticosteroides tales como propionato de fluticasona, budesonida, dipropionato de beclometasona, flunisolida, acetónido de triamcinolona, ciclesonida o furoato de mometasona; agonistas de receptores β 2-adrenérgicos tales como albuterol, salmeterol y metaproterenol; agentes antitusivos (supresores de la tos) tales como codeína o dextromorfano; y teofilina. Las combinaciones deseadas se pueden determinar en base a ventajas terapéuticas adicionales, efectos secundarios potenciales, y otras
25 consideraciones conocidas por los expertos en la técnica. Algunos agentes se pueden combinar con los compuestos de la invención para administración por inhalación, mientras que otros se pueden administrar a través de otras vías de administración.

30 Cuando se usan agentes activos adicionales en combinación con los compuestos de la presente invención, los agentes activos adicionales se pueden emplear generalmente en cantidades terapéuticas como se indica en Physicians' Desk Reference (PDR) 53ª Edición (1999), o cantidades terapéuticamente útiles como las conocerá un experto en la técnica.

Los compuestos de la invención y los otros agentes terapéuticamente activos se pueden administrar a la dosis clínica máxima recomendada o a dosis más bajas. Los niveles de dosificación de los compuestos activos en las composiciones
35 de la invención pueden variarse para obtener una respuesta terapéutica deseada dependiendo de la ruta de administración, la gravedad de la enfermedad y la respuesta del paciente. Cuando se administran en combinación con otros agentes terapéuticos, los agentes terapéuticos pueden formularse como composiciones separadas que se administran al mismo tiempo o en momentos diferentes, o los agentes terapéuticos pueden administrarse como una composición única.

40 Los compuestos de la Fórmula (I) y la Fórmula (II), y los compuestos (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), u (8), en virtud del nitrógeno cuaternario, están cargados positivamente, y por lo tanto tendrán un contraión negativo asociado. Cualquier anión farmacéuticamente aceptable puede usarse con los compuestos de la invención, tal como los descritos en Berge y otros, J. Pharm. Sci. 66:1 (1977); Bighley y otros, "Salt Forms of Drugs and Absorption," en Swarbrick J, Boilan JC, eds. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology 13, Nueva York, NY: Marcel Dekker; 1996:453-499; y Paulekuhn y otros, J. Med. Chem. 50:6665 (2007). El anión puede ser monovalente (es decir, una carga de -1) o polivalente (por ejemplo, una
45 carga de -2, -3, etc.). Los aniones farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, acetato, besilato (bencenosulfonato), benzoato, besilato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edentato de calcio, camforsulfonato (camsilato), carbonato, cloruro, cloroteofilinato, citrato, edetato, etanodisulfonato (edisilato), etanosulfonato (esilato), fumarato, gluceptato (glucoheptonato), gluconato, glucuronato, glutamato, hexilresorcinato, hidroxinaftoato, hipurato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril sulfato (estolato), malato, maleato, mandelato, mesilato, metanosulfonato, metilnitrato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, pamoato, pantotenato, fosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, tannato, tartrato, teoclato, toluenosulfonato (tosilato), y trifluoroacetato. Si se desea, se pueden usar múltiples aniones en una sola preparación;
50 por ejemplo, un micromol del compuesto (1) puede combinarse con la mitad del micromol de ión cloruro y la mitad del micromol de ión bromuro.

Los compuestos de la Fórmula (I) y la Fórmula (II), y los compuestos (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), u (8), tienen una sola carga positiva formal, es decir, son cationes monovalentes. La estequiometría del anión al catión con carga única (monovalente) dependerá de la valencia del anión; por ejemplo, cuando el anión es un anión monovalente, tal como Br-, la relación catión: anión será de 1:1; cuando el anión es un anión divalente, como el sulfato (SO_4^{2-}), la relación cation:anión será 2:1, y así sucesivamente.
60

EJEMPLOS

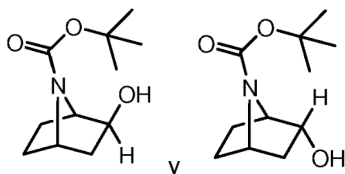
65 Ejemplo 1

Métodos de síntesis

Ejemplo 1.1

5

(±)-*exo*-7-[(*tert*-butoxicarbonil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ol y (±)-*endo*-7-[(*tert*-butoxicarbonil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ol



10

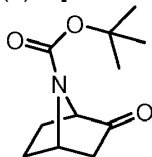
Paladio sobre carbono (10%, 1.55 g) y formiato de amonio (2.48 g, 39.3 mmol) se añadieron a una solución agitada de los alcoholes combinados (±)-*exo*-7-(fenilmetil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ol y (±)-*endo*-7-(fenilmetil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (1.55 g, 7.63 mmol) en metanol seco (51 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura de reflujo por 20-30 min. Después de completarse, el catalizador se eliminó por filtración a través de una almohadilla de Celita, la cual después se lavó varias veces con metanol. El filtrado se *concentró al vacío* y al residuo se añadió tetrahidrofurano anhidro (17 ml) seguido por di-*tert*-butil dicarbonato (2.0 g, 9.16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 h y el solvente se *concentró al vacío*. El residuo se tomó con cloruro de metileno y se lavó con una solución de hidróxido de amonio. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida de columna para dar los alcoholes (±)-*exo*-7-[(*tert*-butoxicarbonil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ol y (±)-*endo*-7-[(*tert*-butoxicarbonil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (1.50 g, 95%).

