

Superintendencia de Industria y Comercio
INVENTARIO



Organización y
Digitalización CSA Ltda



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

09-54972

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **"DERIVADOS DE QUINUCLIDINOL COMO
ANTAGONISTAS DE RECEPTORES MUSCARÍNICOS"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **A61P 11/12**

71. SOLICITANTE **ASTRAZENECA AB**

DOMICILIO **SÖDERTÄLJE, SUECIA**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

2004-07-19
22. BOGOTÁ, D.C. _____

99

(FORMA P 10)

Si, no pago Recauda
FN. 19-07-2004

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-054972- -00000-0000

Fecha: 2009-05-28 16:30:30 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 160

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.			
② SOLICITANTE (71)	Nombre: ASTRAZENECA AB Dirección: SE-151 85 Södertälje, Suecia. Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia. Lugar de Constitución: Suecia. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALICIA LLORED RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com		C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>39.690.713</u> TP <u>53.215</u>
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: FORD, Rhonan; METE, Antonio; MILLICHIP, Ian y TEOBALD, Barry. Dirección: AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH. Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido.		
⑤ PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/GB2007/004817</u> Fecha: <u>17/12/07</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2008/075005 A1</u> Fecha: <u>26/06/08</u>			
⑥ Título (54) "DERIVADOS DE QUINUCLIDINOL COMO ANTAGONISTAS DE RECEPTORES MUSCARÍNICOS"			
⑦ Clasificación Internacional (51) <u>A61P 11/12</u>			
⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen US	(32) Fecha 19/12/06	(31) Número de Solicitud 60/870,638
⑨ Comprobante de Pago No. <u>09-38,597</u> Fecha: <u>26 de Mayo de 2009</u>			

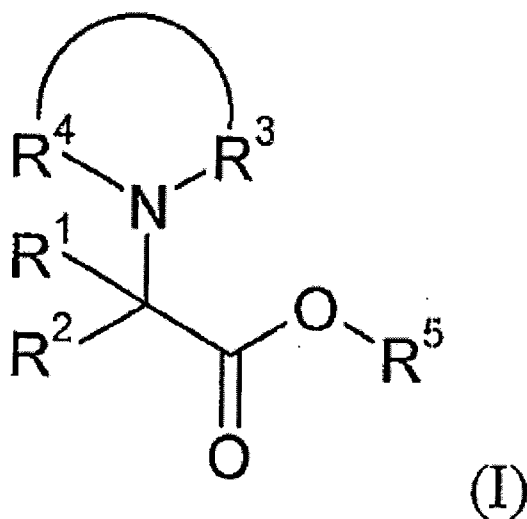
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ 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.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: reporte de búsqueda internacional y publicación.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 38,597
FECHA : MAYO 26 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-054972- -00000-0000

Fecha: 2009-05-28 16:30:30 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 160

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79463602	26/05/2009	28,055,400.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ otorgado por **AstraZeneca AB**

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

Certificación Notarial

Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra




MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

APOSTILLA

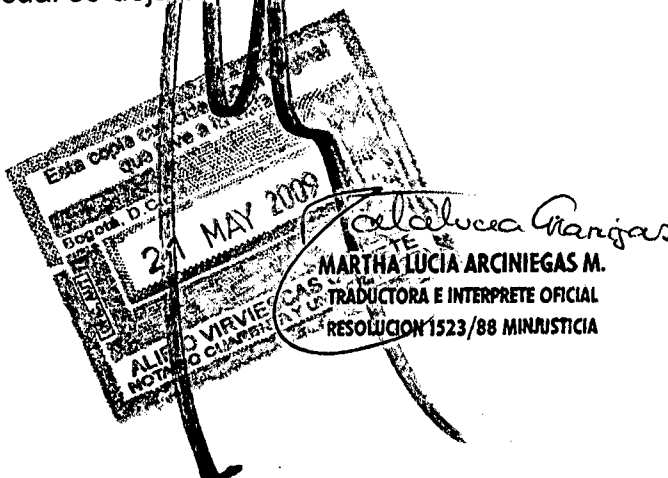
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. ha sido firmado por **John Haig Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

Certificado

5. en Londres
6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. **G479981**
9. Timbre/Sello
Aparece el Sello de la Oficina
de Asuntos Exteriores y del Commonwealth
10. Firma
E.M. Fitzgerald

Según mi leal saber y entender, ésta es una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.



Los abajo firmados, AstraZeneca AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004 en Macclesfield, Inglaterra

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and additionally we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and or any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 22nd day of July 2004 at Macclesfield, England

SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory



46716

6

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de, **AstraZeneca AB**,
la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia
, domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un período de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Stockholm
, con fecha Oct. 31/1913
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

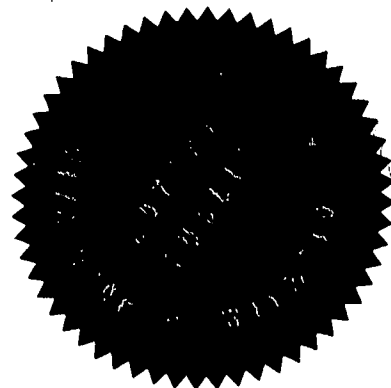
On this 26th day of July, 2004,
personally Simon Richard Reeves
came
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a
duly authorised signatory of, **AstraZeneca AB**,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden
, domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM
under date of 31 October 1913
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.



J. H. Hsiao
Notary Public
Wilkesbarre
Peshawar
England



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 **John Haig Ekserdjian**
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 **02 August 2004**

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/sous No **G479981**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **E. M. Fitzgerald**



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. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

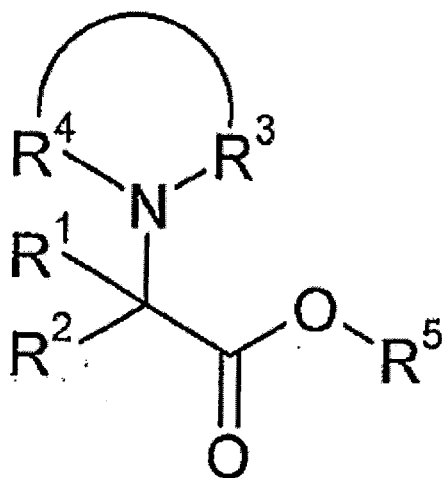


Beano folios 9 y 10
EXTRACTO

ASTRAZENECA AB

SOLICITUD DE PATENTE PCT
SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/GB2007/004817

ARTE FINAL (1)



(I)



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 28-05-09

(51) Clasificación Internacional: A61P 11/12

(71) Solicitante(s): **ASTRAZENECA AB**

(72) Inventor(es): FORD, Rhonan; METE, Antonio; MILLICHIP, Ian y TEOBALD, Barry.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad

(32)

Fecha

(33)

País

60/870,638

19-12-06

US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 19-07-09

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **26-06-08**

Fecha de presentación de la solicitud: 17-12-07

N° publicación: **WO 2008/075005 A1**

No. de solicitud: **PCT/GB2007/004817**

(54) Título: **DERIVADOS DE QUINUCLIDINOL COMO ANTAGONISTAS DE RECEPTORES MUSCARÍNICOS**

MA

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 28-05-09

(51) Clasificación Internacional: A61P 11/12

(71) Solicitante(s): **ASTRAZENECA AB**

(72) Inventor(es): FORD, Rhonan; METE, Antonio; MILLICHIP, Ian y TEOBALD, Barry.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad (31) **No. Prioridad** (32) **Fecha** (33) **País**
60/870,638 19-12-06 US

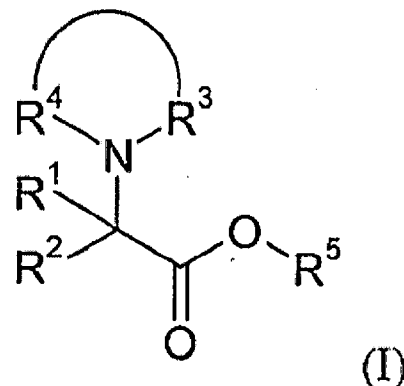
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 19-07-09

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 17-12-07
No. de solicitud: **PCT/GB2007/004817**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **26-06-08**

No. Publicación: **WO 2008/075005 A1**



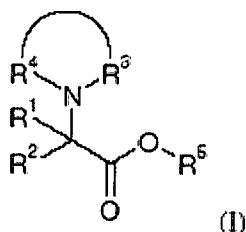
(54) Título:

DERIVADOS DE QUINUCLIDINOL COMO ANTAGONISTAS DE RECEPTORES MUSCARÍNICOS

(57) Resumen:

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de fórmula (I),



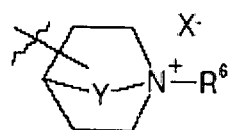
en donde

R¹ representa alquilo C₁₋₆;

R² representa fenilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, SH, S(O)₀₋₂R¹⁰, NR¹¹R¹², S(O)₂NR¹³R¹⁴, C(O)NR¹⁵R¹⁶, C(O)₂R¹⁷, NR¹⁸S(O)₂R¹⁹, NR²⁰C(O)R²¹, NR²²C(O)₂R²³, NR²⁴C(O)NR²⁵R²⁶, OR²⁷ y alquilo C₁₋₆, pudiendo estar dicho alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆) y N(alquilo C₁₋₆)₂;

