

55



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

06-108728
SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ACETILCOLINA
MUSCARINICO

SOLICITANTE GLAXO GROUP LIMITED

DIRECCIÓN Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, UB6 ONN
Britanica Inglaterra

APODERADO J IAN RAISBECK

BOGOTA 25 de Octubre de 2006

06/200 21

OLARTE RAISBECK


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Red 06-108728-0000-0000
Fec 2006-10-25 17:18:59 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTE Y
Ene 376 FASE NACIONAL
Ene 111 REPRESENTACION
Ene 176

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

27-Nov-06

1	SOLICITUD DE	
☒	Patente de Invención	☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒	Capítulo I	☐ Capítulo II
-------------------------------------	------------	--------------------------------------

2 SOLICITANTE (71)	Nombre <u>GLAXO GROUP LIMITED</u>	IDENTIFICACIÓN C C ☐ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
	Dirección <u>Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN</u> Nacionalidad o Domicilio <u>BRITANICA</u> Lugar de Constitución <u>INGLATERRA</u> Teléfono _____ Fax _____ E-mail _____	

3 REPRESENTANTE APODERADO	Nombre <u>J IAN RAISBECK</u>	IDENTIFICACIÓN C C ☒ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>79 376 996 Btá</u> TP <u>135 799</u>
	Dirección <u>World Trade Center Torre A, Calle 100 No 8A-37 Piso 10</u> Teléfono <u>601-7700</u> Fax <u>601-7799</u> E-mail <u>office@olarteraisbeck.com</u>	

4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre <u>VER LISTA ADJUNTA</u>
	Dirección <u>VER LISTA ADJUNTA</u>
	Nacionalidad o Domicilio <u>VER LISTA ADJUNTA</u>

5	PCT (86)	
Solicitud Internacional No	<u>PCT/US2005/014386</u>	Fecha <u>Abril 27, 2005</u>
Publicación Internacional No	<u>WO 2005/104745</u>	Fecha <u>Noviembre 10, 2005</u>

6	Título (54) <u>ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ACETILCOLINA MUSCARINICO</u>

7	Clasificación Internacional (51) _____
---	---

8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>US</u>	(32) Fecha <u>Abril 27, 2004</u>	(31) Número de Solicitud <u>60/565 623</u>
		_____	_____	_____

9	Comprobante de pago No <u>06 -81 842</u>	Fecha <u>ctubre 24, 2006</u>
---	---	-------------------------------------

10

ANEX S☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica

☒

Poderes, si fuere el caso Copia simple ver expediente No 06 047 825

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante

☐

Declaraciones

☒

Copia de la solicitud Internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☒

Traducción de la solicitud Internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☐

Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)

☐

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico

☐

Arte final 12 x 12

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud

☒

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional

☒

Otros Búsqueda Internacional

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE J. IAN RAISBECK

FIRMA


C C 79.376.996 Btá T P 135.799

LISTA DE INVENTORES PCT/US2005/014386**DRAMANE IBRAHIM LAINE****709 Swedeland Road****King of Prussia, PA 19406****Estados Unidos de América****Nacionalidad Francesa****MICHAEL R PALOVICH****709 Swedeland Road****King of Prussia, PA 19406****Estados Unidos de América****Nacionalidad Estadounidense****BRENT W MCCLELAND****709 Swedeland Road****King of Prussia, PA 19406****Estados Unidos de América****Nacionalidad Estadounidense****CHRISTOPHER E NEIPP****709 Swedeland Road****King of Prussia, PA 19406****Estados Unidos de América****Nacionalidad Estadounidense****SONIA M THOMAS****709 Swedeland Road****King of Prussia, PA 19406****Estados Unidos de América****Nacionalidad Estadounidense**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176689-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-108728-00000-0000
Fec 2006-10-28 17:18:52 Dep 2000 NUECREACIONES
Tia 11 PATENTEMII
Eve 376 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 176

RECIBO OFICIAL DE CAJA 06 - 81 842
FECHA OCTUBRE 24 DE 2006

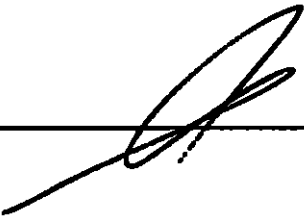
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
OLARTE RAISREGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050 00110-6	52335570	23/10/2006	2,778,000 00

***** C O N C E P T O *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	463,000 00
		TOTAL	\$ 463,000 00

SON CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

GLAXO GROUP LIMITED

PODER DE REPRESENTACION

Bilingüe inglés- español otorgado en Brentford, Middlesex, Inglaterra el 13 de agosto de 2003 y firmado por Peter John Giddings, Apoderado y Funcionario autorizado

Certificado de Notario De Pinna en español firmado por James Kerr Milligan

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

- 1 Pais Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público
- 2 ha sido firmado por James Kerr Milligan
- 3 Quien ejerce funciones de Notario publico
- 4 Lleva el sello del Notario publico

CERTIFICADO

- 5 En Londres
- 6 El 14 agosto 2003
- 7 Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
- 8 No G229474
- 9 Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
- 10 Firma legible de J Garbrah- Por el Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no pertenezca a la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961 debe pasar por la sección consular de la Misión que representa el país

Es traducido fiel del inglés, con copia archivo para confrontación Bogotá 21 agosto-03

Marlen Neira C

Marlen Neira C
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Ofi
Inglés Español Ingle
Resolucion No 2117 del 7 O.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE +57-1 638-6200
Fax +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB
by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions

Poder

El suscrito,

Glaxo Group Limited
domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones

Signature/Firma


Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

Date/Fecha 13 August 2003

City/Country/Ciudad,País Brentford, Middlesex, England

Yo, el infrascrito JAMES KERR MILLIGAN, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

C E R T I F I C O

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don PETER JOHN GIDDINGS, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "GLAXO GROUP LIMITED", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número 305979, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra,

QUE el citado Señor Don PETER JOHN GIDDINGS está debidamente suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase en nombre y representación de dicha Sociedad en virtud de un Poder otorgado por la referida Sociedad fechado 3 de julio de 2002

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy vece de agosto del año dos mil tres

JAMES KERR MILLIGAN
Notario Publico de Londres, Inglaterra



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

- 1 Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

- 2 Has been signed by James Kerr Milligan
a été signé par

- 3 Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

- 4 Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

- 5 at London/à Londres
Certified/Attesté
6. the/le 14 August 2003

- 7 by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

- 8 Number/num No **G229474**

- 9 Stamp:
timbre

10. Signature: J. Garbrah



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961
it should be presented to the consular section of the mission representing that country

88

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 November 2005 (10.11.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/104745 A2

(51) International Patent Classification Not classified

(21) International Application Number-
PCT/US2005/014386

(22) International Filing Date 27 April 2005 (27.04.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data
60/565,623 27 April 2004 (27.04.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US) GLAXO
GROUP LIMITED [GB/GB] Glaxo Wellcome House,
Berkeley Avenue, Greenford, Middlessex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors, and

(75) Inventors/Applicants (for US only) LAINE, Dramane,
L. [FR/US] 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA
19406 (US) PALOVICH, Michael, R. [US/US] 709
Swedeland Road King of Prussia, PA 19406 (US). MC-
CLELLAND, Brent, W. [US/US] 709 Swedeland Road
King of Prussia, PA 19406 (US). NEIPP, Christopher,
E. [US/US] 709 Swedeland Road King of Prussia,
PA 19406 (US). THOMAS, Sonia, M. [US/US] 709
Swedeland Road King of Prussia, PA 19406 (US).

(74) Agents. SIMON, Sonja, G et al GlaxoSmithKline,
Corporate Intellectual Property UW2220, 709 Swedeland
Road P.O. Box 1539 King of Prussia, PA 19406-0939
(US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available) AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
FR, GB, GR, GU, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU,
ZA, ZM, ZW

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available) ARIPO (BW, GH

GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW) Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, NG, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(i)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW ARIPO patents (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patents (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patents (AT,
BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), OAPI patents (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, NG, TD, TG)

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(ii)) for the following desig-
nations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW,
BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW ARIPO patents (BW, GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian
patents (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patents (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE,
SI, SK, TR), OAPI patents (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, NG, TD, TG)

— of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

Published

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title MUSCARINIC ACETYLCHOLINE RECEPTOR ANTAGONISTS

(57) Abstracts Muscarinic Acetylcholine Receptor Antagonists and methods of using them are provided.

WO 2005/104745 A2

MUSCARINIC ACETYLCHOLINE RECEPTOR ANTAGONISTS
FIELD OF THE INVENTION

This invention relates to novel quinuclidines derivatives, pharmaceutical
5 compositions, and use thereof in treating muscarinic acetylcholine receptor mediated
diseases of the respiratory tract.

BACKGROUND OF THE INVENTION

10 Acetylcholine released from cholinergic neurons in the peripheral and central
nervous systems affects many different biological processes through interaction with
two major classes of acetylcholine receptors – the nicotinic and the muscarinic
acetylcholine receptors. Muscarinic acetylcholine receptors (mAChRs) belong to the
superfamily of G-protein coupled receptors that have seven transmembrane domains.
15 There are five subtypes of mAChRs, termed M₁-M₅, and each is the product of a
distinct gene. Each of these five subtypes displays unique pharmacological properties.
Muscarinic acetylcholine receptors are widely distributed in vertebrate organs where
they mediate many of the vital functions. Muscarinic receptors can mediate both
inhibitory and excitatory actions. For example, in smooth muscle found in the airways,
20 M₃ mAChRs mediate contractile responses. For review, please see Caulfield (1993
Pharmac Ther 58 319-79).

In the lungs, mAChRs have been localized to smooth muscle in the trachea and
bronchi, the submucosal glands, and the parasympathetic ganglia. Muscarinic receptor
density is greatest in parasympathetic ganglia and then decreases in density from the
25 submucosal glands to tracheal and then bronchial smooth muscle. Muscarinic receptors
are nearly absent from the alveoli. For review of mAChR expression and function in
the lungs, please see Fryer and Jacoby (1998 *Am J Respir Crit Care Med* 158(5, pt 3) S
154-60).

Three subtypes of mAChRs have been identified as important in the lungs, M₁,
30 M₂ and M₃ mAChRs. The M₃ mAChRs, located on airway smooth muscle, mediate
muscle contraction. Stimulation of M₃ mAChRs activates the enzyme phospholipase C
via binding of the stimulatory G protein Gq/11 (G_s), leading to liberation of

07

phosphatidyl inositol-4,5-bisphosphate, resulting in phosphorylation of contractile proteins. M₃ mAChRs are also found on pulmonary submucosal glands. Stimulation of this population of M₃ mAChRs results in mucus secretion.

M₂ mAChRs make up approximately 50-80% of the cholinergic receptor population on airway smooth muscles. Although the precise function is still unknown, they inhibit catecholaminergic relaxation of airway smooth muscle via inhibition of cAMP generation. Neuronal M₂ mAChRs are located on postganglionic parasympathetic nerves. Under normal physiologic conditions, neuronal M₂ mAChRs provide tight control of acetylcholine release from parasympathetic nerves. Inhibitory M₂ mAChRs have also been demonstrated on sympathetic nerves in the lungs of some species. These receptors inhibit release of noradrenaline, thus decreasing sympathetic input to the lungs.

M₁ mAChRs are found in the pulmonary parasympathetic ganglia where they function to enhance neurotransmission. These receptors have also been localized to the peripheral lung parenchyma, however their function in the parenchyma is unknown.

Muscarinic acetylcholine receptor dysfunction in the lungs has been noted in a variety of different pathophysiological states. In particular, in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), inflammatory conditions lead to loss of inhibitory M₂ muscarinic acetylcholine autoreceptor function on parasympathetic nerves supplying the pulmonary smooth muscle, causing increased acetylcholine release following vagal nerve stimulation (Fryer et al. 1999 *Life Sci* 64 (6-7) 449-55). This mAChR dysfunction results in airway hyperreactivity and hyperresponsiveness mediated by increased stimulation of M₃ mAChRs. Thus the identification of potent mAChR antagonists would be useful as therapeutics in these mAChR-mediated disease states.

COPD is an imprecise term that encompasses a variety of progressive health problems including chronic bronchitis, chronic bronchiolitis and emphysema, and it is a major cause of mortality and morbidity in the world. Smoking is the major risk factor for the development of COPD, nearly 50 million people in the U.S. alone smoke cigarettes, and an estimated 3,000 people take up the habit daily. As a result, COPD is expected to rank among the top five as a world-wide health burden by the year 2020.

Inhaled anti-cholinergic therapy is currently considered the "gold standard" as first line therapy for COPD (Pauwels et al 2001 *Am. J Respir Crit Care Med.* 163 1256-1276)

Despite the large body of evidence supporting the use of anti-cholinergic therapy for the treatment of airway hyperreactive diseases, relatively few anti-cholinergic compounds are available for use in the clinic for pulmonary indications. More specifically, in United States, Ipratropium Bromide (Atrovent[®]; and Combivent[®], in combination with albuterol) is currently the only inhaled anti-cholinergic marketed for the treatment of airway hyperreactive diseases. While this compound is a potent anti-muscarinic agent, it is short acting, and thus must be administered as many as four times daily in order to provide relief for the COPD patient. In Europe and Asia, the long-acting anti-cholinergic Tiotropium Bromide (Spiriva[®]) was recently approved, however this product is currently not available in the United States. Thus, there remains a need for novel compounds that are capable of causing blockade at mAChRs which are long acting and can be administered once-daily for the treatment of airway hyperreactive diseases such as asthma and COPD.

Since mAChRs are widely distributed throughout the body, the ability to apply anti-cholinergics locally and/or topically to the respiratory tract is particularly advantageous, as it would allow for lower doses of the drug to be utilized. Furthermore, the ability to design topically active drugs that have long duration of action, and in particular, are retained either at the receptor or by the lung, would allow the avoidance of unwanted side effects that may be seen with systemic anti-cholinergic use.

SUMMARY OF THE INVENTION

25

This invention provides for a method of treating a muscarinic acetylcholine receptor (mAChR) mediated disease, wherein acetylcholine binds to an mAChR and which method comprises administering an effective amount of a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

30

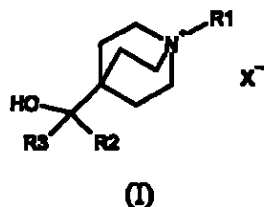
This invention also relates to a method of inhibiting the binding of acetylcholine to its receptors in a mammal in need thereof which comprises administering to aforementioned mammal an effective amount of a compound of Formula (I).

12⁴

The present invention also provides for the novel compounds of Formula (I), and pharmaceutical compositions comprising a compound of Formula (I), and a pharmaceutical carrier or diluent.

Compounds of Formula (I) useful in the present invention are represented by the

5 structure



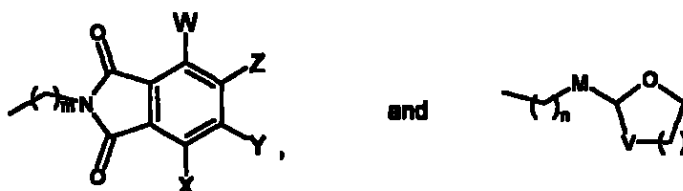
wherein

10

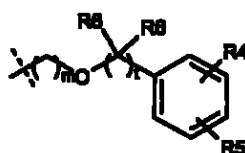
R1 is selected from the group consisting of C1-15 alkyl, halosubstituted C1-15 alkyl, C1-15 alkyl cycloalkyl, cycloalkyl, C2-15 alkenyl, hydroxy substituted C1-15 alkyl, C1-15 alkyl aryl, C1-15 alkyl heteroaryl, (CR7R7)_qNRaRa, (CR7R7)_qNC(O)Ra, (CR7R7)_qC(O)NRaRa, (CR7R7)_qC(O)Ra, (CR7R7)_qOC(O)Ra, (CR7R7)_qNRaC(O)NRaRa, (CR7R7)_qORc and (CR7R7)_qNS(O)₂Ra

15

R1 is selected from the group consisting of



R1 is selected from the group consisting of



20

R2 and R3 are independently selected from the group consisting of aryl, C1-4 alkyl aryl, heteroaryl, C1-4 alkyl heteroaryl, heterocyclic and a C1-4 alkyl heterocyclic moiety, all of which moieties may be optionally substituted,

Ra is selected from the group consisting of hydrogen, C1-15 alkyl, C1-15 alkoxy, aryl, C1-15 alkyl aryl, heteroaryl, C1-15 alkyl heteroaryl, heterocyclic and a C1-15 alkyl heterocyclic moiety, all of which moieties may be optionally substituted,

- 5 R_c is selected from the group consisting of hydrogen, C1-15 alkyl, C1-15 alkoxy, heterocyclic and a C1-15 alkyl heterocyclic moiety, all of which moieties may be optionally substituted,

- R₄ and R₅ are independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, C1-4 alkyl, aryl, C1-4 alkyl aryl, cyano, nitro, (CR₇R₇)_pOR_b, (CR₇R₇)_pNR_bR_b, or R₄ and R₅ together may form a 5 to 6 membered saturated or unsaturated ring; and wherein the alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroalkyl, heterocyclic, heterocyclicalkyl groups may be optionally substituted,

- 15 R₆ is selected from the group consisting of hydrogen, C1-4 alkyl,

q is 0 or an integer having a value of 1 to 15,

n is an integer having a value of 1 to 14,

m is an integer having a value of 1 to 15,

- 20 l is an integer having a value of 1 to 4,

t is 0 or an integer having a value of 1 to 5,

p is 0 or an integer having a value of 1 to 4,

- X, Y, Z and W are independently selected from the group consisting of hydrogen, C1-4 alkyl,

V is selected from the group consisting of CH₂, O, S, and NR_b;

M is O or CH₂

R_b is selected from the group consisting of hydrogen, C1-4 alkyl, aryl and C1-4 alkyl aryl,

- 30 R₇ is selected from the group consisting of hydrogen, C1-4 alkyl, halosubstituted C1-4 alkyl, and hydroxysubstituted C1-4 alkyl,

H/4

X- is a physiologically acceptable anion, such as chloride, bromide, iodide, hydroxide, sulfate, nitrate, phosphate, acetate, trifluoroacetate, fumarate, citrate, tartrate, oxalate, succinate, mandelate, methanesulfonate and p-toluenesulfonate

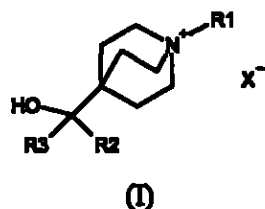
5

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

This invention related to novel bi-aryl 8-azabicyclo[3.2.1]octane compounds, pharmaceutical compositions, processes for their preparation, and use thereof in treating mAChR mediated diseases

10

In a preferred embodiment of the present invention the compound is of formula (I) herein below



15 wherein

R1 is selected from the group consisting of C1-10 alkyl, halosubstituted C1-10 alkyl, C1-10 alkyl aryl, C1-10 alkyl cycloalkyl, cycloalkyl, hydroxy substituted C1-10 alkyl, C2-10 alkenyl, (CR7R7)_qORc, (CR7R7)_qOC(O)Ra and (CR7R7)_qNS(O)₂Ra,

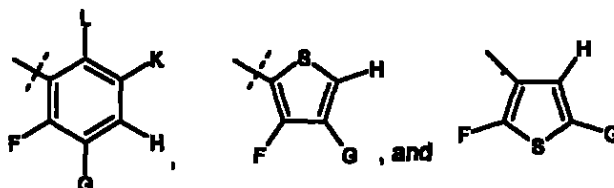
20

or R1 is selected from the group consisting of



R2 and R3 are, independently, selected from the group consisting of

25



F, G, H, K and L are independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, C1-4 alkyl, halosubstituted C1-4 alkyl, hydroxysubstituted C1-4 alkyl, and C1-4 alkoxy;

- 5 Ra is selected from the group consisting of hydrogen, C1-10 alkyl, C1-10 alkoxy, aryl and heteroaryl, all of which moieties may be optionally substituted,

Rc is selected from the group consisting of hydrogen, C1-5 alkyl, C1-5 alkoxy, all of which moieties may be optionally substituted,

10

R4 and R5 are independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, C1-4 alkyl, aryl, C1-4 alkyl aryl, cyano, nitro, (CR7R7)_pORb, (CR7R7)_pNRbRb, or R4 and R5 together may form a 5 to 6 membered saturated or unsaturated ring,

15

q is 0 or an integer having a value of 1 to 5,

n is an integer having a value of 1 to 4,

m is an integer having a value of 1 to 5,

l is 1 or 2,

- 20 t is 0, 1 or 2,

p is 0, 1 or 2,

V is O, or CH₂,

R6 is selected from the group consisting of hydrogen, C1-4 alkyl,

25

M is O or CH₂,

Rb is selected from the group consisting of hydrogen, C1-4 alkyl, and aryl C1-4 alkyl

R7 is selected from the group consisting of hydrogen, and C1-4 alkyl,

13
16

X- is a physiologically acceptable anion, such as chloride, bromide, iodide, hydroxide, sulfate, nitrate, phosphate, acetate, trifluoroacetate, fumarate, citrate, tartrate, oxalate, succinate, mandelate, methanesulfonate and p-toluenesulfonate

5 All of the aryl, heteroaryl, and heterocyclic containing moieties may be optionally substituted as defined herein below

For use herein the term "the aryl, heteroaryl, and heterocyclic containing moieties" refers to both the ring and the alkyl, or if included, the alkenyl rings, such as aryl, arylalkyl, and aryl alkenyl rings. The term "moieties" and "rings" may be
10 interchangeably used throughout.

As used herein, "optionally substituted" unless specifically defined shall mean such groups as halogen, such as fluorine, chlorine, bromine or iodine; hydroxy, hydroxy substituted C₁₋₁₀alkyl, C₁₋₁₀ alkoxy, such as methoxy or ethoxy, S(O)_{m'} C₁₋₁₀ alkyl, wherein m' is 0, 1 or 2, such as methyl thio, methyl sulfinyl or methyl
15 sulfonyl, amino, mono & di-substituted amino, such as in the NR₁₀R₁₁ group, NHC(O)R₉, C(O)NR₁₀R₁₁, C(O)OH, S(O)₂NR₁₀R₁₁, NHS(O)₂R₉, C₁₋₁₀ alkyl, such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, or t-butyl, halosubstituted C₁₋₁₀ alkyl, such as CF₃, an optionally substituted aryl, such as phenyl, or an optionally substituted arylalkyl, such as benzyl or phenethyl, optionally substituted heterocyclic, optionally
20 substituted heterocyclicalkyl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted heteroaryl alkyl, wherein these aryl, heteroaryl, or heterocyclic moieties may be substituted one to two times by halogen, hydroxy, hydroxy substituted alkyl, C₁₋₁₀ alkoxy, S(O)_{m'}C₁₋₁₀ alkyl, amino, mono & di-substituted alkyl amino, such as in the NR₁₀R₁₁ group, C₁₋₁₀ alkyl, or halosubstituted C₁₋₁₀ alkyl, such as CF₃

25 The following terms, as used herein, refer to

- "halo" - all halogens, that is chloro, fluoro, bromo and iodo
- "C₁₋₁₀alkyl" or "alkyl" - both straight and branched chain moieties of 1 to 10

carbon atoms, unless the chain length is otherwise limited, including, but not limited to, methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, iso-butyl, tert-butyl, n-pentyl
30 and the like

• "cycloalkyl" is used herein to mean cyclic moiety, preferably of 3 to 8 carbons, including but not limited to cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, and the like.

• "alkenyl" is used herein at all occurrences to mean straight or branched chain moiety of 2-10 carbon atoms, unless the chain length is limited thereto, including, but not limited to ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 2-methyl-1-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl and the like

• "aryl" - phenyl and naphthyl,

• "heteroaryl" (on its own or in any combination, such as "heteroaryloxy", or "heteroaryl alkyl") - a 5-10 membered aromatic ring system in which one or more rings contain one or more heteroatoms selected from the group consisting of N, O or S, such as, but not limited, to pyrrole, pyrazole, furan, thiophene, quinoline, isoquinoline, quinazolinyl, pyridine, pyrimidine, oxazole, tetrazole, thiazole, thiadiazole, triazole, imidazole, indole or benzimidazole.

• "heterocyclic" (on its own or in any combination, such as "heterocyclicalkyl") - a saturated or partially unsaturated 4-10 membered ring system in which one or more rings contain one or more heteroatoms selected from the group consisting of N, O, or S, such as, but not limited to, pyrrolidine, piperidine, piperazine, morpholine, tetrahydropyran, thiomorpholine, or imidazolidine. Furthermore, sulfur may be optionally oxidized to the sulfone or the sulfoxide

• "arylalkyl" or "heteroarylalkyl" or "heterocyclicalkyl" is used herein to mean C₁-10 alkyl, as defined above, attached to an aryl, heteroaryl or heterocyclic moiety, as also defined herein, unless otherwise indicated.

• "sulfinyl" - the oxide S (O) of the corresponding sulfide, the term "thio" refers to the sulfide, and the term "sulfonyl" refers to the fully oxidized S(O)₂ moiety

• "wherein two R₁ moieties (or two Y moieties) may together form a 5 or 6 membered saturated or unsaturated ring" is used herein to mean the formation of an aromatic ring system, such as naphthalene, or is a phenyl moiety having attached a 6 membered partially saturated or unsaturated ring such as a C₆ cycloalkenyl, i.e. hexene, or a C₅ cycloalkenyl moiety, such as cyclopentene

30

Illustrative compounds of Formula (I) include

18 15

- 1-(2-{[(3-fluorophenyl)methyl]oxy}ethyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 5 1-(2-{[(4-bromophenyl)methyl]oxy}ethyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-(2-{[(4-chlorophenyl)methyl]oxy}ethyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[bis(4-fluorophenyl)(hydroxy)methyl]-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 10 4-{hydroxy[bis(3-methylphenyl)]methyl}-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-(2-{[(4-fluorophenyl)methyl]oxy}ethyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 15 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(phenylcarbonyl)oxy]ethyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-{3-[(3-fluorophenyl)oxy]propyl}-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-{hydroxy[bis(4-methylphenyl)]methyl}-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 20 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{3-[(methylsulfonyl)amino]propyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[bis(3-fluorophenyl)(hydroxy)methyl]-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 25 1-{3-[(3-chlorophenyl)oxy]propyl}-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(di-2-thienyl)methyl]-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 30 1-(2-{[(4-cyanophenyl)methyl]oxy}ethyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

- 1-{3-[(4-bromophenyl)oxy]propyl}-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[bis(4-fluorophenyl)(hydroxy)methyl]-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 5 1-{3-[(4-fluorophenyl)oxy]propyl}-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(1-methyl-1-phenylethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(2-naphthalenylmethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 10 4-[hydroxy(di-3-thienyl)methyl]-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[2-(phenyloxy)ethyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 15 4-{hydroxy[bis(3-methylphenyl)]methyl}-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-{hydroxy[bis(4-methylphenyl)]methyl}-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{3-[[4-(methyloxy)phenyl]oxy]propyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 20 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[3-(2-naphthalenyloxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[2-({[3-(methyloxy)phenyl]methyl}oxy)ethyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 25 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-(2-naphthalenylmethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[bis(3-fluorophenyl)(hydroxy)methyl]-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(di-2-thienyl)methyl]-1-[2-(phenyloxy)ethyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 30 4-(hydroxy{bis[3-(methyloxy)phenyl]}methyl)-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

H
70

- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{3-[(4-nitrophenyl)oxy]propyl}-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-{3-[(2-fluorophenyl)oxy]propyl}-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 5 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{3-[(3-nitrophenyl)oxy]propyl}-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{3-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl)methyl}-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[(5-nitro-2-furanyl)methyl]-1-
10 azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
bromide
- 1-[3-(4-biphenyloxy)propyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 15 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{3-[(2-methylphenyl)oxy]propyl}-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-(phenylmethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[[2-(methyloxy)ethyl]oxy]ethyl}-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 20 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{3-[(phenylmethyl)oxy]propyl}-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[4-(phenyloxy)butyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
bromide
- 1-(1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
25 azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{3-[(2-hydroxyphenyl)oxy]propyl}-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-hexyl-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(di-3-thienyl)methyl]-1-[2-(phenyloxy)ethyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
30 bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{3-[(4-[(phenylmethyl)oxy]phenyl)oxy]propyl}-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

- 1-[(3-bromophenyl)methyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
bromide
- 4-[hydroxy(di-2-naphthalenyl)methyl]-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 5 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[2-(methyloxy)ethyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
bromide
- 4-{hydroxy{bis[4-(methyloxy)phenyl]}methyl}-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-{3-[(4-cyanophenyl)oxy]propyl}-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
10 azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-[2-(1-benzofuran-2-yl)-2-oxoethyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-[2-({[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]methyl}oxy)ethyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-
1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 15 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{[3-(methyloxy)phenyl]methyl}-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{[4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl]methyl}-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-nonyl-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 20 4-[hydroxy(di-2-naphthalenyl)methyl]-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-[(4-fluorophenyl)methyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
bromide
- 1-[(4-bromophenyl)methyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
25 bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{[3-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-[(2-fluorophenyl)methyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
bromide
- 30 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-(5-hexen-1-yl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

- 1-(3-cyclohexylpropyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azobicyclo[2.2.2]octane
bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 5 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)ethyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-(2-phenylethyl)-1-azobicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-ethyl-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azobicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[(4-methylphenyl)methyl]-1-
10 azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-butyl-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azobicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[2-(3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)ethyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy{bis[4-(methyloxy)phenyl]}methyl]-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-
15 azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-[3-(3-biphenyloxy)propyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[(1S)-1-methyl-2-oxo-2-(phenylamino)ethyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 20 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-propyl-1-azobicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-{3-[(2-bromophenyl)oxy]propyl}-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-[(3-fluorophenyl)methyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azobicyclo[2.2.2]octane
bromide
- 25 1-[(3,4-dichlorophenyl)methyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-[(2-fluoro-3-methylphenyl)methyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{4-[(phenylmethyl)oxy]butyl}-1-
30 azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-[(4-cyanophenyl)methyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azobicyclo[2.2.2]octane
bromide

- 4-(hydroxy{bis[3-(methyloxy)phenyl]}methyl)-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-(3-{[3-(diethylamino)phenyl]oxy}propyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 5 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-(2-propen-1-yl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-{[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]methyl}-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-(3-phenylpropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
bromide
- 10 1-[(2,6-difluorophenyl)methyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[2-({[2-(phenyloxy)-3-
pyridinyl]carbonyl}amino)ethyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(di-2-thienyl)methyl]-1-(2-phenylethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
bromide
- 15 1-(3-bromopropyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-(2-hydroxyethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
bromide
- 20 1-[(3-cyanophenyl)methyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
bromide
- 1-[2-({[(2,4-dichlorophenyl)amino]carbonyl}amino)ethyl]-4-
[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-(4-penten-1-yl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 25 1-{2-[(2,4-dibromophenyl)oxy]ethyl}-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-[(2,4-difluorophenyl)methyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[3-(methyloxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
bromide
- 30 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[3-({2-[(phenylmethyl)oxy]phenyl}oxy)propyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

- [1-(2-aminoethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]oct-4-yl](diphenyl)methanolate
trifluoroacetate
- 4-[hydroxy(di-2-thienyl)methyl]-1-(3-phenylpropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
bromide
- 5 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-methyl-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl)-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-[(2,3-difluorophenyl)methyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 10 1-[2-(4-biphenyl)-2-oxoethyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[2-oxo-2-(4-pentylphenyl)ethyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-(2-[(2,4-dichlorophenyl)carbonyl]amino)ethyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
15 azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-(3-{[2-(methyloxy)phenyl]oxy}propyl)-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[(1-[(phenylmethyl)oxy]carbonyl)-4-
piperidinyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 20 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[2-(2-naphthalenyl)-2-oxoethyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[(4-nitrophenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
bromide
- 1-butyl-4-[hydroxy(di-3-thienyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 25 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-(2-oxo-2-phenylethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
bromide
- 1-[(3,4-difluorophenyl)methyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-(cyclopropylmethyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
30 bromide

The preferred compounds useful in the present invention include

25 22

- 1-(2-{[(3-fluorophenyl)methyl]oxy}ethyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 5 1-(2-{[(4-bromophenyl)methyl]oxy}ethyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-(2-{[(4-chlorophenyl)methyl]oxy}ethyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 10 4-[bis(4-fluorophenyl)(hydroxy)methyl]-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-{hydroxy[bis(3-methylphenyl)]methyl}-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-(2-{[(4-fluorophenyl)methyl]oxy}ethyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 15 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(phenylcarbonyl)oxy]ethyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-{3-[(3-fluorophenyl)oxy]propyl}-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 20 4-{hydroxy[bis(4-methylphenyl)]methyl}-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{3-[(methylsulfonyl)amino]propyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[bis(3-fluorophenyl)(hydroxy)methyl]-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 25 1-{3-[(3-chlorophenyl)oxy]propyl}-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(di-2-thienyl)methyl]-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 30 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

- 1-(2-{[(4-cyanophenyl)methyl]oxy}ethyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-{3-[(4-bromophenyl)oxy]propyl}-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 5 4-[bis(4-fluorophenyl)(hydroxy)methyl]-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-{3-[(4-fluorophenyl)oxy]propyl}-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(1-methyl-1-phenylethyl)oxy]ethyl}-1-
10 azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(2-naphthalenyl)methyl]oxy}ethyl}-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(di-3-thienyl)methyl]-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
bromide
- 15 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[2-(phenyloxy)ethyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
bromide
- 4-{hydroxy[bis(3-methylphenyl)]methyl}-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-{hydroxy[bis(4-methylphenyl)]methyl}-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-
20 azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[3-{[4-(methyloxy)phenyl]oxy}propyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[3-(2-naphthalenyloxy)propyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 25 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[2-({[3-(methyloxy)phenyl]methyl}oxy)ethyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-(2-naphthalenylmethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
bromide
- 4-[bis(3-fluorophenyl)(hydroxy)methyl]-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-
30 azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(di-2-thienyl)methyl]-1-[2-(phenyloxy)ethyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
bromide

27
27

- 4-(hydroxy{bis[3-(methyloxy)phenyl]}methyl)-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{3-[(4-nitrophenyl)oxy]propyl}-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 5 1-{3-[(2-fluorophenyl)oxy]propyl}-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

The more preferred compounds useful in the present invention include

- 10 1-(2-[(3-fluorophenyl)methyl]oxy)ethyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-(2-[(4-bromophenyl)methyl]oxy)ethyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
15 azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-(2-[(4-chlorophenyl)methyl]oxy)ethyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[bis(4-fluorophenyl)(hydroxy)methyl]-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 20 4-{hydroxy[bis(3-methylphenyl)]methyl}-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-(2-[(4-fluorophenyl)methyl]oxy)ethyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(phenylcarbonyl)oxy]ethyl}-1-
25 azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-{3-[(3-fluorophenyl)oxy]propyl}-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-{hydroxy[bis(4-methylphenyl)]methyl}-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 30 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{3-[(methylsulfonyl)amino]propyl}-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

- 4-[bis(3-fluorophenyl)(hydroxy)methyl]-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-{3-[(3-chlorophenyl)oxy]propyl}-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 5 4-[hydroxy(di-2-thienyl)methyl]-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
bromide
- 1-(2-{[(4-cyanophenyl)methyl]oxy}ethyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
10 azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-{3-[(4-bromophenyl)oxy]propyl}-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[bis(4-fluorophenyl)(hydroxy)methyl]-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 15 1-{3-[(4-fluorophenyl)oxy]propyl}-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(1-methyl-1-phenylethyl)oxy]ethyl}-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(2-naphthalenylmethyl)oxy]ethyl}-1-
20 azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(di-3-thienyl)methyl]-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[2-(phenyloxy)ethyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
bromide
- 25 4-{hydroxy[bis(3-methylphenyl)]methyl}-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

The most preferred compounds useful in the present invention include

- 30 1-(2-{[(3-fluorophenyl)methyl]oxy}ethyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

26
29

- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
1-(2-[[[4-bromophenyl)methyl]oxy]ethyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
5 1-(2-[[[4-chlorophenyl)methyl]oxy]ethyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
4-[bis(4-fluorophenyl)(hydroxy)methyl]-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
4-{hydroxy[bis(3-methylphenyl)]methyl}-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-
10 azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
1-(2-[[[4-fluorophenyl)methyl]oxy]ethyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(phenylcarbonyl)oxy]ethyl}-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
15

METHODS OF PREPARATION

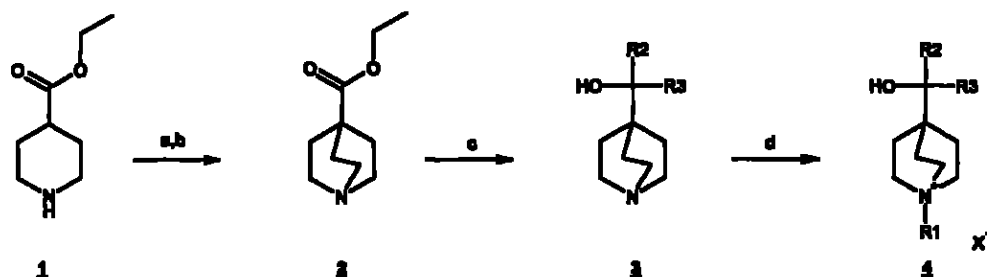
The compounds of Formula (I) may be obtained by applying synthetic procedures, some of which are illustrated in the Schemes below. The synthesis provided in this
20 Scheme is applicable for producing compounds of Formula (I) having a variety of different R₁, R₂ and R₃ groups which are reacted, employing substituents which are suitably protected, to achieve compatibility with the reactions outlined herein. Subsequent deprotection, in those cases, then affords compounds of the nature generally disclosed. While the Schemes are shown with compounds only of Formula
25 (I), this is merely for illustration purpose only.

As shown in Scheme 1, the desired compounds of Formula (I) can be prepared in four synthetic steps from the commercially available ethyl 4-piperidinecarboxylate precursor 1. Compound 1 is reacted with 1-bromo-2-chloroethane following standard alkylation
30 procedures well known in the art such as potassium carbonate in acetone followed by reaction of the intermediate with lithium diisopropylamide in an aprotic solvent such as tetrahydrofuran to give the quinuclidine intermediate 2. Condensation of compound 2

27
30

with organometallic reagents such as a Grignard reagent or an organolithium derivative in an aprotic solvent such as tetrahydrofuran, results in the formation of the tertiary alcohol **3** of Formula (I) (R1= nothing). Further N-alkylation of compound **3** with a suitable alkyl halide in a organic solvent such as chloroform or acetonitrile gives compound **4** of Formula (I) (R1 not nothing).

Scheme 1



Reagents and conditions a) 1-bromo-2-chloroethane, K_2CO_3 , acetone, b) LDA, THF, c) R_2M then R_3M , THF, d) R_1X , ACN, $CHCl_3$

SYNTHETIC EXAMPLES

The invention will now be described by reference to the following Examples which are merely illustrative and are not to be construed as a limitation of the scope of the present invention. All temperatures are given in $^{\circ}C$. Thin layer chromatography (t.l.c.) was carried out on silica and column chromatography on silica (Flash column chromatography using Merck 9385 unless stated otherwise).

The following are the experimental conditions for the LC-MS

LC-MS Experimental Conditions

Liquid Chromatograph

System	Shimadzu LC system with SCL-10A Controller and dual UV detector
Autosampler	Leap CTC with a Valco six port injector
Column	Aquasil/Aquasil (C18 40x1 mm)
Inj. Volume (μL)	20
Solvent A	H_2O , 0.02% TFA

28
31

Solvent B MeCN, 0.018% TFA
Gradient linear
Channel A UV 214 nm
Channel B ELS

5

Step	Time (min)	Dura.(min)	Flow (μL/min)	Sol A	Sol.B
0	0.00	0.00	300.00	95.00	5.00
1	0.00	0.01	300.00	95.00	5.00
2	0.01	3.20	300.00	10.00	90.00
10 3	3.21	1.00	300.00	10.00	90.00
4	4.21	0.10	300.00	95.00	5.00
5	4.31	0.40	300.00	95.00	5.00

Mass Spectrometer PE Sciex Single Quadrupole LC/MS API-150
15 Polarity Positive
Acquisition mode Profile

The preparatory HPLC was conducted using a Gilson HPLC system under the following conditions

20

- Column. 75 x 3.3mm I.D., 5-μm, 12nm
- Flow rate 30mL/min
- Injection Volume 0.800 mL
- Room temperature
- 25 • Solvent A water
- Solvent B acetonitrile

All solvents used herein are of the highest available purity and all reactions are run under anhydrous conditions under an air atmosphere unless otherwise indicated.

30

28
32**Example 1. Preparation of 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol.****Ethyl 1-(2-chloroethyl)-4-piperidinecarboxylate**

To a solution of ethyl nipecotate (20.0 mL, 130 mmol) in acetone (180 mL) was added
5 1-bromo-2-chloroethane (21.6 mL, 260 mmol) followed by anhydrous K_2CO_3 (27.12 g,
196 mmol). The reaction mixture was stirred for 24 h and then concentrated under
vacuum. The resulting residue was treated with H_2O (75 mL) and extracted with Et_2O .
The combined organic layers were dried with $MgSO_4$, filtered, and concentrated under
vacuum. Purification of the crude residue by flash chromatography (50% Et_2O / 50%
10 hexane) on silica gel gave the title compound (10.99 g, 38.6%). EI-MS m/z 220($M+H^+$)
Rt (1.20 min).