15

20

Ejemplo 1.2

(±)-7-[(*tert*-butoxicarbonil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ona



25

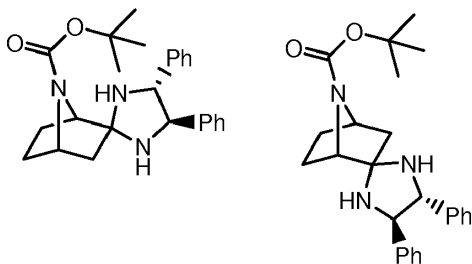
30

Se añadió Dess-Martin periodinano (3.83 g, 9.03 mmol) en varias porciones bajo nitrógeno a una solución agitada de los alcoholes (±)-*exo*-7-[(*tert*-butoxicarbonil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ol y (±)-*endo*-7-[(*tert*-butoxicarbonil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (1.50 g, 7.04 mmol) en cloruro de metileno anhidro (125 ml). La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Después de eliminar el *solvente al vacío*, el residuo sólido se trituró con éter de dietilo y se filtró. El sólido se lavó varias veces con éter de dietilo y el filtrado se *concentró al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía rápida de columna para dar la cetona (±)-7-[(*tert*-butoxicarbonil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ona (1.06 g, 71%).

35

Ejemplo 1.3

(1*S*,4'*R*,5'*R*)-*tert*-butil 4',5'-difeníl-7-azaespiro[bicyclo[2.2.1]heptano-2,2'-imidazolidina]-7-carboxilato y (1*R*,4'*R*,5'*R*)-*tert*-butil 4',5'-difeníl-7-azaespiro[bicyclo[2.2.1]heptano-2,2'-imidazolidina]-7-carboxilato



40

45

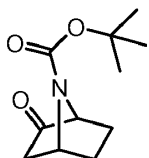
(*R,R*)-Difeniletildiamina (1.14 g, 5.37 mmol) se añadió bajo nitrógeno a una solución de cetona (±)-7-[(*tert*-butoxicarbonil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ona (1.06 g, 5.02 mmol) en cloruro de metileno seco (17 ml) que contiene tamices moleculares de 4 Å. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 24 h. Trietilamina (2.8 ml) se añadió and los tamices moleculares se eliminaron después por filtración. El filtrado se *concentró al vacío* y el residuo resultante se purificó por cromatografía rápida de columna (éter/éter de petróleo/Et₃N, 10:15:1 a 15:10:1) proporcionando primero (1*S*,4'*R*,5'*R*)-*tert*-butil 4',5'-difeníl-7-azaespiro[bicyclo[2.2.1]heptano-2,2'-imidazolidino]-7-

carboxilato (992 mg, 49%) y después (1R,4'R,5'R)-*tert*-butil 4',5'-difeníl-7-azaespiro[biciclo[2.2.1]heptano-2,2'-imidazolidina]-7-carboxilato (0.938 g, 46%).

Ejemplo 1.4

5

(+) (1S)-7-(*tert*-Butoxicarbonil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ona



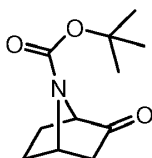
10 Una solución de (1S,4'R,5'R)-*tert*-butil 4',5'-difeníl-7-azaespiro[biciclo[2.2.1]heptano-2,2'-imidazolidina]-7-carboxilato (992 mg, 2.45 mmol) en 0.1 M H₃PO₄-THF (2:1, 14,4 ml) se agitó por 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó después con agua y se extrajo con éter. Los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y el solvente se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó por cromatografía rápida de columna para dar la cetona (+) (1S)-7-(*tert*-butoxicarbonil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ona (496 mg, 96%); [α]²²_D+ 74.2° (c 0.43, CHCl₃); ¹H NMR δ (CDCl₃, 400 MHz) 4.56 (t, 1H), 4.25 (d, 1H), 2.47 (dd, 1H), 1.99 (m + d, 2 + 1H), 1.59 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

15

Ejemplo 1.5

20

(-)-(1R)-7-(*tert*-Butoxicarbonil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ona



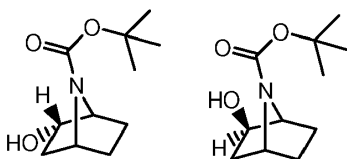
25

Si siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de (+) (1S)-7-(*tert*-butoxicarbonil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ona, la diamina (1R,4'R,5'R)-*tert*-butil 4',5'-difeníl-7-azaespiro[biciclo[2.2.1]heptano-2,2'-imidazolidina]-7-carboxilato (938 mg, 2.31 mmol) se convirtió en (-) (1R)-7-(*tert*-Butoxicarbonil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ona (468 mg, 96%). [α]²²_D- 58.6° (c 0.11, CHCl₃); ¹H NMR δ (CDCl₃, 400 MHz) 4.56 (t, 1H), 4.25 (d, 1H), 2.47 (dd, 1H), 1.99 (m + d, 2 + 1H), 1.59 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

Ejemplo 1.6

30

(1S,2S)-7-(*tert*-Butoxicarbonil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ol y (1S,2R)-7-(*tert*-butoxicarbonil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-ol



35

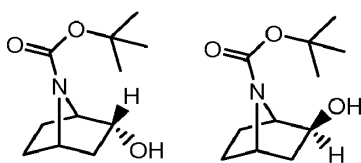
Óxido de platino (27 mg) seguido por trietilamina (0.98 ml, 7.05 mmol) se añadieron a una solución agitada de cetona (+) (1S)-7-(*tert*-Butoxicarbonil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ona (496 mg, 2.35 mmol) en etanol (1.2 ml). El matraz se purgó al vacío y luego se llenó con hidrógeno usando un globo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 48 horas. El catalizador se eliminó después por filtración a través de una almohadilla de Celita, la cual se lavó varias veces con metanol. El filtrado se *concentró al vacío* y el residuo resultante se purificó por cromatografía rápida de columna proporcionando primero (1S,2S)-7-(*tert*-butoxicarbonil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (140 mg, 28%) y después (1S,2R)-7-(*tert*-butoxicarbonil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (160 mg, 32%).