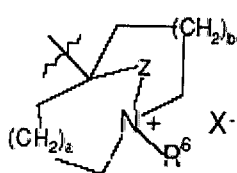
R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos ambos, forman un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros que puede contener opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, y pudiendo estar dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆, pudiendo estar dicho alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo;

R⁵ representa un grupo de fórmula (II) o (III);



(II)

o



(III)

en donde

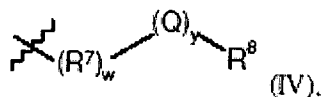
Y es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y la sustitución en el anillo del grupo (II) se halla en las posiciones 3 ó 4;

a es 1 ó 2;

b es 1 ó 2;

Z es $-\text{CH}_2-$;

R^6 representa un grupo de fórmula (IV)



(IV).

en donde

w es 0 ó 1;

R^7 representa alquileo C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes

seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , NH_2 , $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$ y $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$;

cuando w es 0, y es 0; cuando w es 1, y es 0 ó 1;

Q representa O, $\text{C}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}$, NR^9 , $-\text{CONR}^9$, $-\text{SO}_2\text{NR}^9$, $-\text{NR}^9\text{CO}-$, $-\text{NR}^9\text{CO}_2$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{HC}=\text{CH}-$ o etileno;

R^8 representa un grupo cíclico Cyc^1 o un grupo alquilo C_{1-4} , pudiendo estar dicho grupo alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno; hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , NH_2 , $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, un grupo cíclico Cyc^2 y OCyc^2 ; y R^8 puede representar adicionalmente hidrógeno cuando Q representa O, NR^9 , $-\text{CONR}^9$, $-\text{SO}_2\text{NR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{HC}=\text{CH}-$ o etileno;

Cyc^1 y Cyc^2 representan cada uno independientemente anillo, heteroanillo, un anillo carbocíclico alifático de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más

sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitró, SH , $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{10}$, $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{17}$, $\text{NR}^{18}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{19}$, $\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$,

$\text{NR}^{22}\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{23}$, $\text{NR}^{24}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$, OR^{27} , fenilo, heteroanillo y alquilo C_{1-6} , pudiendo estar dicho fenilo, heteroanillo o alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxi C_{1-6} , NH_2 , $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$ y $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$;

R^9 representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^{10} y R^{19} representan cada uno independientemente alquilo C_{1-6} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , NH_2 , $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$ y $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$; y

R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} y R^{27} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-6}

sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente

de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , NH_2 , $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$ y $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$; o cualquiera de R^{11} y R^{12} , R^{13} y R^{14} , R^{15} y R^{16} o R^{25} y R^{26} , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos ambos, pueden formar un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros, pudiendo estar dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo y alquilo C_{1-6} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo; y X representa un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2007/004817

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61P11/12 A61K31/439 C07D205/04 C07D409/06 C07D453/02
C07D295/037

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61P A61K C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/096800 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; COLLINGWOOD STEPHEN PAUL) 11 November 2004 (2004-11-11) especially claim 1 and examples on pages 24-39, 57-65 Claim 11 on pages 89-111 the whole document	1-16
X	WO 2006/048225 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; PRESS NEIL JOHN [GB]; COL) 11 May 2006 (2006-05-11) Example 4, R1 being Me the whole document	1-16

-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 March 2008

Date of mailing of the international search report

02/04/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lange, Tim

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2007/004817

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0.424 021 A (PFIZER LTD [GB]; PFIZER [US]) 24 April 1991 (1991-04-24) Claim 1 and the examples 1-8 the whole document	1-17
A	WO 2006/112778 A (ASTRAZENECA AB [SE]; BAILEY ANDREW [GB]; DONALD DAVID [GB]) 26 October 2006 (2006-10-26) Claim 1 and examples 1-6 the whole document	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2007/004817

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 15 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2007/004817

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004096800 A	11-11-2004	AU 2004234069 A1	11-11-2004
		BR PI0410238 A	16-05-2006
		CA 2523436 A1	11-11-2004
		EP 1631569 A2	08-03-2006
		HR 20050933 A2	31-12-2006
		IS 8158 A	30-11-2005
		JP 2006525267 T	09-11-2006
		KR 20060015572 A	17-02-2006
		MA 27775 A1	01-02-2006
		MX PA05011739 A	26-01-2006
		US 2007060563 A1	15-03-2007
WO 2006048225 A	11-05-2006	AR 054090 A1	06-06-2007
		AU 2005300710 A1	11-05-2006
		CA 2583237 A1	11-05-2006
		CN 101056634 A	17-10-2007
		EP 1811999 A1	01-08-2007
		KR 20070073849 A	10-07-2007
EP 0424021 A	24-04-1991	AU 616362 B2	24-10-1991
		AU 6472690 A	25-07-1991
		CA 2027896 A1	20-04-1991
		CN 1051041 A	01-05-1991
		DE 69007009 D1	07-04-1994
		DE 69007009 T2	09-06-1994
		HU 56365 A2	28-08-1991
		JP 3133980 A	07-06-1991
		JP 6000780 B	05-01-1994
		NO 904523 A	22-04-1991
		NZ 235750 A	26-03-1992
		PL 287365 A1	03-06-1991
		PT 95610 A	13-09-1991
		RU 2005721 C1	15-01-1994
		US 5171744 A	15-12-1992
		ZA 9008343 A	24-06-1992
WO 2006112778 A	26-10-2006	AR 053849 A1	23-05-2007
		EP 1874727 A1	09-01-2008
		UY 29485 A1	30-11-2006

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
26 June 2008 (26.06.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/075005 A1

(51) International Patent Classification:

A61P 11/12 (2006.01) C07D 409/06 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01) C07D 453/02 (2006.01)
C07D 205/04 (2006.01) C07D 295/037 (2006.01)

LE11 5RH (GB). **MILLICHIP, Ian** [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). **TEOBALD, Barry** [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB).

(21) International Application Number:

PCT/GB2007/004817

(74) Agent: **GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY**; AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

(22) International Filing Date:

17 December 2007 (17.12.2007)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/870,638 19 December 2006 (19.12.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except MG, US): **ASTRAZENECA AB** [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(71) Applicant (for MG only): **ASTRAZENECA UK LIMITED** [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater London W1K 1LN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **FORD, Rhonan** [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). **METE, Antonio** [IT/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire

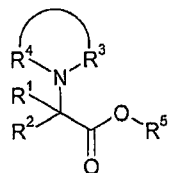
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

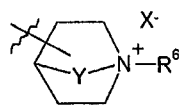
Published:

— with international search report

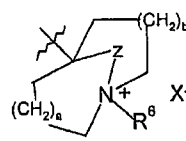
(54) Title: **QUINUCLIDINOL DERIVATIVES AS MUSCARINIC RECEPTOR ANTAGONISTS**



(I)



(II)



(III)

(57) Abstract: The invention provides compounds of formula (I) wherein R⁵ is a group of formula (II) or (III) and R¹, R², R³, R⁴, R⁶, a, b, Z, Y and X are as defined in the specification, a process for their preparation, pharmaceutical compositions containing them, a process for preparing pharmaceutical compositions, their use in therapy and intermediates of use in their preparation.

WO 2008/075005 A1

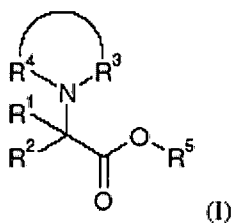
5

DERIVADOS DE QUINUCLIDINOL COMO ANTAGONISTAS DE RECEPTORES
MUSCARÍNICOS

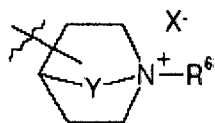
RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

10

La invención provee compuestos de fórmula (I)

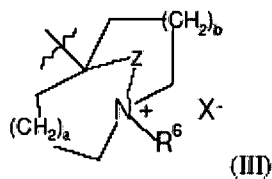


15 en donde R⁵ es un grupo de fórmula (II) o (III)



(II)

o



(III)

20 y R¹, R², R³, R⁴, R⁶, a, b, Z, Y y X son como se definen en la descripción, un proceso para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen, un proceso para preparar composiciones farmacéuticas, su uso en terapia e intermedios de uso en su preparación.

**DERIVADOS DE QUINUCLIDINOL COMO ANTAGONISTAS DE
RECEPTORES MUSCARÍNICOS**

La presente invención se refiere a alquilésteres sustituidos con heterociclos enlazados a N
5 de aminoalcoholes policíclicos, un proceso para su preparación, composiciones
farmacéuticas que los contienen, un proceso para preparar las composiciones
farmacéuticas, su uso en terapia y compuestos intermedios de uso en su preparación.

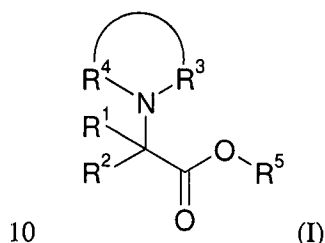
Los receptores muscarínicos son una familia de receptores acoplados a proteína G (GPCR)
10 que tienen cinco miembros de familia M₁, M₂, M₃, M₄ y M₅. De los cinco subtipos
muscarínicos, se sabe que tres (M₁, M₂ y M₃) ejercen efectos fisiológicos sobre el tejido
pulmonar humano.