Ethyl 1-azabicyclo[2.2.2]octane-4-carboxylate

A solution of ethyl 1-(2-chloroethyl)-4-piperidinecarboxylate (20.42 g, 92.9 mmol) in
15 THF (600 mL) was cooled to $-50\text{ }^{\circ}C$ under Ar. LDA (2.0 M in heptane/THF/ethyl
benzene, 70 mL, 140 mmol) was slowly added to the solution at $-50\text{ }^{\circ}C$ over 25 min.
The reaction was allowed to warm up to room temperature over 16 h. The reaction was
quenched with K_2CO_3 (saturated aqueous) (500 mL) and extracted with Et_2O (3 x
500 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered, and
20 concentrated under vacuum. The resulting orange oil was co-evaporated three times
with DCM to remove excess ethyl benzene, resulting in the title compound (16.29 g,
95.7%). EI-MS m/z 184($M+H^+$) Rt (1.08 min).

1-Azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol

25 A solution of phenyllithium (1.5-1.7 M in 70 cyclohexane / 30 ether, 20.0 mL, 32
mmol) was chilled down to $-30\text{ }^{\circ}C$ under Ar. Ethyl 1-azabicyclo[2.2.2]octane-4-
carboxylate (1.51 g, 8.23 mmol) in THF (20 mL) was slowly added to the reaction
mixture at $-30\text{ }^{\circ}C$ over 25 min. The reaction was allowed to warm up to room
temperature over 16 h. The reaction was quenched with H_2O and then evaporated to
30 dryness under vacuum. H_2O and EtOAc were added, causing a white solid to crash out.
This solid was filtered off, to give the title compound (0.79 g). The aqueous phase was
further extracted with EtOAc, the combined organic layers were dried over $MgSO_4$,

30
33

filtered, and concentrated under vacuum. The crude product was treated with EtOAc and hexane and filtered to yield more of the title compound (0.67 g). Total yield (1.46 g, 60.7%). EI-MS m/z 294 ($M+H^+$) Rt (1.37 min)

5 **Example 2.** Preparation of 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-(2-phenylethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

To a solution of 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (0.0775 g, 0.264 mmol) in CH_3CN / DCM / MeOH (2 mL / 2 mL / 1 mL) was added (2-bromoethyl)benzene
10 (0.38 mL, 2.78 mmol). The solution was allowed to stir at room temperature for 4 days and then concentrated under vacuum to give a white solid. This residue was dissolved in DMSO and purified by preparatory HPLC to give the title compound (0.0612 g, 48.6%). EI-MS m/z 398 (M^+) Rt (2.06 min)

15 **Example 3.** Preparation of 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[2-(phenyloxy)ethyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

General procedure for salt formation without HPLC purification.

To a solution of 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (0.0550 g, 0.187 mmol) in 2 CH_3CN / 3 $CHCl_3$ (2.5 mL) was added 2-bromoethyl phenyl ether (0.060 g, 0.29 mmol). The solution was stirred at 60 °C for 16 h. The reaction was cooled down to room temperature and then diluted with ethyl acetate and hexane causing a solid to crash out of solution. This solid was filtered off, and washed with hexane to give the title compound (0.063 g, 67.6%). EI-MS m/z 414 (M^+) Rt (1.94 min)

25

Example 4. Preparation of 1-(cyclopropylmethyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

General procedure for salt formation with HPLC purification.

30 To a solution of 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (0.0552 g, 0.188 mmol) in 2 CH_3CN / 3 $CHCl_3$ (2.5 mL) was added (bromomethyl)

cyclopropane (0.025 mL, 0.257 mmol). The solution was heated at 60 °C for 16 h, cooled down to room temperature and the solvents evaporated under vacuum. The residue was taken up in 2.5 mL of DMSO and purified by preparatory HPLC (without TFA) to give the title compound (0.0319 g, 39.9%). EI-MS m/z 348(M⁺) Rt (1.69 min).

Example 5 Preparation of 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-(2-oxo-2-phenylethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

Following the general procedure outlined in Example 4, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (0.0567 g, 0.193 mmol) and 2-bromo-1-phenylethanone (0.0487 g, 0.245 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (2.5 mL) were reacted to give the desired product (0.0410 g, 43.0%). EI-MS m/z 412(M⁺) Rt (1.90 min).

Example 6 Preparation of 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

Following the general procedure outlined in Example 3, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (0.045 g, 0.153 mmol) and 3-bromopropyl phenyl ether (0.035 mL, 0.222 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (3.0 mL) were reacted to give the desired product (0.0662 g, 86.0%). EI-MS m/z 428(M⁺) Rt (1.97 min).

Example 7 Preparation of 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[4-(phenyloxy)butyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

Following the general procedure outlined in Example 4, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (0.0604 g, 0.206 mmol) and 4-bromobutyl phenyl ether (0.106 g, 0.463 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (5.0 mL) were reacted to give the desired product (0.0649 g, 64.9%). EI-MS m/z 442(M⁺) Rt (2.13 min).

3A
35

Example 8 Preparation of 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

Following the general procedure outlined in Example 4, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (0.0696 g, 0.237 mmol) and 2-[(2-bromoethyl)oxy]tetrahydro-2H-pyran (0.080 mL, 0.529 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (5.0 mL) were reacted to give the desired product (0.0348 g, 31.6%) EI-MS m/z 422(M⁺) Rt (1.85 min)

Example 9 Preparation of 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{4-[(phenylmethyl)oxy]butyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

Following the general procedure outlined in Example 4, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (0.0646 g, 0.220 mmol) and 4-bromobutyl phenylmethyl ether (0.090 mL, 0.472 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (5.0 mL) were reacted to give the desired product (0.0531 g, 48.3%) EI-MS m/z 456(M⁺) Rt (2.09 min)

Example 10 Preparation of 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{3-[(phenylmethyl)oxy]propyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

Following the general procedure outlined in Example 4, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (0.0677 g, 0.231 mmol) and 3-bromopropyl phenylmethyl ether (0.070 mL, 0.396 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 mL) were reacted to give the desired product (0.0663 g, 55.2%) EI-MS m/z 442(M⁺) Rt (2.23 min)

Example 11 Preparation of 1-{2-[(2,4-dibromophenyl)oxy]ethyl}-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

Following the general procedure outlined in Example 4, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (0.0557 g, 0.190 mmol) and 2-bromoethyl 2,4-dibromophenyl ether (0.110 g, 0.306 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 mL) were reacted to give the desired product (0.0525 g, 43.8%) EI-MS m/z 572(M⁺) Rt (2.26 min)

Example 12 Preparation of 1-(3-bromopropyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

Following the general procedure outlined in Example 3, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (0.0979 g, 0.334 mmol) and 1,3-dibromopropane (0.35 mL, 3.448 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (15.0 mL) were reacted to give the desired product (0.0712 g, 43.1%) EI-MS m/z 415(M⁺) Rt (1.79 min)

Example 13 Preparation of 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

Following the general procedure outlined in Example 4, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (0.0677 g, 0.231 mmol) and 3-(bromomethyl)tetrahydro-2H-pyran (0.050 mL, 0.390 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 mL) were reacted to give the desired product (0.0508 g, 50.8%) EI-MS m/z 392(M⁺) Rt (1.84 min)

Example 14 Preparation of 1-(1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

Following the general procedure outlined in Example 4, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (0.0574 g, 0.196 mmol) and 2-(bromomethyl)-1,3-dioxolane (0.040 mL, 0.386 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 mL) were reacted to give the desired product (0.0112 g, 12.4%) EI-MS m/z 380(M⁺) Rt (1.64 min)

Example 15 Preparation of 1-ethyl-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

Following the general procedure outlined in Example 3, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (0.0581 g, 0.198 mmol) and bromoethane (0.030 mL, 0.402 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 mL) were reacted to give the desired product (0.0434 g, 54.9%) EI-MS m/z 322(M⁺) Rt (1.56 min)

Example 16 Preparation of 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-nonyl-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

Following the general procedure outlined in Example 4, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (0.0561 g, 0.191 mmol) and 1-bromononane (0.055 mL, 0.288 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 mL) were reacted to give the desired product (0.0435 g, 45.8%) EI-MS m/z 420(M⁺) Rt (2.34 min)

Example 17 Preparation of 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-(4-penten-1-yl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

Following the general procedure outlined in Example 3, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (0.0608 g, 0.207 mmol) and 5-bromo-1-pentene (0.045 mL, 0.380 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 mL) were reacted to give the desired product (0.0806 g, 88.6%) EI-MS m/z 362(M⁺) Rt (1.88 min)

Example 18 Preparation of 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-(2-hydroxyethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

Following the general procedure outlined in Example 3, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (0.0638 g, 0.217 mmol) and 2-bromoethanol (0.035 mL, 0.494 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 mL) were reacted to give the desired product (0.0541 g, 60.1%) EI-MS m/z 338(M⁺) Rt (1.42 min)

Example 19 Preparation of 1-(5-hexen-1-yl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

Following the general procedure outlined in Example 3, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (0.0637 g, 0.217 mmol) and 6-bromo-1-hexene (0.050 mL, 0.373 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (5.0 mL) were reacted to give the desired product (0.0664 g, 67.1%) EI-MS m/z 376(M⁺) Rt (1.90 min)

37
38

Example 20. Preparation of 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-methyl-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

Following the general procedure outlined in Example 3, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (0.0638 g, 0.217 mmol) and bromomethane (2.0 M in t-Butylmethyl ether, 0.250 mL, 0.500 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 mL) were reacted to give the desired product (0.0739 g, 88.0%) EI-MS m/z 308(M⁺) Rt (1.58 min)

Example 21. Preparation of 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[2-(methyloxy)ethyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

Following the general procedure outlined in Example 4, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (0.0597 g, 0.203 mmol) and 2-bromoethyl methyl ether (0.030 mL, 0.319 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 mL) were reacted to give the desired product (0.0372 g, 42.8%) EI-MS m/z 352(M⁺) Rt (1.69 min)

Example 22. Preparation of 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)ethyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

Following the general procedure outlined in Example 3, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (0.0916 g, 0.312 mmol) and 2-(2-bromoethyl)-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (0.130 g, 0.512 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 mL) were reacted to give the desired product (0.0881 g, 51.8%) EI-MS m/z 467(M⁺) Rt (1.91 min)

Example 23. Preparation of 1-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)propyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

Following the general procedure outlined in Example 3, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (0.0861 g, 0.293 mmol) and 2-(3-bromopropyl)-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (0.118 g, 0.440 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (5.0 mL) were reacted to give the desired product (0.1319 g, 82.4%) EI-MS m/z 481(M⁺) Rt (1.90 min)

Example 24 Preparation of 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-(3-phenylpropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

5 Following the general procedure outlined in Example 3, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (0.0625 g, 0.213 mmol) and (3-bromopropyl)benzene (0.050 mL, 0.329 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (5.0 mL) were reacted to give the desired product (0.0722 g, 72.2%) EI-MS m/z 412(M⁺) Rt (2.01 min)

10 **Example 25** Preparation of 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-(2-[[2-(methyloxy)ethyl]oxy]ethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

Following the general procedure outlined in Example 3, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (0.0665 g, 0.227 mmol) and 1-bromo-2-[[2-(methyloxy)ethyl]oxy]ethane (0.055 mL, 0.405 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 mL)
15 were reacted to give the desired product (0.0843 g, 78.8%) EI-MS m/z 396(M⁺) Rt (1.64 min).

Example 26. Preparation of 1-[4-(ethyloxy)-4-oxobutyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.
20

Following the general procedure outlined in Example 4, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (0.0679 g, 0.231 mmol) and ethyl 4-bromobutanate (0.055 mL, 0.524 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 mL) were reacted to give the desired product
25 (0.0637 g, 57.9%) EI-MS m/z 408(M⁺) Rt (1.80 min)

Example 27 Preparation of 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(di-2-thienyl)methanol.

A solution of 2-thienyllithium (1.0M in THF, 9.10 mL, 9.10 mmol) was chilled down to
30 -30°C under Ar. Ethyl 1-azabicyclo[2.2.2]octane-4-carboxylate (0.4196 g, 2.289 mmol) in THF (8 mL) was slowly added to the reaction mixture over 20 min. The reaction was allowed to warm up to room temperature over 16 h. The reaction was

39
40

quenched with water and then evaporated to dryness. H₂O and DCM were added, causing a light brown solid to crash out. This solid was filtered off to give the title compound (0.4161 g, 59.5%) EI-MS m/z 306(M+H⁺) Rt (1.35 min)

5 **Example 28** Preparation of 4-[hydroxy(di-2-thienyl)methyl]-1-[2-(phenyloxy)ethyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

Following the general procedure outlined in Example 4, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(di-2-thienyl)methanol (0.0693 g, 0.227 mmol) and 2-bromoethyl phenyl ether (0.056
10 g, 0.279 mmol) in 1MeOH/ 1 CHCl₃ (3.0 mL) were reacted to give the desired product (0.0822 g, 74.7%) EI-MS m/z 426(M⁺) Rt (2.00 min)

Example 29 Preparation of 4-[hydroxy(di-2-thienyl)methyl]-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

15 Following the general procedure outlined in Example 4, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(di-2-thienyl)methanol (0.0578 g, 0.189 mmol) and 3-bromopropyl phenyl ether (0.033 mL, 0.209 mmol) in 1MeOH/ 1 CHCl₃ (4.0 mL) were reacted to give the desired product (0.0448 g, 45.4%) EI-MS m/z 440(M⁺) Rt (1.94 min)

20

Example 30 Preparation of 4-[hydroxy(di-2-thienyl)methyl]-1-(2-phenylethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

Following the general procedure outlined in Example 4, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(di-2-thienyl)methanol (0.0658 g, 0.215 mmol) and (2-bromoethyl)benzene (0.050
25 mL, 0.366 mmol) in 1MeOH/ 1 CHCl₃ (4.0 mL) were reacted to give the desired product (0.0514 g, 48.9%) EI-MS m/z 410(M⁺) Rt (1.83 min)

40
41

Example 31. Preparation of 4-[hydroxy(di-2-thienyl)methyl]-1-(3-phenylpropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

Following the general procedure outlined in Example 4, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(di-2-thienyl)methanol (0.0688 g, 0.225 mmol) and (3-bromopropyl)benzene (0.070 mL, 0.460 mmol) in 1MeOH/ 1 CHCl₃ (4.0 mL) were reacted to give the desired product (0.0685 g, 62.3%) EI-MS m/z 424(M⁺) Rt (1.97 min)

Example 32. Preparation of 1-butyl-4-[hydroxy(di-3-thienyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

A solution of *n*-Butyl lithium (2.5M in hexanes, 5.0 mL, 12.5 mmol) was chilled to -78 °C under Ar. 3-Bromothiophene (1.15 mL, 12.3 mmol) dissolved in ethyl ether (4.0 mL) was slowly added to the reaction mixture. The reaction was stirred for 30 min and then ethyl 1-azabicyclo[2.2.2]octane-4-carboxylate (0.7640 g, 4.16 mmol) in THF/Et₂O (4 mL/ 4 mL) was added. The reaction was allowed to warm up from -78 °C to room temperature over 16 h then slowly quenched with water. The reaction was concentrated and the resulting brown solid was taken up in water and DCM. The organic phase was separated, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum to give a brown solid. The solid was dissolved in DMSO and purified by preparatory HPLC to give the title compound (0.1736 g, 9.4%) EI-MS m/z 362(M⁺) Rt (1.73 min)

Example 33. Preparation of 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(di-3-thienyl)methanol.

A solution of *t*-Butyl lithium (1.7M in pentanes, 5.8 mL, 9.86 mmol) was chilled to -78 °C under Ar. 3-Bromothiophene (0.46 mL, 4.90 mmol) dissolved in THF (4.0 mL) was slowly added to the reaction mixture over 6 min. The reaction was stirred for 30 min and then ethyl 1-azabicyclo[2.2.2]octane-4-carboxylate (0.3132 g, 1.71 mmol) in THF (4 mL) was added. The reaction was allowed to warm up from -78 °C to room temperature over 16 h. After 14 hours, the reaction was slowly quenched with water

41
42

EtOAc was added, causing a grey solid to crash out. The solid was filtered off to give the title compound (0.3375 g, 64.6%) EI-MS m/z 306($M+H$)⁺ Rt (1.27 min)

Example 34 Preparation of 4-[hydroxy(di-3-thienyl)methyl]-1-[2-(phenyloxy)ethyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

Following the general procedure outlined in Example 4, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(di-3-thienyl)methanol (0.0787 g, 0.258 mmol) and 2-bromoethyl phenyl ether (0.0839 g, 0.417 mmol) in 2MeOH/ 3 CHCl₃ / 2 CH₃CN (5.0 mL) were reacted to give the desired product (0.0709 g, 54.5%) EI-MS m/z 426(M^+) Rt (1.85 min)

Example 35 Preparation of 4-[hydroxy(di-3-thienyl)methyl]-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

Following the general procedure outlined in Example 4, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(di-3-thienyl)methanol (0.0808 g, 0.264 mmol) and 3-bromopropyl phenyl ether (0.070 mL, 0.444 mmol) in 2MeOH/ 3 CHCl₃ / 2 CH₃CN (5.0 mL) were reacted to give the desired product (0.0613 g, 44.7%) EI-MS m/z 440(M^+) Rt (2.05 min)

Example 36 Preparation of 1-butyl-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

Following the general procedure outlined in Example 3, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (0.0496 g, 0.169 mmol) and 1-bromobutane (0.030 mL, 0.279 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 mL) were reacted to give the desired product (0.0509 g, 70.7%) EI-MS m/z 350(M^+) Rt (1.83 min)

Example 37 Preparation of 1-hexyl-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

30

Following the general procedure outlined in Example 3, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (0.0498 g, 0.170 mmol) and 1-bromohexane (0.040 mL, 0.285

42
43

mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 mL) were reacted to give the desired product
(0.0562 g, 73.0%) EI-MS m/z 378(M⁺) Rt (2.09 min)

Example 38. Preparation of 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-propyl-1-
5 azonabicyclo[2.2.2]octane bromide.

Following the general procedure outlined in Example 3, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-
yl(diphenyl)methanol (0.0518 g, 0.176 mmol) and 1-bromopropane (0.030 mL, 0.330
mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 mL) were reacted to give the desired product
10 (0.0548 g, 75.1%) EI-MS m/z 336(M⁺) Rt (1.97 min)

Example 39. Preparation of 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-(3-{[2-
(methyloxy)phenyl]oxy}propyl)-1-azonabicyclo[2.2.2]octane bromide.

15 Following the general procedure outlined in Example 3, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-
yl(diphenyl)methanol (0.0467 g, 0.159 mmol) and 1-[(3-bromopropyl)oxy]-2-
(methyloxy)benzene (0.0541 g, 0.221 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 mL) were
reacted to give the desired product (0.0625 g, 73.5%) EI-MS m/z 458(M⁺) Rt (1.96
min)

20

Example 40. Preparation of 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-(3-{[2-
hydroxyphenyl]oxy}propyl)-1-azonabicyclo[2.2.2]octane bromide.

Following the general procedure outlined in Example 3, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-
25 yl(diphenyl)methanol (0.0505 g, 0.172 mmol) and 2-[(3-bromopropyl)oxy]phenol
(0.0547 g, 0.236 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 mL) were reacted to give the
desired product (0.0675 g, 75.0%) EI-MS m/z 444(M⁺) Rt (1.91 min)

93
44

Example 41 Preparation of 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[3-(2-naphthalenyloxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

Following the general procedure outlined in Example 3, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (0.0472 g, 0.160 mmol) and 3-bromopropyl 2-naphthalenyl ether (0.0618 g, 0.233 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 mL) were reacted to give the desired product (0.0567 g, 63.7%) EI-MS m/z 478(M⁺) Rt (2.22 min)

Example 42 Preparation of 1-[3-[(3-chlorophenyl)oxy]propyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

Following the general procedure outlined in Example 3, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (0.0479 g, 0.163 mmol) and 3-bromopropyl 3-chlorophenyl ether (0.0552 g, 0.221 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 mL) were reacted to give the desired product (0.0655 g, 74.4%) EI-MS m/z 462(M⁺) Rt (2.17 min)

Example 43 Preparation of 1-[3-[(4-bromophenyl)oxy]propyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

Following the general procedure outlined in Example 3, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (0.0486 g, 0.165 mmol) and 4-bromophenyl 3-bromopropyl ether (0.0630 g, 0.214 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 mL) were reacted to give the desired product (0.0731 g, 75.4%) EI-MS m/z 506(M⁺) Rt (2.18 min)

Example 44 Preparation of 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[3-[(4-nitrophenyl)oxy]propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

Following the general procedure outlined in Example 3, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (0.0468 g, 0.159 mmol) and 3-bromopropyl 4-nitrophenyl ether (0.0550 g, 0.211 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 mL) were reacted to give the desired product (0.0590 g, 67.0%) EI-MS m/z 473(M⁺) Rt (2.06 min)

44
45

Example 45 Preparation of 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[3-((2-
[(phenylmethyl)oxy]phenyl)oxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

Following the general procedure outlined in Example 3, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-
yl(diphenyl)methanol (0.0492 g, 0.168 mmol) and 1-[(3-bromopropyl)oxy]-2-
[(phenylmethyl)oxy]benzene (0.0706 g, 0.220 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 mL)
were reacted to give the desired product (0.0735 g, 71.4%) EI-MS m/z 533(M⁺) Rt
(2.25 min)

Example 46 Preparation of 1-[3-[(2-bromophenyl)oxy]propyl]-4-
[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

Following the general procedure outlined in Example 3, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-
yl(diphenyl)methanol (0.0472 g, 0.161 mmol) and 2-bromophenyl 3-bromopropyl ether
(0.0648 g, 0.220 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 mL) were reacted to give the
desired product (0.0703 g, 74.8%) EI-MS m/z 507(M⁺) Rt (2.18 min)

Example 47 Preparation of 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[3-((4-
[(phenylmethyl)oxy]phenyl)oxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

Following the general procedure outlined in Example 3, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-
yl(diphenyl)methanol (0.0479 g, 0.163 mmol) and 1-[(3-bromopropyl)oxy]-4-
[(phenylmethyl)oxy]benzene (0.0730 g, 0.227 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 mL)
were reacted to give the desired product (0.0833 g, 83.3%) EI-MS m/z 534(M⁺) Rt
(2.31 min)

Example 48 Preparation of 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[3-
(methoxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

Following the general procedure outlined in Example 3, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-
yl(diphenyl)methanol (0.0632 g, 0.215 mmol) and 3-bromopropyl methyl ether (0.0461

95
46

g, 0.301 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 mL) were reacted to give the desired product (0.0826 g, 86.0%) EI-MS m/z 366(M⁺) Rt (1.55 min)

Example 49 Preparation of 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-(2-propen-1-yl)-1-azabicyclo[2.2.2]octane bromide.

Following the general procedure outlined in Example 3, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (0.0577 g, 0.197 mmol) and 3-bromo-1-propene (0.025 mL, 0.289 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 mL) were reacted to give the desired product (0.0646 g, 79.8%) EI-MS m/z 334(M⁺) Rt (1.54 min)

Example 50. Preparation of 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-(3-[[4-(methyloxy)phenyl]oxy]propyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octane bromide.

Following the general procedure outlined in Example 3, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (0.0483 g, 0.164 mmol) and 1-[(3-bromopropyl)oxy]-4-(methyloxy)benzene (0.052 g, 0.21 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 mL) were reacted to give the desired product (0.0687 g, 77.5%) EI-MS m/z 458(M⁺) Rt (2.03 min)

Example 51 Preparation of [1-(2-aminoethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl](diphenyl)methanolate trifluoroacetate.

To a solution of 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-indol-2-yl)ethyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azabicyclo[2.2.2]octane bromide (0.078 g, 0.142 mmol) in EtOH (4.0 mL) was added hydrazine (0.25 mL, 7.96 mmol). The solution was stirred at room temperature for 16 h and then filtered. The filtrate was concentrated and taken up in 2.5 mL of DMSO and purified by preparatory HPLC (with TFA) to give the title compound (0.0200 g, 31.2%) EI-MS m/z 338(M⁺) Rt (1.28 min)

46
47

Example 52. Preparation of 4-[bis(4-fluorophenyl)(hydroxy)methyl]-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl[bis(4-fluorophenyl)]methanol

- 5 A solution of 4-fluorophenylmagnesiumbromide (1.0 M in THF, 4.4 mL, 4.4 mmol) was chilled down to 0 °C under Ar. Ethyl 1-azabicyclo[2.2.2]octane-4-carboxylate (0.1973 g, 1.08 mmol) in THF (4 mL) was slowly added to the reaction mixture at 0 °C over 20 min. The reaction was allowed to warm up to room temperature and then heated at 60 °C for 16 h. The reaction was chilled in an ice bath, quenched with
- 10 saturated NH₄Cl, and concentrated under vacuum. The resulting residue was treated with H₂O and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried with MgSO₄, filtered, and concentrated under vacuum to yield the desired product (0.3152 g, 88.9%). EI-MS m/z 330(M+H⁺) Rt (1.65 min)

- 15 4-[bis(4-fluorophenyl)(hydroxy)methyl]-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

- Following the general procedure outlined in Example 3, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl[bis(4-fluorophenyl)]methanol (0.0538 g, 0.163 mmol) and 3-bromopropyl phenyl ether (0.0386 mL, 0.245 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 mL) were reacted to give
- 20 the desired product (0.058 g, 65.2%). EI-MS m/z 464(M⁺) Rt (2.16 min)

Example 53. Preparation of 4-[bis(4-fluorophenyl)(hydroxy)methyl]-1-[2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

- 25 Following the general procedure outlined in Example 3, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl[bis(4-fluorophenyl)]methanol (0.0489 g, 0.148 mmol) and 2-bromoethyl phenylmethyl ether (0.0352 mL, 0.222 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 mL) were reacted to give the desired product (0.0534 g, 66.1%). EI-MS m/z 464(M⁺) Rt (1.99 min)

30

47
48

Example 54. Preparation of 4-(hydroxy{bis[3-(methyloxy)phenyl]}methyl)-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl{bis[3-(methyloxy)phenyl]}methanol

- 5 A solution of 3-(methyloxy)phenylmagnesiumbromide (1.0 M in THF, 3.3 mL, 3.3 mmol) was chilled down to 0 °C under Ar. Ethyl 1-azabicyclo[2.2.2]octane-4-carboxylate (0.1608 g, 0.877 mmol) in THF (4 mL) was slowly added to the reaction mixture at 0 °C over 20 min. The reaction was allowed to warm up to room temperature and then heated at 60 °C for 16 h. The reaction was chilled in an ice bath,
10 quenched with saturated NH₄Cl, and concentrated under vacuum. The resulting residue was treated with H₂O and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried with MgSO₄, filtered, and concentrated under vacuum to yield the desired product (0.2881 g, 92.9%) EI-MS m/z 354(M+H⁺) Rt (1.46 min)

- 15 4-(hydroxy{bis[3-(methyloxy)phenyl]}methyl)-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

- Following the general procedure outlined in Example 3, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl{bis[3-(methyloxy)phenyl]}methanol (0.0506 g, 0.143 mmol) and 3-bromopropyl phenyl ether (0.0338 mL, 0.214 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 mL) were reacted to
20 give the desired product (0.027 g, 33.2%) EI-MS m/z 488(M⁺) Rt (2.02 min)

Example 55. Preparation of 4-(hydroxy{bis[3-(methyloxy)phenyl]}methyl)-1-[2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

- 25 Following the general procedure outlined in Example 3, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl{bis[3-(methyloxy)phenyl]}methanol (0.0538 g, 0.152 mmol) and 2-bromoethyl phenylmethyl ether (0.0361 mL, 0.228 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 mL) were reacted to give the desired product (0.0292 g, 33.8%) EI-MS m/z 488(M⁺) Rt (2.03 min)

30

48
49

Example 56. Preparation of 4-(hydroxy{bis[4-(methyloxy)phenyl]}methyl)-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl{bis[4-(methyloxy)phenyl]}methanol

- 5 A solution of 4-(methyloxy)phenylmagnesiumbromide (0.5 M in THF, 6.5 mL, 3.25 mmol) was chilled down to 0 °C under Ar. Ethyl 1-azabicyclo[2.2.2]octane-4-carboxylate (0.1587 g, 0.866 mmol) in THF (4 mL) was slowly added to the reaction mixture at 0 °C over 20 min. The reaction was allowed to warm up to room temperature and then heated at 60 °C for 16 h. The reaction was chilled in an ice bath,
- 10 quenched with saturated NH₄Cl, and concentrated under vacuum. The resulting residue was treated with H₂O and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried with MgSO₄, filtered, and concentrated under vacuum to yield the desired product (0.273 g, 89.0%) EI-MS m/z 354(M+H⁺) Rt (1.74 min)

- 15 4-(hydroxy{bis[3-(methyloxy)phenyl]}methyl)-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

- Following the general procedure outlined in Example 3, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl{bis[4-(methyloxy)phenyl]}methanol (0.0525 g, 0.148 mmol) and 3-bromopropyl phenyl ether (0.0351 mL, 0.222 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 mL) were reacted to
- 20 give the desired product (0.0515 g, 61.0%) EI-MS m/z 488(M⁺) Rt (2.04 min)

Example 57. Preparation of 4-(hydroxy{bis[4-(methyloxy)phenyl]}methyl)-1-[2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

- 25 Following the general procedure outlined in Example 3, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl{bis[4-(methyloxy)phenyl]}methanol (0.0498 g, 0.141 mmol) and 2-bromoethyl phenylmethyl ether (0.0334 mL, 0.211 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 mL) were reacted to give the desired product (0.0374 g, 46.7%) EI-MS m/z 488(M⁺) Rt (1.94 min)

30

49
30

Example 58. Preparation of 4-[bis(3-fluorophenyl)(hydroxy)methyl]-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl[bis(3-fluorophenyl)]methanol

- 5 A solution of 3-fluorophenylmagnesiumbromide (1.0 M in THF, 3.3 mL, 3.3 mmol) was chilled down to 0 °C under Ar. Ethyl 1-azabicyclo[2.2.2]octane-4-carboxylate (0.1756 g, 0.958 mmol) in THF (4 mL) was slowly added to the reaction mixture at 0 °C over 20 min. The reaction was allowed to warm up to room temperature and then heated at 60 °C for 16 h. The reaction was chilled in an ice bath, quenched with
- 10 saturated NH₄Cl, and concentrated under vacuum. The resulting residue was treated with H₂O and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried with MgSO₄, filtered, and concentrated under vacuum to yield the desired product (0.242 g, 76.7%) EI-MS m/z 330(M+H⁺) Rt (1.45 min)

- 15 4-(hydroxy[bis(3-(methyloxy)phenyl)]methyl)-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

- Following the general procedure outlined in Example 3, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl[bis(3-fluorophenyl)]methanol (0.0515 g, 0.156 mmol) and 3-bromopropyl phenyl ether (0.0370 mL, 0.234 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 mL) were reacted to give
- 20 the desired product (0.0381 g, 44.8%) EI-MS m/z 464(M⁺) Rt (2.01 min)

Example 59. Preparation of 4-[bis(3-fluorophenyl)(hydroxy)methyl]-1-[2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

- 25 Following the general procedure outlined in Example 3, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl[bis(3-fluorophenyl)]methanol (0.0507 g, 0.154 mmol) and 2-bromoethyl phenylmethyl ether (0.0365 mL, 0.230 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 mL) were reacted to give the desired product (0.0362 g, 43.2%) EI-MS m/z 464(M⁺) Rt (2.02 min)

30

50
51

Example 60. Preparation of 4-{hydroxy[bis(3-methylphenyl)methyl]-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl[bis(3-methylphenyl)]methanol

- 5 A solution of 3-methylphenylmagnesiumbromide (1.0 M in THF, 3.3 mL, 3.3 mmol) was chilled down to 0 °C under Ar. Ethyl 1-azabicyclo[2.2.2]octane-4-carboxylate (0.1484 g, 0.810 mmol) in THF (4 mL) was slowly added to the reaction mixture at 0 °C over 20 min. The reaction was allowed to warm up to room temperature and then heated at 60 °C for 16 h. The reaction was chilled in an ice bath, quenched with
- 10 saturated NH₄Cl, and concentrated under vacuum. The resulting residue was treated with H₂O and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried with MgSO₄, filtered, and concentrated under vacuum to yield the desired product (0.1806 g, 69.4%). EI-MS m/z 322(M+H⁺) Rt (1.54 min)

- 15 4-{hydroxy[bis[3-(methyloxy)phenyl]]methyl}-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

- Following the general procedure outlined in Example 3, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl[bis(3-methylphenyl)]methanol (0.0487 g, 0.151 mmol) and 3-bromopropyl phenyl ether (0.0358 mL, 0.227 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 mL) were reacted to give
- 20 the desired product (0.0284 g, 34.9%). EI-MS m/z 456(M⁺) Rt (2.14 min)

Example 61 Preparation of 4-{hydroxy[bis(3-methylphenyl)methyl]-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

- 25 Following the general procedure outlined in Example 4, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl[bis(3-methylphenyl)]methanol (0.0496 g, 0.154 mmol) and 2-bromoethyl phenylmethyl ether (0.0364 mL, 0.230 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 mL) were reacted to give the desired product (0.0091 g, 11.0%). EI-MS m/z 456(M⁺) Rt (2.20 min)

30

5X
52

Example 62 Preparation of 4-[hydroxy[bis(4-methylphenyl)]methyl]-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl[bis(4-methylphenyl)]methanol

- 5 A solution of 4-methylphenylmagnesiumbromide (1.0 M in THF, 3.3 mL, 3.3 mmol) was chilled down to 0 °C under Ar. Ethyl 1-azabicyclo[2.2.2]octane-4-carboxylate (0.1509 g, 0.823 mmol) in THF (4 mL) was slowly added to the reaction mixture at 0 °C over 20 min. The reaction was allowed to warm up to room temperature and then heated at 60 °C for 16 h. The reaction was chilled in an ice bath, quenched with
- 10 saturated NH₄Cl, and concentrated under vacuum. The resulting residue was treated with H₂O and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried with MgSO₄, filtered, and concentrated under vacuum to yield the desired product (0.2291 g, 86.6%). EI-MS m/z 322(M+H⁺) Rt (1.57 min)

- 15 4-(hydroxy[bis[3-(methyloxy)phenyl]]methyl)-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

- Following the general procedure outlined in Example 3, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl[bis(4-methylphenyl)]methanol (0.0618 g, 0.192 mmol) and 3-bromopropyl phenyl ether (0.0454 mL, 0.288 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 mL) were reacted to give
- 20 the desired product (0.0427 g, 41.5%). EI-MS m/z 456(M⁺) Rt (1.99 min)

Example 63. Preparation of 4-[hydroxy[bis(4-methylphenyl)]methyl]-1-[2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

- 25 Following the general procedure outlined in Example 3, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl[bis(4-methylphenyl)]methanol (0.0525 g, 0.163 mmol) and 2-bromoethyl phenylmethyl ether (0.0387 mL, 0.245 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 mL) were reacted to give the desired product (0.0465 g, 53.1%). EI-MS m/z 456(M⁺) Rt (2.09 min)

30

52
53

Example 64 Preparation of 4-[hydroxy(di-2-naphthalenyl)methyl]-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(di-2-naphthalenyl)methanol

- 5 A solution of (2-naphthalenyl)magnesiumbromide (0.5 M in THF, 6.5 mL, 3.25 mmol) was chilled down to 0 °C under Ar. Ethyl 1-azabicyclo[2.2.2]octane-4-carboxylate (0.1597 g, 0.871 mmol) in THF (4 mL) was slowly added to the reaction mixture at 0 °C over 20 min. The reaction was allowed to warm up to room temperature and then heated at 60 °C for 16 h. The reaction was chilled in an ice bath, quenched with
- 10 saturated NH₄Cl, and concentrated under vacuum. The resulting residue was treated with H₂O and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried with MgSO₄, filtered, and concentrated under vacuum to yield the desired product (0.265 g, 77.3%) EI-MS m/z 394(M+H⁺) Rt (1.90 min)

- 15 *4-(hydroxy(bis[3-(methyloxy)phenyl])methyl)-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide*

- Following the general procedure outlined in Example 3, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(di-2-naphthalenyl)methanol (0.0547 g, 0.139 mmol) and 3-bromopropyl phenyl ether (0.0329 mL, 0.209 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 mL) were reacted to give
- 20 the desired product (0.0268 g, 31.7%) EI-MS m/z 528(M⁺) Rt (2.88 min)

Example 65 Preparation of 4-[hydroxy(di-2-naphthalenyl)methyl]-1-[2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

- 25 Following the general procedure outlined in Example 3, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(di-2-naphthalenyl)methanol (0.0637 g, 0.162 mmol) and 2-bromoethyl phenylmethyl ether (0.0384 mL, 0.243 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 mL) were reacted to give the desired product (0.0246 g, 25.0%) EI-MS m/z 528(M⁺) Rt (2.36 min)

30

53
SA

Example 66 Preparation of 1-{3-[(2-fluorophenyl)oxy]propyl}-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

3-bromopropyl 2-fluorophenyl ether

- 5 To a solution of 2-fluorophenol (0.040 mL, 0.448 mmol) in acetonitrile (4 mL) was added 1,3-dibromopropane (0.450 mL, 4.43 mmol) followed by Cs_2CO_3 (0.232 g, 0.713 mmol). The reaction mixture was stirred for 24 h and then concentrated under vacuum. The resulting residue was treated with H_2O (4 mL) and extracted with DCM (8 mL). The organic layer was dried through a phase separator and concentrated under vacuum.
- 10 The residue was taken up in DMSO and purified by preparatory HPLC (without TFA) to give the title compound (0.0274 g, 26.2%) EI-MS Rt (2.24 min)

1-{3-[(2-fluorophenyl)oxy]propyl}-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

- 15 Following the general procedure outlined in Example 3, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (0.0282 g, 0.0960 mmol) and 3-bromopropyl 2-fluorophenyl ether (0.0274 g, 0.118 mmol) in 2 CH_3CN / 3 CHCl_3 (4.0 mL) were reacted to give the desired product (0.0345 g, 68.3%) EI-MS m/z 446(M^+) Rt (1.96 min)

- 20 **Example 67** Preparation of 1-{3-[(3-fluorophenyl)oxy]propyl}-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

3-bromopropyl 3-fluorophenyl ether

- To a solution of 3-fluorophenol (0.040 mL, 0.448 mmol) in acetonitrile (4 mL) was
- 25 added 1,3-dibromopropane (0.450 mL, 4.43 mmol) followed by Cs_2CO_3 (0.246 g, 0.756 mmol). The reaction mixture was stirred for 24 h and then concentrated under vacuum. The resulting residue was treated with H_2O (4 mL) and extracted with DCM (8 mL). The organic layer was dried through a phase separator and concentrated under vacuum. The residue was taken up in DMSO and purified by preparatory HPLC (without TFA).
- 30 to give the title compound (0.0137 g, 13.2%) EI-MS Rt (2.28 min)

54
55

1-[3-[(3-fluorophenyl)oxy]propyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

Following the general procedure outlined in Example 3, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (0 0137 g, 0 0467 mmol) and 3-bromopropyl 3-fluorophenyl
5 ether (0 0137 g, 0 0588 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4 0 mL) were reacted to give the
desired product (0 0130 g, 53 1%) EI-MS m/z 446(M⁺) Rt (2 03 min)

Example 68. Preparation of 1-[3-[(4-fluorophenyl)oxy]propyl]-4-
[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

10

3-bromopropyl 4-fluorophenyl ether

To a solution of 4-fluorophenol (0 0567 g, 0 506 mmol) in acetonitrile (4 mL) was
added 1,3-dibromopropane (0 520 mL, 5 12 mmol) followed by Cs₂CO₃ (0 252 g, 0 774
mmol) The reaction mixture was stirred for 24 h and then concentrated under vacuum.
15 The resulting residue was treated with H₂O (4 mL) and extracted with DCM (8 mL)
The organic layer was dried through a phase separator and concentrated under vacuum.
The residue was taken up in DMSO and purified by preparatory HPLC (without TFA)
to give the title compound (0 0173 g, 14 7%) EI-MS Rt (2 25 min)

20 1-[3-[(4-fluorophenyl)oxy]propyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2 2 2]octane bromide

Following the general procedure outlined in Example 3, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (0 0182 g, 0 0621 mmol) and 3-bromopropyl 4-fluorophenyl
ether (0 0173 g, 0 0742 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4 0 mL) were reacted to give the
25 desired product (0 0143 g, 43 7%) EI-MS m/z 446(M⁺) Rt (1 96 min)

Example 69. Preparation of 1-[3-(3-biphenyloxy)propyl]-4-
[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

30 3-biphenyl 3-bromopropyl ether

To a solution of 3-biphenylol (0 0574 g, 0 337 mmol) in acetonitrile (4 mL) was added
1,3-dibromopropane (0 340 mL, 3 35 mmol) followed by Cs₂CO₃ (0 172 g, 0 529

55
56

mmol) The reaction mixture was stirred for 24 h and then concentrated under vacuum. The resulting residue was treated with H₂O (4 mL) and extracted with DCM (8 mL). The organic layer was dried through a phase separator and concentrated under vacuum. The residue was taken up in DMSO and purified by preparatory HPLC (without TFA) to give the title compound (0.0568 g, 57.8%) EI-MS Rt (2.59 min)