40

Ejemplo 1.7

45

(1R,2R)-7-(*tert*-butoxicarbonil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ol y (1R,2S)-7-(*tert*-butoxicarbonil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ol

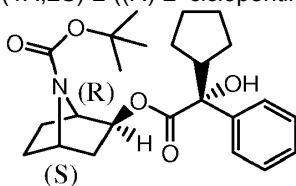


5 Siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de (1S,2S)-7-(*tert*-butoxicarbonil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ol y (1S,2R)-7-(*tert*-butoxicarbonil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ol, la cetona (-) (1R)-7-(*tert*-Butoxicarbonil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ona (468 mg, 2.22 mmol) se convirtió en (1R,2R)-7-(*tert*-butoxicarbonil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (150 mg, 32%) y (1R,2S)-7-(*tert*-butoxicarbonil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (140 mg, 30%).

Ejemplo 1.8

10

(1R,2S)-2-((R)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7-(*tert*-butoxicarbonil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano



15

A (1R,2S)-2-hidroxi-7-(*tert*-butoxicarbonil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (68mg, 0.32 mmol) en 5 ml de heptano se añadió (R)-metil-2-ciclopentil-2-hidroxi 2-fenilacetato (149 mg, 0.64 mmol) seguido por cat. de NaH (8 mg as a 60% dispersión en aceite) y la mezcla se agitó a 100 °C por 20 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice usando hexano/acetato de etilo como eluyente para producir 76mg del producto deseado, (1R,2S)-2-((R)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7-(*tert*-butoxicarbonil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano como un aceite.

20

De manera similar se prepararon:

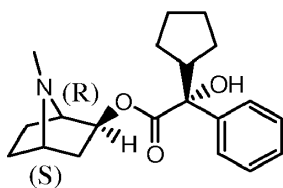
25

(1S,2R)-2-((R)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7-(*tert*-butoxicarbonil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano,
 (1S,2S)-2-((R)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7-(*tert*-butoxicarbonil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano,
 (1R,2R)-2-((R)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7-(*tert*-butoxicarbonil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano,
 (1R,2S)-2-((S)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7-(*tert*-butoxicarbonil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano,
 (1S,2R)-2-((S)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7-(*tert*-butoxicarbonil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano,
 (1S,2S)-2-((S)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7-(*tert*-butoxicarbonil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano, y
 (1R,2R)-2-((S)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7-(*tert*-butoxicarbonil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano.

30

Ejemplo 1.9

(1R,2S)-2-((R)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7-metil-7-azabicyclo[2.2.1]heptano



35

A (1R,2S)-2-((R)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7-(*tert*-butoxicarbonil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (76 mg, 0.182 mmol) se añadió 1 ml de ácido clorhídrico 4N en dioxano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 0.5 h. El dioxano se eliminó al vacío y el residuo se basificó con hidróxido de amonio a pH 10 y se extrajo con 3 x 30 ml de cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para producir la amina cruda. A esta amina, disuelta en 5 ml de dicloroetano, se añadió 0.1 ml de solución de formaldehído (37% p/v en agua) seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (76 mg, 0.364 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con 3 x 50 ml de cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para producir la amina terciaria cruda la cual se purificó adicionalmente en gel de sílice usando cloruro de metileno/metanol/amoniaco (90:9:1) como eluyente para producir 46 mg de (1R,2S)-2-((R)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7-metil-7-azabicyclo[2, 2, 1]heptano como un aceite.

40

45

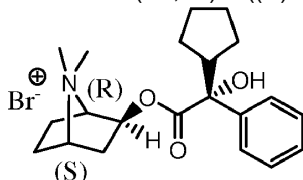
De manera similar se prepararon:

50

(1*S*,2*R*)-2-((*R*)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7-metil-7-azabicyclo[2.2.1]heptano,
 (1*S*,2*S*)-2-((*R*)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7-metil-7-azabicyclo[2.2.1]heptano,
 (1*R*,2*R*)-2-((*R*)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7-metil-7-azabicyclo[2.2.1]heptano,
 (1*R*,2*S*)-2-((*S*)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7-metil-7-azabicyclo[2.2.1]heptano,
 (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7-metil-7-azabicyclo[2.2.1]heptano
 (1*S*,2*S*)-2-((*S*)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7-metil-7-azabicyclo[2.2.1]heptano, y
 (1*R*,2*R*)-2-((*S*)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7-metil-7-azabicyclo[2.2.1]heptano.

Ejemplo 1.10

Bromuro de (1*R*,2*S*)-2-((*R*)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7, 7-dimetil-7-azoniabicyclo[2.2.1]heptano (2)



A (1*R*,2*S*)-2-((*R*)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7-metil-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (46 mg, 0.139 mmol) en acetona (2 ml) se añadió 1 ml de solución de bromuro de metilo (2M en éter). La mezcla resultante se dejó a temperatura ambiente por 48 horas. El producto cristalizado se filtró y se secó para producir 36 mg de bromuro de (1*R*, 2*S*)-2-((*R*)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7,7-dimetil-7-azoniabicyclo[2.2.1]heptano (2) como un sólido cristalino blanco, M.P. 233-234 °C, ¹HNMR: 7.6 (dd, 2H); 7.4 (m, 2H); 7.28 (m, 1H); 5.0 (m, 1H); 4.9 (m, 1H); 4.45 (m, 1H); 3.8 (s, 1H); 3.49 (s, 3H); 3.28 (s, 3H); 3.0 (m, 1H); 2.5-2.2 (m, 4H); 1.9- 1.3 (m, 10H).