Los nervios parasimpáticos son el camino principal para la broncoconstricción refleja en
15 las vías aéreas humanas, y median el tono de las vías aéreas por liberación de acetilcolina
en los receptores muscarínicos. El tono de las vías aéreas está incrementado en los
pacientes con trastornos respiratorios tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva
crónica (COPD), y por esta razón se han desarrollado los antagonistas de los receptores
muscarínicos para uso en el tratamiento de las enfermedades de las vías aéreas. Los
20 antagonistas de los receptores muscarínicos, denominados a menudo anticolinérgicos en el
práctica clínica, han ganado una aceptación muy extendida como terapia de primera línea
para individuos con COPD, y su uso ha sido revisado extensamente en la bibliografía (v.g.
Lee et al. Current Opinion in Pharmacology 2001, 1, 223-229).

25 Cuando se utilizan para tratar trastornos respiratorios, los antagonistas de los receptores
muscarínicos se administran típicamente por inhalación. Sin embargo, cuando se
administran por inhalación, una porción importante del antagonista de los receptores
muscarínicos se absorbe a menudo en la circulación sistémica dando como resultado
efectos secundarios comunicados tales como sequedad de boca. Adicionalmente, la
30 mayoría de los antagonistas muscarínicos tienen una duración de acción relativamente
corta que requiere que los mismos se administren varias veces al día. Un régimen de
dosificación diaria múltiple de este tipo no sólo es incómodo para el paciente sino que crea
también un riesgo importante de tratamiento inadecuado debido a la falta de cumplimiento
por el paciente asociada con el protocolo de dosificación repetida frecuente.

- Por consiguiente, persiste la necesidad de nuevos compuestos que sean capaces de bloquear los receptores muscarínicos. En particular, existe la necesidad de nuevos antagonistas muscarínicos que tengan alta potencia y efectos secundarios sistémicos reducidos cuando se administran por inhalación. Además, existe necesidad de nuevos antagonistas muscarínicos que exhiban una duración de acción larga cuando se dosifican por inhalación, y que sean susceptibles de dosificación una sola vez o dos veces al día.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



en donde

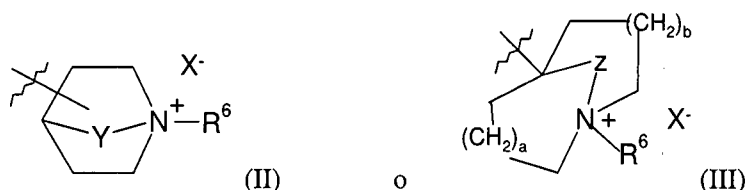
R^1 representa alquilo C_{1-6} ;

R^2 representa fenilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados

- 15 independientemente de halógeno, ciano, nitro, SH, $S(O)_{0-2}R^{10}$, $NR^{11}R^{12}$, $S(O)_2NR^{13}R^{14}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $C(O)_2R^{17}$, $NR^{18}S(O)_2R^{19}$, $NR^{20}C(O)R^{21}$, $NR^{22}C(O)_2R^{23}$, $NR^{24}C(O)NR^{25}R^{26}$, OR^{27} y alquilo C_{1-6} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-6})$ y $N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$;

- 20 R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos ambos, forman un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros que puede contener opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, y pudiendo estar dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} y alquilo C_{1-6} , pudiendo estar dicho
- 25 alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo;

R^5 representa un grupo de fórmula (II) o (III);



en donde

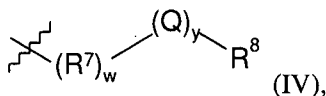
Y es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y la sustitución en el anillo del grupo (II) se halla en las posiciones 3 ó 4;

5 a es 1 ó 2;

b es 1 ó 2;

Z es $-\text{CH}_2-$;

R^6 representa un grupo de fórmula (IV)



10 en donde

w es 0 ó 1;

R^7 representa alquileo C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , NH_2 , $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$ y $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$;

15 cuando w es 0, Y es 0; cuando w es 1, y es 0 ó 1;

Q representa O, $\text{C}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_{0.2}$, NR^9 , $-\text{CONR}^9-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^9-$, $-\text{NR}^9\text{CO}-$, $-\text{NR}^9\text{SO}_2-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{HC}=\text{CH}-$ o etinileno;

R^8 representa un grupo cíclico Cyc^1 o un grupo alquilo C_{1-4} , pudiendo estar dicho grupo alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados

20 independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , NH_2 , $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, un grupo cíclico Cyc^2 y OCyc^2 ; y R^8 puede representar adicionalmente hidrógeno cuando Q representa O, NR^9 , $-\text{CONR}^9-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^9-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{HC}=\text{CH}-$ o etinileno;

Cyc^1 y Cyc^2 representan cada uno independientemente arilo, heteroarilo, un anillo carbocíclico alifático de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8

25 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, SH, $\text{S}(\text{O})_{0.2}\text{R}^{10}$, $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{17}$, $\text{NR}^{18}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{19}$, $\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$, $\text{NR}^{22}\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{23}$, $\text{NR}^{24}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$, OR^{27} , fenilo, heteroarilo y alquilo C_{1-6} , pudiendo estar dicho fenilo, heteroarilo o alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más

- sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxi C₁₋₆, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆) y N(alquilo C₁₋₆)₂;
- R⁹ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- R¹⁰ y R¹⁹ representan cada uno independientemente alquilo C₁₋₆, pudiendo estar dicho
- 5 alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆) y N(alquilo C₁₋₆)₂; y
- R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ y R²⁷ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆, pudiendo estar dicho alquilo C₁₋₆
- 10 sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆) y N(alquilo C₁₋₆)₂; o cualquiera de R¹¹ y R¹², R¹³ y R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ o R²⁵ y R²⁶, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos ambos, pueden formar un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros, pudiendo estar dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes
- 15 seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo y alquilo C₁₋₆, pudiendo estar dicho alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo; y X representa un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente.
- 20 Los compuestos de fórmula (I) comprenden un anión X asociado con la carga positiva en el átomo de nitrógeno cuaternario. El anión X puede ser cualquier anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente (v.g. bivalente). En una realización de la invención, X puede ser un anión de un ácido mineral, por ejemplo cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato o fosfato; o un anión de un ácido orgánico adecuado, por ejemplo
- 25 acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato o napadisilato (naftaleno-1,5-disulfonato) (v.g. un heminapadisilato).
- Se comprenderá que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas
- 30 tanto solvatadas, por ejemplo hidratadas, como en formas no solvatadas. Debe entenderse que la presente invención abarca la totalidad de dichas formas solvatadas. Ciertos compuestos de fórmula (I) son capaces de existir en formas estereoisómeras. Se comprenderá que la invención abarca todos los isómeros geométricos y ópticos de los

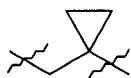
compuestos de fórmula (I) y mezclas de los mismos, con inclusión de racematos.
Tautómeros y mezclas de los mismos forman también un aspecto de la presente invención.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término 'heteroarilo' denota sistemas
5 de anillos aromáticos que comprenden al menos un heteroátomo seleccionado del grupo
constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, e incluye anillos heteroaromáticos
monocíclicos y bicíclicos. Ejemplos de anillos heteroarilo bicíclicos incluyen sistemas de
anillos bicíclicos condensados en los cuales ambos anillos son aromáticos o,
alternativamente, un anillo es aromático y el otro anillo es no aromático. En los sistemas de
10 anillos bicíclicos condensados 6,6 ó 6,5, en los cuales un anillo es aromático y el otro
anillo es no aromático, el anillo no aromático puede estar sustituido con oxo (=O) de tal
modo que se forma en el anillo una funcionalidad cetona, amina o urea. A no ser que se
indique otra cosa, los grupos heteroarilo pueden estar enlazados por carbono o nitrógeno.
Ejemplos de anillos heteroarilo de 5 a 6 miembros de acuerdo con la presente invención
15 incluyen tienilo, furanilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, tiazolilo,
oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo y triazolilo.
Ejemplos de anillos heteroarilo bicíclicos condensados 6,6 ó 6,5 incluyen indolilo,
indazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, benzotiazolilo,
bencisoxazolilo, triazolopiridinilo y 2-oxo-2,3-dihidro-1,2-benzoxazolilo.

20 La expresión 'anillo heterocíclico alifático' denota anillos monocíclicos y bicíclicos no
aromáticos que comprenden al menos un heteroátomo seleccionado del grupo constituido
por nitrógeno, oxígeno y azufre. Los anillos heterocíclicos alifáticos pueden ser saturados o
insaturados. Ejemplos de anillos heterocíclicos alifáticos saturados de 4 a 8 miembros de
25 acuerdo con la presente invención incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo,
morfolinilo, homopiperazinilo, azepanilo, tiomorfolinilo y azetidinilo.

Arilo denota anillos carbocíclicos aromáticos, por ejemplo fenilo o naftilo. La expresión
'anillo carbocíclico alifático' denota anillos carbocíclicos no aromáticos, tanto monocíclicos
30 como bicíclicos. Ejemplos de anillos carbocíclicos alifáticos de 3 a 8 miembros son
ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El término cicloalquilo denota anillos
carbocíclicos monocíclicos saturados. Los grupos cicloalquilo son monocíclicos, por
ejemplo ciclopentilo o ciclohexilo. Halógeno es por ejemplo fluoro, cloro o bromo.