1-[3-(3-biphenyloxy)propyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

Following the general procedure outlined in Example 3, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (0.0433 g, 0.148 mmol) and 3-biphenyl 3-bromopropyl ether (0.0568 g, 0.196 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 mL) were reacted to give the desired product (0.0610 g, 70.6%) EI-MS m/z 504(M⁺) Rt (2.37 min)

Example 70 Preparation of 1-[3-(4-biphenyloxy)propyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

4-biphenyl 3-bromopropyl ether

To a solution of 4-biphenylol (0.0514 g, 0.302 mmol) in acetonitrile (4 mL) was added 1,3-dibromopropane (0.310 mL, 3.05 mmol) followed by Cs₂CO₃ (0.154 g, 0.472 mmol). The reaction mixture was stirred for 24h and then concentrated under vacuum. The resulting residue was treated with H₂O (4 mL) and extracted with DCM (8 mL). The organic layer was dried through a phase separator and concentrated under vacuum. The residue was taken up in DMSO and purified by preparatory HPLC (without TFA) to give the title compound (0.0562 g, 64.0%) EI-MS Rt (2.62 min)

1-[3-(4-biphenyloxy)propyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

Following the general procedure outlined in Example 3, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (0.0437 g, 0.144 mmol) and 4-biphenyl 3-bromopropyl ether (0.0562 g, 0.194 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 mL) were reacted to give the desired product (0.0655 g, 75.2%) EI-MS m/z 504(M⁺) Rt (2.24 min)

16
57

Example 71 Preparation of 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{3-[(3-nitrophenyl)oxy]propyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

3-bromopropyl 3-nitrophenyl ether

- 5 To a solution of 3-nitrophenol (0.0689 g, 0.495 mmol) in acetonitrile (4 mL) was added 1,3-dibromopropane (0.500 mL, 3.05 mmol) followed by Cs_2CO_3 (0.244 g, 0.748 mmol). The reaction mixture was stirred for 24h and then concentrated under vacuum. The resulting residue was treated with H_2O (4 mL) and extracted with DCM (8 mL). The organic layer was dried through a phase separator and concentrated under vacuum.
- 10 The residue was taken up in DMSO and purified by preparatory HPLC (without TFA) to give the title compound (0.0730 g, 56.6%) EI-MS R_t (2.20 min)

4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{3-[(3-nitrophenyl)oxy]propyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

- 15 Following the general procedure outlined in Example 3, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (0.0608 g, 0.207 mmol) and 3-bromopropyl 3-nitrophenyl ether (0.0730 g, 0.281 mmol) in 2 CH_3CN / 3 CHCl_3 (4.0 mL) were reacted to give the desired product (0.0942 g, 82.2%) EI-MS m/z 474(M^+) R_t (2.04 min)

- 20 **Example 72** Preparation of 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{3-[(2-methylphenyl)oxy]propyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

3-bromopropyl 2-methylphenyl ether

- To a solution of 2-methylphenol (0.0954 g, 0.924 mmol) in acetonitrile (4 mL) was
- 25 added 1,3-dibromopropane (1.00 mL, 9.85 mmol) followed by Cs_2CO_3 (0.469 g, 1.44 mmol). The reaction mixture was stirred for 24h and then concentrated under vacuum. The resulting residue was treated with H_2O (4 mL) and extracted with DCM (8 mL). The organic layer was dried through a phase separator and concentrated under vacuum. The residue was taken up in DMSO and purified by preparatory HPLC (without TFA).
- 30 to give the title compound (0.0934 g, 44.1%) EI-MS R_t (2.45 min)

52
58

4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-(3-[(2-methylphenyl)oxy]propyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

Following the general procedure outlined in Example 3, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (0.0447 g, 0.152 mmol) and 3-bromopropyl 2-methylphenyl ether (0.0934 g, 0.407 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 mL) were reacted to give the
5 desired product (0.0586 g, 76.5%) EI-MS m/z 442(M⁺) Rt (2.17 min)

Example 73 Preparation of 1-(3-[[3-(diethylamino)phenyl]oxy]propyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

10

3-[(3-bromopropyl)oxy]-N,N-diethylaniline

To a solution of 3-(diethylamino)phenol (0.0104 g, 0.031 mmol) in acetonitrile (4 mL) was added 1,3-dibromopropane (0.640 mL, 6.30 mmol) followed by Cs₂CO₃ (0.313 g, 0.961 mmol). The reaction mixture was stirred for 24h and then concentrated under
15 vacuum. The resulting residue was treated with H₂O (4 mL) and extracted with DCM (8 mL). The organic layer was dried through a phase separator and concentrated under vacuum. The residue was taken up in DMSO and purified by preparatory HPLC (without TFA) to give the title compound (0.0314 g, 17.4%) EI-MS m/z 286(M+H⁺) Rt (1.59 min)

20

1-(3-[[3-(diethylamino)phenyl]oxy]propyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

Following the general procedure outlined in Example 3, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (0.0257 g, 0.0876 mmol) and 3-[(3-bromopropyl)oxy]-N,N-diethylaniline (0.0314 g, 0.110 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 mL) were reacted to
25 give the desired product (0.0320 g, 63.0%) EI-MS m/z 500(M⁺) Rt (1.58 min)

58
59

Example 74. Preparation of 1-[3-[(4-cyanophenyl)oxy]propyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

4-[(3-bromopropyl)oxy]benzonitrile

- 5 To a solution of 4-hydroxybenzonitrile (0.109 g, 0.913 mmol) in acetonitrile (4 mL) was added 1,3-dibromopropane (0.930 mL, 9.16 mmol) followed by Cs_2CO_3 (0.439 g, 1.35 mmol). The reaction mixture was stirred for 24 h and then concentrated under vacuum. The resulting residue was treated with H_2O (4 mL) and extracted with DCM (8 mL). The organic layer was dried through a phase separator and concentrated under vacuum. The residue was taken up in DMSO and purified by preparatory HPLC (without TFA) to give the title compound (0.156 g, 71.4%). EI-MS Rt (2.10 min).
- 10

1-[3-[(4-cyanophenyl)oxy]propyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

- 15 Following the general procedure outlined in Example 3, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (0.0520 g, 0.177 mmol) and 4-[(3-bromopropyl)oxy]benzonitrile (0.156 g, 0.652 mmol) in 2 CH_3CN / 3 CHCl_3 (4.0 mL) were reacted to give the desired product (0.0726 g, 76.8%). EI-MS m/z 453(M^+) Rt (1.86 min).

- 20 **Example 75** Preparation of 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[2-[(3-(methyloxy)phenyl)methyl]oxy]ethyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

2-[(3-(methyloxy)phenyl)methyl]oxyethanol

- Ethylene glycol (0.084 mL, 1.5 mmol) was added to NaH (38 mg, 1.52 mmol, 95% in oil) in THF (3 mL) (caution: exotherm). *m*-Methoxybenzyl chloride (0.21 mL, 1.5 mmol) was added to the reaction, and the residual *m*-methoxybenzyl chloride was transferred to the reaction tube with additional THF (1 mL). $(\text{Bu})_4\text{NI}$ (55 mg, 0.15 mmol) was then added, and the reaction was heated at 60 °C for 18 h and then cooled to room temperature for 4 h. H_2O (2 mL) and EtOAc (2 mL) were added, and the layers were separated via pipette. The aqueous layer was extracted with EtOAc (1 x 1 mL), and the combined organic layers were concentrated. The crude product was purified on a Biotage 12+M cartridge (8 g silica) eluting with 30% EtOAc/hexanes at 5 mL/min to
- 25
- 30

59
60

give the title compound (114 mg, 42%) The product was characterized by ^1H NMR (400 MHz) in CDCl_3

1-[[2-bromoethyl]oxy]methyl]-3-(methyloxy)benzene

- 5 A solution of *N*-bromosuccinimide (272 mg, 1.53 mmol) in DCM (2.5 mL) was added resin-bound triphenylphosphine (510 mg, 1.53 mEq, Fluka) in DCM (2.5 mL). The reaction was stirred at room temperature for 10 min. A solution of 2-[[3-(methyloxy)phenyl]methyl]oxyethanol (114 mg, 0.626 mmol) in DCM (1.5 mL) was added to the reaction, and the residual alcohol was transferred with additional DCM (1.5 mL). The reaction vessel was wrapped in aluminum foil and stirred at rt for 20 h. The reaction was filtered through a SPE cartridge (5 g silica) eluting with the following 10 mL fractions: DCM (fraction 1), 30% EtOAc/hexanes (fraction 2), and 50% EtOAc/hexanes (fraction 3) to give the title compound (160 mg). The product was characterized by ^1H NMR (400 MHz) in CDCl_3 .

15

4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[2-[[3-(methyloxy)phenyl]methyl]oxyethyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

- 1-Azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (30 mg, 0.102 mmol) was added to a solution of 1-[[2-bromoethyl]oxy]methyl]-3-(methyloxy)benzene (35 mg, 0.143 mmol) in 2 CH_3CN / 3 CHCl_3 (3 mL). The reaction was heated at 60 °C for 96 h. The reaction was concentrated, and the crude product was washed with EtOAc (3 x 1 mL) and then MeOH (1 x 1 mL). The product was dried under high vacuum to give the title compound (7.7 mg, 14%). LC/MS ESI R_t 1.97 min M^+ 458.

- 25 **Example 76** Preparation of 1-[2-[[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]methyl]oxy]ethyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

2-[[[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]methyl]oxy]ethanol

- 30 Ethylene glycol (0.084 mL, 1.5 mmol) was added to NaH (38 mg, 1.52 mmol, 95% in oil) in THF (3 mL). 1-(Bromomethyl)-4-(1,1-dimethylethyl)benzene (0.28 mL, 1.5

60
61

mmol) was added to the reaction, and the residual 1-(bromomethyl)-4-(1,1-dimethylethyl)benzene was transferred to the reaction tube with additional THF (1 mL) (Bu)₄NI (55 mg, 0.15 mmol) was then added, and the reaction was heated at 60 °C for 18 h and then rt for 4 h. H₂O (2 mL) and EtOAc (2 mL) were added, and the layers were separated via pipette. The aqueous layer was extracted with EtOAc (1 x 1 mL), and the combined organic layers were concentrated. The crude product was purified on a SPE cartridge (5 g silica) eluting with the following 10 mL fractions: 10% EtOAc/hexanes (fractions 1,2), 30% EtOAc/hexanes (fractions 3,4), and 50% EtOAc/hexanes (fractions 5,6) to give the title compound (312 mg, 51%). The product was characterized by ¹H NMR (400 MHz) in CDCl₃.

1-([2-bromoethyl]oxy)methyl-4-(1,1-dimethylethyl)benzene
A solution of N-bromosuccinimide (272 mg, 1.53 mmol) in DCM (2.5 mL) was added to resin-bound triphenylphosphine (510 mg, 1.53 mEquiv, Fluka) in DCM (2.5 mL), and the reaction was stirred at rt for 10 min. A solution of 2-([4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]methyl)oxy)ethanol (160 mg, 0.768 mmol) in DCM (1.5 mL) was added to the reaction, and the residual alcohol was transferred with additional DCM (1.5 mL). The reaction vial was capped, wrapped in aluminum foil, and stirred at rt for 20 h. The reaction was filtered through a SPE cartridge (5 g silica) eluting with the following 10 mL fractions: DCM (fraction 1), 30% EtOAc/hexanes (fraction 2), and 50% EtOAc/hexanes (fraction 3) to give the title compound (25 mg, 12%). The product was characterized by ¹H NMR (400 MHz) in CDCl₃.

1-[2-([4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]methyl)oxy]ethyl-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azabicyclo[2.2.2]octane bromide
1-Azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (30 mg, 0.102 mmol) was added to a solution of 1-([2-bromoethyl]oxy)methyl-4-(1,1-dimethylethyl)benzene (25 mg, 0.143 mmol) in 2:3 CH₃CN /CHCl₃ (3 mL), and the reaction was heated at 60 °C for 96 h. The reaction was concentrated, and the crude product was washed with EtOAc (3 x 1 mL). The product was dried under high vacuum to give the title compound (9 mg, 16%). LC/MS ESI R_T 2.28 min M⁺ 484.

67
62

Example 77. Preparation of 1-(2-(((4-fluorophenyl)methyl)oxy)ethyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

2-(((4-fluorophenyl)methyl)oxy)ethanol

- 5 Ethylene glycol (0.084 mL, 1.5 mmol) was added to NaH (38 mg, 1.52 mmol, 95% in oil) in THF (3 mL). 1-(Bromomethyl)-4-fluorobenzene (0.19 mL, 1.5 mmol) was added to the reaction, and the residual 1-(bromomethyl)-4-fluorobenzene was transferred to the reaction tube with additional THF (1 mL). (Bu)₄NI (55 mg, 0.15 mmol) was added, and the reaction was heated at 60 °C for 18 h and then rt for 4 h.
- 10 H₂O (2 mL) and EtOAc (2 mL) were added, and the layers were separated via pipette. The aqueous layer was extracted with EtOAc (1 x 1 mL), and the combined organic layers were concentrated. The crude product was purified on a SPE cartridge (5 g silica) eluting with the following 10 mL fractions: 30% EtOAc/hexanes (fractions 1,2), 50% EtOAc/hexanes (fraction 3), and 75% EtOAc/hexanes (fraction 4) to give the title
- 15 compound (122 mg, 48%). The product was characterized by ¹H NMR (400 MHz) in CDCl₃.

1-(((2-bromoethyl)oxy)methyl)-4-fluorobenzene

- A solution of *N*-bromosuccinimide (272 mg, 1.53 mmol) in DCM (2.5 mL) was added
- 20 to resin-bound triphenylphosphine (510 mg, 1.53 mEquiv, Fluka) in DCM (2.5 mL), and the reaction was stirred at rt for 10 min. A solution of 2-(((4-fluorophenyl)methyl)oxy)ethanol (122 mg, 0.717 mmol) in DCM (1.5 mL) was added to the reaction, and the residual alcohol was transferred with additional DCM (1.5 mL). The reaction vial was capped, wrapped in aluminum foil, and stirred at rt for 20 h. The
- 25 reaction was filtered through a SPE cartridge (5 g silica) eluting with the following 10 mL fractions: DCM (fraction 1), 30% EtOAc/hexanes (fraction 2), and 50% EtOAc/hexanes (fraction 3) to give the title compound (80 mg, 48%). The product was characterized by ¹H NMR (400 MHz) in CDCl₃.

62
63

1-(2-(((4-fluorophenyl)methyl)oxy)ethyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

1-Azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (30 mg, 0.102 mmol) was added to a solution of 1-(((2-bromoethyl)oxy)methyl)-4-fluorobenzene (33 mg, 0.143 mmol) in 2.3 CH₃CN/CHCl₃ (3 mL), and the reaction was heated at 60 °C for 96 h. The reaction was concentrated, and the crude product was washed with EtOAc (3 x 1 mL). The product was dried under high vacuum to give the title compound (9 mg, 16%). LC/MS ESI R_T 1.89 min M⁺ 446

Example 78 Preparation of 1-(2-(((4-chlorophenyl)methyl)oxy)ethyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

2-(((4-chlorophenyl)methyl)oxy)ethanol

Ethylene glycol (0.084 mL, 1.5 mmol) was added to NaH (38 mg, 1.52 mmol, 95% in oil) in THF (3 mL). 1-(Bromomethyl)-4-chlorobenzene (310 mg, 1.5 mmol) was added to the reaction, and the residual 1-(bromomethyl)-4-chlorobenzene was transferred to the reaction tube with additional THF (1 mL). (Bu)₄NI (55 mg, 0.15 mmol) was then added, and the reaction was heated at 60 °C for 18 h and then rt for 4 h. H₂O (2 mL) and EtOAc (2 mL) were added, and the layers were separated via pipette. The aqueous layer was extracted with EtOAc (1 x 1 mL), and the combined organic layers were concentrated. The crude product was purified on a SPE cartridge (5 g silica) eluting with the following 10 mL fractions: 30% EtOAc/hexanes (fractions 1,2), 50% EtOAc/hexanes (fraction 3), and 75% EtOAc/hexanes (fraction 4) to give the title compound (129 mg, 46%). The product was characterized by ¹H NMR (400 MHz) in CDCl₃.

1-(((2-bromoethyl)oxy)methyl)-4-chlorobenzene

A solution of *N*-bromosuccinimide (272 mg, 1.53 mmol) in DCM (2.5 mL) was added to resin-bound triphenylphosphine (510 mg, 1.53 mEquiv, Fluka) in DCM (2.5 mL), and the reaction was stirred at rt for 10 min. A solution of 2-(((4-chlorophenyl)methyl)oxy)ethanol (129 mg, 0.691 mmol) in DCM (1.5 mL) was added to the reaction, and the residual alcohol was transferred with additional DCM (1.5 mL).

The reaction vial was capped, wrapped in aluminum foil, and stirred at rt for 20 h. The reaction was filtered through a SPE cartridge (5 g silica) eluting with the following 10 mL fractions: DCM (fraction 1), 30% EtOAc/hexanes (fraction 2), and 50% EtOAc/hexanes (fraction 3) to give the title compound (98 mg, 57%). The product was
5 characterized by ¹H NMR (400 MHz) in CDCl₃.

1-(2-(((4-chlorophenyl)methyl)oxy)ethyl)-4-[[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

1-Azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (30 mg, 0.102 mmol) was added to a
10 solution of 1-((2-bromoethyl)oxy)methyl-4-chlorobenzene (36 mg, 0.143 mmol) in 2.3 mL CH₃CN/CHCl₃ (3 mL), and the reaction was heated at 60 °C for 96 h. The reaction was concentrated, and the crude product was washed with EtOAc (3 x 1 mL). The product was dried under high vacuum to give the title compound (17.4 mg, 32%).
LC/MS ESI R_T 2.09 min M⁺ 462

15

Example 79 Preparation of 1-(2-(((4-bromophenyl)methyl)oxy)ethyl)-4-[[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

2-(((4-bromophenyl)methyl)oxy)ethanol

20 Ethylene glycol (0.084 mL, 1.5 mmol) was added to NaH (38 mg, 1.52 mmol, 95% in oil) in THF (3 mL). 1-Bromo-4-(bromomethyl)benzene (370 mg, 1.5 mmol) was added to the reaction, and the residual 1-bromo-4-(bromomethyl)benzene was transferred to the reaction tube with additional THF (1 mL). (Bu)₄NI (55 mg, 0.15 mmol) was then added, and the reaction was heated at 60 °C for 18 h and then rt for 4 h. H₂O (2 mL)
25 and EtOAc (2 mL) were added, and the layers were separated via pipette. The aqueous layer was extracted with EtOAc (1 x 1 mL), and the combined organic layers were concentrated. The crude product was purified on a SPE cartridge (5 g silica) eluting with the following 10 mL fractions: 30% EtOAc/hexanes (fractions 1,2), 50% EtOAc/hexanes (fraction 3), and 75% EtOAc/hexanes (fraction 4) to give the title
30 compound (139 mg, 40%). The product was characterized by ¹H NMR (400 MHz) in CDCl₃.

64
651-bromo-4-(((2-bromoethyl)oxy)methyl)benzene

A solution of *N*-bromosuccinimide (272 mg, 1.53 mmol) in DCM (2.5 mL) was added to resin-bound triphenylphosphine (510 mg, 1.53 mEquiv, Fluka) in DCM (2.5 mL), and the reaction was stirred at rt for 10 min. A solution of 2-((4-bromophenyl)methyl)oxy)ethanol (139 mg, 0.601 mmol) in DCM (1.5 mL) was added to the reaction, and the residual alcohol was transferred with additional DCM (1.5 mL). The reaction vial was capped, wrapped in aluminum foil, and stirred at rt for 20 h. The reaction was filtered through a SPE cartridge (5 g silica) eluting with the following 10 mL fractions: DCM (fraction 1), 30% EtOAc/hexanes (fraction 2), and 50% EtOAc/hexanes (fraction 3) to give the title compound (87 mg, 49%). The product was characterized by ¹H NMR (400 MHz) in CDCl₃.

1-(2-(((4-bromophenyl)methyl)oxy)ethyl)-4-(hydroxy(diphenyl)methyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

1-Azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (30 mg, 0.102 mmol) was added to a solution of 1-bromo-4-(((2-bromoethyl)oxy)methyl)benzene (42 mg, 0.143 mmol) in 2.3 CH₃CN/CHCl₃ (3 mL), and the reaction was heated at 60 °C for 96 h. The reaction was concentrated, and the crude product was washed with EtOAc (3 x 1 mL). The product was dried under high vacuum to give the title compound (19.4 mg, 32%). LC/MS ESI R_T 2.07 min M⁺ 506.

Example 80 Preparation of 1-(2-(((4-cyanophenyl)methyl)oxy)ethyl)-4-(hydroxy(diphenyl)methyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.4-(((2-hydroxyethyl)oxy)methyl)benzonitrile

Ethylene glycol (0.084 mL, 1.5 mmol) was added to NaH (38 mg, 1.52 mmol, 95% in oil) in THF (3 mL). 4-(Bromomethyl)benzonitrile (290 mg, 1.5 mmol) was added to the reaction, and the residual 4-(bromomethyl)benzonitrile was transferred to the reaction tube with additional THF (1 mL). (Bu)₄NI (55 mg, 0.15 mmol) was then added, and the reaction was heated at 60 °C for 18 h and then rt for 4 h. H₂O (2 mL) and EtOAc (2 mL) were added, and the layers were separated via pipette. The aqueous layer was extracted with EtOAc (1 x 1 mL), and the combined organic layers were

65
66

concentrated. The crude product was purified on a SPE cartridge (5 g silica) eluting with the following 10 mL fractions: 10% EtOAc/hexanes (fractions 1,2), 30% EtOAc/hexanes (fractions 3,4), 50% EtOAc/hexanes (fractions 5-7), and 75% EtOAc/hexanes (fraction 8) to give the title compound (95 mg, 36%). The product was
5 characterized by ^1H NMR (400 MHz) in CDCl_3

4-([(2-bromoethyl)oxy]methyl)benzonitrile

A solution of *N*-bromosuccinimide (272 mg, 1.53 mmol) in DCM (2.5 mL) was added to resin-bound triphenylphosphine (510 mg, 1.53 mEq, Fluka) in DCM (2.5 mL), and the reaction was stirred at rt for 10 min. A solution of 4-[(2-
10 hydroxyethyl)oxy]methyl}benzonitrile (95 mg, 0.536 mmol) in DCM (1.5 mL) was added to the reaction, and the residual alcohol was transferred with additional DCM (1.5 mL). The reaction vial was capped, wrapped in aluminum foil, and stirred at rt for 20 h. The reaction was filtered through a SPE cartridge (5 g silica) eluting with the following 10 mL fractions: DCM (fraction 1), 30% EtOAc/hexanes (fraction 2), and
15 50% EtOAc/hexanes (fraction 3) to give the title compound (60 mg, 47%). The product was characterized by ^1H NMR (400 MHz) in CDCl_3

1-(2-[(4-cyanophenyl)methyl]oxy)ethyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

20 1-Azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (30 mg, 0.102 mmol) was added to a solution of 4-[(2-bromoethyl)oxy]methyl}benzonitrile (34 mg, 0.143 mmol) in 2:3 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CHCl}_3$ (3 mL), and the reaction was heated at 60 °C for 96 h. The reaction was concentrated, and the crude product was washed with EtOAc (3 x 1 mL). The product was dried under high vacuum to give the title compound (40 mg, 74%). LC/MS ESI R_t
25 1.82 min M^+ 453

Example 81 Preparation of 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(2-naphthalenylmethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

30 2-[(2-naphthalenylmethyl)oxy]ethanol

Ethylene glycol (0.084 mL, 1.5 mmol) was added to NaH (38 mg, 1.52 mmol, 95% in oil) in THF (3 mL). 2-(Bromomethyl)naphthalene (330 mg, 1.5 mmol) was added to

58
67

the reaction, and the residual 2-(bromomethyl)naphthalene was transferred to the reaction tube with additional THF (1 mL). (Bu)₄NI (55 mg, 0.15 mmol) was then added, and the reaction was heated at 60 °C for 18 h and then rt for 4 h. H₂O (2 mL) and EtOAc (2 mL) were added, and the layers were separated via pipette. The aqueous layer was extracted with EtOAc (1 x 1 mL), and the combined organic layers were concentrated. The crude product was purified on a SPE cartridge (5 g silica) eluting with the following 10 mL fractions: 30% EtOAc/hexanes (fractions 1,2), 50% EtOAc/hexanes (fraction 3), and 75% EtOAc/hexanes (fraction 4) to give the title compound (101 mg, 33%). The product was characterized by ¹H NMR (400 MHz) in CDCl₃.

2-(((2-bromoethyl)oxy)methyl)naphthalene

A solution of *N*-bromosuccinimide (272 mg, 1.53 mmol) in DCM (2.5 mL) was added to resin-bound triphenylphosphine (510 mg, 1.53 mEq, Fluka) in DCM (2.5 mL), and the reaction was stirred at rt for 10 min. A solution of 2-((2-naphthalenylmethyl)oxy)ethanol (101 mg, 0.499 mmol) in DCM (1.5 mL) was added to the reaction, and the residual alcohol was transferred with additional DCM (1.5 mL). The reaction vial was capped, wrapped in aluminum foil, and stirred at rt for 20 h. The reaction was filtered through a SPE cartridge (5 g silica) eluting with the following 10 mL fractions: DCM (fraction 1), 30% EtOAc/hexanes (fraction 2), and 50% EtOAc/hexanes (fraction 3) to give the title compound (57 mg, 43%). The product was characterized by ¹H NMR (400 MHz) in CDCl₃.

4-[[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-(2-((2-naphthalenylmethyl)oxy)ethyl)]-1-azabicyclo[2.2.2]octane bromide

1-Azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (30 mg, 0.102 mmol) was added to a solution of 2-(((2-bromoethyl)oxy)methyl)naphthalene (38 mg, 0.143 mmol) in 2:3 CH₃CN/CHCl₃ (3 mL), and the reaction was heated at 60 °C for 96 h. The reaction was concentrated, and the crude product was washed with EtOAc (3 x 1 mL). The product was dried under high vacuum to give the title compound (48.1 mg, 84%). LC/MS ESI R_T 2.04 min M⁺ 478.

67
68

Example 82 Preparation of 1-(2-[[[3-fluorophenyl)methyl]oxy]ethyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

2-[[[3-fluorophenyl)methyl]oxy]ethanol

5 Ethylene glycol (0.1 mL, 1.79 mmol) was added to NaH (46 mg, 1.81 mmol, 95% in oil) in THF (5 mL). 1-(Bromomethyl)-3-fluorobenzene (0.22 mL, 1.79 mmol) was added to the reaction, and the reaction was heated at 60 °C for 5 days. H₂O (2 mL) and EtOAc (2 mL) were added, and the layers were separated via pipette. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 1 mL), and the combined organic layers were
10 washed with saturated NaCl (1 x 2 mL), dried (Na₂SO₄), and concentrated. The crude product was purified on a SPE cartridge (5 g silica) eluting with the following 10 mL fractions: 30% EtOAc/hexanes (fractions 1,2), 50% EtOAc/hexanes (fraction 3), and 75% EtOAc/hexanes (fraction 4) to give the title compound (76.2 mg, 25%). The product was characterized by ¹H NMR (400 MHz) in CDCl₃.

15

1-[[[2-bromoethyl]oxy]methyl]-3-fluorobenzene

N-bromosuccinimide (146 mg, 0.820 mmol) was added to resin-bound triphenylphosphine (274 mg, 0.822 mEquiv, Fluka) and 2-[[[3-fluorophenyl)methyl]oxy]ethanol (70 mg, 0.411 mmol) in DCM (4 mL). The reaction
20 vial was sealed with a Teflon-lined cap, wrapped in aluminum foil, and shaken at rt for 17 h. The reaction was filtered through a SPE cartridge (5 g silica) eluting with the following 10 mL fractions: DCM (fraction 1), 30% EtOAc/hexanes (fraction 2), and 50% EtOAc/hexanes (fraction 3) to give the title compound (75 mg, 78%). The product was characterized by ¹H NMR (400 MHz) in CDCl₃.

25

1-(2-[[[3-fluorophenyl)methyl]oxy]ethyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

1-Azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (94 mg, 0.321 mmol) was added to a solution of 1-[[[2-bromoethyl]oxy]methyl]-3-fluorobenzene (75 mg, 0.321 mmol) in
30 2,3 CH₃CN/CHCl₃ (4 mL), and the reaction was heated at 60 °C for 3 days. The reaction was concentrated under reduced pressure, and the crude product was washed

68
69

with EtOAc (3 x 2 mL). The product was dried under high vacuum to give the title compound (50 mg, 30%) LC/MS ESI R_T 1.95 min M^+ 446

Example 83 Preparation of 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(1-methyl-1-phenylethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

2-[(1-methyl-1-phenylethyl)oxy]ethanol

A catalytic amount of either *p*-toluene sulfonic acid•H₂O or Bio-Rad SCX resin (analytical grade, 5.1 meq/g, AG 50W-X8) was added to α -methylstyrene (0.5 mL, 3.85 mmol) and ethylene glycol (0.21 mL, 3.85 mmol), and the reaction was stirred at rt for 5 days. The reaction mixture was loaded directly onto a SPE cartridge (10 g silica) and eluted with the following 10 mL fractions: 10% EtOAc/hexanes (fractions 1,2), 30% EtOAc/hexanes (fractions 3,4), and 50% EtOAc/hexanes (fractions 5,6) to give the title compound (30.5 mg, 4%) for both conditions. The product was characterized by ¹H NMR (400 MHz) in CDCl₃.

1-[1-(2-bromoethyl)oxy]-1-methylethylbenzene

N-bromosuccinimide (119 mg, 0.666 mmol) was added to resin-bound triphenylphosphine (222 mg, 0.666 mEq, Fluka) and 2-[(1-methyl-1-phenylethyl)oxy]ethanol (60 mg, 0.333 mmol) in DCM (4 mL). The reaction vial was sealed with a Teflon-lined cap, wrapped in aluminum foil, and shaken at rt for 17 h. The reaction was filtered through a SPE cartridge (5 g silica) eluting with the following 10 mL fractions: DCM (fraction 1), 30% EtOAc/hexanes (fraction 2), and 50% EtOAc/hexanes (fraction 3) to give the title compound (34 mg, 42%). The product was characterized by ¹H NMR (400 MHz) in CDCl₃.

4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(1-methyl-1-phenylethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

1-Azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (41 mg, 0.14 mmol) was added to a solution of 1-[1-(2-bromoethyl)oxy]-1-methylethylbenzene (34 mg, 0.14 mmol) in 2:3 CH₃CN/CHCl₃ (3 mL), and the reaction was heated at 60 °C for 3 days. The reaction was concentrated under reduced pressure, and the crude product was washed with

69
20

EtOAc (3 x 1 mL) The residue was taken up in 2.5 mL of DMSO and purified by preparatory HPLC (without TFA) to give the title compound (18 mg, 24%) LC/MS ESI R_T 2.09 min M⁺ 456

5 **Example 84** Preparation of 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

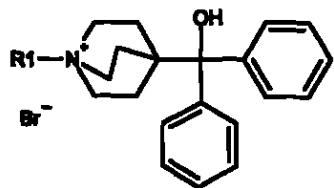
Method A 1-Azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (0.020 g, 0.068 mmol) was diluted in CHCl₃ (1.8 mL) and dispensed directly into a 1 dram vial containing 2-bromoethyl phenylmethyl ether (0.022 g, 0.102 mmol) CH₃CN (1.2 mL) was added, the vial was fitted with a stirring bar and capped. The reaction was stirred and heated at 60 °C for 24 h. The contents of the vial were transferred (after removal of stirring bar) into a polypropylene tube and concentrated under Nitrogen. The crude product was collected on a polypropylene tube frit. Excess bromide was removed by washing the crude product with EtOAc (5 x 2 mL) and Hexane (5 x 2 mL). The product was then dried under vacuum to give the title compound (0.008 g, 23.8%)

Method B To a solution of 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (3.30 g, 11.2 mmol) in 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (200 mL) was added 2-bromoethyl phenylmethyl ether (2.31 mL, 14.6 mmol). The solution was stirred at 60 °C for 16 h. The reaction was cooled down to room temperature and concentrated. EtOAc (200 mL) was added to the solid, and the mixture was allowed to stir for 1 hour then filtered. The resulting solid was taken up in MeOH (125 mL) and heated to 60 °C. The solution was filtered hot, and then cooled back to room temperature. The reaction was concentrated to a low volume of MeOH (~20 mL) and filtered. Water (75 mL) was then added and the resulting mixture was heated at 55 °C with brisk stirring for 40 min. After cooling to room temperature, the solid was filtered off, washed with water (20 mL) and dried in a vacuum oven at 45 °C for 16 hours to give the title compound (2.47 g, 43.3%) EI-MS m/z 428(M⁺) R_T (1.90 min) ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.56 (d, 4H, J=1.2), 7.28 (m, 11H), 5.95 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.81 (d, 2H, J=4.0), 3.48 (t, 6H, J=7.2), 3.38 (d, 2H, J=4.0),

20
71

2 01 (t, 6H, J=7.2), Elemental analysis (C₂₉H₃₄NO₂Br) C, H, N calculated, 68 50, 6 74, 2 75, found, 68 28, 6 68, 2 73

The following examples in Table 1 were prepared according to the procedure outlined
5 in Example 84 method A

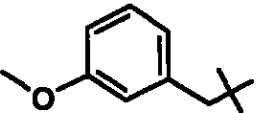
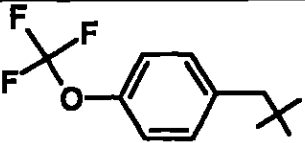
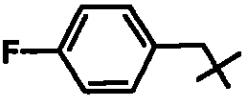
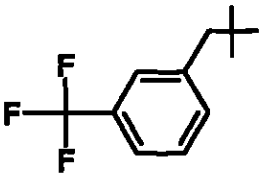
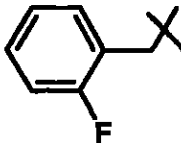
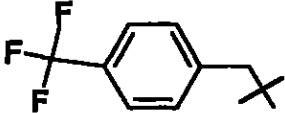
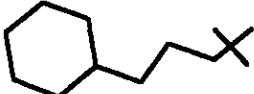
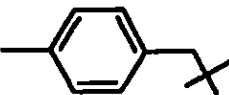
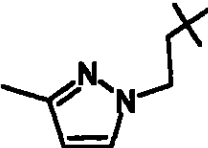


10

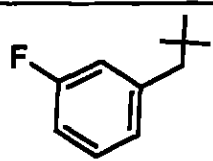
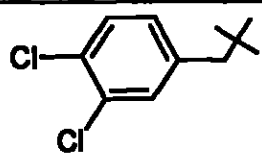
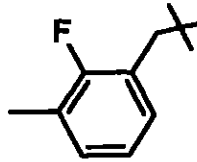
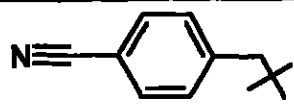
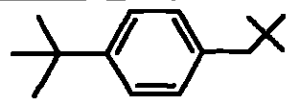
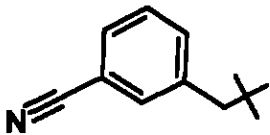
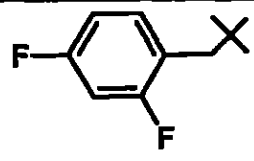
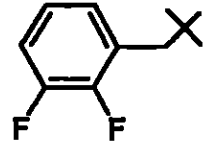
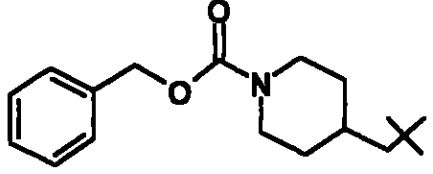
Table 1

Example	R1	MS [M+]	R _t (min)
85		384	1 64
86		434	1 97
87		419	1 51
88		468	2 02
89		463	1 77

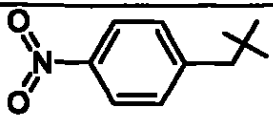
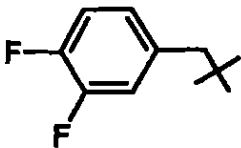
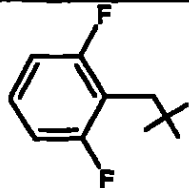
72

90		414	1 84
91		468	1 96
92		402	1 68
93		463	1 82
94		452	1 93
95		402	1 55
96		452	1 97
97		418	2 00
98		398	1 72
99		402	1 60

72
23

100		402	1 63
101		453	1 92
102		416	1 87
103		409	1 60
104		440	2.07
105		409	1 55
106		420	1 90
107		420	1 78
108		525	1 67

23
74

109		429	1 57
110		420	1 64
111		420	1 67

Example 112. Preparation of 1-[2-(1-benzofuran-2-yl)-2-oxoethyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

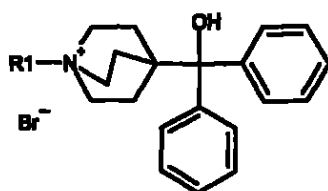
5

1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(diphenyl)methanol (0 022 g, 0 075 mmol) was diluted in CHCl_3 (1 8 mL) and dispensed directly into a 1 dram vial containing 1-(1-benzofuran-2-yl)-2-bromoethanone (0 027 g, 0 112 mmol). Added CH_3CN (1 2 mL), the vial was fitted with stirring bar and capped. The reaction was stirred and heated at 60 °C for 24 h and then concentrated under vacuum to give a white solid. This residue was dissolved in DMSO and purified by preparatory HPLC (without TFA) to give the title compound (0 022 g, 57 4%). LC/MS ESI R_T 1 98 min, M^+ 452

10

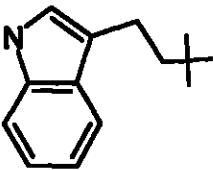
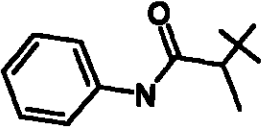
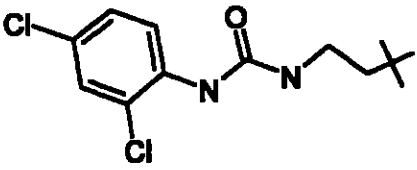
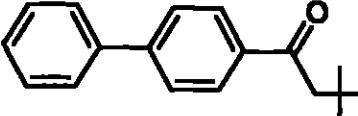
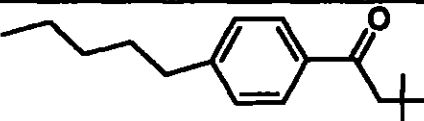
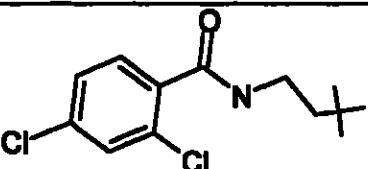
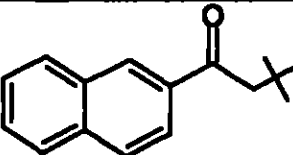
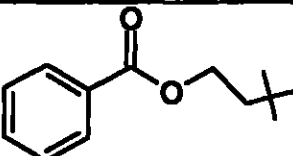
The following examples in Table 2 were prepared according to the procedure outlined in Example 112

15

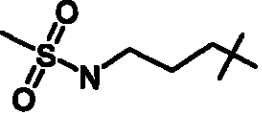
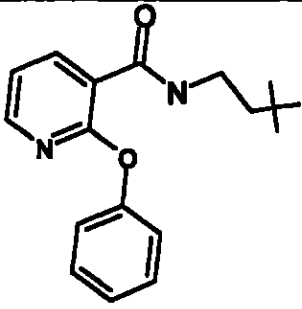


2A
35

Table 2

Example	R1	MS [M+]	R _f (mm)
113		437	1.96
114		441	1.92
115		525	2.11
116		488	2.31
117		482	2.46
118		510	1.95
119		462	2.03
120		442	1.95

75
70

121		429	1 33
122		534	1 92

Abbreviations

5	Ar	Argon
	DCM	Dichloromethane
	DMF	Dimethylformamide
	DMSO	Dimethylsulfoxide
	ESI	Electrospray ionization
10	HPLC	High pressure liquid chromatography
	LC	Liquid chromatography
	LDA	Lithium Diisopropyl Amide
	MS	Mass spectrometry
	NMR	Nuclear magnetic resonance
15	R _t	Retention time
	rt	room temperature
	SPE	Solid phase extraction
	TEA	Triethylamine
	TFA	Trifluoroacetic acid
20	THF	Tetrahydrofuran

76
77**BIOLOGICAL EXAMPLES**

The inhibitory effects of compounds at the M₃ mAChR of the present invention are determined by the following *in vitro* and *in vivo* functional assays

5

Analysis of Inhibition of Receptor Activation by Calcium Mobilization

Stimulation of mAChRs expressed on CHO cells were analyzed by monitoring receptor-activated calcium mobilization as previously described (H. M. Sarau *et al.*, 1999 *Mol. Pharmacol.* 56, 657-663). CHO cells stably expressing M₃ mAChRs were
10 plated in 96 well black wall/clear bottom plates. After 18 to 24 hours, media was aspirated and replaced with 100 µl of load media (EMEM with Earl's salts, 0.1% RIA-grade BSA (Sigma, St. Louis MO), and 4 µM Fluo-3-acetoxymethyl ester fluorescent indicator dye (Fluo-3 AM, Molecular Probes, Eugene, OR) and incubated 1 hr at 37° C. The dye-containing media was then aspirated, replaced with fresh media (without Fluo-
15 3 AM), and cells were incubated for 10 minutes at 37° C. Cells were then washed 3 times and incubated for 10 minutes at 37° C in 100 µl of assay buffer (0.1% gelatin (Sigma), 120 mM NaCl, 4.6 mM KCl, 1 mM KH₂PO₄, 25 mM NaHCO₃, 1.0 mM CaCl₂, 1.1 mM MgCl₂, 11 mM glucose, 20 mM HEPES (pH 7.4)). 50 µl of compound (1x10⁻¹¹ – 1x10⁻⁵ M final in the assay) was added and the plates were incubated for 10
20 min. at 37° C. Plates were then placed into a fluorescent light intensity plate reader (FLIPR, Molecular Probes) where the dye loaded cells were exposed to excitation light (488 nm) from a 6 watt argon laser. Cells were activated by adding 50 µl of acetylcholine (0.1-10 nM final), prepared in buffer containing 0.1% BSA, at a rate of 50 µl/sec. Calcium mobilization, monitored as change in cytosolic calcium
25 concentration, was measured as change in 566 nm emission intensity. The change in emission intensity is directly related to cytosolic calcium levels. The emitted fluorescence from all 96 wells is measured simultaneously using a cooled CCD camera. Data points are collected every second. This data was then plotted and analyzed using GraphPad PRISM software.