De manera similar se prepararon:

(1), Bromuro de (1*S*, 2*R*)-2-((*R*)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7, 7-dimetil-7-azoniabicyclo[2.2.1]heptano, M.P. 198-200 °C, ¹HNMR: 7.45 (dd, 2H); 7.25 (m, 2H); 7.1 (m, 1H); 5.1 (m, 1H); 4.9 (m, 1H); 4.1 (m, 1H); 3.8 (s, 1H); 3.23 (s, 3H); 3.0 (s, 3H); 2.8 (m, 1H); 2.3 (m, 4H); 2.8-1.2 (m, 10H);

(4), Bromuro de (1*S*, 2*S*)-2-((*R*)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7, 7-dimetil-7-azoniabicyclo[2.2.1]heptano, M.P. 210-212 °C, ¹HNMR: 7.59 (d, 2H); 7.36 (t, 2H); 7.3 (m, 1H); 5.4 (m, 1H); 4.8 (m, 1H); 5.6 (m, 1H); 3.6 (s, 1H); 3.5 (s, 6H); 2.85 (m, 2H); 2.2 (m, 2H); 1.8-1.2 (m, 9H);

(3), Bromuro de (1*R*, 2*R*)-2-((*R*)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7, 7-dimetil-7-azoniabicyclo[2.2.1]heptano, M.P. 232-233 °C, ¹HNMR: 7.59 (d, 2H); 7.37 (t, 2H); 7.32 (m, 1H); 5.4 (m, 1H); 4.9 (t, 1H); 4.4 (t, 1H); 3.6 (s, 1H); 3.56 (s, 3H); 3.46 (s, 3H); 3.0 (m, 2H); 2.3 (m, 1H); 1.9 (m, 1H); 1.8-1.2 (m, 10H);

Referencia (5), Bromuro de (1*R*, 2*S*)-2-((*S*)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7, 7-dimetil-7-azoniabicyclo[2.2.1]heptano, M.P. 222-224 °C, ¹HNMR: 7.6 (dd, 2H); 7.4 (m, 2H); 7.28 (m, 1H); 5.0 (m, 1H); 4.9 (m, 1H); 4.45 (m, 1H); 3.8 (s, 1H); 3.49 (s, 3H); 3.28 (s, 3H); 3.0 (m, 1H); 2.5-2.2 (m, 4H); 1.9- 1.3 (m, 10H);

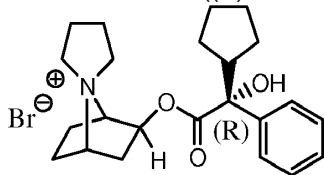
Referencia (7), Bromuro de (1*S*, 2*R*)-2-((*S*)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7, 7-dimetil-7-azoniabicyclo[2.2.1]heptano, M.P. 231-233 °C, ¹HNMR: 7.45 (dd, 2H); 7.25 (m, 2H); 7.1 (m, 1H); 5.1 (m, 1H); 4.9 (m, 1H); 4.1 (m, 1H); 3.8 (s, 1H); 3.23 (s, 3H); 3.0 (s, 3H); 2.8 (m, 1H); 2.3 (m, 4H); 2.8-1.2 (m, 10H);

Referencia (8), Bromuro de (1*S*, 2*S*)-2-((*S*)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7, 7-dimetil-7-azoniabicyclo[2.2.1]heptano, M.P. 223-225 °C, ¹HNMR: 7.59 (d, 2H); 7.36 (t, 2H); 7.3 (m, 1H); 5.4 (m, 1H); 4.8 (m, 1H); 5.6 (m, 1H); 3.6 (s, 1H); 3.5 (s, 6H); 2.85 (m, 2H); 2.2 (m, 2H); 1.8-1.2 (m, 9H); and

Referencia (6), Bromuro de (1*R*, 2*R*)-2-((*S*)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7, 7-dimetil-7-azoniabicyclo[2.2.1]heptano, M.P. 212-214 °C, ¹HNMR: 7.59 (d, 2H); 7.37 (t, 2H); 7.32 (m, 1H); 5.4 (m, 1H); 4.9 (t, 1H); 4.4 (t, 1H); 3.6 (s, 1H); 3.56 (s, 3H); 3.46 (s, 3H); 3.0 (m, 2H); 2.3 (m, 1H); 1.9 (m, 1H); 1.8-1.2 (m, 10H).

Ejemplo 1.11

Bromuro de exo-2-((*R*)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi-2'-fenilacetoxi)espiro[bicyclo-[2.2.1]heptano-7,1'-pirrolidin]-1'-io (9)



A una solución de Exo-2-((*R*)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (151 mg, 0.479 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se añadieron 1,4-dibromobutano (206 mg, 0.958 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (109 mg, 0.717 mmol). La solución resultante se agitó a 60 °C por 20 h. La solución enfriada se evaporó a sequedad y el aceite residual se trituró con acetona/acetato de etilo. El sólido resultante se recristalizó en acetona/acetato de etilo, se filtró y se secó para dar 44 mg del producto deseado, M.P. 214-217 °C, MS 370 (M⁺).

Ejemplo 2

Métodos biológicos

- 5 Los efectos antagonistas de los compuestos en el mAChR M₃ de la presente invención se determinan mediante los siguientes ensayos in vitro e in vivo.