- A no ser que se indique otra cosa, en el contexto de la presente memoria descriptiva los grupos y restos alquilo pueden ser de cadena lineal o ramificada e incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo o terc-butilo. El término alquilenos denota grupos alquilo bivalentes, v.g. $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$. En el contexto de la presente memoria descriptiva, los grupos alquilenos pueden incorporar anillos cicloalquilo, v.g. un ejemplo de un alquilenos C_4 es



- En el contexto de la presente memoria descriptiva, donde se indica que un grupo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, el grupo puede estar insustituido o sustituido; cuando está sustituido, el grupo estará sustituido por regla general con 1, 2 ó 3 sustituyentes. Por regla general, un resto hidroxilo no estará unido a un átomo de carbono que es adyacente a un átomo de nitrógeno.
- 15 En una realización de la invención, R^1 representa alquilo C_{1-4} , v.g. metilo o etilo. En una realización de la invención, R^1 es metilo.

- En una realización de la invención, R^2 representa fenilo o tienilo, pudiendo estar dicho fenilo o tienilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , NH_2 , $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, OCF_3 y alquilo C_{1-4} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo. En un aspecto adicional de esta realización, R^2 representa fenilo o tienilo, pudiendo estar dicho fenilo o tienilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , OMe , CF_3 y OCF_3 . En un aspecto adicional de esta realización, R^2 representa fenilo insustituido o tienilo insustituido.

- En una realización de la invención, R^2 representa fenilo, pudiendo estar dicho fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , NH_2 , $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, OCF_3 y alquilo C_{1-4} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo. En un aspecto

adicional de esta realización, R^2 representa fenilo, pudiendo estar dicho fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , OMe, CF_3 y OCF_3 . En un aspecto adicional de esta realización, R^2 representa fenilo insustituido.

5

En una realización de la invención, R^2 representa tienilo, pudiendo estar dicho tienilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, OCF_3 y alquilo C_{1-4} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o más

10

sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo. En un aspecto adicional de esta realización, R^2 representa tienilo, pudiendo estar dicho tienilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , OMe, CF_3 y OCF_3 . En un aspecto adicional de esta realización, R^2 representa tienilo insustituido.

15

R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos ambos, forman un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros, que puede contener opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, y pudiendo estar dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} y alquilo C_{1-6} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo. Ejemplos de anillos heterocíclicos que pueden formar R^3 y R^4 junto con el átomo de hidrógeno al cual están unidos ambos, incluyen piperidinilo, azetidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y azepanilo.

25

En una realización de la invención, R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos ambos, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 8 miembros, que puede contener opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, y pudiendo estar dicho anillo heterocíclico saturado sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} y alquilo C_{1-6} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo.

30

Ejemplos de anillos heterocíclicos saturados que pueden formar R^3 y R^4 junto con el átomo

de nitrógeno al cual están unidos ambos, incluyen piperidinilo, azetidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y azepanilo.

5 En una realización de la invención, R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos ambos, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 8 miembros que puede contener opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, y pudiendo estar dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo y alquilo C_{1-6} ,
10 pudiendo estar dicho alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo.

En una realización de la invención, R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos directamente ambos forman un anillo piperidinilo, azetidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o azepanilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con
15 uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} y alquilo C_{1-4} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo.

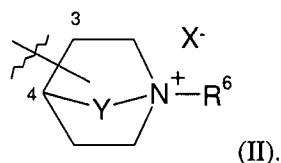
En una realización de la invención, R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos directamente ambos forman un anillo piperidinilo, azetidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o azepanilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con
20 uno o dos grupos alquilo C_{1-4} .

En una realización de la invención, R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos ambos directamente, forman un anillo piperidinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo insustituido.
25

En una realización de la invención, R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos directamente ambos forman un anillo azepanilo insustituido.
30

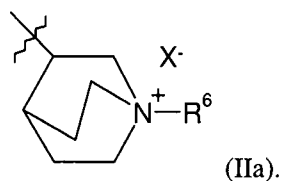
En una realización de la invención, R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos ambos directamente forman un anillo 3,3-dimetil-azetidinilo.

- En una realización de la invención, R^5 representa un grupo de fórmula (II). Cuando R^5 es un grupo de fórmula (II), el mismo está unido al resto de la fórmula (I) por sustitución en las posiciones 3 ó 4. En el contexto de la presente memoria descriptiva, las posiciones 3 y 4 del grupo (II) están localizadas en las posiciones representadas en la representación de (II) a continuación; la localización de las posiciones 3 y 4 representadas a continuación se aplica cuando Y es $-\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$.



- 10 En una realización de la invención, R^5 representa un grupo de fórmula (II), Y es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, y la sustitución en el anillo del grupo (II) se halla en la posición 3.

En una realización de la invención, R^5 representa un grupo de fórmula (IIa),

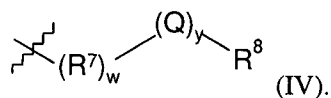


15

En una realización de la invención, R^5 representa un grupo de fórmula (III).

En una realización de la invención, R^5 representa un grupo de fórmula (III), a es 1, y b es 1.

- 20 En los compuestos de fórmula (I), R^6 representa un grupo de fórmula (IV)



En una realización de la invención, w es 0 e y es 0.

- 25 En una realización de la invención, w es 1 y R^7 representa alquileo C_{1-4} sustituido opcionalmente con hidroxilo.

En una realización de la invención, w es 1, R⁷ representa alquileo C₁₋₄ (sustituido opcionalmente con hidroxilo), e y es 0.

En una realización de la invención, w es 1, R⁷ representa alquileo C₁₋₄, y es 1 y Q
5 representa O, C(O), SO₂ o CONR⁹, en donde R⁹ representa hidrógeno o metilo.

En una realización de la invención, w es 1, R⁷ representa alquileo C₁₋₄, y es 1 y Q
representa O o CONH.

10 En una realización de la invención, R⁸ representa un grupo cíclico Cyc¹ o un grupo alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con un grupo cíclico Cyc².

En una realización de la invención, Cyc¹ y Cyc² representan fenilo o un heteroarilo de 5 a 6
miembros, pudiendo estar dicho fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido
15 opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de
halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, OCF₃, fenilo y
alquilo C₁₋₄, pudiendo estar dicho fenilo o alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con uno o
más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo. Ejemplos de
grupos heteroarilo de 5 a 6 miembros de acuerdo con esta realización incluyen isoxazolilo,
20 oxadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, tiazolilo, piridinilo, tienilo y furanilo.

En una realización de la invención, Cyc¹ representa fenilo, naftilo, un heteroarilo de 5 a 6
miembros o un anillo cicloalquilo de 3 a 6 miembros, pudiendo estar dicho fenilo, naftilo,
heteroarilo de 5 a 6 miembros o cicloalquilo de 3 a 6 miembros sustituido opcionalmente
25 con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano,
hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, C(O)O(alquilo C₁₋₄), OCF₃,
fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros y alquilo C₁₋₄, pudiendo estar dicho fenilo, heteroarilo
de 5 a 6 miembros o alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes
seleccionados independientemente de halógeno, ciano e hidroxilo. Ejemplos de grupos
30 heteroarilo de 5 a 6 miembros de acuerdo con esta realización incluyen isoxazolilo,
oxadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, tiazolilo, piridinilo y tienilo.

En una realización de la invención, Cyc² representa fenilo o un heteroarilo de 5 a 6
miembros, pudiendo estar dicho fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido

opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , NH_2 , $NH(alquilo\ C_{1-4})$, $N(alquilo\ C_{1-4})_2$, OCF_3 , fenilo y alquilo C_{1-4} , pudiendo estar dicho fenilo o alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo. Ejemplos de grupos heteroarilo de 5 a 6 miembros de acuerdo con esta realización incluyen isoxazolilo, oxadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, tiazolilo, piridinilo, tienilo y furanilo.

En una realización de la invención, R^6 representa alquilo C_{1-4} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de fenilo, naftilo, heteroarilo, y un cicloalquilo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, $C(O)O(alquilo\ C_{1-4})$, fenilo, un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros y alquilo C_{1-6} , pudiendo estar dicho fenilo, anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo y ciano. Ejemplos de grupos heteroarilo de acuerdo con esta realización incluyen isoxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, piridinilo, pirazinilo y piridazinilo.

En una realización de la invención, R^6 representa alquilo C_{1-4} , estando dicho alquilo C_{1-4} sustituido con un sustituyente seleccionado de fenilo y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros, pudiendo estar dicho fenilo o anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, cloro, hidroxilo, ciano, $C(O)O(alquilo\ C_{1-4})$, CF_3 , y alquilo C_{1-6} . Ejemplos de un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros de acuerdo con esta realización incluyen isoxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, piridinilo, pirazinilo y piridazinilo.

En una realización de la invención, R^6 representa alquilo C_2 ($-CH_2CH_2-$) que está sustituido con un sustituyente seleccionado de fenilo y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros, pudiendo estar dicho fenilo o anillo heteroarilo de 5-6 miembros sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, cloro, hidroxilo, ciano, $C(O)O(alquilo\ C_{1-4})$, CF_3 , y alquilo C_{1-6} . Ejemplos de grupos heteroarilo de 5-6 miembros de acuerdo con esta realización incluyen isoxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, piridinilo, pirazinilo y piridazinilo.