30

27
78**Methacholine-induced bronchoconstriction – potency and duration of action**

Airway responsiveness to methacholine was determined in awake, unrestrained Balb C mice ($n = 6$ each group). Barometric plethysmography was used to measure enhanced pause (Penh), a unitless measure that has been shown to correlate with the changes in airway resistance that occur during bronchial challenge with methacholine(2). Mice were pre-treated with 50 μ l of compound (0.003-10 μ g/mouse) in 50 μ l of vehicle (10% DMSO) intranasally (i.n.) and were then placed in the plethysmography chamber a given amount of time following drug administration (15 min – 96 h). For potency determination, a dose response to a given drug was performed, and all measurements were taken 15 min following i.n. drug administration. For duration of action determination, measurements were taken anywhere from 15 min to 96 hours following i.n. drug administration.

Once in the chamber, the mice were allowed to equilibrate for 10 min before taking a baseline Penh measurement for 5 minutes. Mice were then challenged with an aerosol of methacholine (10 mg/ml) for 2 minutes. Penh was recorded continuously for 7 min starting at the inception of the methacholine aerosol, and continuing for 5 minutes afterward. Data for each mouse were analyzed and plotted by using GraphPad PRISM software. This experiment allows the determination of duration of activity of the administered compound.

The present compounds are useful for treating a variety of indications, including but not limited to respiratory-tract disorders such as chronic obstructive lung disease, chronic bronchitis, asthma, chronic respiratory obstruction, pulmonary fibrosis, pulmonary emphysema, and allergic rhinitis.

Muscarinic Receptor Radioligand Binding Assays

Radioligand binding studies using 0.5 nM [^{3} H]-N-methyl scopolamine (NMS) in a SPA format is used to assess binding of muscarinic antagonists to M_1 , M_2 , M_3 , M_4 and M_5 muscarinic acetylcholine receptors. In a 96-well plate, the SPA beads are pre-incubated with receptor-containing membrane for 30 min at 4 $^{\circ}$ C. Then 50 mM HEPES and the test compound are added and incubated at room temperature (shaking) for 2 hours. The beads are then spun down and counted using a scintillation counter.

28
79**Evaluation of potency and duration of action in isolated guinea pig trachea**

Tracheae were removed from adult male Hartley guinea pigs (Charles River, Raleigh, NC, 400-600 grams) and placed into modified Krebs-Henseleit solution. Composition of the solution was (mM) NaCl 113.0, KCl 4.8, CaCl₂ 2.5, KH₂PO₄ 1.2, MgSO₄ 1.2, NaHCO₃ 25.0 and dextrose 11.0 which was gassed with 95% O₂ 5% CO₂ and maintained at 37°C. Each trachea was cleaned of adherent tissue and opened lengthwise. Epithelium was removed by gently rubbing the luminal surface with a cotton-tipped applicator. Individual strips were cut, approximately 2 cartilage rings in width, and suspended via silk suture in 10-ml water-jacketed organ baths containing Krebs-Henseleit solution and connected to Grass FT03C force-displacement transducers. Mechanical responses were recorded isometrically by MP100WS/Acknowledge data acquisition system (BIOPAC Systems, Goleta, CA, www.biopac.com) run on Apple G4 computers. The tissues were equilibrated under a resting tension of 1.5 g, determined to be optimal by length-tension evaluation, and washed with Krebs-Henseleit solution every 15 minutes for one hour. After the equilibration period pulmonary tissues were contracted with 10 µM carbachol until reaching plateau, which served as a reference contraction for data analysis. Tissues were then rinsed every 15 minutes over 1 hour until reaching baseline tone. The preparations were then left for at least 30 minutes before the start of the experiment.

Concentration-response curves were obtained by a cumulative addition of carbachol in half-log increments (Van Rossum, 1963, Arch. Int. Pharmacodyn., 143:299), initiated at 1 nM. Each concentration was left in contact with the preparation until the response plateaued before the addition of the subsequent carbachol concentration. Paired tissues were exposed to mAChR antagonist compounds or vehicle for 30 min before carbachol cumulative concentration-response curves were generated. All data is given as mean ± standard error of the mean (s.e.m.) with *n* being the number of different animals.

For superfusion (duration of action) studies, the tissues were continuously superfused with Krebs-Henseleit solution at 2 ml/min for the duration of the experiment. Stock solutions of agonist and antagonist were infused (0.02 ml/min) via 22-gauge needle inserted into the superfusion tubing. Mechanical responses were recorded isometrically using a commercially-available data acquisition system.

29
80

(MP100WS/Acknowledge, BIOPAC Systems, Goleta, CA, www.biopac.com)
interfaced with a Macintosh G4 computer (Apple, Cupertino, CA www.apple.com)
The tissues were suspended under an optimal resting tension of 1.5 g. After a 60 min
equilibration period, the tissues were contracted with carbachol (1 μ M) for the duration
of the experiment. Upon reaching a sustained contraction isoproterenol (10 μ M) was
administered to maximally relax the tissue, and this change served as a reference.
Isoproterenol exposure was halted and the carbachol-induced tension allowed to
recover. Muscarinic receptor antagonists infused at a single concentration per tissue
until a sustained level of inhibition was attained. The compound was then removed
and, once again, the carbachol-induced tension was allowed to recover.

The following parameters were determined for each concentration of antagonist,
and expressed as the mean $\pm$ S.E.M. for n individual animals. Inhibition of the
carbachol-induced contraction was expressed as a percent of the reference response
(isoproterenol) and the time required to reach one-half of this relaxation was measured
(onset of response). The tension recovery following removal of the compound was
determined as was the time required to reach one-half of the maximum tension
recovery (offset of response). At 60 and 180 minutes after removal of the antagonist the
remaining level of inhibition was determined and expressed as a percent of the
isoproterenol reference.

Antagonist concentration-response curves were obtained by plotting the
maximal relaxation data at 0, 60 and 180-min following antagonist withdrawal.
Recovery, termed shift, was calculated from the ratio of the 0-min inhibition curve
IC₅₀ and the concentration of compound yielding a similar tension recovery at 60 and
180 minutes.

Half-times for onset and offset of response were plotted vs. corresponding
concentration and the data were fit with non-linear regression. These values were
extrapolated at the IC₅₀ (determined from the inhibition concentration-response curve)
and designated Ot₅₀ (time required, at the IC₅₀ concentration, to reach half of the onset
response) and Rt₅₀ (time required, at the IC₅₀ concentration, to reach half of the
recovery response).

80
81**FORMULATION-ADMINISTRATION**

Accordingly, the present invention further provides a pharmaceutical formulation comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or physiologically functional derivative (e.g., salts and esters) thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient, and optionally one or more other therapeutic ingredients.

Hereinafter, the term "active ingredient" means a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or physiologically functional derivative thereof

Compounds of formula (I) will be administered via inhalation via the mouth or nose.

Dry powder compositions for topical delivery to the lung by inhalation may, for example, be presented in capsules and cartridges of for example gelatine, or blisters of for example laminated aluminium foil, for use in an inhaler or insufflator. Powder blend formulations generally contain a powder mix for inhalation of the compound of the invention and a suitable powder base (carrier/diluent/excipient substance) such as mono-, di- or poly-saccharides (e.g., lactose or starch), organic or inorganic salts (e.g., calcium chloride, calcium phosphate or sodium chloride), polyalcohols (e.g., mannitol), or mixtures thereof, alternatively with one or more additional materials, such additives included in the blend formulation to improve chemical and/or physical stability or performance of the formulation, as discussed below, or mixtures thereof. Use of lactose is preferred. Each capsule or cartridge may generally contain between 20µg-10mg of the compound of formula (I) optionally in combination with another therapeutically active ingredient. Alternatively, the compound of the invention may be presented without excipients, or may be formed into particles comprising the compound, optionally other therapeutically active materials, and excipient materials, such as by co-precipitation or coating.

Suitably, the medicament dispenser is of a type selected from the group consisting of a reservoir dry powder inhaler (RDPI), a multi-dose dry powder inhaler (MDPI), and a metered dose inhaler (MDI).

81
82

By reservoir dry powder inhaler (RDPI) it is meant as an inhaler having a reservoir form pack suitable for comprising multiple (un-metered doses) of medicament in dry powder form and including means for metering medicament dose from the reservoir to a delivery position. The metering means may for example comprise a metering cup or perforated plate, which is movable from a first position where the cup may be filled with medicament from the reservoir to a second position where the metered medicament dose is made available to the patient for inhalation.

By multi-dose dry powder inhaler (MDPI) is meant an inhaler suitable for dispensing medicament in dry powder form, wherein the medicament is comprised within a multi-dose pack containing (or otherwise carrying) multiple, defined doses (or parts thereof) of medicament. In a preferred aspect, the carrier has a blister pack form, but it could also, for example, comprise a capsule-based pack form or a carrier onto which medicament has been applied by any suitable process including printing, painting and vacuum occlusion.

The formulation can be pre-metered (eg as in Diskus, see GB 2242134 or Diskhaler, see GB 2178965, 2129691 and 2169265) or metered in use (eg as in Turbuhaler, see EP 69715). An example of a unit-dose device is Rotahaler (see GB 2064336). The Diskus inhalation device comprises an elongate strip formed from a base sheet having a plurality of recesses spaced along its length and a lid sheet hermetically but peelably sealed thereto to define a plurality of containers, each container having therein an inhalable formulation containing a compound of formula (I) preferably combined with lactose. Preferably, the strip is sufficiently flexible to be wound into a roll. The lid sheet and base sheet will preferably have leading end portions which are not sealed to one another and at least one of the said leading end portions is constructed to be attached to a winding means. Also, preferably the hermetic seal between the base and lid sheets extends over their whole width. The lid sheet may preferably be peeled from the base sheet in a longitudinal direction from a first end of the said base sheet.

In one aspect, the multi-dose pack is a blister pack comprising multiple blisters for containment of medicament in dry powder form. The blisters are typically arranged in regular fashion for ease of release of medicament therefrom.

82
13

In one aspect, the multi-dose blister pack comprises plural blisters arranged in generally circular fashion on a disk-form blister pack. In another aspect, the multi-dose blister pack is elongate in form, for example comprising a strip or a tape

Preferably, the multi-dose blister pack is defined between two members
5 peelably secured to one another US Patents Nos. 5,860,419, 5,873,360 and 5,590,645 describe medicament packs of this general type. In this aspect, the device is usually provided with an opening station comprising peeling means for peeling the members apart to access each medicament dose. Suitably, the device is adapted for use where the peelable members are elongate sheets which define a plurality of medicament
10 containers spaced along the length thereof, the device being provided with indexing means for indexing each container in turn. More preferably, the device is adapted for use where one of the sheets is a base sheet having a plurality of pockets therein, and the other of the sheets is a lid sheet, each pocket and the adjacent part of the lid sheet defining a respective one of the containers, the device comprising driving means for
15 pulling the lid sheet and base sheet apart at the opening station.

By metered dose inhaler (MDI) it is meant a medicament dispenser suitable for dispensing medicament in aerosol form, wherein the medicament is comprised in an aerosol container suitable for containing a propellant-based aerosol medicament formulation. The aerosol container is typically provided with a metering valve, for
20 example a slide valve, for release of the aerosol form medicament formulation to the patient. The aerosol container is generally designed to deliver a predetermined dose of medicament upon each actuation by means of the valve, which can be opened either by depressing the valve while the container is held stationary or by depressing the container while the valve is held stationary

25 Spray compositions for topical delivery to the lung by inhalation may for example be formulated as aqueous solutions or suspensions or as aerosols delivered from pressurised packs, such as a metered dose inhaler, with the use of a suitable liquefied propellant. Aerosol compositions suitable for inhalation can be either a suspension or a solution and generally contain the compound of formula (I) optionally
30 in combination with another therapeutically active ingredient and a suitable propellant such as a fluorocarbon or hydrogen-containing chlorofluorocarbon or mixtures thereof, particularly hydrofluoroalkanes, e.g. dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane,

83
84

dichlorotetra-fluoroethane, especially 1,1,1,2-tetrafluoroethane, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propane or a mixture thereof. Carbon dioxide or other suitable gas may also be used as propellant. The aerosol composition may be excipient free or may optionally contain additional formulation excipients well known in the art such as
5 surfactants eg oleic acid or lecithin and cosolvents eg ethanol. Pressurised formulations will generally be retained in a canister (eg an aluminium canister) closed with a valve (eg a metering valve) and fitted into an actuator provided with a mouthpiece

Medicaments for administration by inhalation desirably have a controlled particle size. The optimum aerodynamic particle size for inhalation into the bronchial
10 system for localized delivery to the lung is usually 1-10 μ m, preferably 2-5 μ m. The optimum aerodynamic particle size for inhalation into the alveolar region for achieving systemic delivery to the lung is approximately 5-3 μ m, preferably 1-3 μ m. Particles having an aerodynamic size above 20 μ m are generally too large when inhaled to reach the small airways. Average aerodynamic particle size of a formulation may be measured
15 by, for example cascade impaction. Average geometric particle size may be measured, for example by laser diffraction, optical means

To achieve a desired particle size, the particles of the active ingredient as produced may be size reduced by conventional means eg by controlled crystallization, micronisation or nanomilling. The desired fraction may be separated out by air
20 classification. Alternatively, particles of the desired size may be directly produced, for example by spray drying, controlling the spray drying parameters to generate particles of the desired size range. Preferably, the particles will be crystalline, although amorphous material may also be employed where desirable. When an excipient such as lactose is employed, generally, the particle size of the excipient will be much greater
25 than the inhaled medicament within the present invention, such that the "coarse" carrier is non-respirable. When the excipient is lactose it will typically be present as milled lactose, wherein not more than 85% of lactose particles will have a MMD of 60-90 μ m and not less than 15% will have a MMD of less than 15 μ m. Additive materials in a dry powder blend in addition to the carrier may be either respirable, i e, aerodynamically
30 less than 10 microns, or non-respirable, i e, aerodynamically greater than 10 microns

Suitable additive materials which may be employed include amino acids, such as leucine, water soluble or water insoluble, natural or synthetic surfactants, such as

GA
85

lecithin (e.g., soya lecithin) and solid state fatty acids (e.g., lauric, palmitic, and stearic acids) and derivatives thereof (such as salts and esters), phosphatidylcholines, sugar esters. Additive materials may also include colorants, taste masking agents (e.g., saccharine), anti-static-agents, lubricants (see, for example, Published PCT Patent Appl No WO 87/905213, the teachings of which are incorporated by reference herein), chemical stabilizers, buffers, preservatives, absorption enhancers, and other materials known to those of ordinary skill

Sustained release coating materials (e.g., stearic acid or polymers, e.g. polyvinyl pyrrolidone, polylactic acid) may also be employed on active material or active material containing particles (see, for example, Patent Nos US 3,634,582, GB 1,230,087, GB 1,381,872, the teachings of which are incorporated by reference herein)

Intranasal sprays may be formulated with aqueous or non-aqueous vehicles with the addition of agents such as thickening agents, buffer salts or acid or alkali to adjust the pH, isotonicity adjusting agents or anti-oxidants

Solutions for inhalation by nebulation may be formulated with an aqueous vehicle with the addition of agents such as acid or alkali, buffer salts, isotonicity adjusting agents or antimicrobials. They may be sterilised by filtration or heating in an autoclave, or presented as a non-sterile product.

Preferred unit dosage formulations are those containing an effective dose, as herein before recited, or an appropriate fraction thereof, of the active ingredient.

Throughout the specification and the claims which follow, unless the context requires otherwise, the word 'comprise', and variations such as 'comprises' and 'comprising', will be understood to imply the inclusion of a stated integer or step or group of integers but not to the exclusion of any other integer or step or group of integers or steps

All publications, including but not limited to patents and patent applications, cited in this specification are herein incorporated by reference as if each individual publication were specifically and individually indicated to be incorporated by reference herein as though fully set forth

The above description fully discloses the invention including preferred embodiments thereof. Modifications and improvements of the embodiments

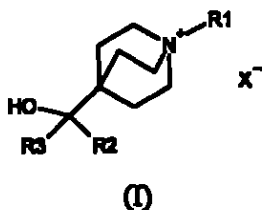
specifically disclosed herein are within the scope of the following claims. Without further elaboration, it is believed that one skilled in the art can, using the preceding description, utilize the present invention to its fullest extent. Therefore the Examples herein are to be construed as merely illustrative and not a limitation of the scope of the present invention in any way. The embodiments of the invention in which an exclusive property or privilege is claimed are defined as follows

98
87

What is claimed is

1 A compound of formula (I) as indicated below

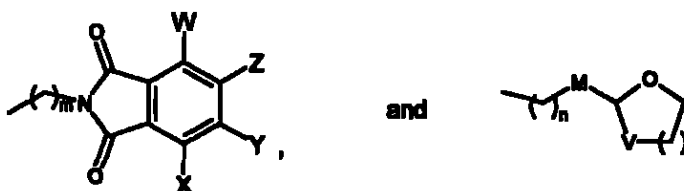
5



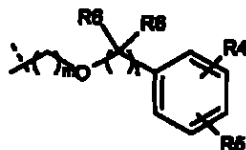
wherein

R1 is selected from the group consisting of C1-15 alkyl, halosubstituted C1-15 alkyl,
 10 C1-15 alkyl cycloalkyl, cycloalkyl, C2-15 alkenyl, hydroxy substituted C1-15 alkyl,
 C1-15 alkyl aryl, C1-15 alkyl heteroaryl, (CR7R7)_qNR_aR_a, (CR7R7)_qNC(O)R_a,
 (CR7R7)_qC(O)NR_aR_a, (CR7R7)_qC(O)R_a, (CR7R7)_qOC(O)R_a,
 (CR7R7)_qNR_aC(O)NR_aR_a, (CR7R7)_qOR_c and (CR7R7)_qNS(O)₂R_a

15 R1 is selected from the group consisting of



R1 is selected from the group consisting of



R2 and R3 are independently selected from the group consisting of aryl, C1-4 alkyl
 20 aryl, heteroaryl, C1-4 alkyl heteroaryl, heterocyclic and a C1-4 alkyl heterocyclic
 moiety, all of which moieties may be optionally substituted,

SA
88

R_a is selected from the group consisting of hydrogen, C1-15 alkyl, C1-15 alkoxy, aryl, C1-15 alkyl aryl, heteroaryl, C1-15 alkyl heteroaryl, heterocyclic and a C1-15 alkyl heterocyclic moiety, all of which moieties may be optionally substituted,

- 5 R_c is selected from the group consisting of hydrogen, C1-15 alkyl, C1-15 alkoxy, heterocyclic and a C1-15 alkyl heterocyclic moiety, all of which moieties may be optionally substituted,

- 10 R₄ and R₅ are independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, C1-4 alkyl, aryl, C1-4 alkyl aryl, cyano, nitro, (C_{R7}R₇)_pOR_b, (C_{R7}R₇)_pNR_bR_b, or R₄ and R₅ together may form a 5 to 6 membered saturated or unsaturated ring, and wherein the alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroalkyl, heterocyclic, heterocyclicalkyl groups may be optionally substituted,

- 15 R₆ is selected from the group consisting of hydrogen, C1-4 alkyl,

q is 0 or an integer having a value of 1 to 15,

n is an integer having a value of 1 to 14,

m is an integer having a value of 1 to 15,

- 20 l is an integer having a value of 1 to 4,

t is 0 or an integer having a value of 1 to 5,

p is 0 or an integer having a value of 1 to 4,

- 25 X, Y, Z and W are independently selected from the group consisting of hydrogen, C1-4 alkyl,

V is selected from the group consisting of CH₂, O, S, and NR_b,

M is O or CH₂,

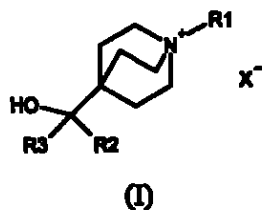
R_b is selected from the group consisting of hydrogen, C1-4 alkyl, aryl and C1-4 alkyl aryl,

- 30 R₇ is selected from the group consisting of hydrogen, C1-4 alkyl, halosubstituted C1-4 alkyl, and hydroxysubstituted C1-4 alkyl,

88
89

X⁻ is a physiologically acceptable anion, such as chloride, bromide, iodide, hydroxide, sulfate, nitrate, phosphate, acetate, trifluoroacetate, fumarate, citrate, tartrate, oxalate, succinate, mandelate, methanesulfonate and p-toluenesulfonate

5 2 A compound of formula (I) as indicated below

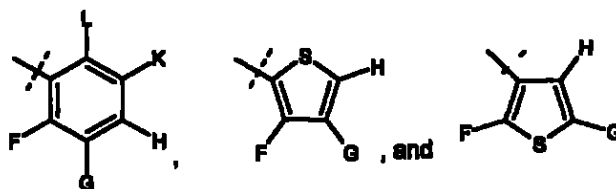


R1 is selected from the group consisting of C1-10 alkyl, halosubstituted C1-10 alkyl, C1-10 alkyl aryl, C1-10 alkyl cycloalkyl, cycloalkyl, hydroxy substituted C1-10 alkyl,
10 C2-10 alkenyl, (CR7R7)_qORc, (CR7R7)_qOC(O)Ra and (CR7R7)_qNS(O)₂Ra,

or R1 is selected from the group consisting of



15 R2 and R3 are, independently, selected from the group consisting of



F, G, H, K and L are independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, C1-4 alkyl, halosubstituted C1-4 alkyl, hydroxysubstituted C1-4 alkyl, and C1-
20 4 alkoxy,

Ra is selected from the group consisting of hydrogen, C1-10 alkyl, C1-10 alkoxy, aryl and heteroaryl, all of which moieties may be optionally substituted,

89
90

R_c is selected from the group consisting of hydrogen, C1-5 alkyl, C1-5 alkoxy, all of which moieties may be optionally substituted,

- 5 R₄ and R₅ are independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, C1-4 alkyl, aryl, C1-4 alkyl aryl, cyano, nitro, (CR₇R₇)_pOR_b, (CR₇R₇)_pNR_bR_b, or R₄ and R₅ together may form a 5 to 6 membered saturated or unsaturated ring;

q is 0 or an integer having a value of 1 to 5,

- 10 n is an integer having a value of 1 to 4,

m is an integer having a value of 1 to 5,

l is 1 or 2,

t is 0, 1 or 2,

p is 0, 1 or 2,

15

V is O, or CH₂,

R₆ is selected from the group consisting of hydrogen, C1-4 alkyl,

M is O or CH₂

20

R_b is selected from the group consisting of hydrogen, C1-4 alkyl, and aryl C1-4 alkyl

R₇ is selected from the group consisting of hydrogen, and C1-4 alkyl,

X⁻ is a physiologically acceptable anion, such as chloride, bromide, iodide, hydroxide, sulfate, nitrate, phosphate, acetate, trifluoroacetate, fumarate, citrate, tartrate, oxalate,

- 25 succinate, mandelate, methanesulfonate and p-toluenesulfonate

- 3 A compound according to claim 1 selected from the group of

1-(2-([(3-fluorophenyl)methyl]oxy)ethyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-

- 30 azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-

azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

- 1-(2-{[(4-bromophenyl)methyl]oxy}ethyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-(2-{[(4-chlorophenyl)methyl]oxy}ethyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 5 4-[bis(4-fluorophenyl)(hydroxy)methyl]-1-(2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl)-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-{hydroxy[bis(3-methylphenyl)]methyl}-1-(2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl)-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-(2-{[(4-fluorophenyl)methyl]oxy}ethyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
10 azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-(2-[(phenylcarbonyl)oxy]ethyl)-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-(3-[(3-fluorophenyl)oxy]propyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 15 4-{hydroxy[bis(4-methylphenyl)]methyl}-1-(2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl)-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-(3-[(methylsulfonyl)amino]propyl)-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[bis(3-fluorophenyl)(hydroxy)methyl]-1-(2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl)-1-
20 azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-(3-[(3-chlorophenyl)oxy]propyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(di-2-thienyl)methyl]-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
bromide
- 25 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
bromide
- 1-(2-{[(4-cyanophenyl)methyl]oxy}ethyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-(3-[(4-bromophenyl)oxy]propyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
30 azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[bis(4-fluorophenyl)(hydroxy)methyl]-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

94
92

- 1-{3-[(4-fluorophenyl)oxy]propyl}-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(1-methyl-1-phenylethyl)oxy]ethyl}-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 5 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(2-naphthalenylmethyl)oxy]ethyl}-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(di-3-thienyl)methyl]-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[2-(phenyloxy)ethyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
10 bromide
- 4-{hydroxy[bis(3-methylphenyl)]methyl}-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-{hydroxy[bis(4-methylphenyl)]methyl}-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 15 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{3-[[4-(methyloxy)phenyl]oxy]propyl}-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[3-(2-naphthalenyloxy)propyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[2-[[3-(methyloxy)phenyl]methyl]oxy]ethyl]-1-
20 azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-(2-naphthalenylmethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
bromide
- 4-[bis(3-fluorophenyl)(hydroxy)methyl]-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 25 4-[hydroxy(di-2-thienyl)methyl]-1-[2-(phenyloxy)ethyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
bromide
- 4-(hydroxy{bis[3-(methyloxy)phenyl]}methyl)-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{3-[(4-nitrophenyl)oxy]propyl}-1-
30 azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-{3-[(2-fluorophenyl)oxy]propyl}-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

25
93

- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{3-[(3-nitrophenyl)oxy]propyl}-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{3-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}methyl}-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 5 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[(5-nitro-2-furanyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
bromide
- 1-[3-(4-biphenyloxy)propyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
10 azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{3-[(2-methylphenyl)oxy]propyl}-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-(phenylmethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-(2-{[2-(methyloxy)ethyl]oxy}ethyl)-1-
15 azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{3-[(phenylmethyl)oxy]propyl}-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[4-(phenyloxy)butyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
bromide
- 20 1-(1,3-dioxolan-2-yl)methyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{3-[(2-hydroxyphenyl)oxy]propyl}-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-hexyl-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 25 4-[hydroxy(di-3-thienyl)methyl]-1-[2-(phenyloxy)ethyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[3-{4-[(phenylmethyl)oxy]phenyl}oxy]propyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-[(3-bromophenyl)methyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
30 bromide
- 4-[hydroxy(di-2-naphthalenyl)methyl]-1-[2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

92
94

- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[2-(methyloxy)ethyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
bromide
- 4-(hydroxy{bis[4-(methyloxy)phenyl]}methyl)-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 5 1-{3-[(4-cyanophenyl)oxy]propyl}-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-[2-(1-benzofuran-2-yl)-2-oxoethyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-[2-({[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]methyl}oxy)ethyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-
10 1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{[3-(methyloxy)phenyl]methyl}-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}methyl)-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 15 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-nonyl-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(di-2-naphthalenyl)methyl]-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-[(4-fluorophenyl)methyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
bromide
- 20 1-[(4-bromophenyl)methyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{[3-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-[(2-fluorophenyl)methyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
25 bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-(5-hexen-1-yl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-(3-cyclohexylpropyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
30 bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

- 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)ethyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-(2-phenylethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-ethyl-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 5 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[(4-methylphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-butyl-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[2-(3-methyl-1*H*-pyrazol-1-yl)ethyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 10 4-(hydroxy{bis[4-(methyloxy)phenyl]}methyl)-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-[3-(3-biphenyloxy)propyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[(1*S*)-1-methyl-2-oxo-2-(phenylamino)ethyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 15 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-propyl-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-{3-[(2-bromophenyl)oxy]propyl}-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-[(3-fluorophenyl)methyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 20 1-[(3,4-dichlorophenyl)methyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-[(2-fluoro-3-methylphenyl)methyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 25 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{4-[(phenylmethyl)oxy]butyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-[(4-cyanophenyl)methyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-(hydroxy{bis[3-(methyloxy)phenyl]}methyl)-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 30 1-(3-{[3-(diethylamino)phenyl]oxy}propyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

95
96

- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-(2-propen-1-yl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
1-([4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]methyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-(3-phenylpropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
5 bromide
1-[(2,6-difluorophenyl)methyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[2-([2-(phenyloxy)-3-
pyridinyl]carbonyl)amino)ethyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
10 4-[hydroxy(di-2-thienyl)methyl]-1-(2-phenylethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
bromide
1-(3-bromopropyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
bromide
4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-(2-hydroxyethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
15 bromide
1-[(3-cyanophenyl)methyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
bromide
1-[2-([2,4-dichlorophenyl]amino)carbonyl)amino)ethyl]-4-
[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
20 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-(4-penten-1-yl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
1-[2-[(2,4-dibromophenyl)oxy]ethyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
1-[(2,4-difluorophenyl)methyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
25 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[3-(methyloxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
bromide
4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[3-([2-[(phenylmethyl)oxy]phenyl]oxy)propyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
[1-(2-aminoethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]oct-4-yl](diphenyl)methanolate
30 trifluoroacetate
4-[hydroxy(di-2-thienyl)methyl]-1-(3-phenylpropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
bromide

26
97

- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-methyl-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl)-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
1-[(2,3-difluorophenyl)methyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
5 azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
1-[2-(4-biphenyl)-2-oxoethyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[2-oxo-2-(4-pentylphenyl)ethyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
10 1-(2-{[(2,4-dichlorophenyl)carbonyl]amino}ethyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-(3-{[2-(methyloxy)phenyl]oxy}propyl)-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[(1-{[(phenylmethyl)oxy]carbonyl}-4-
15 piperidinyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[2-(2-naphthalenyl)-2-oxoethyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[(4-nitrophenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
bromide
20 1-butyl-4-[hydroxy(di-3-thienyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-(2-oxo-2-phenylethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
bromide
1-[(3,4-difluorophenyl)methyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide, and
25 1-(cyclopropylmethyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
bromide.

97
98

4 A compound according to claim 1 consisting of the group of

The preferred compounds useful in the present invention include

- 5 1-(2-{[(3-fluorophenyl)methyl]oxy}ethyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
1-(2-{[(4-bromophenyl)methyl]oxy}ethyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
10 azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
1-(2-{[(4-chlorophenyl)methyl]oxy}ethyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
4-[bis(4-fluorophenyl)(hydroxy)methyl]-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
15 4-{hydroxy[bis(3-methylphenyl)]methyl}-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
1-(2-{[(4-fluorophenyl)methyl]oxy}ethyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(phenylcarbonyl)oxy]ethyl}-1-
20 azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
1-{3-[(3-fluorophenyl)oxy]propyl}-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
4-{hydroxy[bis(4-methylphenyl)]methyl}-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
25 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{3-[(methylsulfonyl)amino]propyl}-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
4-[bis(3-fluorophenyl)(hydroxy)methyl]-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
1-{3-[(3-chlorophenyl)oxy]propyl}-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
30 azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
4-[hydroxy(di-2-thienyl)methyl]-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
bromide

98
99

- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
bromide
- 1-(2-{[(4-cyanophenyl)methyl]oxy}ethyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 5 1-[3-[(4-bromophenyl)oxy]propyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[bis(4-fluorophenyl)(hydroxy)methyl]-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-[3-[(4-fluorophenyl)oxy]propyl]-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
10 azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[2-[(1-methyl-1-phenylethyl)oxy]ethyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[2-[(2-naphthalenylmethyl)oxy]ethyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 15 4-[hydroxy(di-3-thienyl)methyl]-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[2-(phenyloxy)ethyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
bromide
- 4-{hydroxy[bis(3-methylphenyl)]methyl}-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-
20 azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-{hydroxy[bis(4-methylphenyl)]methyl}-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[3-[[4-(methyloxy)phenyl]oxy]propyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 25 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[3-(2-naphthalenyloxy)propyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[2-([3-(methyloxy)phenyl]methyl)oxy]ethyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-(2-naphthalenylmethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
30 bromide
- 4-[bis(3-fluorophenyl)(hydroxy)methyl]-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

99
100

4-[hydroxy(di-2-thienyl)methyl]-1-[2-(phenyloxy)ethyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

4-(hydroxy{bis[3-(methyloxy)phenyl]}methyl)-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

- 5 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{3-[(4-nitrophenyl)oxy]propyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide, and
1-{3-[(2-fluorophenyl)oxy]propyl}-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

- 10 5 A compound according to claim 4 selected from the group consisting of
The more preferred compounds useful in the present invention include

1-(2-{[(3-fluorophenyl)methyl]oxy}ethyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

- 15 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

1-(2-{[(4-bromophenyl)methyl]oxy}ethyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

- 20 1-(2-{[(4-chlorophenyl)methyl]oxy}ethyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

4-[bis(4-fluorophenyl)(hydroxy)methyl]-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

4-{hydroxy[bis(3-methylphenyl)]methyl}-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

- 25 1-(2-{[(4-fluorophenyl)methyl]oxy}ethyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(phenylcarbonyl)oxy]ethyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

- 30 1-{3-[(3-fluorophenyl)oxy]propyl}-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

4-{hydroxy[bis(4-methylphenyl)]methyl}-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

101

- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{3-[(methylsulfonyl)amino]propyl}-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[bis(3-fluorophenyl)(hydroxy)methyl]-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 5 1-{3-[(3-chlorophenyl)oxy]propyl}-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(di-2-thienyl)methyl]-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
10 bromide
- 1-(2-{[(4-cyanophenyl)methyl]oxy}ethyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-(3-[(4-bromophenyl)oxy]propyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 15 4-[bis(4-fluorophenyl)(hydroxy)methyl]-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-(3-[(4-fluorophenyl)oxy]propyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(1-methyl-1-phenylethyl)oxy]ethyl}-1-
20 azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(2-naphthalenyl)methyl]oxy}ethyl}-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(di-3-thienyl)methyl]-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
bromide
- 25 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-[2-(phenyloxy)ethyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
bromide, and
- 4-{hydroxy[bis(3-methylphenyl)]methyl}-1-[3-(phenyloxy)propyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.
- 30 6 A compound according to claim 5 selected from the group consisting of
The most preferred compounds useful in the present invention include

10/102

- 1-(2-{[(3-fluorophenyl)methyl]oxy}ethyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 5 1-(2-{[(4-bromophenyl)methyl]oxy}ethyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-(2-{[(4-chlorophenyl)methyl]oxy}ethyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 4-[bis(4-fluorophenyl)(hydroxy)methyl]-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 10 4-{hydroxy[bis(3-methylphenyl)]methyl}-1-{2-[(phenylmethyl)oxy]ethyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-(2-{[(4-fluorophenyl)methyl]oxy}ethyl)-4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide, and
- 15 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-{2-[(phenylcarbonyl)oxy]ethyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide.

7 A pharmaceutical composition for the treatment of muscarinic acetylcholine receptor mediated diseases comprising a compound according to claim 1 and a

20 pharmaceutically acceptable carrier thereof

8 A method of inhibiting the binding of acetylcholine to its receptors in a mammal in need thereof comprising administering a safe and effective amount of a compound according to claim 1

25

9 A method of treating a muscarinic acetylcholine receptor mediated disease, wherein acetylcholine binds to said receptor, comprising administering a safe and effective amount of a compound according to claim 1

30 10 A method according to claim 8 wherein the disease is selected from the group consisting of chronic obstructive lung disease, chronic bronchitis, asthma, chronic

102
103

respiratory obstruction, pulmonary fibrosis, pulmonary emphysema and allergic rhinitis

11 A method according to claim 8 wherein administration is via inhalation via the
5 mouth or nose

12 A method according to claim 8 wherein administration is via a medicament
dispenser selected from a reservoir dry powder inhaler, a multi-dose dry powder inhaler
or a metered dose inhaler
10

103
104

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ACETILCOLINA MUSCARÍNICO
CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos derivados de quinuclidinas, composiciones farmacéuticas y su uso para tratar las enfermedades mediadas por el receptor de acetilcolina muscarínico del aparato respiratorio

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La acetilcolina liberada de neuronas colinérgicas en el sistema nervioso periférico y central afecta a muchos procesos biológicos diferentes mediante su interacción con dos clases principales de receptores de acetilcolina, los receptores de acetilcolina nicotínicos y muscarínicos. Los receptores de acetilcolina muscarínicos (mAChR) pertenecen a la superfamilia de los receptores acoplados a la proteína G que tienen siete dominios transmembrana. Existen cinco subtipos de mAChR, denominados M1-M5, y cada uno de ellos es el producto de un gen diferenciado. Cada uno de estos cinco subtipos muestra unas propiedades farmacológicas exclusivas. Los receptores de acetilcolina muscarínicos se distribuyen ampliamente en órganos de vertebrados, en los que median muchas de las funciones vitales. Los receptores muscarínicos pueden mediar tanto las acciones inhibitoras como las excitadoras. Por ejemplo, en el músculo liso observado en las vías respiratorias, los mAChR M₃ median las respuestas contráctiles. Para una revisión, véase Caulfield (1993 *Pharmac Ther* 58 319-79)

En los pulmones, los mAChR han sido localizados en músculo liso de la tráquea y en los bronquios, las glándulas submucosas y los ganglios parasimpáticos. La densidad del receptor muscarínico es la mayor en los ganglios parasimpáticos y luego disminuye en densidad desde las glándulas submucosas hasta el músculo liso traqueal y luego bronquial. Los receptores muscarínicos están prácticamente ausentes en los alvéolos. Para una revisión de la expresión y función del mAChR en los pulmones, véase Fryer and Jacoby (1998 *Am J Respir Crit Care Med* 158(5, pt 3) S 154-60)

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 vía la unión de la proteína estimuladora G Gq/11 (G_q), que conduce a la liberación de fosfatidil inositol-4,5-bisfosfato provocando 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 provoca secreción mucosa.

Los mAChR M₂ componen aproximadamente 50-80% de la población del receptor colinérgico en los músculos lisos de las vías respiratorias. Si bien se desconoce aún la función precisa, inhiben la relajación catecolaminérgica del músculo liso de las vías respiratorias mediante la inhibición de la generación de AMPc. Los mAChR M₂ neuronales están ubicados en los nervios parasimpáticos postgangliónicos. Bajo condiciones fisiológicas normales, los mAChR M₂ proveen un riguroso control de la liberación de acetilcolina de los nervios parasimpáticos. Los mAChR M₂ inhibidores también se han demostrado en nervios simpáticos de los pulmones de algunas especies. Estos receptores inhiben la liberación de noradrenalina, disminuyendo así el aporte simpático a los pulmones.

Los mAChR M₁ se encuentran en los ganglios parasimpáticos pulmonares, en donde funcionan para mejorar la neurotransmisión. Estos receptores también han sido localizados en parénquima pulmonar periférica, no obstante, se desconoce su función en el parénquima.

Se ha advertido una disfunción del receptor de acetilcolina muscarínico en los pulmones en una diversidad de diferentes estados patofisiológicos. En particular, en el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), los trastornos inflamatorios conducen a la pérdida de la función del autorreceptor de acetilcolina muscarínico M₂ en los nervios parasimpáticos que suministran al músculo liso pulmonar, provocando una mayor liberación de acetilcolina después de la estimulación del nervio vago (Fryer et al. 1999 *Life Sci* 64 (6-7) 449-55). Esta disfunción del mAChR provoca hiperreactividad e hiperrespuesta en las vías respiratorias mediadas por la mayor estimulación de los mAChR M₃. Por lo tanto, la identificación de los antagonistas de mAChR potentes sería útil como terapia en estos estados de enfermedad mediados por el mAChR.

EPOC es un término impreciso que abarca una variedad de problemas progresivos de salud que incluyen la bronquitis crónica, enfisema y bronquiolitis crónica, y es una causa importante de morbilidad en el mundo. El tabaquismo es el factor de riesgo principal 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 se inician en el hábito diariamente. Como consecuencia, se espera que la EPOC se posicione entre las primeras cinco preocupaciones de salud mundiales alrededor del año 2020. La terapia anticolinérgica de inhalación se considera

105
108

actualmente un "patrón de oro" como terapia de primera línea para la EPOC (Pauwels et al 2001 *Am J Respir Crit Care Med* 163 1256-1276)

A pesar de la gran evidencia que respalda el uso de la terapia anticolinérgica para el tratamiento de las enfermedades hiperreactivas de las vías respiratorias, existen relativamente pocos compuestos anticolinérgicos para uso en la clínica de indicaciones pulmonares. Más específicamente, en los Estados Unidos, el Bromuro de Ipratropio (Atrovent[®], y Combivent[®], en combinación con albuterol) es actualmente el único anticolinérgico inhalado que se comercializa para el tratamiento de enfermedades hiperreactivas de las vías respiratorias. Si bien este compuesto es un agente antimuscarínico potente, es de corta duración y por lo tanto se debe administrar tanto como cuatro veces al día, con el fin de proporcionar alivio para el paciente EPOC. En Europa y Asia, se aprobó recientemente el Bromuro de Tiotropio anticolinérgico de larga duración (Spiriva[®]), no obstante, este producto no está disponible actualmente en los Estados Unidos. Por lo tanto, permanece la necesidad de compuestos nuevos que son capaces de causar un bloqueo en los mAChR, que sean de larga duración y se puedan administrar una vez al día para el tratamiento de las enfermedades hiperreactivas de las vías respiratorias, tales como el asma y la EPOC.