Ensayo de unión al radioligando del receptor muscarínico:

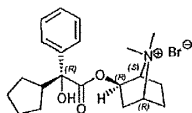
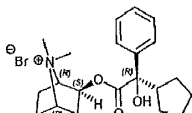
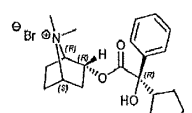
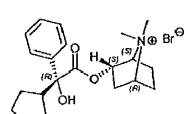
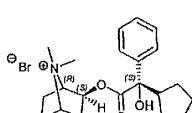
- 10 Los estudios de unión al radioligando se llevaron a cabo con homogenatos de células receptoras M₃ como se describe en (Peralta y otros, The EMBO Journal 6, 3923-3929, (1987)). Incubaciones de ligandos de prueba (o estándar) con ³H]4-DAMP 0.2 nM se incubaron durante 120 minutos a 22 °C usando homogenatos de células que expresan el receptor M₃ humano. La unión específica del ligando a los receptores se definió como la diferencia entre la unión total del radioligando y la unión no específica determinada en presencia de un exceso de ligando no marcado (10 μM de atropina). Los resultados se expresaron como un porcentaje de la unión específica de control ((unión específica medida/unión específica de control) x 100) obtenida en presencia de diversas concentraciones de los compuestos de prueba.

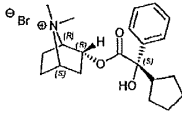
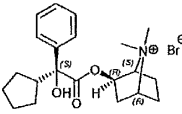
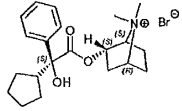
- 20 Los valores IC₅₀ (concentración que causa una inhibición media máxima de la unión específica de control) y los coeficientes de Hill (nH) se determinaron mediante análisis de regresión no lineal de las curvas de competencia generadas con valores medios de replicación usando el ajuste de la curva de ecuación de Hill ($Y = D + [(A - D)/(1 + (C/C_{50})^{nH})]$), donde Y = unión específica, D = unión específica mínima, A = unión específica máxima, C = concentración del compuesto, C₅₀ = IC₅₀, y nH = factor de pendiente).

- 25 Las constantes de inhibición (K_i) se calcularon usando la ecuación de Cheng-Prusoff ($K_i = IC_{50}/(1+(L/K_D))$), donde L = la concentración del radioligando en el ensayo, y K_D = afinidad del radioligando por el receptor). Se usó un diagrama de Scatchard para determinar el radioligando K_d.

- 30 Cuando se probó mediante el método anterior, los compuestos de la invención tenían valores de K_i en el intervalo de 0.1 a 100 nM, como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1

Compuesto ID	Estructura	Conc. de prueba. (nM)	M3 (antagonista) % Inhibición de unión específica de control	IC ₅₀ (nM)	K _i (nM)
(1)		10	100	0.23	0.16
(2)		10	98	0.25	0.18
(3)		10	99	0.25	0.18
(4)		10	100	0.3	0.22
(5) (Ref)		10	80	2.1	1.5
(6) (Ref)		10	75	2.9	2.1

Compuesto ID	Estructura	Conc. de prueba. (nM)	M3 (antagonista) % Inhibición de unión específica de control	IC ₅₀ (nM)	K, (nM)
					
(7) (Ref)		10	30	19	14
(8) (Ref)		10	9	36	26

Estudios de la potencia broncodilatadora y duración de la acción; Modelo de Einthoven de rata:

5 La potencia del broncodilatador y la duración de los estudios de acción utilizan ratas Sprague-Dawley macho (200-350 g). Los animales se colocan en una cámara de dosificación y se exponen al aerosol generado a partir de un conjunto de nebulizador LC Star e impulsados por una mezcla de gases (5% CO₂, 20% oxígeno y 75% nitrógeno) mediante la colocación por no más de 30 minutos en una cámara de dosificación. Dentro de la cámara de dosificación, los animales no están restringidos, sino que están confinados a un espacio que tiene una superficie aproximada de 18 pulgadas cuadradas (1 pulgada cuadrada = 0.00064516 m²). Los animales se aclimatan a la cámara durante 10 minutos, y después se tratan con compuestos de prueba que se administran por inhalación. Cada solución del compuesto de prueba se nebuliza durante 5 a 25 minutos. Después de un período predeterminado, en base al punto de tiempo estudiado, los animales son evaluados para los efectos farmacodinámicos de los compuestos de prueba. Treinta minutos antes del comienzo de la evaluación pulmonar, los animales se anestesian con pentobarbital sódico (Nembutal, 25 mg/kg). La vena yugular se cateteriza con suero fisiológico + 10 U/ml de catéteres de polietileno llenos de heparina (PE-20) usados para infundir el broncoconstrictor metacolina (MCh). La arteria carótida se canula con 10 U/ml de catéteres PE-50 llenos de heparina/solución salina y se conecta a un transductor de presión para medir la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca (efectos CV). La tráquea se disecciona y se canula con un tubo de acero 14G conectado a un transductor de presión para medir la resistencia pulmonar y a un conjunto de respiradores de roedores de volumen constante para proporcionar un volumen corriente apropiado y a una velocidad determinada por el peso del animal. Esto se usa para la ventilación de ratas durante la evaluación de los efectos pulmonares y CV de los artículos de prueba. La MCh intravenosa se administra a una dosis suficiente para provocar 80% de la constricción pulmonar máxima en un animal no tratado (determinado por experimentación en un estudio piloto con 4 ratas). Las respuestas pulmonar y CV a la MCh determinan la potencia, la seguridad y los efectos farmacodinámicos de los artículos de prueba.