- En una realización de la invención, R^6 representa alquilo C_{1-4} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , fenilo, furanilo y fenoxi, pudiendo estar dicho grupo fenilo, furanilo o fenoxi sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, OCF_3 y alquilo C_{1-4} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo.
- 10 En una realización de la invención, R^6 representa alquilo C_{1-4} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con fenilo, furanilo o fenoxi, pudiendo estar dicho grupo fenilo, furanilo o fenoxi sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , OMe , OCF_3 y OCF_3 .
- 15 En una realización de la invención, R^6 representa -alquilenos $C_{1-4}-Q-R^8$; en donde Q es O o $-CONH-$; R^8 representa hidrógeno, Cyc^1 o un grupo alquilo C_{1-4} , pudiendo estar dicho grupo alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, fenilo y fenoxi, pudiendo estar dicho fenilo y fenoxi sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxi C_{1-4} y OCF_3 ; y Cyc^1 representa fenilo, un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros o un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, fenilo y alquilo C_{1-4} , pudiendo estar dicho fenilo y alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo. Ejemplos de grupos heteroarilo de 5 a 6 miembros de acuerdo con esta realización incluyen isoxazolilo, oxadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, tiazolilo, piridinilo, tienilo y furanilo.
- 25
- 30

En una realización de la invención, R^6 representa -alquilenos $C_{1-4}-Q-Cyc^1$;

en donde Q es $-\text{CONH}-$; y Cyc^1 es un heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , NH_2 , $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, fenilo y alquilo C_{1-4} , pudiendo estar dicho fenilo o alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo. Ejemplos de un heteroarilo de 5 a 6 miembros de acuerdo con esta realización incluyen isoxazolilo, tiazolilo, pirazinilo y piridazinilo.

En una realización de la invención, R^6 representa $-\text{CH}_2-\text{Q}-\text{Cyc}^1$;
10 en donde Q es $-\text{CONH}-$; y Cyc^1 es un heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , NH_2 , $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, fenilo y alquilo C_{1-4} , pudiendo estar dicho fenilo o alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo. Ejemplos de un
15 heteroarilo de 5 a 6 miembros de acuerdo con esta realización incluyen isoxazolilo, tiazolilo, pirazinilo y piridazinilo.

En una realización de la invención, R^6 representa $-\text{CH}_2-\text{Q}-\text{Cyc}^1$;
en donde Q es $-\text{CONH}-$; y Cyc^1 es un heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido
20 opcionalmente con alquilo C_{1-4} . Ejemplos de un heteroarilo de 5 a 6 miembros de acuerdo con esta realización incluyen isoxazolilo, pirazinilo y piridazinilo.

En una realización de la invención, R^6 representa $-\text{alquilenos } \text{C}_{1-4}-\text{Q}-\text{Cyc}^1$;
en donde Q es $-\text{CONH}-$; Cyc^1 es un heteroarilo de 5 miembros sustituido opcionalmente
25 con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo C_{1-4} .
Un ejemplo de un heteroarilo de 5 miembros de acuerdo con esta realización es isoxazolilo o tiazolilo.

En una realización de la invención, R^9 es hidrógeno o metilo. En una realización de la
30 invención, R^9 es hidrógeno.

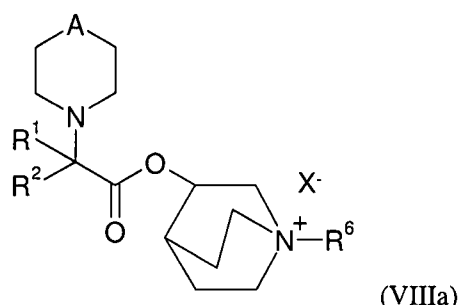
En una realización de la presente invención, R^{10} y R^{19} representan cada uno independientemente alquilo C_{1-4} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno

e hidroxilo. En una realización de la invención, R^{10} y R^{19} representan cada uno independientemente alquilo C_{1-4} .

En una realización de la invención, R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} y R^{27} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo. En una realización de la invención, R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} y R^{27} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

10

Un aspecto adicional de la invención proporciona un compuesto de fórmula (VIIIa)



en donde A representa $-CH_2-$, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; R^1 es metilo; R^2 representa fenilo o tienilo, pudiendo estar dicho fenilo o tienilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , OMe, CF_3 y OCF_3 ; R^6 representa alquilo C_{1-4} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de fenilo, naftilo, heteroarilo y un anillo cicloalquilo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, $C(O)O$ (alquilo C_{1-4}), fenilo, un anillo heteroarilo de 5-6 miembros y alquilo C_{1-6} , pudiendo estar dicho anillo fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros y alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo y ciano; y X representa un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente.

25

Un aspecto adicional proporciona un compuesto de fórmula (VIIIa), en donde A representa $-CH_2-$; R^2 representa fenilo insustituido o tienilo insustituido; y R^6 representa alquilo C_{1-4} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-4} sustituido con un sustituyente seleccionado de fenilo y un

anillo heteroarilo de 5-6 miembros, pudiendo estar dicho anillo fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, cloro, hidroxilo, ciano, C(O)O(alquilo C₁₋₄), CF₃, y alquilo C₁₋₆.

5

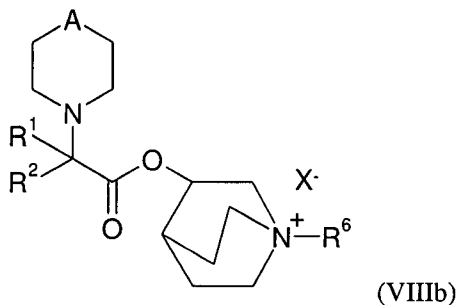
Un aspecto adicional proporciona un compuesto de fórmula (VIIIa), en donde A representa un átomo de oxígeno; R² representa fenilo insustituido o tienilo insustituido; y R⁶ representa alquilo C₁₋₄, estando dicho alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado de fenilo y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros, pudiendo estar dicho anillo fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, cloro, hidroxilo, ciano, C(O)O(alquilo C₁₋₄), CF₃, y alquilo C₁₋₆.

10

Un aspecto adicional proporciona un compuesto de fórmula (VIIIa), en donde A representa un átomo de azufre; R² representa fenilo insustituido o tienilo insustituido; y R⁶ representa alquilo C₁₋₄, estando dicho alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado de fenilo y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros, pudiendo estar dicho fenilo o anillo de 5-6 miembros sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, cloro, hidroxilo, ciano, C(O)O(alquilo C₁₋₄), CF₃, y alquilo C₁₋₆.

20

Un aspecto adicional de la invención proporciona un compuesto de fórmula (VIIIb)



en donde A representa -CH₂-, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; R¹ es metilo; R² representa fenilo o tienilo, pudiendo estar dicho fenilo o tienilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, OMe, CF₃ y OCF₃; R⁶ representa -alquilenos C₁₋₄-Q-R⁸;

25

en donde Q es O o -CONH-;

- R⁸ representa hidrógeno, Cyc¹ o un grupo alquilo C₁₋₄, pudiendo estar dicho grupo alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, fenilo y fenoxi, pudiendo estar dicho fenilo y fenoxi sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxi C₁₋₄ y OCF₃; y Cyc¹ representa fenilo, o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, fenilo y alquilo C₁₋₄, pudiendo estar dicho fenilo y alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo; y X representa un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente.

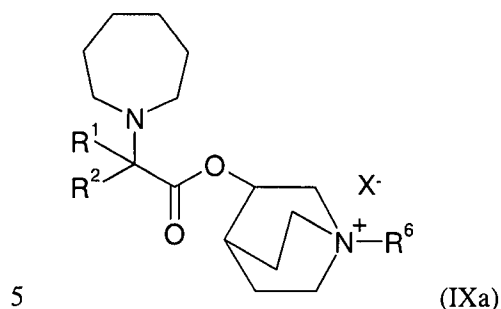
- Un aspecto adicional proporciona un compuesto de fórmula (VIIIb), en donde A representa -CH₂-; R² representa fenilo insustituido o tienilo insustituido; R⁶ representa -CH₂-Q-Cyc¹; en donde Q es -CONH-; y Cyc¹ es un heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, fenilo y alquilo C₁₋₄, pudiendo estar dicho fenilo o alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo.

- Un aspecto adicional proporciona un compuesto de fórmula (VIIIb), en donde A representa un átomo de oxígeno; R² representa fenilo insustituido o tienilo insustituido; R⁶ representa -CH₂-Q-Cyc¹; en donde Q es -CONH-; y Cyc¹ es un heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, fenilo y alquilo C₁₋₄, pudiendo estar dicho fenilo o alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo.

- Un aspecto adicional proporciona un compuesto de fórmula (VIIIb), en donde A representa un átomo de azufre; R² representa fenilo insustituido o tienilo insustituido; R⁶ representa -CH₂-Q-Cyc¹; en donde Q es -CONH-; y Cyc¹ es un heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, fenilo y

alquilo C₁₋₄, pudiendo estar dicho fenilo o alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo.

Un aspecto adicional de la invención proporciona un compuesto de fórmula (IXa)



en donde R¹ es metilo; R² representa fenilo o tienilo, pudiendo estar dicho fenilo o tienilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, OMe, CF₃ y OCF₃; R⁶ representa alquilo C₁₋₄, pudiendo estar dicho alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de fenilo, naftilo, heteroarilo y un anillo cicloalquilo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, C(O)O(alquilo C₁₋₄), fenilo, un anillo heteroarilo de 5-6 miembros y alquilo C₁₋₆, pudiendo estar dicho fenilo, anillo heteroarilo de 5-6 miembros y alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo y ciano; y X representa un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente.