Dado que los mAChR se distribuyen ampliamente en todo el cuerpo, la capacidad de aplicar anticolinérgicos local y/o tópicamente al aparato respiratorio es particularmente ventajosa ya que permitiría utilizar dosis inferiores del fármaco. A su vez, la capacidad de diseñar fármacos tópicamente activos que tengan una acción de larga duración y en particular, que sean retenidos en el receptor o por el pulmón permitiría evitar los efectos colaterales no deseados que se pueden observar con el uso anticolinérgico sistémico.

COMPENDIO DE LA INVENCION

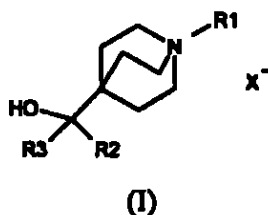
Esta invención proporciona un método para tratar una enfermedad mediada por receptores de acetilcolina muscarínicos (mAChR), en la que la acetilcolina se une a un mAChR, y dicho método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable.

Esta invención también se refiere a un método para inhibir la unión de acetilcolina a sus receptores en un mamífero que lo necesite, que comprende administrar al mamífero mencionado anteriormente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).

106
107

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

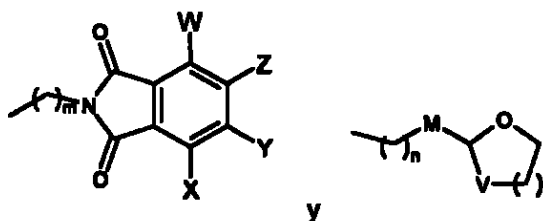
Los compuestos de fórmula (I) útiles en la presente invención se representan
5 mediante la estructura



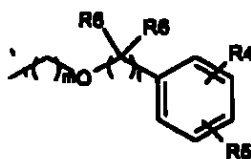
en la que

R1 se selecciona entre el grupo que consiste en nada, hidrógeno alquilo C1-15 alquilo C1-15 sustituido con halógeno, alquil C1-15-cicloalquilo, cicloalquilo, alquenilo C2-15, alquilo C1-15 sustituido con hidrógeno, alquil C1-15-arilo alquil C1-15-heteroarilo, (CR7R7)_qNRaRa, (CR7R7)_qNC(O)Ra (CR7R7)_qC(O)NRaRa, (CR7R7)_qC(O)Ra, (CR7R7)_qOC(O)Ra, (CR7R7)_qNRaC(O)NRaRa, (CR7R7)_qORc y (CR7R7)_qNS(O)₂Ra

R1 se selecciona entre el grupo que consiste en



R1 se selecciona entre el grupo que consiste en



R2 y R3 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en anilo alquil C1-4-anilo, heteroarilo, alquil C1-4-heteroarilo, resto heterocíclico y alquilo C1-4 heterocíclico en donde todos los restos pueden estar opcionalmente sustituidos,
20 Ra se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-15, alcoxi C1-15, anilo, alquil C1-15-anilo, heteroarilo, alquil C1-15-heteroarilo, resto heterocíclico y

108

alquilo C1-15 heterocíclico, en donde todos los restos pueden estar opcionalmente sustituidos,

Rc se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-15 alcoxi C1-15 resto heterocíclico y alquilo C1-15 heterocíclico, en donde todos los restos pueden estar opcionalmente sustituidos,

R4 y R5 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-4, anilo, alquil C1-4-anilo, ciano, nitró, (CR7R7)pORb (CR7R7)pNRbRb o R4 y R5 juntos pueden formar un anillo de 5 a 6 miembros saturado o insaturado, y en los que los grupos heterocíclicos, heterocicloalquilo, alquilo, anilo, anilalquilo heteroanilo y heteroalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos,

R6 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-4, q es 0 o un entero que tiene un valor de 1 a 15,

n es un entero que tiene un valor de 1 a 14,

m es un entero que tiene un valor de 1 a 15,

l es un entero que tiene un valor de 1 a 4,

t es 0 o un entero que tiene un valor de 1 a 5,

p es 0 o un entero que tiene un valor de 1 a 4,

X, Y, Z y W se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno alquilo C1-4,

V se selecciona entre el grupo que consiste en CH₂, O, S y NRb,

M es O o CH₂,

Rb se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-4, anilo y alquil C1-4-anilo,

R7 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-4, alquilo C1-4 sustituido con halógeno y alquilo C1-4 sustituido con hidrógeno,

X⁻ es un anión fisiológicamente aceptable, como cloruro, bromuro yoduro, hidróxido, sulfato nitrato, fosfato, acetato, trifluoroacetato, fumarato, citrato, tartrato, oxalato, succinato, mandelato, metansulfonato y p-toluensulfonato

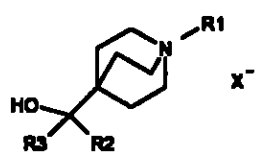
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de bi-anil 8-azoniabicio[3.2.1]octano, composiciones farmacéuticas procedimientos para su preparación y su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por mAChR

En una realización preferida de la presente invención, el compuesto es de fórmula (I) a continuación

108
109

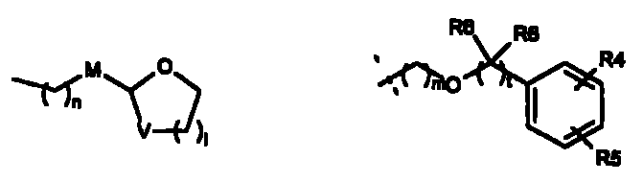
6



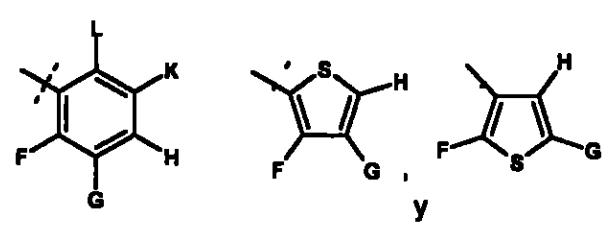
(I)

en la que

R1 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C1-10 alquilo C1-10 sustituido con halógeno, arilo alquil C1-10-cicloalquilo, cicloalquilo alquilo C1-10 sustituido con hidrógeno, alquenilo C2-10 (CR7R7)qORc (CR7R7)qOC (O)Ra y (CR7R7)gNS(O)₂Ra,
o R1 se selecciona entre el grupo que consiste en



R2 y R3 se seleccionan, independientemente, entre el grupo que consiste en



10

F, G, H K y L se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-4 alquilo C1-4 sustituido con halógeno, alquilo C1-4 sustituido con hidrógeno y alcoxi C1-4,

Ra se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno alquilo C1-10, arilo, heteroarilo y alcoxi C1-10, en donde todos los restos pueden estar opcionalmente sustituidos

Rc se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-5, alcoxi C1-5, en donde todos los restos pueden estar opcionalmente sustituidos,

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

q es 0 o un entero que tiene un valor de 1 a 5

n es un entero que tiene un valor de 1 a 4,

20

1109

m es un entero que tiene un valor de 1 a 5,

1 es 1 ó 2,

t es 0 1 ó 2

p es 0, 1 ó 2

5 V es O o CH₂,

R₆ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-4,

M es O o CH₂,

R_b se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-4 y anil alquilo

C1-4 R₇ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, y alquilo C1-4

10 X- es un anión fisiológicamente aceptable, como cloruro bromuro, yoduro, hidróxido, sulfato nitrato fosfato, acetato, trifluoroacetato, fumarato, citrato, tartrato, oxalato succinato, mandelato, metansulfonato y p-toluensulfonato

Todos los restos que contienen anilo, heteroanilo y grupos heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos tal como se define a continuación

15 Para uso en la presente, la expresión "los restos que contienen grupos heterocíclicos, anilo y heteroanilo" se refiere tanto al anillo como al alquilo o, si se incluyen, los anillos alqueno como anillos anilo, anilalquilo y anilalqueno. Los términos "restos" y "anillos" se pueden utilizar intercambiamente

20 Tal como se utiliza en la presente, "opcionalmente sustituido", a menos que se defina específicamente lo contrario, significará dichos grupos halógeno, como flúor, cloro, bromo o yodo, hidroxil, alquilo C₁₋₁₀ sustituido con hidrógeno, alcoxi C₁₋₁₀ como metoxi o etoxi S(O)_{m'} alquilo C₁₋₁₀ en el que m' es 0, 1 ó 2, como metilil, metilsulfonil o metilsulfonil, amino, amino mono y disustituido, como en el grupo NR₁₀R₁₁, NHC(O)R₉, C(O)NR₁₀R₁₁, C(O)OH S(O)₂NR₁₀R₁₁, NHS(O)₂R₉ alquilo C₁₋₁₀, como
25 metilil etilil propilil, isopropilil o t-butilil, alquilo C₁₋₁₀ sustituido con halógeno, como CF₃, un anilo opcionalmente sustituido, como fenilil, o un anilalquilo opcionalmente sustituido como bencilil o fenetilil, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroanilo opcionalmente sustituido, heteroanilalquilo opcionalmente sustituido, en los que estos restos anilo, heteroanilo o
30 heterocíclicos pueden estar sustituidos una a dos veces con halógeno, hidroxil, alquilo sustituido con hidrógeno alcoxi C₁₋₁₀, S(O)_{m'} alquilo C₁₋₁₀ amino, alquilamino mono y disustituido, como en el grupo NR₁₀R₁₁, alquilo C₁₋₁₀, o alquilo C₁₋₁₀ sustituido con halógeno como CF₃

35 Los siguientes términos y expresiones tal como se utilizan en la presente, se refieren a

- "halo" - todos los halógenos es decir cloro, fluoro, bromo y yodo
- alquilo C_{1-10} o "alquilo" - tanto restos de cadena recta como ramificada de 1 a 10 átomos de carbono, a menos que la longitud de cadena esté de algún otro modo limitada incluso aunque sin limitarse a ello, metilo, etilo *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo *sec*-butilo *iso*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo y similares
- "cicloalquilo" se utiliza en la presente para denotar un resto cíclico preferiblemente de 3 a 8 carbonos incluyendo aunque sin limitarse a ello, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares
- "alquenilo" se utiliza en la presente en todas las apariciones para denotar un resto de cadena recta o ramificada de 2-10 átomos de carbono, a menos que la longitud de cadena esté limitada, incluyendo, sin limitarse a ello, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metilo-1-propenilo, 1-butenilo 2-butenilo y similares
- "anilo" - fenilo y naftilo,
- "heteroanilo" (solo o en cualquier combinación, como "heteroanilo", o "heteroaniloalquilo") - un sistema de anillo aromático de 5-10 miembros en el que uno o más anillo contienen uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O o S, como por ejemplo, aunque sin limitarse a ello pirrol, pirazol, furano tiofeno, quinolina isoquinolina, quinazolinilo, pindina, pirimidina oxazol, tetrazol, tiazol, triadiazol triazol, imidazol, indol o bencimidazol
- "heterocíclico" (solo o en cualquier combinación, como "heterocicloalquilo") - un sistema de anillo de 4-10 miembros saturado o parcialmente insaturado en el que uno o más anillos contienen uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O o S como por ejemplo pero sin limitarse a pirrolidina, piperidina, piperazina morfolina, tetrahidropirano tiomorfolina o imidazolidina Además, el azufre puede estar opcionalmente oxidado para producir la sulfona o el sulfoxido
- "aniloalquilo" o "heteroaniloalquilo" o "heterocicloalquilo" se utilizan en la presente para denotar alquilo C_{1-10} tal como se definió anteriormente, unido a un resto anilo heteroanilo o heterocíclico, como también se definió en la presente a menos que se indique lo contrario
- "sulfinilo" - el óxido S (O) del sulfuro correspondiente, el término "ilo" se refiere al sulfuro y el término "sulfonilo" se refiere al resto $S(O)_2$ totalmente oxidado
- "en donde los dos restos R_1 (o los dos restos Y) pueden formar juntos un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros" se utiliza en la presente para denotar la formación de un sistema de anillo aromático, tal como naftaleno o es un resto fenilo

que tiene unido un anillo de 6 miembros parcialmente saturado o insaturado tal como cicloalqueno C_6 , es decir, hexeno, o un resto cicloalqueno C_5 tal como ciclopenteno

Los compuestos ilustrativos de fórmula (I) incluyen

- 5 bromuro de 1-(2-[(3-fluorofenil)metil]oxi)etil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(2-[(fenilmetil)oxi]etil)-1-azoniabicio[2 2 2]octano
bromuro de 1-(2-[(4-bromofenil)metil]oxi)etil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
bromuro de 1-(2-[(4-clorofenil)metil]oxi)etil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
10 bromuro de 4-[bis(4-fluorofenil)(hidroxi)metil]-1-(2-[(fenilmetil)oxi]etil)-1-azoniabicio[2 2 2]octano
bromuro de 4-[hidroxi[bis(3-metilfenil)]metil]-1-(2-[(fenilmetil)oxi]etil)-1-azoniabicio[2 2 2]octano
15 bromuro de 1-(2-[(4-fluorofenil)metil]oxi)etil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(2-[(fenilcarbonil)oxi]etil)-1-azoniabicio[2 2 2]octano
bromuro de 1-(3-[(3-fluorofenil)oxi]propil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
20 bromuro de 4-[hidroxi[bis(4-metilfenil)]metil]-1-(2-[(fenilmetil)oxi]etil)-1-azoniabicio[2 2 2]octano
bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(3-[(metilsulfonil)amino]propil)-1-azoniabicio[2 2 2]octano
25 bromuro de 4-[bis(3-fluorofenil)(hidroxi)metil]-1-(2-[(fenilmetil)oxi]etil)-1-azoniabicio[2 2 2]octano
bromuro de 1-(3-[(3-clorofenil)oxi]propil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
bromuro de 4-[hidroxi(di-2-tienil)metil]-1-(3-(feniloxi)propil)-1-azoniabicio[2 2 2]octano
30 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(3-(feniloxi)propil)-1-azoniabicio[2 2 2]octano
bromuro de 1-(2-[(4-cianofenil)metil]oxi)etil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
bromuro de 1-(3-[(4-bromofenil)oxi]propil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano

- bromuro de 4-[bis(4-fluorofenil)(hidroxi)metil]-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 1-[3-[(4-fluorofenil)oxi]propil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- 5 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[2-[(1-metil-1-feniletil)oxi]etil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[2-[(2-naftalenilmetil)oxi]etil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(di-3-tienil)metil]-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- 10 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[2-(feniloxi)etil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi[bis(3-metilfenil)]metil]-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi[bis(4-metilfenil)]metil]-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- 15 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[3-[4-(metiloxi)fenil]oxi]propil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[3-(2-naftaleniloxi)propil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[2-[(3-(metiloxi)fenil)metil]oxi]etil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- 20 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(2-naftalenilmetil)-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[bis(3-fluorofenil)(hidroxi)metil]-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(di-2-tienil)metil]-1-[2-(feniloxi)etil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- 25 bromuro de 4-[hidroxi[bis[3-(metiloxi)fenil]]metil]-1-[2-[(fenilmetil)oxi]etil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[3-[(4-nitrofenil)oxi]propil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 1-[3-[(2-fluorofenil)oxi]propil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- 30 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[3-[(3-nitrofenil)oxi]propil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[(3-[(trifluorometil)oxi]fenil)metil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano

- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[(5-nitro-2-furanil)metil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[2-(1H-indol-3-il)etil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 1-[3-(4-bifenililoxi)propil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-
5 azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[3-[(2-metilfenil)oxi]propil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(fenilmetil)-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[2-[(2-(metiloxi)etil)oxi]etil]-1-
10 azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[3-[(fenilmetil)oxi]propil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[4-(feniloxi)butil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-
15 azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[3-[(2-hidroxifenil)oxi]propil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 1-hexil-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(di-3-tienil)metil]-1-[2-(feniloxi)etil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- 20 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[3-[(4-[(fenilmetil)oxi]fenil)oxi]propil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 1-[(3-bromofenil)metil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(di-2-naftalenil)metil]-1-[2-[(fenilmetil)oxi]etil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- 25 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[2-(metiloxi)etil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-(hidroxi[bis[4-(metiloxi)fenil]]metil)-1-[2-[(fenilmetil)oxi]etil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 1-[3-[(4-cianofenil)oxi]propil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- 30 bromuro de 1-[2-(1-benzofuran-2-il)-2-oxoetil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 1-[2-[(4-(1,1-dimetiletil)fenil)metil]oxi]etil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[3-(metiloxi)fenil]metil]-1-
35 azoniabicciclo[2 2 2]octano

- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-nonil-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(di-2-naftalenil)metil]-1-[3-(feniloxi)propil]-1-
5 zoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 1-[(4-fluorofenil)metil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 1-[(4-bromofenil)metil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-
azoniabicio[2 2 2]octano
- 10 bromuro de 1-[(2-fluorofenil)metil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[4-(trifluorometil)fenil]metil]-1-
azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 1-(5-hexen-1-il)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 1-(3-ciclohexilpropil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- 15 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-1-
azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 1-[2-(1,3-dioxo-1 3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-
azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(2-feniletil)-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- 20 bromuro de 1-etil-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[(4-metilfenil)metil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 1-butil-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicio [2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)etil]-1-
azoniabicio[2 2 2]octano
- 25 bromuro de 4-(hidroxi[bis[4-(metiloxi)fenil]]metil)-1-[3-(feniloxi)propil]-1-
azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 1-[3-(3-bifenililoxi)propil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-
azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(fenilamino)etil]-1-
30 azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-propil-1-azoniabicio [2 2 2]octano
- bromuro de 1-[3-[(2-bromofenil)oxi]propil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-
azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 1-[(3-fluorofenil)metil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano

- bromuro de 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 1-[(2-fluoro-3-metilfenil)metil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- 5 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[4-[(fenilmetil)oxi]butil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 1-[(4-cianofenil)metil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 4-(hidroxi[bis[3-(metiloxi)fenil]]metil)-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- 10 bromuro de 1-(3-[[3-(dietilamino)fenil]oxi]propil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(2-propen-1-il)-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 1-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- 15 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 1-[(2,6-difluorofenil)metil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[2-[[2-(feniloxi)-3-piridinil]carbonil]amino]etil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- 20 bromuro de 4-[hidroxi(di-2-tienil)metil]-1-(2-feniletil)-1-azoniabicio [2 2 2]octano
- bromuro de 1-(3-bromopropil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicio [2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(2-hidroxietyl)-1-azoniabicio [2 2 2]octano
- bromuro de 1-[(3-cianofenil)metil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 1-[2-[[2-(2,4-diclorofenil)amino] carbonil]amino]etil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicio [2 2 2]octano
- 25 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(4-penten-1-il)-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 1-[2-[(2,4-dibromofenil)oxi]etil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- 30 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[3-(metiloxi)propil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[3-[(2-[(fenilmetil)oxi]fenil)oxi]propil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- trifluoroacetato de [1-(2-aminoetil)-1-azoniabicio[2 2 2]oct-4-il] (difenil)metanolato
- 35 bromuro de 4-[hidroxi(di-2-tienil)metil]-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicio [2 2 2]octano

116
117

- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-metil-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)-1-
zoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 1-[(2 3-difluorofenil)metil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-
5 azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 1-azabicciclo[2 2 2]oct-4-il(difenil)metanol-1-[2-(4-bifenil)-2-oxoetil]-4-
[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[2-oxo-2-(4-pentilfenil)etil]-1-
azoniabicciclo[2 2 2]octano
- 10 bromuro de 1-(2-[(2,4-diclorofenil)carbonil]amino)etil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-
azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(3-[(2-(metiloxi)fenil)oxi]propil)-1-
azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[(1-[(fenilmetil)oxi]carbonil)-4-pipendinil)metil]-1-
15 azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[2-(2-naftalenil)-2-oxoetil]-1-
azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[(4-nitrofenil)metil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 1-butil-4-[hidroxi(di-3-tienil)metil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- 20 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(2-oxo-2-feniletil)-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 1-[(3,4-difluorofenil)metil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-
azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 1-(ciclopropilmetil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo [2 2 2]octano
- Los compuestos prefendos útiles en la presente invención incluyen
- 25 bromuro de 1-(2-[(3-fluorofenil)metil]oxi)etil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-
azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[2-[(fenilmetil)oxi]etil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 1-(2-[(4-bromofenil)metil]oxi)etil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-
azoniabicciclo[2 2 2]octano
- 30 bromuro de 1-(2-[(4-clorofenil)metil]oxi)etil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-
azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[bis(4-fluorofenil)(hidroxi)metil]-1-[2-[(fenilmetil)oxi]etil]-1-
azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi[bis(3-metilfenil)]metil]-1-[2-[(fenilmetil)oxi]etil]-1-
35 azoniabicciclo[2 2 2]octano

118

- bromuro de 1-(2-[(4-fluorofenil)metil]oxi)etil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(2-[(fenilcarbonil)oxi]etil)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- 5 bromuro de 1-(3-[(3-fluorofenil)oxi]propil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi[bis(4-metilfenil)]metil]-1-(2-[(fenilmetil)oxi]etil)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(3-[(metilsulfonil)amino]propil)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- 10 bromuro de 4-[bis(3-fluorofenil)(hidroxi)metil]-1-(2-[(fenilmetil)oxi]etil)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- bromuro de 1-(3-[(3-clorofenil)oxi]propil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- 15 bromuro de 4-[hidroxi(di-2-tienil)metil]-1-(3-(feniloxi)propil)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(3-(feniloxi)propil)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- bromuro de 1-(2-[(4-cianofenil)metil]oxi)etil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- bromuro de 1-(3-[(4-bromofenil)oxi]propil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- 20 bromuro de 4-[bis(4-fluorofenil)(hidroxi)metil]-1-(3-(feniloxi)propil)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- bromuro de 1-(3-[(4-fluorofenil)oxi]propil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- 25 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(2-[(1-metil-1-feniletil)oxi]etil)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(2-[(2-naftalenil)metil]oxi)etil)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(di-3-tienil)metil]-1-(3-(feniloxi)propil)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- 30 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(2-(feniloxi)etil)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi[bis(3-metilfenil)]metil]-1-(3-(feniloxi)propil)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi[bis(4-metilfenil)]metil]-1-(3-(feniloxi)propil)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano

- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(3-[[4-(metiloxi)fenil]oxi]propil)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[3-(2-naftaleniloxi)propil]-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- 5 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[2-([3-(metiloxi)fenil]metil)oxi]etil)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(2-naftalenilmetil)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[bis(3-fluorofenil)(hidroxi)metil]-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- 10 bromuro de 4-[hidroxi(di-2-tienil)metil]-1-[2-(feniloxi)etil)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-(hidroxi[bis(3-(metiloxi)fenil)]metil)-1-[2-([fenilmetil]oxi)etil)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[3-([4-nitrofenil]oxi)propil]-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- 15 bromuro de 1-[3-([2-fluorofenil]oxi)propil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- Los compuestos más preferidos útiles en la presente invención incluyen
- bromuro de 1-(2-[[3-fluorofenil]metil]oxi)etil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- 20 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[2-([fenilmetil]oxi)etil)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- bromuro de 1-(2-[[4-bromofenil]metil]oxi)etil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- bromuro de 1-(2-[[4-clorofenil]metil]oxi)etil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- 25 bromuro de 4-[bis(4-fluorofenil)(hidroxi)metil]-1-[2-([fenilmetil]oxi)etil)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi[bis(3-metilfenil)]metil]-1-[2-([fenilmetil]oxi)etil)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- bromuro de 1-(2-[[4-fluorofenil]metil]oxi)etil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- 30 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[2-([fenilcarbonil]oxi)etil)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- bromuro de 1-[3-([3-fluorofenil]oxi)propil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano

- bromuro de 4-[hidroxi[bis(4-metilfenil)]metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{3-[(metilsulfonil)amino]propil}-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- 5 bromuro de 4-[bis(3-fluorofenil)(hidroxi)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- bromuro de 1-{3-[(3-clorofenil)oxi]propil}-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(di-2-tienil)metil]-1-{3-(feniloxi)propil}-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- 10 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{3-(feniloxi)propil}-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- bromuro de 1-(2-[(4-cianofenil)metil]oxi)etil-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- bromuro de 1-{3-[(4-bromofenil)oxi]propil}-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- 15 bromuro de 4-[bis(4-fluorofenil)(hidroxi)metil]-1-{3-(feniloxi)propil}-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- bromuro de 1-{3-[(4-fluorofenil)oxi]propil}-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(1-metil-1-feniletil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- 20 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(2-naftalenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(di-3-tienil)metil]-1-{3-(feniloxi)propil}-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-(feniloxi)etil}-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- 25 bromuro de 4-[hidroxi[bis(3-metilfenil)]metil]-1-{3-(feniloxi)propil}-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- Los compuestos más preferidos útiles en la presente invención incluyen
- bromuro de 1-(2-[(3-fluorofenil)metil]oxi)etil-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- 30 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- bromuro de 1-(2-[(4-bromofenil)metil]oxi)etil-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- bromuro de 1-(2-[(4-clorofenil)metil]oxi)etil-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano

120
121

bromuro de 4-[bis(4-fluorofenil)(hidroxi)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

bromuro de 4-[hidroxibis(3-metilfenil)]metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

5 bromuro de 1-{2-[(4-fluorofenil)metil]oxi]etil}-4-[hidroxidifenil]metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

bromuro de 4-[hidroxidifenil]metil]-1-{2-[(fenilcarbonyl)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

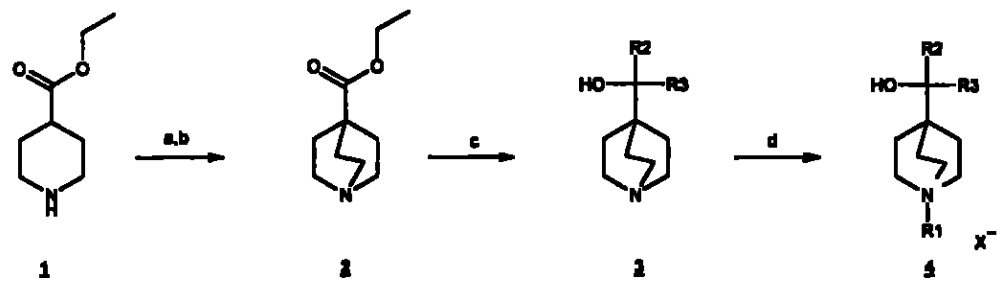
MÉTODOS DE PREPARACIÓN

10 Los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse aplicando procedimientos sintéticos algunos de los cuales se ilustran en los esquemas que aparecen a continuación. La síntesis provista en este esquema es aplicable para producir los compuestos de fórmula (I) que tienen una variedad de grupos R₁, R₂ y R₃ diferentes que se hacen reaccionar, empleando sustituyentes adecuadamente protegidos para
15 lograr compatibilidad con las reacciones descritas en la presente. La posterior desprotección, en los casos en que sea pertinente, produce después compuestos de la naturaleza que se describe, en general. Aunque en los esquemas aparezcan sólo compuestos de fórmula (I), esto es simplemente con fines ilustrativos.

Como se muestra en el esquema 1, los compuestos deseados de fórmula (I)
20 pueden prepararse en cuatro etapas sintéticas a partir del precursor etil 4-pipendincarboxilato 1 existente en plaza. El compuesto 1 se hace reaccionar con 1-bromo-2-cloroetano siguiendo procedimientos de alquilación estándar conocidos en la técnica, como carbonato de potasio en acetona, con posterior reacción del intermedio con litio diisopropilamida en un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano para
25 producir el intermedio de quinuclidina 2. La condensación del compuesto 2 con reactivos organometálicos tales como un reactivo de Grignard o un derivado de organolitio en un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano, origina la formación del alcohol terciario 3 de fórmula (I) (R₁= nada). La N-alkilación adicional del compuesto 3 con un haluro de alquilo adecuado en un disolvente orgánico tal como cloroformo o
30 acetonitrilo produce el compuesto 4 de la fórmula (I) (R₁ no nada).

Esquema 1

127
122



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

EJEMPLOS SINTÉTICOS

5 La invención será ahora descrita por referencia a los siguientes Ejemplos que son exclusivamente ilustrativos y no deberán interpretarse como limitativos del alcance de la presente invención. Todas las temperaturas se exponen en °C. La cromatografía en capa fina (t l c) se llevó a cabo sobre sílice y la cromatografía de columna sobre sílice (cromatografía en columna rápida usando Merck 9385, a menos que se especifique lo contrario). Las siguientes son las condiciones experimentales para LC-MS

Condiciones experimentales para LC-MS

Cromatógrafo de líquidos

	Sistema	sistema Shimadzu LC con controlador SCL-10A y detector UV				
15	dual					
	Automuestreador	Leap CTC con un inyector Valco de seis puertos				
	Columna	Aquasil/Aquasil (C18 40x1 mm)				
	Iny Volumen (µL)	2,0				
	Disolvente A	H ₂ O, 0,02% TFA				
20	Disolvente B	MeCN, 0,018% TFA				
	Gradiente	lineal				
	Canal A	UV 214 nm				
	Canal B	ELS				
	Tiempo de la etapa (min)	Dura (min)	Flujo (µL/min)	Disol A	Disol B	
25	0 0 00	0,00	300,00	95,00	5,00	
	1 0 00	0,01	300,00	95,00	5,00	
	2 0,01	3,20	300,00	10 00	90 00	
	3 3 21	1 00	300 00	10,00	90,00	
	4 4 21	0,10	300,00	95,00	5 00	
30	5 4,31	0 40	300,00	95,00	5,00	

123

Espectrómetro de masas	PE Sciex Single Quadrupole LC/MS API-150
Polandad	Positiva
Modo de adquisición	Perfil

La HPLC preparativa se llevó a cabo usando un sistema de HPLC Gilson bajo las siguientes condiciones

- Columna 75 x 33mm 1 D , S-5um, 12nm
- Caudal 30 ml/min
- Volumen de inyección 0,800 ml
- Temperatura ambiente
- Disolvente A agua
- Disolvente B acetónitrilo

Todos los disolventes utilizados en la presente son de la más alta pureza existente y todas las reacciones se llevan a cabo bajo condiciones anhidras en una atmósfera de aire a menos que se indique lo contrario

Ejemplo 1 Preparación de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol

1-(2-Cloroetil)-4-pipendinacarboxilato de etilo

A una disolución de nipecotato de etilo (20,0 ml, 130 mmol) en acetona (180 ml) se le añadió 1-bromo-2-cloroetano (21,6 ml, 260 mmol) seguido de K₂CO₃ anhidro (27,12 g, 196 mmol) La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas y luego se concentró al vacío El residuo resultante se trató con H₂O (75 ml) y se extrajo con Et₂O Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío La purificación del residuo en bruto por cromatografía rápida (50% Et₂O / 50% hexano) sobre gel de sílice produjo el compuesto del título (10,99 g, 38,6%) EI-MS m/z 220(M+H⁺) TR (1,20 min)

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

Se enfrió una disolución de 1-(2-cloroetil)-4-pipendinacarboxilato de etilo (20,42g, 92,9 mmol) en THF (600 ml) hasta -50°C bajo Ar Se añadió lentamente LDA (2,0 M en heptano/THF/etilbenceno, 70 ml, 140 mmol) a la disolución a -50°C durante 25 min La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 16 horas La reacción se enfrió repentinamente con K₂CO₃ (saturado acuoso) (500 ml) y se extrajo con Et₂O (3 x 500 ml) Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío El aceite anaranjado resultante se co-evaporó tres veces con DCM para eliminar el exceso de etilbenceno dando como resultado el compuesto del título (16,29 g, 95,7%) EI-MS m/z 184(M+H⁺) TR (1,08 min)

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

124

Una disolución de fenil-litio (1,5-1,7 M en 70 ciclohexano / 30 éter, 20,0 ml, 32 mmol) se enfrió hasta -30°C bajo Ar. Se añadió lentamente 1-azabicyclo[2.2.2]octano-4-carboxilato de etilo (1,51 g, 8,23 mmol) en THF (20 ml) a la mezcla de reacción a -30°C durante 25 min. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se enfrió repentinamente con H₂O y luego se evaporó hasta secarse al vacío. Se añadieron H₂O y EtOAc, causando que se precipitara un sólido blanco. Este sólido se filtró para producir el compuesto del título (0,79 g). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc, se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se trató con EtOAc y hexano y se filtró para producir más compuesto del título (0,67 g). Rendimiento total (1,46 g, 80,7%). EI-MS m/z 294(M+H⁺) TR (1,37 min).

Ejemplo 2 Preparación de bromuro de 4-[hidroxil(difenil)metil]-1-(2-feniletil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

A una disolución de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0775 g, 0,264 mmol) en CH₃CN / DCM / MeOH (2 ml / 2 ml / 1 ml) se le añadió (2-bromoetil)benceno (0,38 ml, 2,78 mmol). La disolución se dejó agitar a temperatura ambiente durante 4 días y luego se concentró al vacío para producir un sólido blanco. Este residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (0,0612 g, 48,6%). EI-MS m/z 398(M⁺) TR (2,06 min).

Ejemplo 3 Preparación de bromuro de 4-[hidroxil(difenil)metil]-1-(2-feniloxi)etil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

Procedimiento general para la formación de sal sin purificación por HPLC

A una disolución de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0550 g, 0,187 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (2,5 ml) se le añadió éter 2-bromoetilfenílico (0,060 g, 0,29 mmol). La disolución se agitó a 60 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se diluyó con acetato de etilo y hexano causando que se precipitara un sólido de la disolución. Este sólido se filtró y se lavó con hexano para producir el compuesto del título (0,063 g, 67,6%). EI-MS m/z 414(M⁺) TR (1,94 min).

Ejemplo 4 Preparación de bromuro de 1-(ciclopropilmetil)-4-[hidroxil(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

Procedimiento general para la formación de sal con purificación por HPLC

A una disolución de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0552 g, 0,188 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (2,5 ml) se le añadió (bromometil) ciclopropano (0,025 ml, 0,257 mmol). La disolución se calentó a 60 °C durante 16 horas se enfrió hasta

temperatura ambiente y los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se absorbió en 2,5 ml de DMSO y se purificó por HPLC (sin TFA) para producir el compuesto del título (0,031 g, 39,9%) EI-MS m/z 348(M⁺) TR (1,69 min)

Ejemplo 5 Preparación de bromuro de 4-[hidroxil(difenil)metil]-1-(2-oxo-2-feniletil)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano

Seguendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 4, se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2,2,2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0567 g, 0,193 mmol) y 2-bromo-1-feniletanona (0,0487 g, 0,245 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (2,5 ml) para obtener el producto deseado (0,0410 g, 43,0%) EI-MS m/z 412(M⁺) TR (1,90 min)

Ejemplo 6 Preparación de bromuro de 4-[hidroxil(difenil)metil]-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano

Seguendo el procedimiento general del Ejemplo 3, se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2,2,2]oct-4-il(difenil)metanol (0,045 g, 0,153 mmol) y éter 3-bromopropilfenílico (0,035 ml, 0,222 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CH₃CO₃ (3,0 ml) para obtener el producto deseado (0,0662 g, 86,0%) EI-MS m/z 428(M⁺) TR (1,97 min)

Ejemplo 7 Preparación de bromuro de 4-[hidroxil(difenil)metil]-1-[4-(feniloxi)butil]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano

Seguendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 4, se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2,2,2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0604 g, 0,206 mmol) y éter 4-bromobutilfenílico (0,106 g, 0,463 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CH₃CO₃ (5,0 ml) para obtener el producto deseado (0,0649 g, 64,9%) EI-MS m/z 442(M⁺) TR (2,13 min)

Ejemplo 8 Preparación de bromuro de 4-[hidroxil(difenil)metil]-1-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano

Seguendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 4, se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2,2,2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0696 g, 0,237 mmol) y 2-[(2-bromoetil)oxi]tetrahidro-2H-pirano (0,080 ml, 0,529 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CH₃CO₃ (5,0 ml) para obtener el producto deseado (0,0348 g, 31,8%) EI-MS m/z 422(M⁺) TR (1,85 min)

Ejemplo 9 Preparación de bromuro de 4-[hidroxil(difenil)metil]-1-[4-[(fenilmetil)oxi]butil]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano

Seguendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 4, se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2,2,2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0646 g, 0,220 mmol) y éter 4-bromobutilfenilmetílico (0,090 ml, 0,472 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (5,0 ml) para obtener el producto deseado (0,0531 g, 48,3%) EI-MS m/z 456(M) TR (2,09 min)

125
176

Ejemplo 10 Preparación de bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{3-[(fenilmetil)oxi]propil}-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano

5 Siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 4, se hicieron reaccionar 1-azabicciclo[2 2 2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0677 g, 0,231 mmol) y éter 3-bromopropilfenilmetílico (0,070 ml, 0,396 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4,0 ml) para obtener el producto deseado (0,0663 g, 55,2%) EI-MS m/z 442(M⁺) TR (2,23 min)

Ejemplo 11 Preparación de bromuro de 1-{2-[(2,4-dibromofenil)oxi]etil}-4-hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano

10 Siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 4, se hicieron reaccionar 1-azabicciclo[2 2 2]oct-4-il(difenil)metanol (0 0557 g, 0 190 mmol) y éter 2-bromoetil-2,4-dibromofenílico (0,110 g, 0,306 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4,0 ml) para obtener el producto deseado (0,0525 g, 43,8%) EI-MS m/z 572(M⁺) TR (2 26 min)

15 **Ejemplo 12** Preparación de bromuro de 1-(3-bromopropil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano

Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 3, se hicieron reaccionar 1-azabicciclo[2 2 2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0979 g 0,334 mmol) y 1,3-dibromopropano (0,35 ml 3,448 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CH₃CO₂H (15,0 ml) para obtener el producto deseado (0,0712 g, 43 1%) EI-MS m/z 415(M⁺) TR (1,79 min)

20 **Ejemplo 13** Preparación de bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(tetrahidro-2H-pirran-2-ilmetil)-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano

25 Siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 4, se hicieron reaccionar 1-azabicciclo[2 2 2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0677 g, 0,231 mmol) y 3-(bromometil)tetrahidro-2H-pirano (0 050 ml 0 390 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CH₃CO₂H (4 0 ml) para obtener el producto deseado (0,0508 g, 50 8%) EI-MS m/z 392(M⁺) TR (1 84 min)

Ejemplo 14 Preparación de bromuro de 1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano

30 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 4, se hicieron reaccionar 1-azabicciclo[2 2 2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0574 g, 0,196 mmol) y 2-(bromometil)-1,3-dioxolano (0 040 ml 0 386 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CH₃CO₂H (4 0 ml) para obtener el producto deseado (0,0112 g, 12,4%) EI-MS m/z 380(M⁺) TR (1,64 min)

Ejemplo 15 Preparación de bromuro de 1-etil-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano

226
127

Seguendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 3, se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0581 g, 0,198 mmol) y bromoetano (0,030 ml, 0,402 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4,0 ml) para obtener el producto deseado (0,0434 g, 54,9%) EI-MS m/z 322(M⁺) TR (1,58 min)

5 **Ejemplo 16** Preparación de bromuro de 4-[hidroxil(difenil)metil]-1-nonil-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

Seguendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 4, se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0561 g 0,191 mmol) y 1-bromononano (0,055 ml, 0,288 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4,0 ml) para obtener el
10 producto deseado (0,0435 g, 45,8%) EI-MS m/z 420(M⁺) TR (2.34 min)

Ejemplo 17 Preparación de bromuro de 4-[hidroxil(difenil)metil]-1-(4-penten-1-il)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

Seguendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 3, se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0608 g, 0,207 mmol) y 5-bromo-
15 1-penteno (0,045 ml, 0,380 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4,0 ml) para obtener el producto deseado (0.0806 g, 88.6%) EI-MS m/z 362(M⁺) TR (1,88 min)

Ejemplo 18 Preparación de bromuro de 4-[hidroxil(difenil)metil]-1-(2-hidroxietil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

Seguendo el procedimiento general del Ejemplo 3, se hicieron reaccionar 1-
20 azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0.0638 g 0,217 mmol) y 2-bromoetano (0.035 ml, 0.494 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4,0 ml) para obtener el producto deseado (0,0541 g, 60,1%) EI-MS m/z 338(M) TR (1,42 min)

Ejemplo 19 Preparación de bromuro de 1-(5-hexen-1-il)-4-[hidroxil(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

Seguendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 3, se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0637 g, 0,217 mmol) y 6-bromo-
25 1-hexeno (0,050 ml, 0,373 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (5,0 ml) para obtener el producto deseado (0,0664 g, 67,1%) EI-MS m/z 376(M⁺) TR (1,90 min)

30 **Ejemplo 20** Preparación de bromuro de 4-[hidroxil(difenil)metil]-1-metil-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

Seguendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 3, se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0638 g, 0,217 mmol) y bromometano (2,0 M en éter t-butilmetílico, 0,250 ml, 0,500 mmol) en 2 CH₃CN / 3
35 CHCl₃ (4,0 ml) para obtener el producto deseado (0,0739 g, 88,0%) EI-MS m/z 308(M⁺) TR (1,58 min)

127
128

Ejemplo 21 Preparación de bromuro de 4-[hidroxil(difenil)metil]-1-[2-(metiloxi)etil]-1-azoniabliciclo[2 2 2]octano

5 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 4, se hicieron reaccionar 1-azabicciclo[2 2 2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0597 g, 0,203 mmol) y éter 2-bromoetilmetílico (0,030 ml, 0,319 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4,0 ml) para obtener el producto deseado (0 0372 g, 42,8%) EI-MS m/z 352(M⁺) TR (1,69 min)

Ejemplo 22 Preparación de bromuro de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-4-[hidroxil(difenil)metil]-1-azoniabliciclo[2 2 2]octano

10 Siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 3, se hicieron reaccionar 1-azabicciclo[2 2 2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0916 g 0,312 mmol) y 2-(2-bromoetil)-1H-isoindol-1 3(2H)-diona (0 130 g, 0,512 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4,0 ml) para obtener el producto deseado (0,0881 g 51 8%) EI-MS m/z 467(M⁺) TR (1 91 min)

15 **Ejemplo 23** Preparación de bromuro de 1- [3-(1 ,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propil]-4-[hidroxil(difenil)metil]-1-azoniabliciclo[2 2 2]octano

20 Siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 3 se hicieron reaccionar 1-azabicciclo[2 2 2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0861 g 0,293 mmol) y 2-(3-bromopropil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (0 118 g 0 440 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (5 0 ml) para obtener el producto deseado (0,1319 g, 82 4%) EI-MS m/z 481(M⁺) TR (1 90 min)

Ejemplo 24 Preparación de bromuro de 4-[hidroxil(difenil)metil]-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabliciclo[2 2 2]octano

25 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 3, se hicieron reaccionar 1-azabicciclo[2 2 2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0825 g, 0,213 mmol) y (3-bromopropil)benceno (0,050 ml, 0 329 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (5,0 ml) para obtener el producto deseado (0,0722 g, 72,2%) EI-MS m/z 412(M⁺) TR (2,01 min)

Ejemplo 25 Preparación de bromuro de 4-[hidroxil(difenil)metil]-1-[2-[(2-(metiloxi)etil]oxi)etil]-1-azoniabliciclo[2 2 2]octano

30 Siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 3, se hicieron reaccionar 1-azabicciclo[2 2 2]oct-4-il(difenil)metanol (0 0665 g, 0 227 mmol) y 1-bromo-2-[[2-(metiloxi)etil]oxi]etano (0 05 5mL, 0,405 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4,0 ml) para obtener el producto deseado (0,0843 g, 78,8%) EI-MS m/z 396(M⁺) TR (1,64 min)

35 **Ejemplo 26** Preparación de bromuro de 1-[4-(etiloxi)-4-oxobutil]-4-[hidroxil(difenil)metil]-1-azoniabliciclo[2 2 2]octano

5 Siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 4, se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0679 g, 0,231 mmol) y 4-bromobutanoato de etilo (0,055 ml, 0,524 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4,0 ml) para obtener el producto deseado (0,0637 g, 57,9%) EI-MS m/z 408(M⁺) TR (1,80 min)

Ejemplo 27 Preparación de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(di-2-tienil)metanol

10 Se enfrió una disolución de 2-tienil-litio (1,0M en THF, 9,10 ml, 9,10 mmol) hasta -30°C bajo Ar. Se añadió lentamente 1-azabicyclo[2.2.2]octano-4-carboxilato de etilo (0,4196 g, 2,289 mmol) en THF (8 ml) a la mezcla de reacción durante 20 min. Se permitió calentar la reacción hasta temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se enfrió repentinamente con agua y luego se evaporó hasta secarse. Se añadieron H₂O y DCM, provocando que se precipitara un sólido de color marrón claro. Este sólido se filtró para producir el compuesto del título (0,4161 g, 59,5%) EI-MS m/z 306(M+H⁺) TR (1,35 min)

15 **Ejemplo 28 Preparación de bromuro de 4-[hidroxil(di-2-tienil)metil]-1-[2-(feniloxi)etil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano**

20 Siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 4, se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(di-2-tienil)metanol (0,0693 g, 0,227 mmol) y éter 2-bromoetilfenílico (0,056 g, 0,279 mmol) en 1 MeOH/ 1 CHCl₃ (3,0 ml) para obtener el producto deseado (0,0822 g, 74,7%) EI-MS m/z 426(M⁺) TR (2,00 min)

Ejemplo 29 Preparación de bromuro de 4-[hidroxil(di-2-tienil)metil]-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

25 Siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 4, se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(di-2-tienil)metanol (0,0578 g, 0,189 mmol) y éter 3-bromopropilfenílico (0,033 ml, 0,209 mmol) en 1 MeOH/ 1 CHCl₃ (4,0 ml) para obtener el producto deseado (0,0448 g, 45,4%) EI-MS m/z 440(M⁺) TR (1,94 min)

Ejemplo 30 Preparación de bromuro de 4-[hidroxil(di-2-tienil)metil]-1-[2-feniletíl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

30 Siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 4, se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(di-2-tienil)metanol (0,0658 g, 0,215 mmol) y (2-bromoetil)benceno (0,050 ml, 0,366 mmol) en 1 MeOH/ 1 CHCl₃ (4,0 ml) para obtener el producto deseado (0,0514 g, 48,9%) EI-MS m/z 410(M⁺) TR (1,83 min)

Ejemplo 31 Preparación de bromuro de 4-[hidroxil(di-2-tienil)metil]-1-[3-fenilpropil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

Seguendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 4, se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(di-2-tienil)metanol (0,0688 g, 0,225 mmol) y (3-bromopropil)benceno (0,070 ml, 0,460 mmol) en 1 MeOH/ 1 CHCl₃ (4,0 ml) para obtener el producto deseado (0,0685 g, 62,3%) EI-MS m/z 424(M⁺) TR (1,97 min)

5 **Ejemplo 32 Preparación de bromuro de 1-butil-4-[hidroxil(di-3-tienil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano**

Se enfrió una disolución de n-Butil-litio (2.5M en hexanos 5.0 ml 12,5 mmol) hasta -78°C bajo Ar. Se añadió lentamente 3-bromotolueno (1,15 ml, 12,3 mmol) disuelto en éter etílico (4.0 ml) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó durante 10 30 min y luego se añadió 1-azabicyclo[2.2.2]octano-4-carboxilato de etilo (0,7640 g, 4.16 mmol) en THF/Et₂O (4 ml/ 4 ml). Se permitió calentar la reacción de -78°C hasta temperatura ambiente durante 16 horas, luego se enfrió repentinamente con agua. La reacción se concentró y el sólido marrón resultante se absorbió en agua y DCM. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío 15 para producir un sólido marrón. El sólido se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (0.1736 g 9.4%) EI-MS m/z 362(M⁺) TR (1,73 min)

Ejemplo 33 Preparación de 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(di-3-tienil)metanol

Se enfrió una disolución de t-butil-litio (1,7M en pentanos, 5,8 ml, 9,86 mmol) 20 hasta -78°C bajo Ar. Se añadió lentamente 3-bromotolueno (0,46 ml, 4,90 mmol) disuelto en THF (4,0 ml) a la mezcla de reacción durante 6 min. La reacción se agitó durante 30 min y luego se añadió 1-azabicyclo[2.2.2]octano-4-carboxilato de etilo (0.3132 g, 1,71 mmol) en THF (4 ml). Se permitió calentar de -78°C hasta temperatura ambiente durante 16 horas. Al cabo de 14 horas, la reacción se enfrió 25 lentamente con agua. Se añadió EtOAc, provocando que se precipitara un sólido gris. El sólido se filtró para producir el compuesto del título (0,3375 g, 64,6%) EI-MS m/z 306(M+H)⁺ TR (1.27 min)

Ejemplo 34 Preparación de bromuro de 4-[hidroxil(di-3-tienil)metil]-1-[2-(feniloxi)etil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

30 Seguendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 4, se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(di-3-tienil)metanol (0.0787 g, 0,258 mmol) y éter 2-bromoetilfenílico (0,0839 g, 0,417 mmol) en 2MeOH/ 3 CHCl₃ / 2 CH₃CN (5,0 ml) para obtener el producto deseado (0.0709 g 54.5%) EI-MS m/z 426(M⁺) TR (1.85 min)

35 **Ejemplo 35 Preparación de bromuro de 4-[hidroxil(di-3-tienil)metil]-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano**

131

5 Siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 4 se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difeníl)metanol (0,0808 g 0.264 mmol) y éter 3-bromopropilfenílico (0,070 ml, 0,444 mmol) en 2 MeOH / 3 CHCl₃ / 2 CH₃CN (5,0 ml) para obtener el producto deseado (0,0813 g, 44.7%) EI-MS m/z 440(M⁺) TR (2,05 min)

Ejemplo 36 Preparación de bromuro de 1-butí-4-[hidroxil(difeníl)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

10 Siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 3, se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difeníl)metanol (0.0496 g, 0.169 mmol) y 1-bromobutano (0.030 ml 0.279 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4,0 ml) para obtener el producto deseado (0,0509 g, 70,7%) EI-MS m/z 350(M⁺) TR (1.83 min)

Ejemplo 37 Preparación de bromuro de 1-hexil-4-[hidroxil(difeníl)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

15 Siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 3 se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difeníl)metanol (0.0498 g 0.170 mmol) y 1-bromohexano (0.040 ml 0.285 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 ml) para obtener el producto deseado (0.0562 g 73.0%) EI-MS m/z 378(M) TR (2,09 min)

Ejemplo 38 Preparación de bromuro de 4-[hidroxil(difeníl)metil]-1-propil-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

20 Siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 3, se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difeníl)metanol (0,0518 g, 0,176 mmol) y 1-bromopropano (0.030 ml 0.330 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 ml) para obtener el producto deseado (0,0548 g, 75,1%) EI-MS m/z 338(M⁺) TR (1,97 min)

25 **Ejemplo 39** Preparación de bromuro de 4-[hidroxil(difeníl)metil]-1-{3-[(2-(metiloxi)fenil)oxi]propil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

30 Siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 3, se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difeníl)metanol (0,0467 g 0,159 mmol) y 1-[(3-bromopropil)oxi]-2-(metiloxi)benceno (0,0541 g, 0.221 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4,0 ml) para obtener el producto deseado (0,0625 g, 73,5%) EI-MS m/z 458(M') TR (1,96 min)

Ejemplo 40 Preparación de bromuro de 4-[hidroxil(difeníl)metil]-1-{3-[(2-hidroxifenil)oxi]propil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

Siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 3, se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difeníl)metanol (0,0505 g, 0.172 mmol) y 2-[(3-

bromopropil)oxi]fenol (0,0547 g, 0,236 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4,0 ml) para obtener el producto deseado (0,0675 g, 75 0%) EI-MS m/z 444(M⁺) TR (1,91 min)

Ejemplo 41 Preparación de bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[3-(2-naftaleniloxi)propil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano

5 Siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 3, se hicieron reaccionar 1-azabicciclo[2 2 2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0472 g, 0,160 mmol) y éter 3-bromopropil-2-naftalenílico (0 0618 g, 0 233 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4 0 ml) para obtener el producto deseado (0,0587 g, 63,7%) EI-MS m/z 478(M⁺) TR (2,22 min)

Ejemplo 42 Preparación de bromuro de 1-{3-[(3-clorofenil)oxi]propil}-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano

10 Siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 3, se hicieron reaccionar 1-azabicciclo[2 2 2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0479 g 0 163 mmol) y éter 3-bromopropil-3-clorofenílico (0,0552 g 0 221 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4,0 ml) para obtener el producto deseado (0 0655 g, 74,4%) EI-MS m/z 462(M⁺) TR (2 17 min)

Ejemplo 43 Preparación de bromuro de 1-{3-[(4-bromofenil)oxi]propil}-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano

15 Siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 3, se hicieron reaccionar 1-azabicciclo[2 2 2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0486 g, 0,165 mmol) y éter 4-bromofenil-3-bromopropílico (0,0630 g, 0 214 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4,0 ml) para obtener el producto deseado (0 0731 g, 75,4%) EI-MS m/z 506(M⁺) TR (2,18 min)

Ejemplo 44 Preparación de bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{3-[(4-nitrofenil)oxi]propil}-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano

25 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 3, se hicieron reaccionar 1-azabicciclo[2 2 2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0468 g, 0,159 mmol) y éter 3-bromopropil-4-nitrofenílico (0 0550 g, 0 211 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4,0 ml) para obtener el producto deseado (0 0590 g 67 0%) EI-MS m/z 473(M⁺) TR (2 06 min)

Ejemplo 45 Preparación de bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{3-[(2-[(fenilmetil)oxi]fenil)oxi]propil}-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano

30 Siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 3, se hicieron reaccionar 1-azabicciclo[2 2 2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0492 g, 0,168 mmol) y 1-[(3-bromopropil)oxi]-2-[(fenilmetil)oxi]benceno (0,0706 g, 0,220 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4 0 ml) para obtener el producto deseado (0 0735 g, 71,4%) EI-MS m/z 533(M⁺) TR (2 25 min)

Ejemplo 46 Preparación de bromuro de 1-{3-[(2-bromofenil)oxi]propil}-4-[hidroxil(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

5 Siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 3, se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0472 g, 0,161 mmol) y éter 2-bromofenil-3-bromopropílico (0,0648 g, 0,220 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4,0 ml) para obtener el producto deseado (0,0703 g, 74,8%) EI-MS m/z 507(M⁺) TR (2,18 min)

Ejemplo 47 Preparación de bromuro de 4-[hidroxil(difenil)metil]-1-{3-[(fenilmetil)oxi]fenil}oxi]propil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

10 Siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 3 se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0479 g, 0,163 mmol) y 1-{(3-bromopropil)oxi}-4-{(fenilmetil)oxi}benceno (0,0730 g, 0,227 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4,0 ml) para obtener el producto deseado (0,0833 g, 83,3%) EI-MS m/z 534(M⁺) TR (2,31 min)

15 **Ejemplo 48** Preparación de bromuro de 4-[hidroxil(difenil)metil]-1-{3-(metiloxi)propil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

20 Siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 3, se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0632 g, 0,215 mmol) y éter 3-bromopropilmetílico (0,0461 g, 0,301 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4,0 ml) para obtener el producto deseado (0,0826 g, 86,0%) EI-MS m/z 386(M⁺) TR (1,55 min)

Ejemplo 49 Preparación de bromuro de 4-[hidroxil(difenil)metil]-1-(2-propen-1-il)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

25 Siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 3, se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0577 g, 0,197 mmol) y 3-bromo-1-propeno (0,025 ml, 0,289 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4,0 ml) para obtener el producto deseado (0,0646 g, 79,8%) EI-MS m/z 334(M⁺) TR (1,54 min)

Ejemplo 50 Preparación de bromuro de 4-[hidroxil(difenil)metil]-1-{3-[(4-(metiloxi)fenil)oxi]propil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

30 Siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 3, se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0483 g, 0,164 mmol) y 1-{(3-bromopropil)oxi}-4-(metiloxi)benceno (0,052 g, 0,21 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4,0 ml) para obtener el producto deseado (0,0687 g, 77,5%) EI-MS m/z 458(M⁺) TR (2,03 min)

35 **Ejemplo 51** Preparación de trifluoroacetato de [1-(2-aminoetil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]oct-4-il](difenil)metanolato

A una disolución de bromuro de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano (0,078 g, 0,142 mmol) en EtOH (4,0 ml) se le añadió hidrazina (0,25 ml, 7,96 mmol). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se filtró. El filtrado se concentró y se absorbió en 2,5 ml de DMSO y se purificó por HPLC preparativa (con TFA) para producir el compuesto del título (0,0200 g, 31,2%). EI-MS m/z 338(M^+) TR (1,28 min)

Ejemplo 52 Preparación de bromuro de 4-[bis(4-fluorofenil)(hidroxi)metil]-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

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

Se enfrió una disolución de bromuro de 4-fluorofenilmagnesio (1,0 M en THF 4,4 ml, 4,4 mmol) hasta 0 °C bajo Ar. Se añadió lentamente 1-azabicciclo[2.2.2]octano-4-carboxilato de etilo (0,1973 g, 1,08 mmol) en THF (4 ml) a la mezcla de reacción a 0 °C durante 20 min. Se permitió entibiar la reacción hasta temperatura ambiente y luego se calentó a 60 °C durante 16 horas. La reacción se refrigeró en un baño de hielo, se enfrió repentinamente con NH_4Cl saturado y se concentró al vacío. El residuo resultante se trató con H_2O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para dar como resultado el producto deseado (0,3152 g, 88,9%). EI-MS m/z 330($M+H^+$) TR (1,65 min)

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

Seguendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 3, se hicieron reaccionar 1-azabicciclo[2.2.2]oct-4-il[bis(4-fluorofenil)]metanol (0,0538 g, 0,163 mmol) y éter 3-bromopropilfenílico (0,0386 ml, 0,245 mmol) en 2 CH_3CN / 3 CHCl_3 (4,0 ml) para obtener el producto deseado (0,058 g, 65,2%). EI-MS m/z 484(M^+) TR (2,16 min)

Ejemplo 53 Preparación de bromuro de 4-[bis(4-fluorofenil)(hidroxi)metil]-1-[2-[(fenilmetil)oxi]etil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

Seguendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 3, se hicieron reaccionar 1-azabicciclo[2.2.2]oct-4-il[bis(4-fluorofenil)]metanol (0,0489 g, 0,148 mmol) y éter 2-bromoetilfenilmetílico (0,0352 ml, 0,222 mmol) en 2 CH_3CN / 3 CHCl_3 (4,0 ml) para obtener el producto deseado (0,0534 g, 66,1%). EI-MS m/z 464(M^+) TR (1,99 min)

Ejemplo 54 Preparación de bromuro de 4-(hidroxibis [3-(metiloxi)fenil]metil)-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

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

135

Se enfrió una disolución de bromuro de 3-(metiloxi)fenilmagnesio (1,0 M en THF, 3,3 ml, 3,3 mmol) hasta 0 °C bajo Ar. Se añadió lentamente 1-azabicyclo[2.2.2]octano-4-carboxilato de etilo (0,1608 g, 0,877 mmol) en THF (4 ml) a la mezcla de reacción a 0 °C durante 20 min. Se permitió entibiar la reacción hasta temperatura ambiente y luego se calentó a 60 °C durante 16 horas. La reacción se refrigeró en un baño de hielo, se enfrió repentinamente con NH₄Cl saturado y se concentró al vacío. El residuo resultante se trató con H₂O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el producto deseado (0,2881 g, 92,9%). EI-MS m/z 354(M+H⁺) TR (1,46 min)

bromuro de 4-(hidroxibis[3-(metiloxi)fenil]metil)-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

Seguendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 3 se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il[bis[3-(metiloxi)fenil]metanol (0,0506 g, 0,143 mmol) y éter 3-bromopropilfenílico (0,0338 ml, 0,214 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4,0 ml) para obtener el producto deseado (0,027 g, 33,2%). EI-MS m/z 488(M⁺) TR (2,02 min)

Ejemplo 55 Preparación de bromuro de 4-(hidroxibis [3-(metiloxi)fenil]metil)-1-[2-((fenilmetil)oxi)etil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

Seguendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 3, se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il[bis [3-(metiloxi)fenil]metanol (0,0538 g, 0,152 mmol) y éter 2-bromoetilfenilmetílico (0,0361 ml, 0,228 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4,0 ml) para obtener el producto deseado (0,0292 g, 33,8%). EI-MS m/z 488(M⁺) TR (2,03 min)

Ejemplo 56 Preparación de bromuro de 4-(hidroxibis[4-(metiloxi)fenil]metil)-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il[bis[4-(metiloxi)fenil]metanol

Se enfrió una disolución de bromuro de 4-(metiloxi)fenilmagnesio (0,5 M en THF, 6,5 ml, 3,25 mmol) hasta 0 °C bajo Ar. Se añadió lentamente 1-azabicyclo[2.2.2]octano-4-carboxilato de etilo (0,1587 g, 0,866 mmol) en THF (4 ml) a la mezcla de reacción a 0 °C durante 20 min. Se permitió entibiar la reacción hasta temperatura ambiente y luego se calentó a 60 °C durante 16 horas. La reacción se refrigeró en un baño de hielo, se enfrió repentinamente con NH₄Cl saturado y se concentró al vacío. El residuo resultante se trató con H₂O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al

135
136

vacío para obtener el producto deseado (0,273 g, 89,0%) EI-MS m/z 354(M+H⁺) TR (1,74 min)

bromuro de 4-(hidroxibis[3-(metiloxi)fenil]metil)-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicio[2,2,2]octano

5 Siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 3, se hicieron reaccionar 1-azabicio[2,2,2]oct-4-il[bis[4-(metiloxi)fenil]]metanol (0,0525 g, 0,148 mmol) y éter 3-bromopropilfenílico (0,0351 ml, 0,222 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4,0 ml) para obtener el producto deseado (0,0515 g, 81,0%) EI-MS m/z 488(M⁺) TR (2,04 min)

10 Ejemplo 57 Preparación de bromuro de 4-(hidroxibis[4-(metiloxi)fenil]metil)-1-[2-[(fenilmetil)oxi]etil]-1-azoniabicio[2,2,2]octano

Siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 3, se hicieron reaccionar 1-azabicio[2,2,2]oct-4-il[bis[4-(metiloxi)fenil]]metanol (0,0498 g, 0,141 mmol) y éter 2-bromoetilfenilmetílico (0,0334 ml, 0,211 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4,0 ml) para obtener el producto deseado (0,0374 g, 46,7%) EI-MS m/z 488(M⁺) TR (1,94 min)

Ejemplo 58 Preparación de bromuro de 4-[bis(3-fluorofenil)(hidroximetil)-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicio[2,2,2]octano

1-azabicio[2,2,2]oct-4-il[bis(3-fluorofenil)]metanol

20 Se enfrió una disolución de bromuro de 3-fluorofenilmagnesio (1,0 M en THF, 3,3 ml, 3,3 mmol) hasta 0 °C bajo Ar. Se añadió lentamente 1-azabicio[2,2,2]octano-4-carboxilato de etilo (0,1756 g, 0,958 mmol) en THF (4 ml) a la mezcla de reacción a 0 °C durante 20 min. Se permitió entibiar la reacción hasta temperatura ambiente y luego se calentó a 60 °C durante 16 horas. La reacción se refrigeró en un baño de hielo, se enfrió repentinamente con NH₄Cl saturado y se concentró al vacío. El residuo resultante se trató con H₂O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el producto deseado (0,242 g, 76,7%) EI-MS m/z 330(M+H⁺) TR (1,45 min)

bromuro de 4-(hidroxibis[3-(metiloxi)fenil]metil)-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicio[2,2,2]octano

30 Siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 3, se hicieron reaccionar 1-azabicio[2,2,2]oct-4-il[bis(3-fluorofenil)]metanol (0,0515 g, 0,156 mmol) y éter 3-bromopropilfenílico (0,0370 ml, 0,234 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4,0 ml) para obtener el producto deseado (0,0381 g, 44,8%) EI-MS m/z 464(M⁺) TR (2,01 min)

132

Ejemplo 59 Preparación de bromuro de 4-[bis(3-fluorofenil)(hidroxil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

5 Siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 3 se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il[bis(3-fluorofenil)]metanol (0.0507 g, 0.154 mmol) y éter 2-bromoetilfenilmetílico (0.0365 ml, 0.230 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 ml) para obtener el producto deseado (0.0362 g, 43.2%) EI-MS m/z 464(M⁺) TR (2.02 min)

Ejemplo 60 Preparación de bromuro de 4-{hidroxil[bis(3-metilfenil)metil]-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

10 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il[bis(3-metilfenil)]metanol

Se enfrió una disolución de bromuro de 3-metilfenilmagnesio (1.0 M en THF, 3.3 ml, 3.3 mmol) hasta 0 °C bajo Ar. Se añadió lentamente 1-azabicyclo[2.2.2]octano-4-carboxilato de etilo (0.1484 g, 0.810 mmol) en THF (4 ml) a la mezcla de reacción a 0 °C durante 20 min. Se permitió entibiar la reacción hasta temperatura ambiente y luego se calentó a 60 °C durante 16 horas. La reacción se refrigeró en un baño de hielo, se enfrió repentinamente con NH₄Cl saturado y se concentró al vacío. El residuo resultante se trató con H₂O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el producto deseado (0.1806 g, 69.4%) EI-MS m/z 322(M+H⁺) TR (1.54 min)

20 bromuro de 4-(hidroxil[bis(3-(metiloxi)fenil)]metil)-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

Se siguió el procedimiento general descrito en el Ejemplo 3 se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il[bis(3-metilfenil)]metanol (0.0487 g, 0.151 mmol) y éter 3-bromopropilfenílico (0.0358 ml, 0.227 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 ml) para obtener el producto deseado (0.0284 g, 34.9%) EI-MS m/z 456(M⁺) TR (2.14 min)

Ejemplo 61 Preparación de bromuro de 4-{hidroxil[bis(3-metilfenil)]metil}-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

30 Siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 4, se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il[bis(3-metilfenil)]metanol (0.0496 g, 0.154 mmol) y éter 2-bromoetilfenilmetílico (0.0364 ml, 0.230 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 ml) para obtener el producto deseado (0.0091 g, 11.0%) EI-MS m/z 456(M⁺) TR (2.20 min)

Ejemplo 62 Preparación de bromuro de 4-{hidroxil[bis(4-metilfenil)]metil}-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

35 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il[bis(4-metilfenil)]metanol

Se enfrió una disolución de bromuro de 4-metilfenilmagnesio (1.0 M en THF, 3.3 ml, 3.3 mmol) hasta 0 °C bajo Ar. Se añadió lentamente 1-azabicyclo[2.2.2]octano-4-carboxilato de etilo (0.1509 g, 0.823 mmol) en THF (4 ml) a la mezcla de reacción a 0 °C durante 20 min. Se permitió entibiar la reacción hasta temperatura ambiente y luego se calentó a 60 °C durante 16 horas. La reacción se refrigeró en un baño de hielo, se enfrió repentinamente con NH₄Cl saturado y se concentró al vacío. El residuo resultante se trató con H₂O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el producto deseado (0.2291 g, 86.6%) EI-MS m/z 322(M+H⁺) TR (1.57 min)

10 bromuro de 4-(hidroxibis[3-(metiloxifenil)]metil)-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

Seguendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 3, se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il[bis(4-metilfenil)]metanol (0.0618 g, 0.192 mmol) y éter 3-bromopropilfenílico (0.0454 ml, 0.288 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 ml) para obtener el producto deseado (0.0427 g, 41.5%) EI-MS m/z 456(M⁺) TR (1.99 min)

15 Ejemplo 63 Preparación de bromuro de 4-(hidroxil[bis(4-metilfenil)]metil)-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo [2.2.2]octano

Seguendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 3, se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il[bis(4-metilfenil)]metanol (0.0525 g, 0.163 mmol) y éter 2-bromoetilfenilmetílico (0.0387 ml, 0.245 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 ml) para obtener el producto deseado (0.0465 g, 53.1 %) EI-MS m/z 456(M⁺) TR (2.09 min)

20 Ejemplo 64 Preparación de bromuro de 4-[hidroxil(di-2-naftalenil)metil]-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

25 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il (di-2-naftalenil)metanol

Se enfrió una disolución de bromuro de (2-naftalenil)magnesio (0.5 M en THF, 6.5 ml, 3.25 mmol) hasta 0 °C bajo Ar. Se añadió lentamente 1-azabicyclo[2.2.2]octano-4-carboxilato de etilo (0.1597 g, 0.871 mmol) en THF (4 ml) a la mezcla de reacción a 0 °C durante 20 min. Se permitió entibiar la reacción hasta temperatura ambiente y luego se calentó a 60°C durante 16 horas. La reacción se refrigeró en un baño de hielo, se enfrió repentinamente con NH₄Cl saturado y se concentró al vacío. El residuo resultante se trató con H₂O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el producto deseado (0.265 g, 77.3%) EI-MS m/z 394(M+H⁺) TR (1.90 min)

bromuro de 4-(hidroxibis[3-(metiloxi)fenil]metil)-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

Seguendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 3, se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(di-2-naftalenil)metanol (0,0547 g, 0,139 mmol) y
 5 éter 3-bromopropilfenílico (0,0329 ml, 0,209 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4,0 ml) para obtener el producto deseado (0,0268 g, 31,7%) EI-MS m/z 528(M⁺) TR (2,88 min)

Ejemplo 65 Preparación de bromuro de 4-[hidroxil(di-2-naftalenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

Seguendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 3, se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(di-2-naftalenil)metanol (0,0637 g, 0,162 mmol) y
 10 éter 2-bromoetilfenilmetílico (0,0384 ml, 0,243 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4,0 ml) para obtener el producto deseado (0,0246 g, 25,0%) EI-MS m/z 528(M⁺) TR (2,36 min)

Ejemplo 66 Preparación de bromuro de 1-[3-[(2-fluorofenil)oxi]propil]-4-[hidroxil(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

éter 3-bromopropil-2-fluorofenílico

A una disolución de 2-fluorofenol (0,040 ml, 0,448 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se le añadió 1,3-dibromopropano (0,450 ml, 4,43 mmol) seguido de Cs₂CO₃ (0,232 g, 0,713 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas y luego se concentró al vacío. El residuo resultante se trató con H₂O (4 ml) y se extrajo con DCM (8 ml). La
 20 capa orgánica se secó a través de un separador de fases y se concentró al vacío. El residuo se absorbió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (sin TFA) para producir el compuesto del título (0,0274 g, 26,2%) EI-MS TR (2,24 min)

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

Seguendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 3, se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0282 g, 0,0960 mmol) y éter 3-bromopropil-2-fluorofenílico (0,0274 g, 0,118 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4,0 ml) para obtener el producto deseado (0,0345 g, 68,3%) EI-MS m/z 448(M⁺) TR (1,96
 30 min)

Ejemplo 67 Preparación de bromuro de 1-[3-[(3-fluorofenil)oxi]propil]-4-[hidroxil(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

éter 3-bromopropil-3-fluorofenílico

A una disolución de 3-fluorofenol (0,040 ml, 0,448 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se le añadió 1,3-dibromopropano (0,450 ml, 4,43 mmol) seguido de Cs₂CO₃ (0,246 g,
 35

139
140

0.756 mmol) La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas y luego se concentró al vacío. El residuo resultante se trató con H₂O (4 ml) y se extrajo con DCM (8 ml). La capa orgánica se secó a través de un separador de fases y se concentró al vacío. El residuo se absorbió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (sin TFA) para producir el compuesto del título (0.0137 g, 13.2%) EI-MS TR (2.28 min)

bromuro de 1-[3-[(3-fluorofenil)oxil]propil]-4-[hidroxil(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

Seguendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 3, se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0.0137 g, 0.0487 mmol) y éter 3-bromopropil-3-fluorofenílico (0.0137 g, 0.0588 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 ml) para obtener el producto deseado (0.0130 g, 53.1%) EI-MS m/z 446(M⁺) TR (2.03 min)

Ejemplo 68 Preparación de bromuro de 1-[3-[(4-fluorofenil)oxil]propil]-4-[hidroxil(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

éter 3-bromopropil-4-fluorofenílico

A una disolución de 4-fluorofenol (0.0567 g, 0.506 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se le añadió 1,3-dibromopropano (0.520 ml, 5.12 mmol) seguido de Cs₂CO₃ (0.252 g, 0.774 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas y luego se concentró al vacío. El residuo resultante se trató con H₂O (4 ml) y se extrajo con DCM (8 ml). La capa orgánica se secó a través de un separador de fases y se concentró al vacío. El residuo se absorbió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (sin TFA) para producir el compuesto del título (0.0173 g, 14.7%) EI-MS TR (2.25 min)

bromuro de 1-[3-[(4-fluorofenil)oxil]propil]-4-[hidroxil(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

Seguendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 3, 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0.0182 g, 0.0621 mmol) y éter 3-bromopropil-4-fluorofenílico (0.0173 g, 0.0742 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 ml) para obtener el producto deseado (0.0143 g, 43.7%) EI-MS m/z 446(M⁺) TR (1.96 min)

Ejemplo 69 Preparación de bromuro de 1-[3-[(3-bifenilil)oxil]propil]-4-[hidroxil(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

éter 3-bifenilil 3-bromopropílico

A una disolución de 3-bifenilol (0.0574 g, 0.337 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se le añadió 1,3-dibromopropano (0.340 ml, 3.35 mmol) seguido de Cs₂CO₃ (0.172 g, 0.529 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas y luego se concentró al vacío. El residuo resultante se trató con H₂O (4 ml) y se extrajo con DCM (8 ml). La

14/15

capa orgánica se secó a través de un separador de fases y se concentró al vacío. El residuo se absorbió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (sin TFA) para producir el compuesto del título (0.0568 g, 57,8%) EI-MS TR (2,59 min)

bromuro de 1-[3-(3-bifenililoxy)propil]-4-[hidroxil(difenil)metil]-1-

5 azoniabicciclo[2.2.2]octano

Seguendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 3, se hicieron reaccionar 1-azabicciclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0433 g, 0,148 mmol) y éter 3-bifenilil-3-bromopropílico (0,0568 g, 0,196 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 ml) para obtener el producto deseado (0,0610 g, 70.6%) EI-MS m/z 504(M⁺) TR (2,37 min)

10 Ejemplo 70 Preparación de bromuro de 1-[3-(4-bifenililoxy)propil]-4-[hidroxil(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

éter 4-bifenilil-3-bromopropílico

A una disolución de 4-bifenilol (0.0514 g, 0.302 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se le añadió 1,3-dibromopropano (0.310 ml, 3.05 mmol) seguido de Cs₂CO₃ (0.154 g, 0.472 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas y luego se concentró al vacío. El residuo resultante se trató con H₂O (4 ml) y se extrajo con DCM (8 ml). La capa orgánica se secó a través de un separador de fases y se concentró al vacío. El residuo se absorbió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (sin TFA) para producir el compuesto del título (0,0562 g, 64,0%) EI-MS TR (2,62 min)

20 bromuro de 1-[3-(4-bifenililoxy)propil]-4-[hidroxil(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

Seguendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 3, se hicieron reaccionar 1-azabicciclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0.0437 g, 0.144 mmol) y éter 4-bifenilil-3-bromopropílico (0.0562 g, 0.194 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4,0 ml) para obtener el producto deseado (0.0655 g, 75,2%) EI-MS m/z 504(M⁺) TR (2,24 min)

25 Ejemplo 71 Preparación de bromuro de 4-[hidroxil(difenil)metil]-1-[3-[(3-nitrofenil)oxi]propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

éter 3-bromopropil-3-nitrofenílico

A una disolución de 3-nitrofenol (0.0689 g, 0.495 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se le añadió 1,3-dibromopropano (0,500 ml, 3,05 mmol) seguido de Cs₂CO₃ (0,244 g, 0.748 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas y luego se concentró al vacío. El residuo resultante se trató con H₂O (4 ml) y se extrajo con DCM (8 ml). La capa orgánica se secó a través de un separador de fases y se concentró al vacío. El residuo se absorbió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (sin TFA) para producir el compuesto del título (0.0730 g, 56.6%) EI-MS TR (2,20 min)

35

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

5 Siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 3, se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0608 g, 0,207 mmol) y éter 3-bromopropil-3-nitrofenílico (0,0730 g, 0,281 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4,0 ml) para obtener el producto deseado (0,0942 g, 82,2%) EI-MS m/z 474(M⁺) TR (2,04 min)

Ejemplo 72 Preparación de bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{3-[(2-metilfenil)oxi]propil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

éter 3-bromopropil-2-metilfenílico

10 A una disolución de 2-metilfenol (0,0954 g, 0,924 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se le añadió 1,3-dibromopropano (1,00 ml, 9,85 mmol) seguido de Cs₂CO₃ (0,469 g, 1,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas y luego se concentró al vacío. El residuo resultante se trató con H₂O (4 ml) y se extrajo con DCM (8 ml). La capa orgánica se secó a través de un separador de fases y se concentró al vacío. El residuo se absorbió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (sin TFA) para producir el compuesto del título (0,0934 g, 44,1%) EI-MS TR (2,45 min)

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

20 Siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 3, se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0,0447 g, 0,152 mmol) y éter 3-bromopropil-2-metilfenílico (0,0934 g, 0,407 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4,0 ml) para obtener el producto deseado (0,0586 g, 76,5%) EI-MS m/z 442(M⁺) TR (2,17 min)

Ejemplo 73 Preparación de bromuro de 1-{3-[(3-(dietilamino)fenil)oxi]propil}-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

25 3-[(3-bromopropil)oxi]-N,N-dietilanilina

A una disolución de 3-(dietilamino)fenol (0,0104 g, 0,631 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se le añadió 1,3-dibromopropano (0,840 ml, 6,30 mmol) seguido de Cs₂CO₃ (0,313 g, 0,961 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas y luego se concentró al vacío. El residuo resultante se trató con H₂O (4 ml) y se extrajo con DCM (8 ml). La capa orgánica se secó a través de un separador de fases y se concentró al vacío. El residuo se absorbió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (sin TFA) para producir el compuesto del título (0,0314 g, 17,4%) EI-MS m/z 286(M+H⁺) TR (1,59 min)

35 bromuro de 1-{3-[(3-(dietilamino)fenil)oxi]propil}-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

142
143

5 Siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 3, se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0.0257 g, 0.0876 mmol) y 3-[(3-bromopropil)oxi]-N,N-dietilanilina (0.0314 g, 0.110 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 ml) para obtener el producto deseado (0.032,0 g, 63.0%) EI-MS m/z 500(M⁺) TR (1.58 min)

Ejemplo 74 Preparación de bromuro de 1-{3-[(4-cianofenil)oxi]propil}-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

4-[(3-bromopropil)oxi]benzonitrilo

10 A una disolución de 4-hidroxibenzonitrilo (0.109 g, 0.913 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se le añadió 1,3-dibromopropano (0.930 ml, 9.16 mmol) seguido de Cs₂CO₃ (0.439 g, 1.35 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas y luego se concentró al vacío. El residuo resultante se trató con H₂O (4 ml) y se extrajo con DCM (8 ml). La capa orgánica se secó a través de un separador y se concentró al vacío. El residuo se absorbió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (sin TFA) para
15 producir el compuesto del título (0.156 g, 71.4%) EI-MS TR (2.10 min)

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

20 Siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 3, se hicieron reaccionar 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0.0520 g, 0.177 mmol) y 4-[(3-bromopropil)oxi]benzonitrilo (0.156 g, 0.652 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (4.0 ml) para obtener el producto deseado (0.0726 g, 76.8%) EI-MS m/z 453(M⁺) TR (1.86 min)

Ejemplo 75 Preparación de bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[2-{[3-(metiloxi)fenil]metil}oxi]etil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

2-{[3-(metiloxi)fenil]metil}oxi]etanol

25 Se añadió etilenglicol (0.084 ml, 1.5 mmol) a NaH (38 mg, 1.52 mmol, 95% en aceite) en THF (3 ml) (precaución reacción exotérmica). Se añadió cloruro de *m*-metoxibencilo (0.21 ml, 1.5 mmol) a la reacción y el cloruro de *m*-metoxibencilo residual se transfirió al tubo de reacción con THF adicional (1 ml). Se añadió luego (Bu)₄Ni (55 mg, 0.15 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C durante 18 horas y luego
30 se enfrió hasta temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadieron H₂O (2 ml) y EtOAc (2 ml) y se separaron las capas vía una pipeta. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (1 x 1 ml) y se concentraron las capas orgánicas combinadas. El producto bruto se purificó en un cartucho Biotage 12+M (8 g sílice) eluyendo con 30% EtOAc/hexanos a 5 ml/min para producir el compuesto del título (114 mg, 42%). El producto se
35 caracterizó por ¹H RMN (400 MHz) en CDCl₃.

143
1441-((2-bromoetil)oxi)metil-3-(metiloxi)benceno

Se añadió una disolución de N-bromosuccinimida (272 mg, 1.53 mmol) en DCM (2.5 ml) a trifenilfosfina unida a resina (510 mg, 1.53 mEquiv, Fluka) en DCM (2.5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió una disolución de 2-((3-(metiloxi)fenil)metil)oxi)etanol (114 mg, 0.626 mmol) en DCM (1.5 ml) a la reacción, y se transfirió el alcohol residual con DCM (1.5 ml). El recipiente de reacción se envolvió en papel de aluminio y se agitó a TA durante 20 horas. La reacción se filtró a través de un cartucho SPE (5 g sílice), eluyendo con las siguientes fracciones de 10 ml: DCM (fracción 1), 30% EtOAc/hexanos (fracción 2) y 50% EtOAc/hexanos (fracción 3) para producir el compuesto del título (160 mg). El producto se caracterizó por ¹H RMN (400 MHz) en CDCl₃.

bromuro de 4-[hidroxidifenil]metil-1-[2-((3-(metiloxi)fenil)metil)oxi)etil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

Se añadió 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (30 mg, 0.102 mmol) a una disolución de 1-((2-bromoetil)oxi)metil-3-(metiloxi)benceno (35 mg, 0.143 mmol) en 2 CH₃CN / 3 CHCl₃ (3 ml). La reacción se calentó a 60°C durante 96 horas. La reacción se concentró y el producto bruto se lavó con EtOAc (3 x 1 ml) y luego MeOH (1 x 1 ml). El producto se secó en alto vacío para producir el compuesto del título (7.7 mg, 14%). LC/MS ESI TR1 97 min M⁺ 458.