25 Protocolo de broncoprotección en rata - respuesta a la dosis de MCh:

30 Los compuestos de prueba y control (agua) se administraron a ratas Sprague Dawley macho (200-350g) a través de inhalación. La dosificación por inhalación se realizó colocando las ratas en una cámara de dosificación y exponiéndolas durante 25 minutos a soluciones de fármaco nebulizadas usando un nebulizador Pari. Los animales fueron devueltos a sus jaulas. La cámara se descontaminó entre usos lavando con agua.

35 Veinticuatro horas después de la dosificación y treinta minutos antes del inicio de la evaluación pulmonar, los animales se anestesiaron con pentobarbital sódico (Nembutal, 50 mg/ml, 1 ml/kg, IP). La tráquea se disecó luego libre y se canuló con un tubo de acero 14G conectado a un transductor de presión (para la medición de la presión de inflado pulmonar) y a un conjunto de respiradores de roedores de volumen constante para proporcionar un volumen corriente apropiado (2.5 ml) y a una tasa determinada por el peso del animal (60 respiraciones/min). La arteria carótida se canuló con una cánula de PE-50 llena de heparina/solución salina de 5 U/ml y se conectó a un transductor de presión para medir la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca. La vena yugular se cateterizó con un catéter de polietileno relleno con solución salina (PE-10) y se usó para administrar retos en bolo del broncoconstrictor metacolina (MCh). Se administraron dosis ascendentes intravenosas de MCh (1 a 300 µg/kg), después de que la respuesta a la dosis anterior regresó a la línea base. La presión de inflado pulmonar y la presión arterial se registraron usando un sistema Biopac con el software *AcqKnowledge*. Los animales se sacrificaron después de la finalización del estudio por dislocación cervical seguido de una toracotomía.

45 Los resultados de los estudios de broncoprotección se muestran en la Figura 1. La Tabla 2 muestra la potencia *in vivo* (24h post inhalación) y duración de los efectos broncoprotectores contra la broncoconstricción inducida por metacolina en ratas.

Tabla 2

Compuesto ID	Potencia (Ipsos)	Duración
(1)	>10 µg/ml	++
(2)	< 3 µg/ml	+++
(3)	< 3 µg/ml	+++
(4)	> 10 µg/ml	+
(5), (6), (7) y (8) (Referencias)	>100 µg/ml	-
- inactivo 24h post inhalación + < 24h duración ++ ≥ 24h duración +++ ≥ 48h duración		

5 Estudios de la potencia broncodilatadora y duración de la acción; Modelo de Guinea Pig Einthoven:

La potencia del broncodilatador y la duración de los estudios de acción usan cobayas Dunkin Hartley macho (250-350 g). Los animales se colocan en una cámara de dosificación y se exponen al aerosol generado a partir de un conjunto de nebulizador LC Star e impulsados por una mezcla de gases (5% CO₂, 20% oxígeno y 75% nitrógeno) mediante la colocación por no más de 30 minutos en una cámara de dosificación. Dentro de la cámara de dosificación, los animales no están restringidos, sino que están confinados a un espacio que tiene una superficie aproximada de 18 pulgadas cuadradas. Los animales se aclimatan a la cámara durante 10 minutos, y después se tratan con los compuestos de prueba que se administran por inhalación. Cada solución del compuesto de prueba se nebuliza durante 5 a 25 minutos. Después de un período predeterminado, en base al punto de tiempo estudiado, los animales son evaluados para los efectos farmacodinámicos de los compuestos de prueba. Treinta minutos antes del inicio de la evaluación pulmonar, los animales se anestesian con ketamina intramuscular (55.8 mg/kg), xilazina (3.9 mg/kg) y acepromazina (1 mg/kg). La vena yugular se cateteriza con suero fisiológico + 10 U/ml de catéteres de polietileno llenos de heparina (PE-20) usados para infundir el broncoconstrictor metacolina (MCh). La arteria carótida se canula con 10 U/ml de catéteres PE-50 llenos de heparina/solución salina y se conecta a un transductor de presión para medir la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca (efectos CV). La tráquea se disecciona y se canula con un tubo de acero 14G conectado a un transductor de presión para medir la resistencia pulmonar y a un conjunto de respiradores de roedores de volumen constante para proporcionar un volumen corriente apropiado y a una velocidad determinada por el peso del animal.

Esto se usa para la ventilación de cobayas durante la evaluación de los efectos pulmonares y CV de los artículos de prueba. La MCh intravenosa se administra a una dosis suficiente para causar el 80% de la constricción pulmonar máxima en un animal no tratado (determinado mediante experimentación en un estudio piloto usando 4 cobayas). La respuesta pulmonar y de CV a la MCh determinan la potencia, la seguridad y los efectos farmacodinámicos de los artículos de prueba.

30 Protocolo de broncoprotección en cobayas - Respuesta a la dosis de MCh:

Los compuestos de prueba y control (agua) se administraron a cobayas Dunkin Hartley macho (250-350 g) a través de inhalación. La dosificación por inhalación se realizó colocando las cobayas en una cámara de dosificación y exponiéndolas durante 25 minutos a soluciones de fármaco nebulizadas usando un nebulizador Pari. Los animales se devolvieron después a sus jaulas. La cámara se descontaminó entre usos lavando con agua.