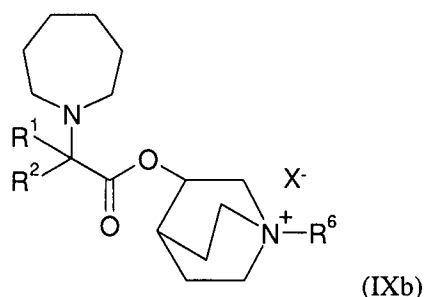
10

15

Un aspecto adicional proporciona un compuesto de fórmula (IXa), en donde R² representa fenilo insustituido o tienilo insustituido; y R⁶ representa alquilo C₁₋₄, estando dicho alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado de fenilo y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros, pudiendo estar dicho anillo fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros sustituido opcionalmente con fluoro, cloro, hidroxilo, ciano, C(O)O(alquilo C₁₋₄), CF₃, y alquilo C₁₋₆.

20

Un aspecto adicional de la invención proporciona un compuesto de fórmula (IXb)



en donde R^1 es metilo; R^2 representa fenilo o tienilo, pudiendo estar dicho fenilo o tienilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , OMe, CF_3 y OCF_3 ;

5 R^6 representa -alquileo C_{1-4} -Q- R^8 ;

en donde Q es O o -CONH-;

R^8 representa hidrógeno, Cyc¹ o un grupo alquilo C_{1-4} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, fenilo y fenoxi, pudiendo estar dicho fenilo y fenoxi sustituido

10 opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxi C_{1-4} y OCF_3 ; y Cyc¹ representa fenilo, o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , NH_2 , NH(alquilo C_{1-4}), N(alquilo C_{1-4})₂, fenilo y alquilo C_{1-4} , pudiendo estar
15 dicho fenilo y alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo; y X representa un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente.

Un aspecto adicional proporciona un compuesto de fórmula (IXb), en donde R^2 representa
20 fenilo insustituido o tienilo insustituido; R^6 representa -CH₂-Q-Cyc¹; en donde Q es -CONH-; y Cyc¹ es un heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , NH_2 , NH(alquilo C_{1-4}), N(alquilo C_{1-4})₂, fenilo y alquilo C_{1-4} , pudiendo estar dicho fenilo o alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados
25 independientemente de halógeno e hidroxilo.

La presente invención abarca todos los isómeros ópticos de los compuestos de fórmula (I) y mezclas de los mismos con inclusión de racematos.

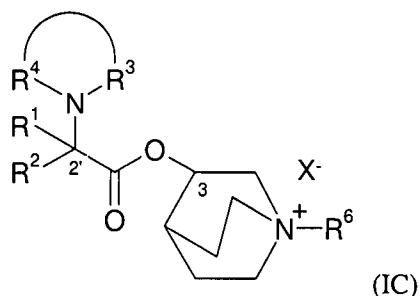
Los compuestos de la presente invención comprenden un centro quiral localizado en el átomo de carbono al cual están unidos directamente cada uno de R^1 , R^2 y NR^3R^4 (la posición 2'). En una realización de la presente invención, la configuración estereoquímica en la posición 2' es (S), como se designa por el sistema Cahn-Ingold-Prelog. El estereoisómero (S) de esta realización puede estar presente como una mezcla con el estereoisómero (R). Por ejemplo, el estereoisómero (S) puede estar presente en una mezcla racémica (1:1) con el estereoisómero (R). Sin embargo, un aspecto adicional de esta realización proporciona un compuesto de fórmula (I) en el cual la configuración estereoquímica en la posición 2' es (S), compuesto que es ópticamente puro en la posición 2'.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en el cual la configuración estereoquímica en la posición 2' es (R), compuesto que es ópticamente puro en la posición 2'.

Los compuestos de la presente invención en los cuales R^5 representa un grupo de fórmula (IIa) contienen un centro quiral adicional en la posición 3 del anillo quinuclidinilo (posición 3). En una realización de la presente invención, R^5 representa un grupo de fórmula (IIa) en donde la configuración estereoquímica en la posición 3 del anillo quinuclidinilo es (R), como se designa por el sistema Cahn-Ingold-Prelog. El estereoisómero (R) de esta realización puede estar presente como una mezcla con el estereoisómero (S). Por ejemplo, el estereoisómero (R) puede estar presente en una mezcla racémica (1:1) con el estereoisómero (S). Sin embargo, un aspecto adicional de esta realización proporciona un compuesto de fórmula (I) en la cual R^5 representa un grupo de fórmula (IIa) y en la cual la configuración estereoquímica en la posición 3 del anillo quinuclidinilo es (R) y el compuesto es ópticamente puro.

Los compuestos de la invención que comprenden el grupo (IIa) contienen dos centros quirales, el primero en la posición 2' y el segundo en la posición 3, como se indica en la representación siguiente (IC). Dado que los compuestos tienen dos centros quirales, para cada compuesto existen cuatro estereoisómeros posibles (3R,2'R), (3S,2'S), (3R,2'S) y (3S,2'R), en dos pares enantiómeros [(3R,2'R)/(3S,2'S) y (3R,2'S)/(3S,2'R)]. La presente

invención abarca todos los isómeros ópticos de los compuestos de fórmula (I) y mezclas de los mismos con inclusión de racematos.



- 5 En otra realización de la invención, los compuestos de fórmula (IC) tienen una configuración (3R,2'S). En un aspecto adicional de esta realización, los compuestos de fórmula (IC) son ópticamente puros.

- En una realización de la invención, los compuestos de fórmula (IC) tienen una
10 configuración (3R,2'R). En un aspecto adicional de esta realización, los compuestos de fórmula (IC) son ópticamente puros.

- En una realización de la invención, los compuestos de fórmula (VIIIa) y/o (VIIIb) como se definen anteriormente en esta memoria tienen una configuración (3R,2'R). En un aspecto
15 adicional de esta realización, los compuestos de fórmula (VIIIa) y/o (VIIIb) son ópticamente puros.

- En otra realización de la invención, los compuestos de fórmula (VIIIa) y/o (VIIIb) como se definen anteriormente en esta memoria tienen una configuración (3R,2'S). En un aspecto
20 adicional de esta realización, los compuestos de fórmula (VIIIa) y/o (VIIIb) son ópticamente puros.

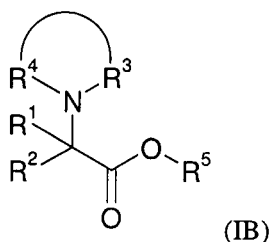
- En una realización de la invención, los compuestos de fórmula (IXa) y/o (IXb) como se definen anteriormente en esta memoria tienen una configuración (3R,2'R). En un aspecto
25 adicional de esta realización, los compuestos de fórmula (IXa) y/o (IXb) son ópticamente puros.

En otra realización de la invención, los compuestos de fórmula (IXa) y/o (IXb) como se definen anteriormente en esta memoria tienen una configuración (3R,2'S). En un aspecto adicional de esta realización, los compuestos de fórmula (IXa) y/o (IXb) son ópticamente puros.

5

En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término ópticamente puro se define en términos de exceso enantiomérico (e.e.), que se calcula a partir de la relación de la diferencia entre las cantidades de los respectivos enantiómeros presentes y la suma de estas cantidades, expresada como porcentaje. Para ilustrar, una preparación que contenga 95% de un enantiómero y 5% de otro enantiómero tiene un exceso enantiomérico (e.e.) de 90% [es decir $(95-5)/(95+5) \times 100$]. Los compuestos ópticamente puros de acuerdo con la presente invención tienen un e.e. de al menos 90%. En una realización de la invención, los compuestos ópticamente puros tienen un e.e. de al menos 95%. En una realización adicional de la invención, los compuestos ópticamente puros tienen un e.e. de al menos 98%. En el caso en que el compuesto tiene un diastereoisómero, los compuestos ópticamente puros tienen un e.e. de al menos 90% y un exceso diastereomérico (d.e.) de al menos 90% [definiéndose el exceso diastereomérico por analogía al exceso enantiomérico]. En una realización de la invención, los compuestos ópticamente puros tienen un e.e. de al menos 95% y un d.e. de al menos 95%. En una realización adicional de la invención, los compuestos ópticamente puros tienen un e.e. de al menos 98% y un d.e. de al menos 98%.

En una realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (IB),



25 en donde

R^1 representa alquilo C_{1-6} ;

R^2 representa fenilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno más sustituyentes seleccionados

independientemente de halógeno, ciano, nitro, SH, $S(O)_{0-2}R^{10}$, $NR^{11}R^{12}$, $S(O)_2NR^{13}R^{14}$,

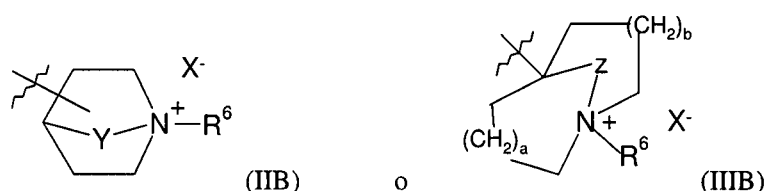
30 $C(O)NR^{15}R^{16}$, $C(O)_2R^{17}$, $NR^{18}S(O)_2R^{19}$, $NR^{20}C(O)R^{21}$, $NR^{22}C(O)_2R^{23}$, $NR^{24}C(O)NR^{25}R^{26}$,

OR²⁷ y alquilo C₁₋₆, pudiendo dicho alquilo C₁₋₆ estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂;

R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos ambos, forman un anillo

- 5 heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros que puede contener opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, pudiendo estar dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo y alquilo C₁₋₆, pudiendo estar dicho alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo;