Ejemplo 76 Preparación de bromuro de 1-[2-((4-(1,1-dimetiletil)fenil)metil)oxi)etil]-4-[hidroxidifenil]metil-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano 2-((4-(1,1-dimetiletil)fenil)metil)oxi)etanol

Se añadió etilenglicol (0.084 ml, 1.5 mmol) a NaH (38 mg, 1.52 mmol, 95% en aceite) en THF (3 ml). Se añadió 1-(bromometil)-4-(1,1-dimetiletil)benceno (0.28 ml, 1.5 mmol) a la reacción y el 1-(bromometil)-4-(1,1-dimetiletil)benceno residual se transfirió al tubo de reacción con THF adicional (1 ml). Luego se añadió (Bu)₄Ni (55 mg, 0.15 mmol) y la reacción se calentó a 60°C durante 18 horas y luego TA durante 4 horas. Luego se agregaron H₂O (2 ml) y EtOAc (2 ml) y se separaron las capas vía una pipeta. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (1 x 1 ml) y se concentraron las capas orgánicas combinadas. El producto bruto se purificó en un cartucho SPE (5 g sílice), eluyendo con las siguientes fracciones de 10 ml: 10% EtOAc/hexanos (fracciones 1,2), 30% EtOAc/hexanos (fracciones 3,4) y 50% EtOAc/hexanos (fracciones 5,6) para producir el compuesto del título (312 mg, 51%). El producto se caracterizó por ¹H RMN (400 MHz) en CDCl₃.

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

144
145

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

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

Se añadió 1-azabicyclo[2,2,2]oct-4-il(difenil)metanol (30 mg, 0,102 mmol) a una disolución de 1-((2-bromoetil)oxi)metil)-4-(1,1-dimetiletil)benceno (25 mg, 0,143 mmol) en 2,3 CH₃CN /CHCl₃ (3 ml) y la reacción se calentó a 60 °C durante 96 horas. La reacción se concentró y el producto bruto se lavó con EtOAc (3 x 1 ml). El producto se secó en alto vacío para producir el compuesto del título (9 mg, 16%). LC/MS ESI TR 2,28 min M⁺ 484.

Ejemplo 77 Preparación de bromuro de 1-(2-((4-fluorofenil)metil)oxi)etil)-4-(hidroxil(difenil)metil)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano

2-((4-fluorofenil)metil)oxi)etanol

Se añadió etilenglicol (0,084 ml, 1,5 mmol) a NaH (38 mg, 1,52 mmol, 95% en aceite) en THF (3 ml). Se agregó 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (0,19 ml, 1,5 mmol) a la reacción y el 1-(bromometil)-4-fluorobenceno residual se transfirió al tubo de reacción con THF adicional (1 ml). Se agregó Bu₄Ni (55 mg, 0,15 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C durante 18 horas y a TA durante 4 horas. Se añadieron H₂O (2 ml) y EtOAc (2 ml) y las capas se separaron vía una pipeta. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (1 x 1 ml) y se concentraron las capas orgánicas combinadas. El producto bruto se purificó en un cartucho SPE (5 g sílice), eluyendo con las siguientes fracciones de 10 ml: 30% EtOAc/hexanos (fracciones 1,2), 50% EtOAc/hexanos (fracción 3) y 75% EtOAc/hexanos (fracción 4) para producir el compuesto del título (122 mg, 48%). El producto se caracterizó por ¹H RMN (400 MHz) en CDCl₃.

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

Se añadió una disolución de N-bromosuccinimida (272 mg, 1,53 mmol) en DCM (2,5 ml) a trifenilfosfina unida a resina (510 mg, 1,53 mEquiv, Fluka) en DCM (2,5 ml) y

146

se agitó la reacción a TA durante 10 min. Se agregó una disolución de 2-[(4-fluorofenil)metil]oxi]etanol (122 mg, 0,717 mmol) en DCM (1,5 ml) a la reacción y se transfirió el alcohol residual con DCM adicional (1,5 ml). Se tapó el vial de reacción, se envolvió en papel de aluminio y se agitó a TA durante 20 horas. La reacción se filtró a través de un cartucho SPE (5 g sílice) eluyendo con las siguientes fracciones de 10 ml DCM (fracción 1), 30% EtOAc/hexanos (fracción 2) y 50% EtOAc/hexanos (fracción 3) para producir el compuesto del título (80 mg, 48%). El producto se caracterizó por ¹H RMN (400 MHz) en CDCl₃.

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

Se añadió 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (30 mg, 0,102 mmol) a una disolución de 1-[(2-bromoetil)oxi]metil]-4-fluorobenceno (33 mg, 0,143 mmol) en 2,3 CH₃CN/CHCl₃ (3 ml) y la reacción se calentó a 60 °C durante 96 horas. La reacción se concentró y el producto bruto se lavó con EtOAc (3 x 1 ml). El producto se secó en alto vacío para producir el compuesto del título (9 mg, 16%). LC/MS ESI TR 1,89 min M⁺ 446.

Ejemplo 78 Preparación de bromuro de 1-(2-[(4-clorofenil)metil]oxi]etil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

2-[(4-clorofenil)metil]oxi]etanol

Se añadió etilenglicol (0,084 ml, 1,5 mmol) a NaH (38 mg, 1,52 mmol, 95% en aceite) en THF (3 ml). Se agregó 1-(bromometil)-4-clorobenceno (310 mg, 1,5 mmol) a la reacción y el 1-(bromometil)-4-clorobenceno residual se transfirió al tubo de reacción con THF adicional (1 ml). Se añadió luego (Bu)₄Ni (55 mg, 0,15 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C durante 18 horas y luego a TA durante 4 horas. Se añadieron H₂O (2 ml) y EtOAc (2 ml) y las capas se separaron vía una pipeta. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (1 x 1 ml) y se concentraron las capas orgánicas combinadas. El producto bruto se purificó en un cartucho SPE (5 g sílice), eluyendo con las siguientes fracciones de 10 ml: 30% EtOAc/hexanos (fracciones 1, 2), 50% EtOAc/hexanos (fracción 3) y 75% EtOAc/hexanos (fracción 4) para producir el compuesto del título (129 mg, 46%). El producto se caracterizó por ¹H RMN (400 MHz) en CDCl₃.

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

Se añadió una disolución de N-bromosuccinimida (272 mg, 1,53 mmol) en DCM (2,5 ml) a trifenilfosfina unida a resina (510 mg, 1,53 mEquiv Fluka) en DCM (2,5 ml) y se agitó la reacción a TA durante 10 min. Se agregó una disolución de 2-[(4-clorofenil)metil]oxi]etanol (129 mg, 0,691 mmol) en DCM (1,5 ml) a la reacción y se

146

transfinó el alcohol residual con DCM adicional (1,5 ml) Se tapó el vial de reacción se envolvió en papel de aluminio y se agitó a TA durante 20 horas La reacción se filtró a través de un cartucho SPE (5 g sílice), eluyendo con las siguientes fracciones de 10 ml DCM (fracción 1) 30% EtOAc/hexanos (fracción 2) y 50% EtOAc/hexanos (fracción 3) para producir el compuesto del título (98 mg, 57%) El producto se caracterizó por ¹H RMN (400 MHz) en CDCl₃

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

Se añadió 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (30 mg, 0,102 mmol) a una disolución de 1-[(2-bromoetil)oxi]metil]-4-clorobenceno (36 mg 0,143 mmol) en 2.3 CH₃CN/CHCl₃ (3 ml) y la reacción se calentó a 60 °C durante 96 horas La reacción se concentró y el producto bruto se lavó con EtOAc (3 x 1 ml) El producto se secó en alto vacío para producir el compuesto del título (17.4 mg, 32%) LC/MS ESI TR 2.09 min M⁺ 462

Ejemplo 79 Preparación de bromuro de 1-(2-[(4-bromofenil)metil]oxi)etil)-4-[hidroxil(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

2-[(4-bromofenil)metil]oxi)etanol

Se añadió etilenglicol (0.084 ml 1.5 mmol) a NaH (38 mg, 1,52 mmol, 95% en aceite) en THF (3 ml) Se añadió 1-bromo-4-(bromometil)benceno (370 mg, 1,5 mmol) a la reacción y el 1-bromo-4-(bromometil)benceno residual se transfinó al tubo de reacción con THF adicional (1 ml) Luego se añadió (Bu)₄NI (55 mg 0.15 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C durante 18 horas y luego TA durante 4 horas Luego se agregaron H₂O (2 ml) y EtOAc (2 ml), y se separaron las capas vía una pipeta La capa acuosa se extrajo con EtOAc (1 x 1 ml) y se concentraron las capas orgánicas combinadas El producto bruto se purificó en un cartucho SPE (5 g sílice), eluyendo con las siguientes fracciones de 10 ml 30% EtOAc/hexanos (fracciones 1,2), 50% EtOAc/hexanos (fracción 3) y 75% EtOAc/hexanos (fracción 4) para producir el compuesto del título (139 mg, 40%) El producto se caracterizó por ¹H RMN (400 MHz) en CDCl₃.

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

Se añadió una disolución de N-bromosuccinimida (272 mg, 1,53 mmol) en DCM (2,5 ml) a trifenilfosfina unida a resina (510 mg, 1,53 mEquiv Fluka) en DCM (2,5 ml) y se agitó la reacción a TA durante 10 min Se agregó una disolución de 2-[(4-bromofenil)metil]oxi)etanol (139 mg 0.601 mmol) en DCM (1,5 ml) a la reacción y se transfinó el alcohol residual con DCM adicional (1.5 ml) Se tapó el vial de reacción, se

148 147

envolvió en papel de aluminio y se agitó a TA durante 20 horas. La reacción se filtró a través de un cartucho SPE (5 g sílice), eluyendo con las siguientes fracciones de 10 ml DCM (fracción 1), 30% EtOAc/hexanos (fracción 2) y 50% EtOAc/hexanos (fracción 3) para producir el compuesto del título (87 mg, 49%). El producto se caracterizó por

5 ¹H RMN (400 MHz) en CDCl₃

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

Se añadió 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (30 mg, 0,102 mmol) a una disolución de 1-bromo-4-[[2-bromoetil]oxi]metil]benceno (42 mg, 0,143 mmol) en 2,3 CH₃CN/CHCl₃ (3 ml) y se calentó la reacción a 60 °C durante 96 horas. La reacción se concentró y el producto bruto se lavó con EtOAc (3 x 1 ml). El producto se secó en alto vacío para producir el compuesto del título (19,4 mg, 32%). LC/MS ESI TR 2,07 min M⁺ 506

Ejemplo 80 Preparación de bromuro de 1-(2-[[4-clanofenil]metil]oxi)etil)-4-[hidroxil(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

4-[[2-hidroxi]etil]oxi]metil]benzonitrilo

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

4-[[2-bromoetil]oxi]metil]benzonitrilo

Se añadió una disolución de N-bromosuccinimida (272 mg, 1,53 mmol) en DCM (2,5 ml) a trifenilfosfina unida a resina (510 mg, 1,53 mEquiv Fluka) en DCM (2,5 ml) y se agitó la reacción a TA durante 10 min. Se agregó una disolución de 4-[[2-hidroxi]etil]oxi]metil]benzonitrilo (95 mg, 0,536 mmol) en DCM (1,5 ml) a la reacción y se transfirió el alcohol residual con DCM adicional (1,5 ml). Se tapó el vial de reacción, se envolvió en papel de aluminio y se agitó a TA durante 20 horas. La reacción se filtró

143
149

a través de un cartucho SPE (5 g sílice), eluyendo con las siguientes fracciones de 10 ml DCM (fracción 1) 30% EtOAc/hexanos (fracción 2) y 50% EtOAc/hexanos (fracción 3) para producir el compuesto del título (80 mg, 47%) El producto se caracterizó por ¹H RMN (400 MHz) en CDCl₃

5 bromuro de 1-(2-[(4-cianofenil)metil]oxi)etil)-4-[hidroxil(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

Se añadió 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (30 mg 0.102 mmol) a una disolución de 4-[(2-bromoetil)oxi]metil]benzonitrilo (34 mg, 0.143 mmol) en 2.3 CH₃CN/CHCl₃ (3 ml) y se calentó la reacción a 60 °C durante 96 horas. La reacción se concentró y el producto bruto se lavó con EtOAc (3 x 1 ml). El producto se secó en alto vacío para producir el compuesto del título (40 mg 74%) LC/MS ESI TR 1.82 min M⁺ 453

Ejemplo 81 Preparación de bromuro de 4-[hidroxil(difenil)metil]-1-{2-[(2-naftalenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

15 2-[(2-naftalenilmetil)oxi]etanol

Se añadió etilenglicol (0.084 ml 1.5 mmol) a NaH (38 mg, 1.52 mmol, 95% en aceite) en THF (3 ml). Se agregó 2-(bromometil)naftaleno (330 mg, 1.5 mmol) a la reacción y se transfirió el 2-(bromometil)naftaleno residual al tubo de reacción con THF adicional (1 ml). Luego se añadió (Bu)₄Ni (55 mg 0.15 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C durante 18 horas y a TA durante 4 horas. Se agregaron H₂O (2 ml) y EtOAc (2 ml) y las capas se separaron vía pipeta. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (1 x 1 ml) y se concentraron las capas orgánicas combinadas. El producto bruto se purificó en un cartucho SPE (5 g sílice) eluyendo con las siguientes fracciones de 10 ml 30% EtOAc/hexanos (fracciones 1,2), 50% EtOAc/hexanos (fracción 3) y 75% EtOAc/hexanos (fracción 4) para producir el compuesto del título (101 mg, 33%) El producto se caracterizó por ¹H RMN (400 MHz) en CDCl₃.

2-[(2-bromoetil)oxi]metil]naftaleno

Se añadió una disolución de N-bromosuccinimida (272 mg, 1.53 mmol) en DCM (2.5 ml) a trifenilfosfina unida a resina (510 mg, 1.53 mEquiv, Fluka) en DCM (2.5 ml) y se agitó la reacción a TA durante 10 min. Se agregó una disolución de 2-[(2-naftalenilmetil)oxi]etanol (101 mg 0.499 mmol) en DCM (1.5 ml) a la reacción y se transfirió el alcohol residual con DCM adicional (1.5 ml). Se tapó el vial de reacción, se envolvió en papel de aluminio y se agitó a TA durante 20 horas. La reacción se filtró a través de un cartucho SPE (5 g sílice) eluyendo con las siguientes fracciones de 10 ml DCM (fracción 1), 30% EtOAc/hexanos (fracción 2) y 50% EtOAc/hexanos (fracción

149
150

3) para producir el compuesto del título (57 mg, 43%) El producto se caracterizó por ^1H RMN (400 MHz) en CDCl_3

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

5 Se añadió 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl(difenil)metanol (30 mg, 0.102 mmol) a una disolución de 2-[(2-bromoetil)oxi]metil]naftaleno (38 mg, 0.143 mmol) en 2.3 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CHCl}_3$ (3 ml) y se calentó la reacción a 60 °C durante 96 horas. La reacción se concentró y el producto bruto se lavó con EtOAc (3 x 1 ml). El producto se secó en alto vacío para producir el compuesto del título (48,1 mg, 84%) LC/MS ESI TA 2,04 min M^+
10 478

Ejemplo 82 Preparación de bromuro de 1-(2-[(3-fluorofenil)metil]oxi)etil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

2-[(3-fluorofenil)metil]oxi]etanol

15 Se añadió etilenglicol (0.1 ml, 1.79 mmol) a NaH (46 mg, 1.81 mmol, 95% en aceite) en THF (5 ml). Se agregó 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (0.22 ml, 1.79 mmol) a la reacción y ésta se calentó a 60 °C durante 5 días. Se añadieron H_2O (2 ml) y EtOAc (2 ml) y las capas se separaron vía pipeta. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 1 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado (1 x 2 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto bruto se purificó en un
20 cartucho SPE (5 g sílice), eluyendo con las siguientes fracciones de 10 ml: 30% EtOAc/hexanos (fracciones 1,2), 50% EtOAc/hexanos (fracción 3) y 75% EtOAc/hexanos (fracción 4) para producir el compuesto del título (76,2 mg, 25%). El producto se caracterizó por ^1H RMN (400 MHz) en CDCl_3 .

1-[(2-bromoetil)oxi]metil]-3-fluorobenceno

25 Se añadió N-bromosuccinimida (146 mg, 0.820 mmol) a trifenilfosfina unida a resina (274 mg, 0.822 mEq, Fluka) y 2-[(3-fluorofenil)metil]oxi]etanol (70 mg, 0.411 mmol) en DCM (4 ml). El vial de reacción se selló con una tapa de teflón, se envolvió en papel de aluminio y se agitó a TA durante 17 horas. La reacción se filtró a través de un cartucho SPE (5 g sílice) eluyendo con las siguientes fracciones de 10 ml: DCM (fracción 1), 30% EtOAc/hexanos (fracción 2) y 50% EtOAc/hexanos (fracción 3) para
30 producir el compuesto del título (75 mg, 78%). El producto se caracterizó por ^1H RMN (400 MHz) en CDCl_3 .

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

151

Se añadió 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (94 mg, 0,321 mmol) a una disolución de 1-[(2-bromoetil)oxi]etil-3-fluorobenceno (75 mg, 0,321 mmol) en 2.3 CH₃CN/CHCl₃ (4 ml), y la reacción se calentó a 60 °C durante 3 días. La reacción se concentró a presión reducida y el producto se lavó con EtOAc (3 x 2 ml). El producto se secó en alto vacío para producir el compuesto del título (50 mg, 30%) LC/MS ESI TR 1.95 min M⁺ 446

Ejemplo 83 Preparación de bromuro de 4-[hidroxil(difenil)etil]-1-{2-[(1-metil-1-feniletil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

2-[(1-metil-1-feniletil)oxi]etanol

Se añadió una cantidad catalítica o bien de ácido *p*-toluensulfónico• H₂O o de resina Bio-Rad SCX (grado analítico 5.1 meq/g AG 50W-X8) a α -metilestireno (0,5 ml, 3,85 mmol) y etilenglicol (0,21 ml 3.85 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 5 días. La mezcla de reacción se cargó directamente a un cartucho SPE (10 g sílice) y se eluyó con las siguientes fracciones de 10 ml: 10% EtOAc/hexanos (fracciones 1-2), 30% EtOAc/hexanos (fracciones 3, 4) y 50% EtOAc/hexanos (fracciones 5-6) para producir el compuesto del título (30,5 mg, 4%) para ambas condiciones. El producto se caracterizó por ¹H RMN (400 MHz) en CDCl₃.

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

Se añadió N-bromosuccinimida (119 mg 0.666 mmol) a trifenilfosfina unida a resina (222 mg, 0.666 mEquiv, Fluka) y 2-[(1-metil-1-feniletil)oxi]etanol (60 mg 0.333 mmol) en DCM (4 ml). El vial de reacción se selló con una tapa de teflón, se envolvió en papel de aluminio y se agitó a TA durante 17 horas. La reacción se filtró a través de un cartucho SPE (5 g sílice), eluyendo con las siguientes fracciones de 10 ml: DCM (fracción 1) 30% EtOAc/hexanos (fracción 2) y 50% EtOAc/hexanos (fracción 3) para producir el compuesto del título (34 mg, 42%). El producto se caracterizó por ¹H RMN (400 MHz) en CDCl₃.

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

Se añadió 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (41 mg 0,14 mmol) a una disolución de {1-[(2-bromoetil)oxi]-1-metiletil}benceno (34 mg, 0,14 mmol) en 2.3 CH₃CN/CHCl₃ (3 ml) y se calentó la reacción a 60 °C durante 3 días. La reacción se concentró a presión reducida y el producto bruto se lavó con EtOAc (3 x 1 ml). El residuo se absorbió en 2,5 ml de DMSO y se purificó por HPLC preparativa (sin TFA) para producir el compuesto del título (18 mg 24%) LC/MS ESI TR 2.09 min M⁺ 456

151
152

Ejemplo 84 Preparación de bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

Método A Se diluyó 1-azabicciclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0,020 g, 0,068 mmol) en CHCl_3 (1,8 ml) y se dispensó directamente en un vial de 1 dracma que contenía éter 2-bromoetilfenilmetílico (0,022 g, 0,102 mmol). Se añadió CH_3CN (1,2 ml), al vial se le colocó una varilla agitadora y se tapó. La reacción se agitó y se calentó a 60 °C durante 24 horas. Los contenidos del vial se transfirieron (después de extraer la varilla agitadora) a un tubo de polipropileno y se concentraron bajo nitrógeno. El producto bruto se recogió en una frita con tubo de polipropileno. Se eliminó el exceso de bromuro lavando el producto bruto con EtOAc (5 x 2 ml) y Hexano (5 x 2 ml). El producto se secó luego al vacío para producir el compuesto del título (0,008 g, 23,8%).

Método B A una disolución de 1-azabicciclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (3,30 g, 11,2 mmol) en 2 CH_3CN / 3 CHCl_3 (200 ml) se le añadió éter 2-bromoetilfenilico (2,31 ml, 14,6 mmol). La disolución se agitó a 60 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. Se añadió EtOAc (200 ml) al sólido y se dejó agitar la mezcla durante 1 hora y luego se filtró. El sólido resultante se absorbió en MeOH (125 ml) y se calentó hasta 60 °C. La disolución se filtró en caliente y luego se volvió a enfriar hasta temperatura ambiente. La reacción se concentró hasta un volumen bajo de MeOH (~20 ml) y se filtró. Luego se añadió agua (75 ml) y la mezcla resultante se calentó a 55 °C con agitación vigorosa durante 40 min. Después de enfriar hasta temperatura ambiente se filtró el sólido se lavó con agua (20 ml) y se secó en una estufa de vacío a 45 °C durante 16 horas para producir el compuesto del título (2,47 g, 43,3%). EI-MS m/z 428(M^+) TR (1,90 min) ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,56 (d, 4H, $J=1,2$), 7,28 (m, 11 H), 5,95 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,81 (d, 2H, $J=4,0$), 3,48 (t, 6H, $J=7,2$), 3,38 (d, 2H, $J=4,0$), 2,01 (t, 6H, $J=7,2$). Análisis elemental ($\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{NO}_2\text{Br}$) C, H, N calculado 68,50, 6,74, 2,75, experimental, 68,28, 6,68, 2,73.

Los siguientes ejemplos de la Tabla 1 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 84, método A.

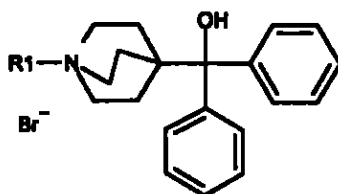
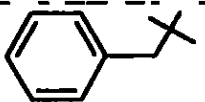
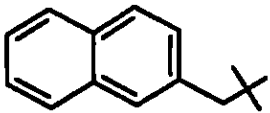
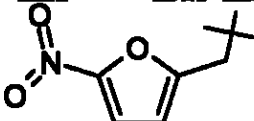
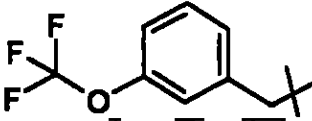
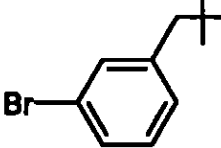
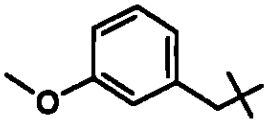
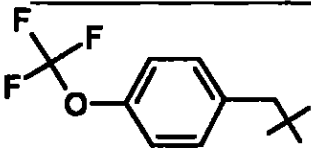
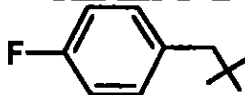
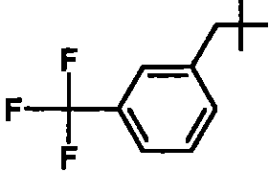
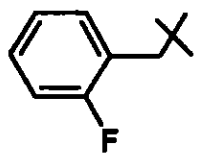
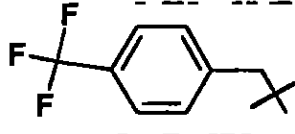
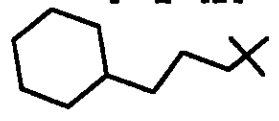
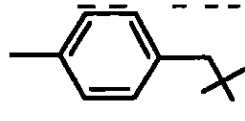
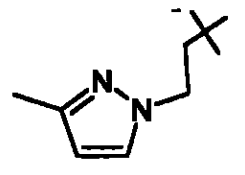
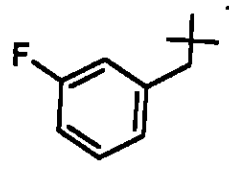
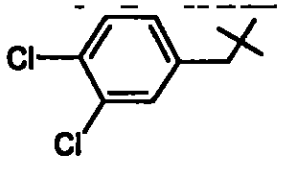
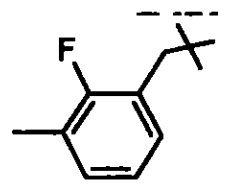
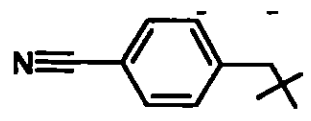
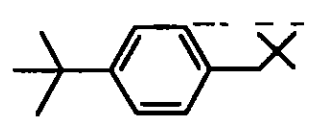


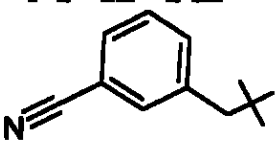
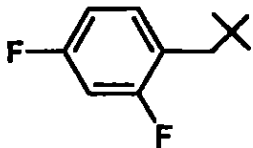
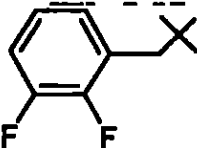
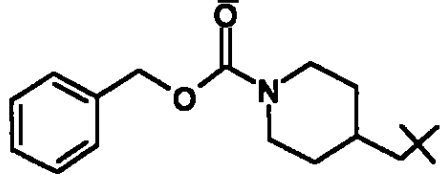
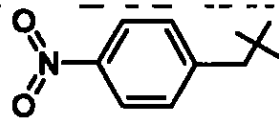
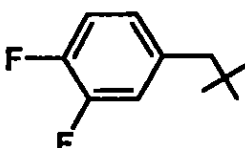
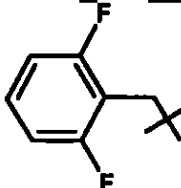
Tabla 1
Ejemplo

	R1	MS [M+]	TR (min)
85		384	1,84
86		434	1,97
87		419	1,51
88		468	2,02
89		463	1,77
90		414	1,84
91		468	1,96
92		402	1,68
93		463	1,82
94		452	1,93

153
154

Ejemplo	R1	MS [M+]	TR (min)
95		402	1,55
96		452	1,97
97		418	2,00
98		398	1,72
99		402	1,60
100		402	1,63
101		453	1,92
102		416	1,87
103		409	1,60
104		440	2,07

15A
15S

Ejemplo	R1	MS [M+]	TR (min)
105		409	1.55
106		420	1.90
107		420	1.78
108		525	1.67
109		429	1.57
110		420	1.64
111		420	1.67

Ejemplo 112 Preparación de bromuro de 1-[2-(1-benzofuran-2-il)-2-oxoetil]-4-[hidroxil(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

Se diluyó 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-il(difenil)metanol (0,022 g, 0,075 mmol) en
 5 CHCl_3 (1,8 ml) y se dispensó directamente en un vial de 1 dracma que contenía 1-(1-benzofuran-2-il)-2-bromoetanona (0,027 g 0.112 mmol). Se añadió CH_3CN (1,2 ml), al vial se le colocó una varilla agitadora y se tapó. La reacción se agitó y se calentó a 60

155
156

°C durante 24 horas y luego se concentró al vacío para producir un sólido blanco. Este residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (sin TFA) para producir el compuesto del título (0,022 g, 57,4%) LC/MS ESI TR 1.98 min M⁺ 452

Los siguientes ejemplos de la Tabla 2 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 112

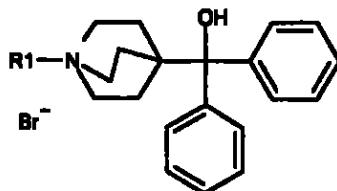
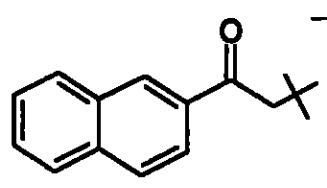
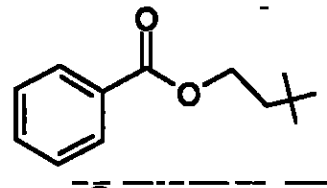
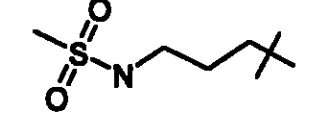
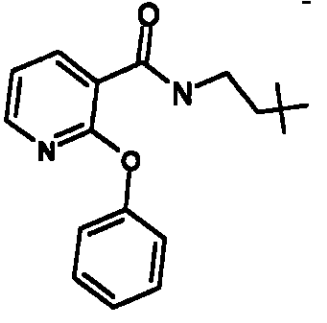


Tabla 2		MS [M ⁺]	TR (min)
Ejemplo	R1		
113		437	1.96
114		441	1.92
115		525	2.11
116		488	2.31
117		482	2.46
118		510	1.95

156
157

Ejemplo	R1	MS [M+]	TR (min)
119		462	2,03
120		442	1,95
121		429	1,33
122		534	1,92

Abreviaturas

- Ar Argón
- DCM Diclorometano
- 5 DMF Dimetilformamida
- DMSO Dimetilsulfóxido
- EI/ESI Ionización por electrosprai
- HPLC Cromatografía líquida de alta presión
- LC Cromatografía líquida
- 10 LDA Litio-Diisopropilamida
- MS Espectrometría de masas
- RMN Resonancia magnética nuclear
- TR Tiempo de retención
- TA Temperatura ambiente
- 15 SPE Extracción en fase sólida
- TEA Trietilamina

TFA Ácido trifluoroacético

THF Tetrahidrofurano

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

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

Análisis de la Inhibición de la activación de receptores por la movilización del calcio

Se analizó la estimulación de los mAChR expresados en células CHO, vigilando la movilización del calcio activada por los receptores, como se describió
10 previamente (H M Sarau *et al*, 1999 *Mol Pharmacol* 56, 657-663) Células CHO que expresan de forma estable mAChR M₃ se cultivaron en placas de fondo transparente/pared negra de 96 pocillos Después de 18 a 24 horas, se aspiró y reemplazó el medio con 100 µl de medio de carga (EMEM con sales de Earl 0.1% BSA de grado RIA (Sigma St Louis MO), y 4 µM de tinte indicador fluorescente de
15 éster Fluo-3-acetoximetílico (Fluo-3 AM, Molecular Probes Eugene, OR) y se incubó 1 h a 37 °C Se aspiró luego el medio que contenía el tinte y se reemplazó con medio nuevo (sin Fluo-3 AM), y las células se incubaron durante 10 minutos a 37 °C Las células se lavaron luego 3 veces y se incubaron durante 10 minutos a 37 °C en 100 µl de tampón de ensayo (0.1% gelatina (Sigma), NaCl 120 mM, KCl 4.6 mM, KH₂ PO₄ 1
20 mM NaH CO₃ 25 mM, CaCl₂ 1.0 mM, MgCl₂ 1.1 mM glucosa 11 mM, HEPES 20mM (pH 7.4)) Se añadieron 50 µl del compuesto (1×10^{-11} - 1×10^{-5} M finales en el ensayo) y se incubaron las placas durante 10 min a 37 °C Las placas entonces se colocaron en un lector de placas de intensidad de luz fluorescente (FLIPR, Molecular Probes) en donde las células cargadas de tinte se expusieron a una luz de excitación (488 nm)
25 procedente de un láser de argón de 6 vatios Se activaron las células, añadiendo 50 µl de acetilcolina (0.1-10 nM finales), preparados en tampón que contenía 0.1% BSA, a un índice de 50 µl/seg La movilización del calcio, vigilada como el cambio en la concentración del calcio citosólico, se midió como el cambio en 566 nm de intensidad de emisión El cambio en la intensidad de emisión se relaciona directamente con los
30 niveles de calcio citosólico La fluorescencia emitida de todos los 96 pocillos se mide de modo simultáneo utilizando una cámara CCD enfriada Se recogen los puntos de datos a cada segundo Estos datos entonces se representan gráficamente y se analizan utilizando un programa informático GraphPad PRISM

158
159

Broncoconstricción Inducida por metacolina - potencia y duración de la acción

Se determinó la reactividad de las vías respiratorias a la metacolina en ratones Balb C despiertos, no restringidos (n = 6 en cada grupo) Se utilizó pletismografía barométrica para medir el tiempo de pausa espiratorio (Penh), una medida sin unidades que se ha comprobado se correlaciona con los cambios en la resistencia de las vías respiratorias que ocurren durante la prueba de provocación bronquial con metacolina(2) Los ratones fueron pre-tratados con 50 µl de compuesto (0.003-10 µg/ratón) en 50 µl de vehículo (10% DMSO) en forma intranasal (i.n.) y luego se dispusieron en la cámara de pletismografía durante un período de tiempo determinado después de la administración del fármaco (15 min - 96 horas) Para determinación de potencia, se realizó una respuesta de dosis a un fármaco determinado y todas las mediciones se tomaron 15 minutos después de la administración i.n. del fármaco Para determinación de la duración de la acción las mediciones se tomaron entre 15 min y 96 horas después de la administración i.n. del fármaco

Una vez instalados en la cámara, se dejó que los ratones se equilibrasen durante 10 min antes de tomar una medición de Penh como valor de referencia durante 5 minutos Entonces los ratones se expusieron a un aerosol de metacolina (10 mg/ml) durante 2 minutos Se registró la Penh continuamente durante 7 min, comenzando a partir del comienzo del aerosol de metacolina, y continuando durante 5 minutos después Los datos para cada ratón se analizaron y se representaron gráficamente utilizando el programa informático GraphPad PRISM Este experimento permite determinar la duración de la actividad del compuesto administrado

Los presentes compuestos son útiles para tratar una variedad de indicaciones que incluyen, aunque sin limitarse a ello, trastornos del aparato respiratorio tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica, asma, obstrucción respiratoria crónica, fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar y rinitis alérgica

Ensayos de unión de radioligando al receptor muscarínico

Se utilizan estudios de unión de radioligando que usan [³H]-N-metil escopolamina (NMS) 0.5 nM en un formato SPA para evaluar la unión de los antagonistas muscarínicos a los receptores de acetilcolina muscarínicos M₁, M₂, M₃, M₄ y M₅ En una placa de 96 pocillos, se pre-incubaban las perlas de SPA con la membrana que contiene el receptor durante 30 min a 4°C Luego se añaden 50 mM HEPES y el compuesto de prueba y se incubaba a temperatura ambiente (agitando) durante 2 horas Las perlas se centrifugan y se cuentan utilizando un contador de centelleo

159
100

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

Se extrajeron las tráqueas de cobayos machos adultos Hartely (Charles River Raleigh NC, 400-800 gramos) y se dispusieron en disolución Krebs-Henseleit modificada. La composición de la disolución fue (mM) NaCl 113,0, KCl 4,8, CaCl₂ 2,5, KH₂PO₄ 1,2 MgSO₄ 1,2 NaHCO₃ 25,0 y dextrosa 11,0, que se gasificó con 95% O₂ 5% CO₂ y se mantuvo a 37 °C. A cada tráquea se le quitó el tejido adherente y se abrió en sentido longitudinal. Se extrajo el epitelio frotando suavemente la superficie luminal con un aplicador con punto de algodón. Se cortaron tiras individuales, aproximadamente 2 anillos de cartilago de ancho, y se suspendieron vía una sutura de seda en baños de órganos con camisa de agua de 10 ml que contenían disolución Krebs-Henseleit y se conectaron a transductores de desplazamiento de fuerza Grass FT03C. Se registraron las respuestas mecánicas isométricamente mediante el sistema de adquisición de datos MP100WS/Acknowledge (BIOPAC Systems Goleta, CA, www.biopac.com) en ordenadores Apple G4. Los tejidos se equilibraron bajo una tensión de reposo de 1,5 g determinada como óptima por la evaluación de longitud-tensión, y se lavaron con disolución Krebs-Henseleit cada 15 minutos durante una hora. Después del período de equilibración se contrajeron los tejidos pulmonares con carbacol 10 µM hasta alcanzar una meseta, que se utilizó como una contracción de referencia para el análisis de datos. Los tejidos luego se enjuagaron cada 15 minutos durante 1 hora, hasta alcanzar el tono del valor de referencia. Se dejaron luego las preparaciones durante por lo menos 30 minutos antes de comenzar el experimento.

Las curvas de concentración-respuesta se obtuvieron mediante una adición acumulativa de carbacol en incrementos de medio log (Van Rossum, 1963, Arch Int Pharmacodyn 143:299), iniciada en 1 nM. Cada concentración se dejó en contacto con la preparación hasta que la respuesta alcanzó la meseta antes de la adición de la concentración de carbacol subsiguiente. Los tejidos en pares se expusieron a los vehículos o compuestos antagonistas de mAChR durante 30 min antes de que se generaran las curvas de concentración-respuesta acumulativas de carbacol. Todos los datos se exponen como el error estándar $\pm$ medio de la media (s.e.m.) siendo *n* el número de animales diferentes.

Para los estudios de superfusión (duración de la acción) los tejidos se sometieron continuamente a una superfusión con disolución Krebs-Henseleit a 2 ml/min durante la duración del experimento. Las disoluciones madre de antagonista y agonista se introdujeron (0,02 ml/min) vía una aguja medida 22 insertada en el tubo de

161

superfusión Las respuestas mecánicas se registraron isométricamente, usando un sistema de adquisición de datos existente en plaza (MP100WS/Acknowledge, BIOPAC Systems, Goleta, CA, www.biopac.com) interconectado con un ordenador Macintosh G4 (Apple Cupertino, CA www.apple.com) Los tejidos se suspendieron bajo una
5 tensión de reposo normal de 1,5 g Después de un período de equilibración de 60 min, los tejidos se contrajeron con carbacol (1 μ M) durante la duración del experimento Tras alcanzar una contracción sostenida se administró isoproterenol (10 μ M) para relajar al máximo el tejido y este cambio sirvió como referencia Se detuvo la exposición a isoproterenol y la tensión inducida por carbacol permitió la recuperación Los
10 antagonistas del receptor muscarínico se introdujeron en una concentración única por tejido hasta que se logró un nivel prolongado de inhibición Luego se quitó el compuesto y una vez más la tensión inducida por carbacol permitió la recuperación

Se determinaron los siguientes parámetros para cada concentración de antagonista y se expresaron como media $\pm$ S E M para animales individuales n La
15 inhibición de la contracción inducida por carbacol se expresó como el porcentaje de la respuesta de referencia (isoproterenol) y se midió el tiempo requiendo para alcanzar la mitad de esta relajación (comienzo de la respuesta) La recuperación de la tensión posterior a la eliminación del compuesto se determinó tal como se determinó el tiempo requiendo para alcanzar la mitad de la recuperación máxima (compensación de la
20 respuesta) A 60 y 180 minutos de la eliminación del antagonista, se determinó y expresó el nivel restante como un porcentaje de la referencia de isoproterenol

Las curvas de concentración-respuesta del antagonista se obtuvieron representando gráficamente los datos de relación máxima a 0 60 y 180-min de retirar el antagonista La recuperación con cambio de términos, se calculó a partir de la
25 relación de la curva de inhibición a 0 min IC_{50} y la concentración del compuesto que produjo una recuperación de tensión similar a 60 y 180 minutos

Los intermedios para el comienzo y compensación de la respuesta se representaron gráficamente frente a la concentración correspondiente, y se introdujeron los datos con regresión no lineal Estos valores se extrapolaron en el IC_{50}
30 (determinado a partir de la curva concentración-respuesta de la inhibición) y Ot_{50} designado (tiempo requerido en la concentración IC_{50} , para alcanzar la mitad de la respuesta de inicio) y Rt_{50} (tiempo requiendo en la concentración IC_{50} , para alcanzar la mitad de la respuesta de recuperación)

FORMULACIÓN-ADMINISTRACIÓN

Por consiguiente, la presente invención provee además una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales, solvatos o derivados fisiológicamente funcionales farmacéuticamente aceptables (es decir, sus sales y ésteres) y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y opcionalmente uno o más de otros ingredientes terapéuticos

En adelante la expresión "ingrediente activo" significa un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales, solvatos o derivados fisiológicamente funcionales farmacéuticamente aceptables

Los compuestos de fórmula (I) se administrarán mediante inhalación, por vía oral o nasal

Las composiciones en polvo seco para la administración tópica al pulmón mediante inhalación pueden presentarse, por ejemplo en cápsulas y cartuchos, por ejemplo de gelatina o en blísteres, por ejemplo de aluminio en láminas, para utilizar en un inhalador o insuflador. Las formulaciones de mezclas en polvo en general contienen una mezcla de polvo para inhalación del compuesto de la invención y una base en polvo adecuada (sustancia excipiente/vehículo/diluyente) como mono di o polisacáridos (por ejemplo, lactosa o almidón) sales orgánicas o inorgánicas (por ejemplo cloruro de calcio fosfato de calcio o cloruro de sodio), polialcoholes (por ejemplo, manitol) o sus mezclas alternativamente con uno o más materiales adicionales, como aditivos incluidos en la formulación en mezcla para mejorar la estabilidad química y/o física o el rendimiento de la formulación tal como se analiza a continuación, o sus mezclas. Se prefiere el uso de lactosa. Cada cápsula o cartucho puede en general contener entre 20 µg-10 mg del compuesto de fórmula (I) opcionalmente en combinación con otro ingrediente terapéuticamente activo. Alternativamente, el compuesto de la invención se puede presentar sin excipientes o se puede formar en partículas que comprenden el compuesto, opcionalmente otros materiales terapéuticamente activos y materiales excipientes como mediante preparación conjunta o recubrimiento.