Veinticuatro horas después de la dosificación y treinta minutos antes del inicio de la evaluación pulmonar, los animales se anestesiaron con ketamina intramuscular (55.8 mg/kg), xilazina (3.9 mg/kg) y acepromazina (1 mg/kg). La tráquea se disecó luego libre y se canuló con un tubo de acero 14G conectado a un transductor de presión (para la medición de la presión de inflado pulmonar) y a un conjunto de respiradores de roedores de volumen constante para proporcionar un volumen corriente apropiado (2.5 ml) y a una tasa determinada por el peso del animal (100 respiraciones/min). La arteria carótida se canuló con una cánula de PE-50 llena de heparina/solución salina de 5 U/ml y se conectó a un transductor de presión para medir la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca. La vena yugular se cateterizó con un catéter de polietileno relleno con solución salina (PE-10) y se usó para administrar retos en bolo del broncoconstrictor metacolina (MCh). Se administraron dosis ascendentes intravenosas de MCh (1 a 300 µg/kg), después de que la respuesta a la dosis anterior regresó a la línea base. La presión de inflado pulmonar y la presión arterial se registraron usando un sistema Biopac con el software *AcqKnowledge*. Los animales se sacrificaron después de la finalización del estudio por dislocación cervical seguido de una toracotomía.

50 Los resultados de los estudios de broncoprotección se muestran en la Figura 2. La Tabla 3 muestra la potencia *in vivo* (24h post inhalación) y duración de los efectos broncoprotectores contra la broncoconstricción inducida por metacolina en cobaya.

Tabla 3

Compuesto ID	Potencia (ID ₅₀)	Duración
(1)	50 µg/ml	+++
(2)	5 µg/ml	+++
(3)	3 µg/ml	+++
+++ ≥ 48h duración		

5

10

15

20

25

30

35

40

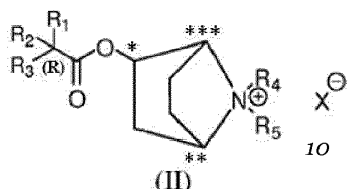
45

50

Reivindicaciones

5

1. Un compuesto estereoquímicamente puro con una pureza estereoquímica de al menos 80% de acuerdo con la Fórmula (II):



10

donde R₁ es independientemente seleccionado de

fenilo o tienilo, ambos opcionalmente sustituido con un alquilo, alcoxi, halo o un grupo COOR;

donde R₂ es independientemente seleccionado de

15

fenilo, tienilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-alquilciclopentilo, 1-alquilciclohexilo, 1-hidroxiciclopentil o 1-hidroxiciclohexilo, donde fenilo, tienilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-alquilciclopentilo, 1-alquilciclohexilo, 1-hidroxiciclopentil o 1-hidroxiciclohexil son opcionalmente sustituidos con un alcoxi, halo o un grupo COOR;

o donde R₁ y R₂ juntos son

9-xantenilo donde 9-xantenilo es sustituido en cualquiera o ambos anillos benceno con alquilo, alcoxi, halo o un grupo COOR;

20

donde R₃ es OH;

donde R₄ y R₅ son independientemente seleccionados de C₁-C₄ alquilo, alcoxicarbonilalquilo, aralquilo, o ariloxialquilo donde alcoxicarbonilalquilo y/o aralquilo son opcionalmente sustituidos con un alquilo, alcoxi, halo, o un grupo COOR; o donde R₄ y R₅ juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido con arilo o ariloxi;

25

donde R es un C₁-C₄ alquilo;

donde *, **, y son cada uno independientemente un estereocentro, y en donde los estereocentros *, **, y *** están presentes en una de las siguientes combinaciones:

(i) * es (R), ** es (R), y *** es (S), o

(ii) * es (S), ** es (S), y *** es (R), o

30

(iii) * es (R), ** es (S), y *** es (R), o

(iv) * es (S), ** es (R), y *** es (S); y

X[⊖] representa un anión farmacéuticamente aceptable.

35

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₁ es fenilo, opcionalmente sustituido con un alquilo, alcoxi, halo o un grupo COOR.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R₁ es fenilo no sustituido.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₂ es ciclopentilo.

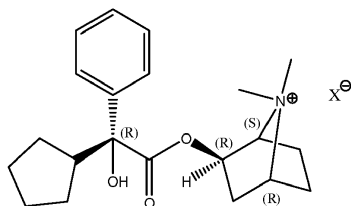
40

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R₄ y R₅ son independientemente seleccionados de C₁-C₄ alquilo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R₄ y R₅ son metilo.

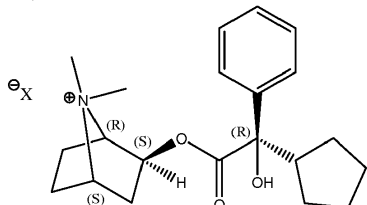
45

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



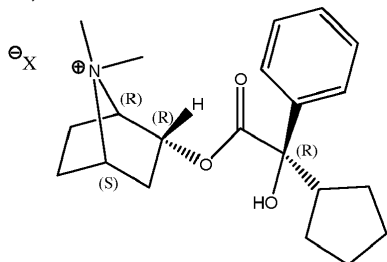
50

(1) (1*S*, 2*R*)-2-((*R*)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7,7-dimetil-7-azoniabiclo[2.2.1]heptano con el anión x^{\ominus} ;



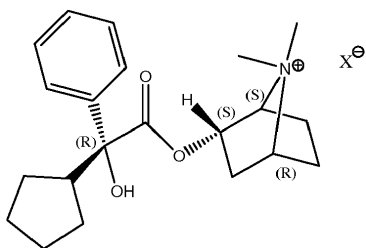
5

(2) (1*R*,2*S*)-2-((*R*)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7,7-dimetil-7-azoniabiclo[2.2.1]heptano con el anión x^{\ominus} ;



x^{\ominus} ;

(3) (1*R*,2*R*)-2-((*R*)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7,7-dimetil-7-azoniabiclo[2.2.1]heptano con el anión x^{\ominus} ;

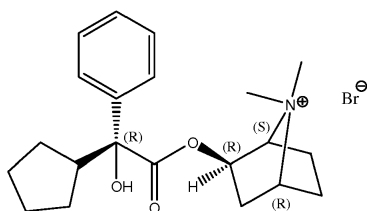


10

(4) (1*S*,2*S*)-2-((*R*)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7,7-dimetil-7-azoniabiclo[2.2.1]heptano con el anión x^{\ominus} .