R⁵ representa un grupo de fórmula (IIB) o (IIIB);



en donde

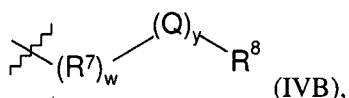
- 15 Y es -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂- y la sustitución en el anillo del grupo (IIB) puede hallarse en las posiciones 3 ó 4;

a es 1 ó 2;

b es 1 ó 2;

Z es -CH₂-;

- 20 R⁶ representa un grupo de fórmula (IVB)



en donde

w es 0 ó 1;

R⁷ representa alquileo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes

- 25 seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆) y N(alquilo C₁₋₆)₂;

cuando w es 0, y es 0; cuando w es 1, y es 0 ó 1;

Q representa O, S(O)₀₋₂, NR⁹, -CONR⁹-, -SO₂NR⁹-, -NR⁹CO-, -NR⁹SO₂-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C=C- o etinileno;

R^8 representa un grupo cíclico Cyc^1 o un grupo alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$ y un grupo cíclico Cyc^2 ;

Cyc^1 y Cyc^2 representan arilo, heteroarilo, un anillo carbocíclico alifático de 3 a 8

- 5 miembros o un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, SH , $S(O)_{0-2}R^{10}$, $NR^{11}R^{12}$, $S(O)_2NR^{13}R^{14}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $C(O)_2R^{17}$, $NR^{18}S(O)_2R^{19}$, $NR^{20}C(O)R^{21}$, $NR^{22}C(O)_2R^{23}$, $NR^{24}C(O)NR^{25}R^{26}$, OR^{27} , fenilo y alquilo C_{1-6} , pudiendo estar dicho fenilo o alquilo C_{1-6} sustituido
- 10 opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-6})$ y $N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$;

R^9 representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^{10} y R^{19} representan cada uno independientemente alquilo C_{1-6} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados

- 15 independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-6})$ y $N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$; y

R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} y R^{27} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-6}

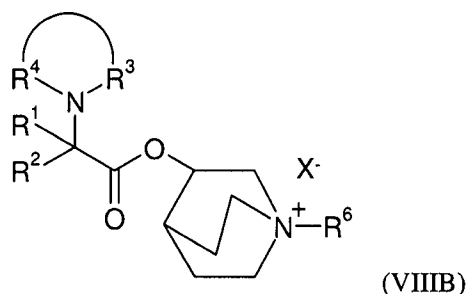
sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente

- 20 de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-6})$ y $N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$; o cualquiera de R^{11} y R^{12} , R^{13} y R^{14} , R^{15} y R^{16} o R^{25} y R^{26} , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos ambos, pueden formar un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros, pudiendo estar dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo y alquilo C_{1-6} , pudiendo estar
- 25 dicho alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo; y X representa un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente.

En cuanto a los compuestos de fórmula (IB), realizaciones de la invención incluyen

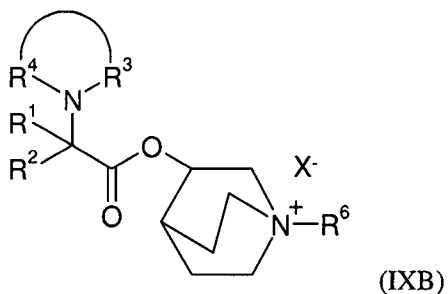
- 30 aquéllas en las cuales cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se define anteriormente en esta memoria en las realizaciones de la invención que conciernen a los compuestos de fórmula (I).

Un aspecto adicional de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (VIIB)



- en donde R^1 representa alquilo C_{1-4} ; R^2 representa fenilo, pudiendo estar dicho fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , OMe, CF_3 y OCF_3 ; en donde R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos directamente ambos forman un anillo piperidinilo o azetidinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} y alquilo C_{1-4} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo; R^6 representa alquilo C_{1-4} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con fenilo, furanilo o fenoxi, pudiendo estar dicho grupo fenilo, furanilo o fenoxi sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , OMe, CF_3 y OCF_3 ; y X representa un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente.

Un aspecto adicional de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IXB)



- en donde R^1 representa alquilo C_{1-4} ; R^2 representa fenilo, pudiendo estar dicho fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , OMe, CF_3 y OCF_3 ; en donde R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos directamente ambos forman un anillo piperidinilo

o azetidino, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄, pudiendo estar dicho alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo;

- 5 R⁶ representa -alquileo C₁₋₄-Q-Cyc¹; en donde Q es -CONH-; Cyc¹ es un heteroarilo de 5 miembros sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno y alquilo C₁₋₄; y X representa un anillo farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente.

- 10 En una realización de la invención, el compuesto de fórmula (I) se selecciona de:
- (3R)-1-(3-Fenoxipropil)-3-[(2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil)oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[2-(Isoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-3-{[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,
- 15 (3R)-1-[2-(3-Clorofenil)-2-oxoetil]-3-{[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[2-(3-Fluorofenil)-2-oxoetil]-3-{[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[2-(3-Metoxifenil)-2-oxoetil]-3-{[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,
- 20 (3R)-1-(2-Oxo-2-feniletil)-3-{[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-(2-Amino-2-oxoetil)-3-{[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,
- 25 (3R)-1-[2-Oxo-2-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilamino)etil]-3-{[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[2-Oxo-2-(piridazin-3-ilamino)etil]-3-{[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[2-Oxo-2-(pirazin-2-ilamino)etil]-3-{[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,
- 30 (3R)-1-[2-(4-Metilfenil)-2-oxoetil]-3-{[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[2-[(3-Fluorofenil)amino]-2-oxoetil]-3-{[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,

- (3R)-1-(2-Anilino-2-oxoetil)-3-{[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-(3-Fenoxipropil)-3-{[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- 5 (3R)-1-[2-(5-Cloro-2-tienil)etil]-3-{[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[2-(3-Metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)etil]-3-{[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[2-(2-Naftil)etil]-3-{[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- 10 (3R)-1-[2-(3-Bromofenil)etil]-3-{[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[2-(3-Clorofenil)etil]-3-{[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- 15 (3R)-1-[2-(3-Fluorofenil)etil]-3-{[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-3-{[(2S)-2-Fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-3-{[(2S)-2-Fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-(3-piridin-3-ilpropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- 20 (3R)-1-(4-Fenilbutil)-3-{[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[3-(4-Fluorofenoxi)propil]-3-{[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- 25 (3R)-1-(2-Fenoxietil)-3-{[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[2-(Benciloxi)etil]-3-{[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[(3S)-3-Hidroxi-3-fenilpropil]-3-{[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- 30 (3R)-1-[(3R)-3-Hidroxi-3-fenilpropil]-3-{[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[2-(4-Metilfenoxi)etil]-3-{[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,

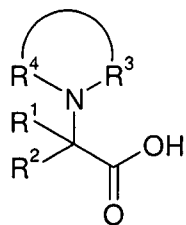
- (3R)-1-[2-(5-Metil-2-tienil)etil]-3-[[2-(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[2-(3-Metilfenoxi)etil]-3-[[2-(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- 5 (3R)-1-[2-(4-Fluorofenil)etil]-3-[[2-(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-(2-Feniletil)-3-[[2-(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-3-[[2-(4-Clorofenil)-2-(3,3-dimetilazetidina-1-il)propanoil]oxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- 10 (3R)-1-(3-Fenoxipropil)-3-[[2-(2-tienil)-2-tiomorfolina-4-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-(3-Fenilpropil)-3-[[2-(2-tienil)-2-tiomorfolina-4-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- 15 (3R)-1-[2-(3-Fluorofenil)etil]-3-[[2-(2-tienil)-2-tiomorfolina-4-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[2-(3-Clorofenil)etil]-3-[[2-(2-tienil)-2-tiomorfolina-4-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[2-[(3-Fluorofenil)amino]-2-oxoetil]-3-[[2-(2-tienil)-2-tiomorfolina-4-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- 20 (3R)-1-[2-Oxo-2-(pirazina-2-ilamino)etil]-3-[[2-(2-tienil)-2-tiomorfolina-4-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[(3-Fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-3-[[2-(2-tienil)-2-tiomorfolina-4-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- 25 (3R)-1-[2-(3-Clorofenil)etil]-3-[[2-piperidina-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[2-(3-Fluorofenil)etil]-3-[[2-piperidina-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-(2-Ciclohexiletil)-3-[[2-piperidina-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- 30 (3R)-1-(2-Feniletil)-3-[[2-piperidina-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-(3-Fenilpropil)-3-[[2-piperidina-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,

- (3R)-1-(4-Fenilbutil)-3-{[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[3-(4-Fluorofenoxi)propil]-3-{[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- 5 (3R)-1-[2-(3-Fluorofenil)-2-oxoetil]-3-{[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-{2-[(3-Fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-3-{[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-(2-Anilino-2-oxoetil)-3-{[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- 10 (3R)-1-(2-Amino-2-oxoetil)-3-{[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-{2-[(6-Cloropiridazin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-{[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- 15 (3R)-1-[2-(Isoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-3-{[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-(1,3-Benzotiazol-2-ilmetil)-3-{[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-{2-[(5-Metilpirazin-2-il)amino]-2-oxoetil}-3-{[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- 20 (3R)-1-[2-(1,2-Bencisoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-3-{[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-{2-[(6-Cloropirazin-2-il)amino]-2-oxoetil}-3-{[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- 25 (3R)-1-[2-(3-Clorofenil)etil]-3-{(2-morfolin-4-il-2-fenilpropanoil)oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-3-{[2-Piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi}-1-(3-piridin-4-ilpropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[(3-Fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-3-{[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- 30 (3R)-3-{[2-Piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi}-1-(3-{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}propil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-3-{(2-Azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi}-1-[2-(3-clorofenil)etil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,