De forma adecuada, el dispensador del medicamento es de un tipo seleccionado del grupo que consiste en un inhalador de polvo seco en un depósito (RDPI), un inhalador de polvo seco de múltiples dosis (MDPI), y un inhalador de dosis dosificadas (MDI).

Mediante un inhalador de polvo seco en un depósito (RDPI) se tiene como fin un inhalador que tiene un envase en forma de depósito adecuado para comprender dosis múltiples (dosis no dosificadas) de medicamento en forma de polvo seco y que

162
163

incluye medios para dosificar la dosis de medicamento desde el depósito hasta una posición de administración. Los medios de dosificación pueden, por ejemplo, comprender una taza dosificadora o placa perforada, que se puede trasladar desde una primera posición en la que la taza se puede llenar con medicamento desde el depósito hasta una segunda posición en la que la dosis de medicamento dosificada está a disposición del paciente para su inhalación.

Un inhalador de polvo seco de múltiples dosis (MDPI) significa un inhalador adecuado para dispensar el medicamento en forma de polvo seco, en el que el medicamento está comprendido dentro de un envase de múltiples dosis que contiene (o que porta de otra manera) dosis múltiples y definidas (o partes de ésta) del medicamento. En un aspecto preferido, el vehículo tiene una forma de envase de blíster, pero también puede comprender, por ejemplo, una forma de envase basada en cápsulas o un vehículo sobre el cual se ha aplicado el medicamento mediante cualquier proceso adecuado, incluyendo impresión, pintado y oclusión al vacío.

La formulación puede estar predosificada (por ejemplo como en Diskus, véase el documento GB 2242134 o Diskhaler, véanse los documentos GB 2178965, 2129691 y 2169265) o puede dosificarse durante el uso (por ejemplo como en Turbuhaler véase el documento EP 69715). Un ejemplo de un dispositivo de dosis unitaria es Rotahaler (véase el documento GB 2064336). El dispositivo de inhalación de Diskus comprende una tira alargada formada a partir de una lámina de base que tiene una pluralidad de huecos espaciados a lo largo de su longitud, y una lámina de tapa sellada de forma hermética, pero que se puede desprender, a la tira, para definir una pluralidad de recipientes, teniendo cada recipiente en su interior una formulación inhalable que contiene un compuesto de fórmula (I), preferiblemente combinado con lactosa. Preferiblemente, la tira es lo suficientemente flexible como para poder enrollarla en un rollo. La lámina de tapa y la lámina de base tendrán, preferiblemente, porciones conductoras terminales que no están selladas entre sí, y al menos una de dichas porciones conductoras terminales se construye para poder unirse a un medio enrollador. Además, preferiblemente, el sello hermético entre las láminas de base y de tapa se extiende a lo largo de su longitud completa. La lámina de tapa puede desprenderse preferiblemente, de la lámina de base en una dirección longitudinal desde un primer extremo de dicha lámina de base.

En un aspecto, el envase de múltiples dosis es un envase de blíster que comprende múltiples blísteres para contener el medicamento en forma de polvo seco.

Los blísteres se disponen, de forma típica, de un modo regular para facilitar la liberación del medicamento desde ellos

En un aspecto, el envase de blíster de múltiples dosis comprende una pluralidad de blísteres dispuestos en general en modo circular en un envase blíster con forma de disco. En otro aspecto, el envase de blíster de múltiples dosis tiene una forma alargada, por ejemplo, que comprende una tira o una cinta

Preferiblemente el envase de blíster de múltiples dosis se define entre dos miembros unidos entre sí pero de forma que pueden desprenderse. Las patentes de EEUU nº 5 880 419, 5 873 360 y 5 590 645 describen envases de medicamentos de este tipo general. En este aspecto, el dispositivo normalmente se proporciona con un puerto de apertura que comprende un medio de desprendimiento para desprender los miembros para acceder a cada dosis de medicamento. De forma adecuada el dispositivo está adaptado para su utilización cuando los miembros de desprendimiento son láminas alargadas que definen una pluralidad de recipientes del medicamento espaciados a lo largo de su longitud, teniendo el dispositivo un medio de indicación para indicar cada recipiente por turno. Más preferiblemente, el dispositivo está adaptado para utilizarse cuando una de las láminas es una lámina de base que tiene una pluralidad de huecos en ella, y la otra de las láminas es una lámina de tapa y cada hueco y la parte adyacente de la lámina de tapa definen uno de los recipientes respectivos comprendiendo el dispositivo un medio conductor para desprender la lámina de tapa de la lámina de base en el puerto de apertura

Un inhalador de dosis dosificadas (MDI) significa un dispensador de un medicamento adecuado para dispensar el medicamento en forma de aerosol, en el que el medicamento está comprendido en un recipiente de aerosol adecuado para contener una formulación de medicamento en aerosol con una base de propelente. El recipiente de aerosol se proporciona de forma típica, con una válvula dosificadora, por ejemplo, una válvula de deslizamiento, para la liberación de la formulación del medicamento en forma de aerosol al paciente. El recipiente de aerosol está diseñado, en general, para administrar una dosis predeterminada del medicamento tras cada actuación mediante la válvula que puede abrirse presionando la válvula mientras el recipiente se mantiene inmóvil o presionando el recipiente mientras la válvula se mantiene inmóvil

Las composiciones en espray para administración tópica al pulmón por inhalación pueden formularse por ejemplo como disoluciones o suspensiones acuosas o como aerosoles administrados desde envases presurizados como un

165

inhalador de dosis dosificadas con el uso de un propelente licuado adecuado. Las composiciones en aerosol adecuadas para inhalación pueden ser una suspensión o una disolución y en general contienen el compuesto de fórmula (I) opcionalmente en combinación con otro ingrediente terapéuticamente activo y un propelente adecuado tal como un fluorocarbono o clorofluorocarbono que contiene hidrógeno o sus mezclas, particularmente hidrofluoroalcanos, por ejemplo diclorodifluorometano, trichlorofluorometano, diclorotetra-fluoroetano, especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano o sus mezclas. También se puede usar dióxido de carbono u otro gas adecuado como propelente. La composición en aerosol puede estar libre de excipientes u opcionalmente puede contener excipientes de formulación adicionales conocidos en la técnica, como tensioactivos tales como por ejemplo ácido oleico o lecitina y codisolventes, p. ej. etanol. Las formulaciones presurizadas en general se retendrán en un recipiente (p. ej. un recipiente de aluminio) cerrado con una válvula (p. ej., una válvula dosificadora) y colocada en un accionador provisto con una boquilla.

Los medicamentos para administración por inhalación convenientemente tienen un tamaño de partícula controlado. El tamaño de partícula aerodinámico óptimo para inhalación en el sistema bronquial para administración localizada al pulmón es usualmente 1-10 μm preferiblemente 2-5 μm . El tamaño de partícula aerodinámico óptimo para inhalación en la región alveolar para lograr una administración sistémica al pulmón es aproximadamente 5-3 μm , preferiblemente 1-3 μm . Las partículas que tienen un tamaño aerodinámico superior a 20 μm son en general demasiado grandes cuando se inhalan para alcanzar las vías respiratorias pequeñas. El tamaño de partícula aerodinámico promedio de una formulación se pueden medir, por ejemplo, mediante impacto en cascada. El tamaño de partícula geométrico promedio se puede medir, por ejemplo, mediante difracción láser, medios ópticos.

Para lograr un tamaño de partícula deseado, las partículas del ingrediente activo, tal como se producen, se pueden reducir en tamaño a través de métodos convencionales, p. ej., por cristalización controlada, micronización o nanotrituración. La fracción deseada se puede separar por clasificación de aire. Alternativamente, las partículas del tamaño deseado se pueden producir directamente, por ejemplo, por secado con atomización, controlando los parámetros del secado con atomización para generar partículas del intervalo de tamaño deseado. Preferentemente, las partículas serán cristalinas aunque también se puede emplear material amorfo, si se desea. Cuando se emplee un excipiente tal como lactosa, en general, el tamaño de partícula

del excipiente será mucho mayor que el medicamento inhalado de la presente invención de modo que el vehículo "áspero" no sea respirable. Cuando el excipiente sea lactosa, estará típicamente presente como lactosa molida, en la que más de 85% de las partículas de lactosa tendrán un MMD de 80-90 μm y no menos de 15% tendrán un MMD inferior a 15 μm . Los materiales aditivos en una mezcla de polvo seco adicional al vehículo pueden ser ya sea respirables, es decir aerodinámicamente inferiores a 10 micrómetros, o no respirables, es decir, aerodinámicamente superiores a 10 micrómetros.

Los materiales aditivos adecuados que se pueden emplear incluyen aminoácidos, como leucina, tensioactivos naturales o sintéticos solubles o insolubles en agua, como lecitina (por ejemplo, lecitina de soja) y ácidos grasos en estado sólido (por ejemplo, ácidos láuricos, palmíticos y esteáricos) y sus derivados (como sales y ésteres), fosfatidilcolinas, ésteres de azúcar. Los materiales aditivos también pueden incluir colorantes, agentes que enmascaran el sabor (por ejemplo, sacarina), agentes antiestática, lubricantes (véase, por ejemplo, la solicitud de patente publicada PCT N° WO 87/905213, cuyas revelaciones se incorporan a la presente por referencia), estabilizadores químicos, tampones, conservantes, mejoradores de absorción y otros materiales conocidos por aquellos con experiencia ordinaria en la técnica.

Los materiales de recubrimiento de liberación prolongada (por ejemplo, ácido esteárico o polímeros por ejemplo polivinilpirrolidona, ácido poliláctico) también se pueden emplear en material activo u otro material activo que contiene partículas (véase, por ejemplo, las patentes N° US 3 634 582, GB 1 230 087, GB 1 381 872 cuyas revelaciones se incorporan a la presente por referencia).

Los esprais intranasales se pueden formular con vehículos acuosos o no acuosos con la adición de agentes tales como agentes espesantes, sales tamponadoras o ácidos o alcalinos para ajustar el pH, agentes que ajustan la isotonicidad o antioxidantes.

Las disoluciones para inhalación por nebulización se pueden formular con un vehículo acuoso con la adición de agentes ácidos o alcalinos, sales tamponadoras, agentes que ajustan la isotonicidad o antimicrobianos. Se pueden esterilizar por filtración o calentando en un autoclave, o presentarse como un producto no estéril.

Las formulaciones de dosis unitaria que se prefieren son aquellas que contienen una dosis eficaz, como se mencionó anteriormente en la presente, o una de sus fracciones apropiadas del ingrediente activo.

35

167

En toda la memoria y en las reivindicaciones siguientes a menos que el contexto requiera lo contrario, la palabra 'que comprenden' y variaciones como 'que comprende' implicarán la inclusión de un entero o etapa o grupo de enteros especificados pero no la exclusión de otro entero o etapa o grupo de enteros o etapas

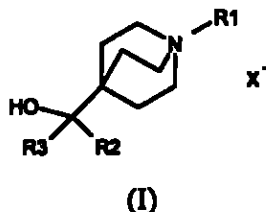
5 Todas las publicaciones, incluyendo, aunque sin limitarse a ello las patentes y solicitudes de patentes mencionadas en esta memoria, se incorporan a la presente por referencia como si cada publicación individual se indicara específica e individualmente incorporada a la presente por referencia como expuesta en su totalidad

10 La anterior descripción describe de forma completa la invención incluyendo sus realizaciones preferidas. Las modificaciones y mejoras de las realizaciones que se describen de forma específica en esta memoria están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones. Sin mayor elaboración se cree que un experto en la técnica, utilizando la anterior descripción, puede utilizar la presente invención en su grado más completo. Por tanto, los ejemplos en la presente deben considerarse

15 simplemente ilustrativos y no una limitación del alcance de la presente invención de ninguna manera. Las realizaciones de la invención en las que se reivindica una propiedad o privilegio exclusivo se definen como sigue

168
167**REIVINDICACIONES**

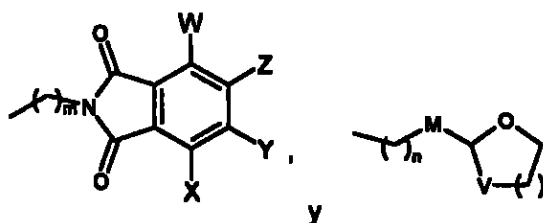
1 Un compuesto de fórmula (I) tal como se indica a continuación



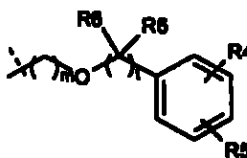
en el que

- 5 R1 se selecciona entre el grupo que consiste en nada, hidrógeno, alquilo C1-15, alquilo C1-15 sustituido con halógeno alquil C1-15-cicloalquilo cicloalquilo, alqueno C2-15, alquilo C1-15 sustituido con hidrógeno alquil C1-15-anilo, alquil C1-15-heteroanilo, (CR7R7)_qNRaRa (CR7R7)_qNC(O)Ra (CR7R7)_qC(O)NRaRa, (CR7R7)_qC(O)Ra (CR7R7)_qOC(O)Ra (CR7R7)_qNRaC(O)NRaRa, (CR7R7)_qORc y
- 10 (CR7R7)_qNS(O)₂Ra

R1 se selecciona entre el grupo que consiste en



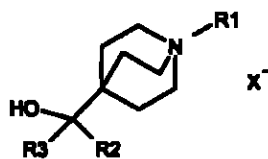
R1 se selecciona entre el grupo que consiste en



- 15 R2 y R3 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en anilo, alquil C1-4 anilo heteroanilo, alquil C1-4-heteroanilo resto heterocíclico y alquilo C1-4 heterocíclico, donde todos estos restos pueden estar opcionalmente sustituidos, Ra se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-15 alcoxi C1-15, anilo, alquil C1-15-anilo heteroanilo, alquil C1-15-heteroanilo, resto heterocíclico y
- 20 alquilo C1-15 heterocíclico, en donde todos pueden estar opcionalmente sustituidos,

- R_c se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-15, alcoxi C1-15, resto heterocíclico y alquilo C1-15 heterocíclico, en donde todos pueden estar opcionalmente sustituidos.
- R₄ y R₅ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-4, arilo, alquil C1-4-arilo, ciano, nitró, (CR₇R₇)pOR_b, (CR₇R₇)pNR_bR_b o R₄ y R₅ juntos pueden formar un anillo de 5 a 6 miembros saturado o insaturado, y en los que los grupos heterocíclicos, heterocicloalquilo, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos.
- R₆ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-4, q es 0 o un entero que tiene un valor de 1 a 15, n es un entero que tiene un valor de 1 a 14, m es un entero que tiene un valor de 1 a 15, l es un entero que tiene un valor de 1 a 4, t es 0 o un entero que tiene un valor de 1 a 5, p es 0 o un entero que tiene un valor de 1 a 4, X, Y, Z y W se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-4, V se selecciona entre el grupo que consiste en CH₂, O, S y NR_b.
- M es O o CH₂.
- R_b se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-4, arilo y alquil C1-4-arilo.
- R₇ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-4, alquilo C1-4 sustituido con halógeno y alquilo C1-4 sustituido con hidrógeno.
- X⁻ es un anión fisiológicamente aceptable, como cloruro, bromuro, yoduro, hidróxido, sulfato, nitrato, fosfato, acetato, trifluoroacetato, fumarato, citrato, tartrato, oxalato, succinato, mandelato, metansulfonato y p-toluensulfonato.

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



(I)

- R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C1-10, alquilo C1-10 sustituido con halógeno, alquil C1-10-arilo, alquil C1-10-cicloalquilo, cicloalquilo, alquilo C1-10

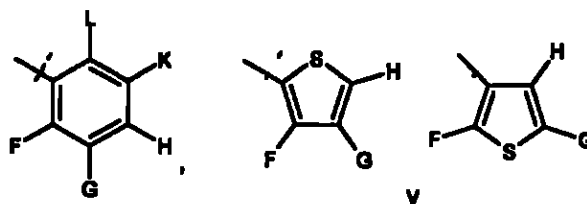
1265

sustituido con hidrógeno, alquenilo C2-10, (CR7R7)_qORc, (CR7R7)_qOC (O)Ra y (CR7R7)_gNS(O)₂Ra,

o R1 se selecciona entre el grupo que consiste en



5 R2 y R3 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en



F, G H K y L se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-4, alquilo C1-4 sustituido con halógeno, alquilo C1-4 sustituido con hidrógeno y alcoxi C1-4,

10 Ra se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-10 anilo, heteroarilo y alcoxi C1-10, en donde todos los restos pueden estar opcionalmente sustituidos

Rc se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-5, alcoxi C1-5, en donde todos los restos pueden estar opcionalmente sustituidos,

15 R4 y R5 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-4, anilo alquil C1-4-anilo ciano, nitro, (CR7R7)_pORb, (CR7R7)_pNRbRb, o R4 y R5 juntos pueden formar un anillo de 5 a 6 miembros saturado o insaturado

q es 0 o un entero que tiene un valor de 1 a 5,

20 n es un entero que tiene un valor de 1 a 4,

m es un entero que tiene un valor de 1 a 5,

1 es 1 ó 2,

t es 0 1 ó 2,

p es 0, 1 ó 2,

25 V es O o CH₂,

R6 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-4

M es O o CH₂,

Rb se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-4 y aril alquilo

C1-4 R7 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C1-4

X- es un anión fisiológicamente aceptable como cloruro, bromuro, yoduro, hidróxido, sulfato, nitrato, fosfato, acetato, trifluoroacetato, fumarato citrato tartrato oxalato, succinato, mandelato, metansulfonato y p-toluensulfonato

- 5 3 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo de
- bromuro de 1-(2-[(3-fluorofenil)metil]oxi)etil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(2-[(fenilmetil)oxi]etil)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- 10 bromuro de 1-(2-[(4-bromofenil)metil]oxi)etil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- bromuro de 1-(2-[(4-clorofenil)metil]oxi)etil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[bis(4-fluorofenil)(hidroxi)metil]-1-(2-[(fenilmetil)oxi]etil)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- 15 bromuro de 4-[hidroxi[bis(3-metilfenil)]metil]-1-(2-[(fenilmetil)oxi]etil)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- bromuro de 1-(2-[(4-fluorofenil)metil]oxi)etil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- 20 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(2-[(fenilcarbonil)oxi]etil)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- bromuro de 1-(3-[(3-fluorofenil)oxi]propil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi[bis(4-metilfenil)]metil]-1-(2-[(fenilmetil)oxi]etil)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- 25 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(3-[(metilsulfonil)amino]propil)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[bis(3-fluorofenil)(hidroxi)metil]-1-(2-[(fenilmetil)oxi]etil)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- 30 bromuro de 1-(3-[(3-clorofenil)oxi]propil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(di-2-tienil)metil]-1-(3-(feniloxi)propil)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(3-(feniloxi)propil)-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- bromuro de 1-(2-[(4-clorofenil)metil]oxi)etil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2 2 2]octano
- 35

- bromuro de 1-{3-[(4-bromofenil)oxi]propil}-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- bromuro de 4-[bis(4-fluorofenil)(hidroxi)metil]-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- 5 bromuro de 1-{3-[(4-fluorofenil)oxi]propil}-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(1-metil-1-feniletil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(2-naftalenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- 10 bromuro de 4-[hidroxi(di-3-tienil)metil]-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[2-(feniloxi)etil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi[bis(3-metilfenil)]metil]-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- 15 bromuro de 4-[hidroxi[bis(4-metilfenil)]metil]-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{3-[4-(metiloxi)fenil]oxi}propil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[3-(2-naftaleniloxi)propil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- 20 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[[3-(metiloxi)fenil]metil]oxi}etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(2-naftalenilmetil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- bromuro de 4-[bis(3-fluorofenil)(hidroxi)metil]-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- 25 bromuro de 4-[hidroxi(di-2-tienil)metil]-1-[2-(feniloxi)etil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- bromuro de 4-(hidroxi[bis[3-(metiloxi)fenil]]metil)-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{3-[(4-nitrofenil)oxi]propil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- 30 bromuro de 1-{3-[(2-fluorofenil)oxi]propil}-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{3-[(3-nitrofenil)oxi]propil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

167
122

133

- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-({3-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[(5-nitro-2-furanil)metil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- 5 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[2-(1H-indol-3-il)etil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 1-[3-(4-bifenililoxi)propil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{3-[(2-metilfenil)oxi]propil}-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- 10 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(fenilmetil)-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(2-{[2-(metiloxi)etil]oxi}etil)-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{3-[(fenilmetil)oxi]propil}-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- 15 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[4-(feniloxi)butil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{3-[(2-hidroxifenil)oxi]propil}-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- 20 bromuro de 1-hexil-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(di-3-tienil)metil]-1-[2-(feniloxi)etil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{3-[(4-[(fenilmetil)oxi]fenil)oxi]propil}-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 1-[(3-bromofenil)metil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- 25 bromuro de 4-[hidroxi(di-2-naftalenil)metil]-1-[2-[(fenilmetil)oxi]etil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[2-(metiloxi)etil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-(hidroxi{bis[4-(metiloxi)fenil]}metil)-1-[2-[(fenilmetil)oxi]etil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- 30 bromuro de 1-{3-[(4-clanofenil)oxi]propil}-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 1-[2-(1-benzofuran-2-il)-2-oxoetil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 1-[2-([4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil)oxi]etil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- 35

- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[[4-[(trifluorometil)oxi]fenil]metil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- 5 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-nonil-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(di-2-naftalenil)metil]-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 1-[(4-fluorofenil)metil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 1-[(4-bromofenil)metil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- 10 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 1-[(2-fluorofenil)metil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- 15 bromuro de 1-(5-hexen-1-il)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 1-(3-ciclohexilpropil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- 20 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(2-feniletil)-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 1-etil-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[(4-metilfenil)metil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 1-butil-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- 25 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)etil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(bis[4-(metiloxi)fenil]metil)-1-[3-(feniloxi)propil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 1-[3-(3-bifenililoxi)propil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- 30 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(fenilamino)etil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-propil-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 1-[3-[(2-bromofenil)oxi]propil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- 35

124

169

135
136

- bromuro de 1-[(3-fluorofenil)metil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
bromuro de 1-[(3,4-diclorofenil)metil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-
azoniabicciclo[2 2 2]octano
bromuro de 1-[(2-fluoro-3-metilfenil)metil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-
5 azoniabicciclo[2 2 2]octano
bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{4-[(fenilmetil)oxi]butil}-1-
azoniabicciclo[2 2 2]octano
bromuro de 1-[(4-cianofenil)metil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
bromuro de 4-{hidroxi[bis[3-(metiloxi)fenil]]metil}-1-[3-(feniloxi)propil]-1-
10 azoniabicciclo[2 2 2]octano
bromuro de 1-{3-[3-(dietilamino)fenil]oxi}propil}-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-
azoniabicciclo[2 2 2]octano
bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(2-propen-1-il)-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
bromuro de 1-{4-(1,1-dimetiletil)fenil}metil}-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-
15 azoniabicciclo[2 2 2]octano
bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
bromuro de 1-[(2,6-difluorofenil)metil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-
azoniabicciclo[2 2 2]octano
bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[2-{[2-(feniloxi)-3-pindinil]carbonil}amino)etil]-1-
20 azoniabicciclo[2 2 2]octano
bromuro de 4-[hidroxi(di-2-tienil)metil]-1-(2-feniletil)-1-azoniabicciclo [2 2 2]octano
bromuro de 1-(3-bromopropil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo [2 2 2]octano
bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(2-hidroxietil)-1-azoniabicciclo [2 2 2]octano
bromuro de 1-[(3-cianofenil)metil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
25 bromuro de 1-[2-{[2-(2,4-diclorofenil)amino] carbonil}amino)etil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-
azoniabicciclo [2 2 2]octano
bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(4-penten-1-il)-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
bromuro de 1-{2-[(2,4-dibromofenil)oxi]etil}-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-
azoniabicciclo[2 2 2]octano
30 bromuro de 1-[(2,4-difluorofenil)metil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-
azoniabicciclo[2 2 2]octano
bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[3-(metiloxi)propil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[3-{2-[(fenilmetil)oxi]fenil}oxi]propil]-1-
azoniabicciclo[2 2 2]octano
35 trifluoroacetato de [1-(2-aminoetil)-1-azoniabicciclo[2 2 2]oct-4-il] (difenil)metanolato

177
120

- bromuro de 4-[hidroxi(di-2-tienil)metil]-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicciclo [2 2 2]octano
 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-metil-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)-1-
 zoniabicciclo[2 2 2]octano
- 5 bromuro de 1-[(2 3-difluorofenil)metil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-
 azoniabicciclo[2 2 2]octano
 bromuro de 1-azabicciclo[2 2 2]oct-4-il(difenil)metanol-1-[2-(4-bifenilil)-2-oxoetil]-4-
 [hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[2-oxo-2-(4-pentilfenil)etil]-1-
 10 azoniabicciclo[2 2 2]octano
 bromuro de 1-(2-[(2,4-diclorofenil)carbonil]amino)etil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-
 azoniabicciclo[2 2 2]octano
 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(3-[(2-(metiloxi)fenil]oxi)propil)-1-
 azoniabicciclo[2 2 2]octano
- 15 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[(1-[(fenilmetil)oxi]carbonil)-4-piperidinil)metil]-1-
 azoniabicciclo[2 2 2]octano
 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[2-(2-naftalenil)-2-oxoetil]-1-
 azoniabicciclo[2 2 2]octano
 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[(4-nitrofenil)metil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- 20 bromuro de 1-butil-4-[hidroxi(di-3-tienil)metil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(2-oxo-2-feniletil)-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
 bromuro de 1-[(3,4-difluorofenil)metil]-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-
 azoniabicciclo[2 2 2]octano
 bromuro de 1-(ciclopropilmetil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo [2 2 2]octano
- 25 4 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que consiste en el grupo
 de
 Los compuestos prefendos utiles en la presente invención incluyen
 bromuro de 1-(2-[(3-fluorofenil)metil]oxi)etil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-
 azoniabicciclo[2 2 2]octano
- 30 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-[2-[(fenilmetil)oxi]etil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
 bromuro de 1-(2-[(4-bromofenil)metil]oxi)etil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-
 azoniabicciclo[2 2 2]octano
 bromuro de 1-(2-[(4-clorofenil)metil]oxi)etil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-
 azoniabicciclo[2 2 2]octano

- bromuro de 4-[bis(4-fluorofenil)(hidroxi)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-{hidroxil[bis(3-metilfenil)]metil}-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- 5 bromuro de 1-{2-[(4-fluorofenil)metil]oxi]etil}-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilcarbonil)oxi]etil}-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 1-{3-[(3-fluorofenil)oxi]propil}-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- 10 bromuro de 4-{hidroxil[bis(4-metilfenil)]metil}-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{3-[(metilsulfonil)amino]propil}-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- 15 bromuro de 4-[bis(3-fluorofenil)(hidroxi)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 1-{3-[(3-clorofenil)oxi]propil}-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(di-2-tienil)metil]-1-{3-(feniloxi)propil}-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- 20 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{3-(feniloxi)propil}-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 1-{2-[(4-cianofenil)metil]oxi]etil}-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 1-{3-[(4-bromofenil)oxi]propil}-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- 25 bromuro de 4-[bis(4-fluorofenil)(hidroxi)metil]-1-{3-(feniloxi)propil}-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 1-{3-[(4-fluorofenil)oxi]propil}-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(1-metil-1-feniletil)oxi]etil}-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- 30 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(2-naftalenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(di-3-tienil)metil]-1-{3-(feniloxi)propil}-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-(feniloxi)etil}-1-azoniabicciclo[2 2 2]octano

172
172

128
1283

- bromuro de 4-{hidroxi[bis(3-metilfenil)]metil}-1-{3-(feniloxi)propil}-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 4-{hidroxi[bis(4-metilfenil)]metil}-1-{3-(feniloxi)propil}-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- 5 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{3-[[4-(metiloxi)fenil]oxi]propil}-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{3-(2-naftaleniloxi)propil}-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[[3-(metiloxi)fenil]metil]oxi}etil}-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- 10 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(2-naftalenilmetil)-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[bis(3-fluorofenil)(hidroxi)metil]-1-{3-(feniloxi)propil}-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(di-2-tienil)metil]-1-{2-(feniloxi)etil}-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- 15 bromuro de 4-(hidroxi[bis[3-(metiloxi)fenil]]metil)-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{3-[(4-nitrofenil)oxi]propil}-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 1-{3-[(2-fluorofenil)oxi]propil}-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- 20
- 5 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 seleccionado del grupo que consiste en
- Los compuestos más preferidos útiles en la presente invención incluyen
- bromuro de 1-(2-[[3-fluorofenil]metil]oxi)etil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- 25 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 1-(2-[[4-bromofenil]metil]oxi)etil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 1-(2-[[4-clorofenil]metil]oxi)etil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- 30 bromuro de 4-[bis(4-fluorofenil)(hidroxi)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 4-{hidroxi[bis(3-metilfenil)]metil}-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicio[2 2 2]octano

124
129

- bromuro de 1-(2-[(4-fluorofenil)metil]oxi)etil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(2-[(fenilcarbonil)oxi]etil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- 5 bromuro de 1-(3-[(3-fluorofenil)oxi]propil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi[bis(4-metilfenil)]metil]-1-(2-[(fenilmetil)oxi]etil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(3-[(metilsulfoni)amino]propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- 10 bromuro de 4-[bis(3-fluorofenil)(hidroxi)metil]-1-(2-[(fenilmetil)oxi]etil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- bromuro de 1-(3-[(3-clorofenil)oxi]propil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- 15 bromuro de 4-[hidroxi(di-2-tienil)metil]-1-(3-(feniloxi)propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(3-(feniloxi)propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- bromuro de 1-(2-[(4-cianofenil)metil]oxi)etil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- bromuro de 1-(3-[(4-bromofenil)oxi]propil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- 20 bromuro de 4-[bis(4-fluorofenil)(hidroxi)metil]-1-(3-(feniloxi)propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- bromuro de 1-(3-[(4-fluorofenil)oxi]propil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- 25 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(2-[(1-metil-1-feniletil)oxi]etil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(2-[(2-naftalenilmetil)oxi]etil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(di-3-tienil)metil]-1-(3-(feniloxi)propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- 30 bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-(2-(feniloxi)etil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi[bis(3-metilfenil)]metil]-1-(3-(feniloxi)propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

6 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, seleccionado del grupo que consiste en

- 35 Los compuestos más preferidos útiles en la presente invención incluyen

225
180

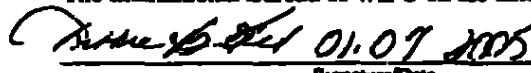
- bromuro de 1-(2-[(3-fluorofenil)metil]oxi)etil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- 5 bromuro de 1-(2-[(4-bromofenil)metil]oxi)etil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 1-(2-[(4-clorofenil)metil]oxi)etil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 4-[bis(4-fluorofenil)(hidroxi)metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- 10 bromuro de 4-[hidroxi[bis(3-metilfenil)]metil]-1-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- bromuro de 1-(2-[(4-fluorofenil)metil]oxi)etil)-4-[hidroxi(difenil)metil]-1-azoniabicio[2 2 2]octano y
- bromuro de 4-[hidroxi(difenil)metil]-1-{2-[(fenilcarbonil)oxi]etil}-1-azoniabicio[2 2 2]octano
- 15 7 Una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor de acetilcolina muscarínico, que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, y un vehículo farmacéuticamente aceptable para él
- 8 Un método para inhibir la unión de acetilcolina a sus receptores en un mamífero que lo necesite que comprende administrar una cantidad segura y eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1
- 20 9 Un método para tratar una enfermedad mediada por el receptor de acetilcolina muscarínico en la que la acetilcolina se une a dicho receptor, que comprende administrar una cantidad segura y eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1
- 25 10 Un método de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica, asma, obstrucción respiratoria crónica, fibrosis pulmonar enfisema pulmonar y rinitis alérgica
- 30 11 Un método de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la administración se realiza mediante inhalación a través de la boca o nariz
- 12 Un método de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la administración se realiza mediante un dispensador de medicamentos seleccionado de un inhalador de polvo seco en un depósito, un inhalador de polvo seco de múltiples dosis, o un
- 35 inhalador de dosis dosificadas

RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

Se proporcionan antagonistas del receptor de acetilcolina muscarínico y métodos para utilizarlos

176
182

Certification of Facsimile Transmission
I hereby certify that this paper is being facsimile transmitted to
The International Bureau of WIPO on the date shown below



Signature/Date

PU60851

Fax # 41-22-740-1435

International Application No	PCT/US05/14386
International Filing Date	27 April 2005
Priority Date Claimed	27 April 2004
Applicant	SmithKline Beecham Corporation
Title of Invention	MUSCARINIC ACETYLCHOLINE RECEPTOR ANTAGONISTS

INTERNATIONAL BUREAU OF WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

REQUEST TO ADD INVENTORS UNDER RULE 92^{bis}

Pursuant to Rule 92^{bis} please add the following applicants/inventors to the
International Application

NEIPP, Christopher E.	THOMAS, Sonia M
709 Swedeland Road	709 Swedeland Road
King of Prussia, Pennsylvania 19406	King of Prussia, Pennsylvania 19406

Both citizens of the United States of America.

Replacement sheets for pages 2, 4, 5, 6, and 8 and general powers of attorney for each
of the above inventors are also included.

Please charge any additional fees which may be required by the addition of these
inventors or replacement of these pages, or credit any overpayment, to Deposit Account No
19-2570

Respectfully submitted,



Soma G Simon
Attorney for Applicant
Registration No 37,444

SmithKline Beecham Corporation
Corporate Intellectual Property UW2220
P O Box 1539
King of Prussia, PA 19406-0939
Telephone 610-270-5019
Fax 610-270-5090

06/200 183 2

OLARTERAISBECK


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

EL SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rég. 06-108728-00000-0000
Fec 2005 10-23 17 16:59 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTE/IIH
Ene 376 FASE NACIONAL
Ene 376 FASE NACIONAL

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

27-Nov-06

SOLICITUD DE

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I

☐

Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre GLAXO GROUP LIMITED

Dirección Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN

Nacionalidad o Domicilio BRITANICA

Lugar de Constitución INGLATERRA

Teléfono _____

Fax _____

E-mail _____

IDENTIFICACIÓN

C C

☐

NIT

☐

C E

☐

Otro

☐

Cual _____

Numero _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre J IAN RAISBECK

Dirección World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono 601-7700 Fax 601-7799

E-mail office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C C

☒

NIT

☐

C E

☐

Otro

☐

Cual _____

Numero 79 376 996 Bta
TP 135 799

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre VER LISTA ADJUNTA

Dirección VER LISTA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio VER LISTA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/US2005/014386

Fecha Abril 27, 2005

Publicación Internacional No WO 2005/104745

Fecha Noviembre 10, 2005

6

Título (54) ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ACETILCOLINA MUSCARINICO

7

Clasificación Internacional (51) _____

8

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) Pais de Origen

US

(32) Fecha

Abril 27, 2004

(31) Numero de Solicitud

60/565 623

9

Comprobante de pago No 06 -81 842

Fecha Octubre 24, 2006

3
184

LISTA DE INVENTORES PCT/US2005/014386

DRAMANE IBRAHIM LAINE
709 Swedeland Road
King of Prussia, PA 19406
Estados Unidos de América
Nacionalidad Francesa

MICHAEL R. PALOVICH
709 Swedeland Road
King of Prussia, PA 19406
Estados Unidos de América
Nacionalidad Estadounidense

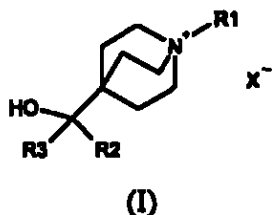
BRENT W MCCLELAND
709 Swedeland Road
King of Prussia, PA 19406
Estados Unidos de América
Nacionalidad Estadounidense

CHRISTOPHER E NEIPP
709 Swedeland Road
King of Prussia, PA 19406
Estados Unidos de América
Nacionalidad Estadounidense

SONIA M THOMAS
709 Swedeland Road
King of Prussia, PA 19406
Estados Unidos de América
Nacionalidad Estadounidense

162
185**REIVINDICACIONES**

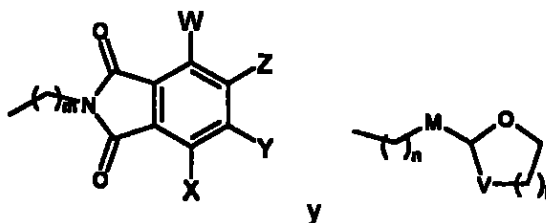
1 Un compuesto de fórmula (I) tal como se indica a continuación



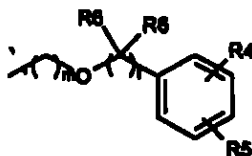
en el que

- 5 R1 se selecciona entre el grupo que consiste en nada, hidrógeno alquilo C1-15, alquilo C1-15 sustituido con halógeno, alquil C1-15-cicloalquilo, cicloalquilo alquenilo C2-15, alquilo C1-15 sustituido con hidrógeno, alquil C1-15-arilo, alquil C1-15-heteroarilo, (CR7R7)_qNRaRa (CR7R7)_qNC(O)Ra, (CR7R7)_qC(O)NRaRa, (CR7R7)_qC(O)Ra (CR7R7)_qOC(O)Ra, (CR7R7)_qNRaC(O)NRaRa, (CR7R7)_qORc y
- 10 (CR7R7)_qNS(O)₂Ra

R1 se selecciona entre el grupo que consiste en



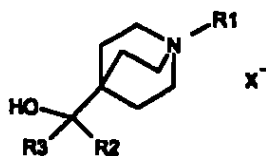
R1 se selecciona entre el grupo que consiste en



- 15 R2 y R3 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en arilo, alquil C1-4 arilo, heteroarilo, alquil C1-4-heteroarilo resto heterocíclico y alquilo C1-4 heterocíclico, donde todos estos restos pueden estar opcionalmente sustituidos,
- Ra se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno alquilo C1-15, alcoxi C1-15, arilo, alquil C1-15-arilo, heteroarilo, alquil C1-15-heteroarilo, resto heterocíclico y
- 20 alquilo C1-15 heterocíclico, en donde todos pueden estar opcionalmente sustituidos,

186

- Rc se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-15, alcoxí C1-15, resto heterocíclico y alquilo C1-15 heterocíclico, en donde todos pueden estar opcionalmente sustituidos.
- R4 y R5 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-4, arilo, alquil C1-4-arilo, ciano, nitro (CR7R7)pORb, (CR7R7)pNRbRb o R4 y R5 juntos pueden formar un anillo de 5 a 6 miembros saturado o insaturado y en los que los grupos heterocíclicos, heterocicloalquilo, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroanillo y heteroalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos.
- R6 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-4, q es 0 o un entero que tiene un valor de 1 a 15, n es un entero que tiene un valor de 1 a 14, m es un entero que tiene un valor de 1 a 15, l es un entero que tiene un valor de 1 a 4, t es 0 o un entero que tiene un valor de 1 a 5, p es 0 o un entero que tiene un valor de 1 a 4, X, Y, Z y W se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-4.
- V se selecciona entre el grupo que consiste en CH₂, O, S y NRb.
- M es O o CH₂.
- Rb se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-4, anillo y alquil C1-4-anillo.
- R7 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-4, alquilo C1-4 sustituido con halógeno y alquilo C1-4 sustituido con hidrógeno.
- X⁻ es un anión fisiológicamente aceptable, como cloruro, bromuro, yoduro, hidróxido, sulfato, nitrato, fosfato, acetato, trifluoroacetato, fumarato, citrato, tartrato, oxalato, succinato, mandelato, metansulfonato y p-toluensulfonato.
2. Un compuesto de fórmula (I) tal como se indica a continuación.



(I)

- R1 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C1-10, alquilo C1-10 sustituido con halógeno, alquil C1-10-anillo, alquil C1-10-cicloalquilo, cicloalquilo, alquilo C1-10

182



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-108728-00000-0000

REQUISITOS MINIMOS PARA PATENTE DE INVENCION PCT

REC 2005-10-25 17:18:59 Dep 2020 NUECREACIONES
TTL 11 PATENTEYI
EIN 376 FASENACIONALI
AD 411 REPRESENTACION
FOLIO 175

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Fdo B
Firma Responsable

Fecha 25-oct/6

Carrera 13 No 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax. 350 52 20
E-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D C , Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
GLAXO GROUP LIMITED

REFERENCIA	Radicación No	6 108728
	Solicitud internacional	PCT/US2005/014386
	Fecha inicio fase nacional	27/11/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No	

878

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que

1 La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante (Art 26-k) Decisión 486

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No 10 de 2001.

ALIX CARMENZA GONZALEZ DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 26 ENE 2007 lerazo