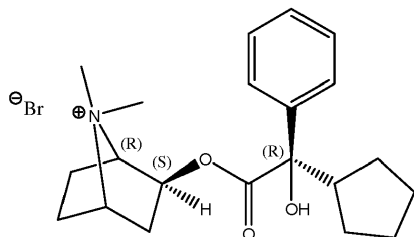
8. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde x^{\ominus} se selecciona del grupo que consiste en cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, metanosulfonato, bencenosulfonato, y toluenosulfonato.

15 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

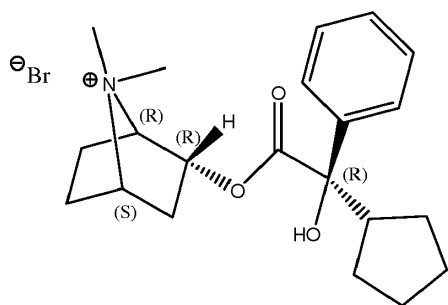


20

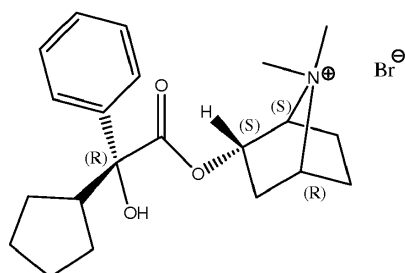
(1) bromuro de (1*S*,2*R*)-2-((*R*)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7,7-dimetil-7-azoniabiclo[2.2.1]heptano;



(2) bromuro de (1*R*,2*S*)-2-((*R*)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'-fenilacetoxi)-7,7-dimetil-7-azoniabiclo[2.2.1]heptano;



(3) bromuro de azoniabicyclo[2.2.1]heptano; (1*R*,2*R*)-2-((*R*)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2'fenilacetoxi)-7,7-dimetil-7-



(4) bromuro de (1*S*,2*S*)-2-((*R*)-2'-ciclopentil-2'-hidroxi 2' fenilacetoxi)-7,7-dimetil-7-azoniabicyclo[2.2.1]heptano.

5

10

15

20

25

10. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el compuesto tiene un IC₅₀ para la unión a un receptor muscarínico de acetilcolina de 3 nanomolar o menos.
11. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto estereoquímicamente puro de la reivindicación 1 con una pureza estereoquímica de al menos 80% y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en donde en el compuesto de la Fórmula (II) R₁ es fenilo no sustituido, y R₂ es ciclopentilo.
13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, que comprende además al menos un agente terapéutico adicional.
14. El compuesto o composición de acuerdo con la reivindicación 11, para usar en el tratamiento de enfermedades respiratorias seleccionadas del grupo que consiste en trastornos del tracto respiratorio, trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC), bronquitis crónica, asma, obstrucción respiratoria crónica, fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar, rinoresaca, rinitis alérgica, enfermedades pulmonares ocupacionales, pneumoconiosis, enfermedad del pulmón negro, silicosis, asbestosis, lesión pulmonar aguda (LPA), y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).
15. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, en donde en el compuesto de la Fórmula (II) R₄ y R₅ son independientemente seleccionados de C₁-C₄ alquilo.

Figura 1

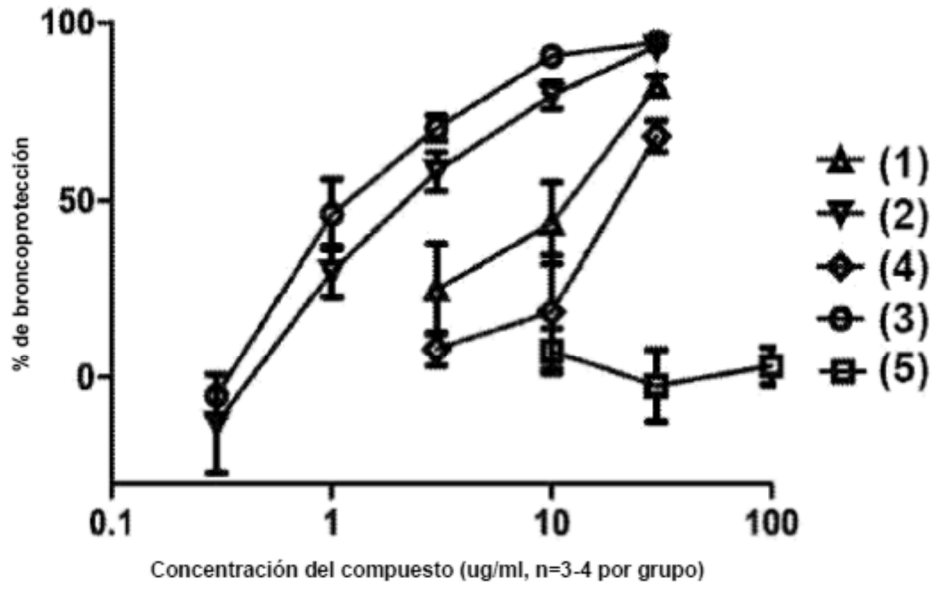


Figura 2