- (3R)-3-[(2-Azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-(2-Anilino-2-oxoetil)-3-[(2-azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- 5 (3R)-3-[(2-Azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-[2-(isoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-3-[(2-Azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-{2-[(5-metilpirazin-2-il)amino]-2-oxoetil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-3-[(2-Azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-[2-(3-fluorofenil)etil]-1-azoniabicciclo-
- 10 [2.2.2]octano X,
- (3R)-3-[(2-Azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-(2-feniletil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-3-[(2-Azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- 15 (3R)-3-[(2-Azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-(3-piridin-3-ilpropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-3-[(2-Azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]-octano X,
- (3R)-1-[2-(3-Clorofenil)etil]-3-[(2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil)oxi]-1-azoniabicciclo-
- 20 [2.2.2]octano X,
- (3R)-1-{2-[(3-Fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-3-[(2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil)oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[2-Oxo-2-(piridazin-3-ilamino)etil]-3-[(2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil)oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- 25 (3R)-1-[2-(Isoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-3-[(2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil)oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-(2-Feniletil)-3-[(2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil)oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]-octano X,
- (3R)-1-(3-Fenilpropil)-3-[(2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil)oxi]-1-azoniabicciclo-
- 30 [2.2.2]octano X,
- (3R)-1-(3-Fenoxipropil)-3-[(2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil)oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,

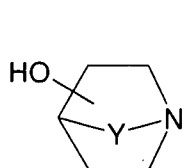
en donde X representa un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente. Aniones farmacéuticamente aceptables de acuerdo con esta realización incluyen cloruro, bromuro y yoduro.

- 5 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I), que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X) en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se define en la fórmula (I), o un alquiléster C_{1-6} , anhídrido de ácido o haluro de ácido del mismo,

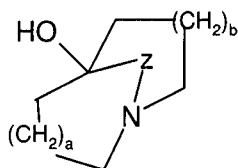


(X)

- 10 con un compuesto de fórmula (XI) o fórmula (XII), en donde Y, Z, a y b son como se define en la fórmula (I) y el grupo hidroxilo en (XI) se halla en la posición 3 ó 4

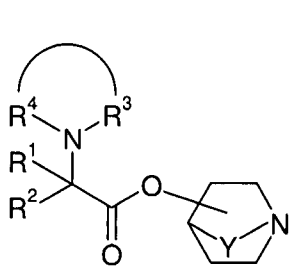


(XI),

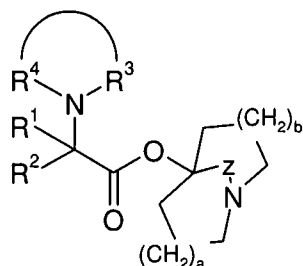


(XII)

para proporcionar un compuesto de fórmula (Va) o (Vb)



(Va),



(Vb)

- 15 en donde R^1 , R^2 y R^3 son como se define en la reivindicación 1, y hacer reaccionar subsiguientemente (Va) o (Vb) con un compuesto R^6 -LG (XIII), en donde LG es un grupo lábil y R^6 es como se define en la fórmula (I); y opcionalmente

- convertir el compuesto en un compuesto adicional de fórmula (I),
- formar una sal farmacéuticamente aceptable con un anión de un ácido mono- o polivalente.

20

- La reacción del compuesto (X) (o alquiléster C_{1-6} del mismo) con el compuesto (XI) o (XII) puede efectuarse convenientemente en presencia de un disolvente adecuado tal como heptano, tolueno o diclorometano a una temperatura comprendida en el intervalo de 0 a 100°C. En una realización de la invención, el compuesto (X) puede tomar
- 5 convenientemente la forma de un haluro de ácido (v.g. cloruro) que puede prepararse por reacción del ácido con un reactivo adecuado (v.g. cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo) en un disolvente adecuado tal como diclorometano o tolueno, a una temperatura en el intervalo de 0 a 100°C.
- 10 La reacción de los compuestos (Va) o (Vb) con R^6 -LG puede efectuarse convenientemente en presencia de un disolvente adecuado tal como diclorometano o acetonitrilo a una temperatura en el intervalo de 0 a 100°C.
- Los compuestos de fórmula (X), o bien están disponibles comercialmente o pueden
- 15 prepararse por química conocida utilizando métodos de acuerdo con o análogos a los descritos en la bibliografía. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (X) pueden prepararse convenientemente por tratamiento de un compuesto de fórmula $R^1R^2C(LG)CO_2H$ (XIV) (o alquiléster C_{1-6} del mismo) en donde LG es un grupo lábil tal como bromuro, cloruro o tolueno-sulfonilo, con un compuesto de fórmula HNR^3R^4 (XV).
- 20 La reacción de los compuestos de fórmula (XIV) con HNR^3R^4 puede efectuarse convenientemente en presencia de un disolvente adecuado tal como acetonitrilo, dimetilformamida, tetrahidrofurano o *N*-metil-pirrolidinona a una temperatura en el intervalo de 0 a 100°C, opcionalmente con una base tal como trietilamina o
- 25 diisopropiletilamina.
- Los compuestos de fórmula $R^1R^2C(LG)CO_2H$ (XIV) (o alquilésteres C_{1-6} de los mismos) pueden prepararse convenientemente por tratamiento de un compuesto de fórmula $R^1R^2CHCO_2H$ (o alquiléster C_{1-6} del mismo) con *N*-bromosuccinamida o *N*-
- 30 clorosuccinamida en un disolvente tal como tetracloruro de carbono, opcionalmente con un aditivo tal como azo*isobutir*onitrilo, trialkilborano o una fuente de luz. Alternativamente, los compuestos de fórmula $R^1R^2C(LG)CO_2H$ (XIV) (o alquilésteres C_{1-6} de los mismos) pueden prepararse convenientemente por tratamiento de un compuesto de fórmula $R^1R^2CHCO_2H$ (o alquiléster C_{1-6} del mismo) con una base tal como diisopropilamiduro de

litio, hexametiltilsilazida de sodio o hidruro de sodio en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o dietil-éter a una temperatura en el intervalo de -78 a 30°C seguido por tratamiento con *N*-bromosuccinamida, *N*-clorosuccinamida o bromo.

- 5 Alternativamente, los compuestos de fórmula $R^1R^2C(LG)CO_2H$ (XIV) (o alquilésteres C_{1-6} de los mismos) pueden prepararse convenientemente por tratamiento de un compuesto de fórmulas $R^1(C=O)CO_2H$ o $R^2(C=O)CO_2H$ (o alquilésteres C_{1-6} de los mismos) con un compuesto organometálico R^2Met o R^1Met , en donde R^1 y R^2 son como se define en la fórmula (I) y Met es un metal adecuado tal como haluro de litio, sodio o magnesio (sic) en
- 10 un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o dietil-éter, seguido por conversión del alcohol resultante en un haluro tal como cloro o bromo por tratamiento con un reactivo tal como cloruro de tionilo, cloruro de sulfonilo, trifenilfosfina/bromo en un disolvente adecuado tal como diclorometano a una temperatura en el intervalo de 0 a 100°C.
- 15 La elaboración ulterior del ácido puede realizarse para proporcionar un alquiléster C_{1-6} por tratamiento con un alcohol C_{1-6} en un disolvente tal como metanol con un catalizador ácido tal como ácido toluenosulfónico o por tratamiento del ácido con TMS-diazometano o diazometano en una mezcla de disolventes tal como tetrahidrofurano/metanol. La elaboración ulterior del ácido puede realizarse para proporcionar un anhídrido de ácido o
- 20 haluro de ácido por tratamiento con cloruro de oxalilo o cloruro de sulfonilo en un disolvente tal como diclorometano a una temperatura en el intervalo de -20°C a 40°C.

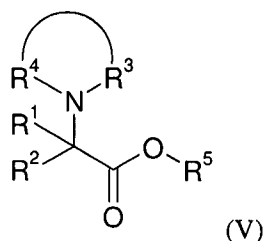
- Los compuestos de fórmula (XI), (XII), (XIII), (XIV) y (XV), o bien están disponibles comercialmente o pueden prepararse por química conocida utilizando métodos de acuerdo
- 25 con o análogos a los descritos en la bibliografía.

- Se apreciará por los expertos en la técnica que en los procesos de la presente invención ciertos grupos funcionales tales como grupos hidroxilo, carboxilo o amino en los reactivos de partida o compuestos intermedios pueden precisar estar protegidos por grupos
- 30 protectores. Así, la preparación de los compuestos de fórmula (I) puede implicar en una cierta etapa la eliminación de uno o más grupos protectores. La protección y desprotección de grupos funcionales se describe en 'Protective Groups in Organic Synthesis', 2ª edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991) y 'Protecting Groups', P.J. Kocienski, Georg Tieme Verlag (1994).

Los compuestos de fórmula (Va) y (VIb) no han sido preparados previamente. Además, estos compuestos no cuaternizados exhiben también actividad como agentes

anticolinérgicos. Además de ser interesantes para uso en el tratamiento de trastornos

- 5 respiratorios, los mismos presentan interés también para el tratamiento de afecciones del tracto urinario, tales como vejiga hiperactiva. De acuerdo con ello, la presente invención proporciona adicionalmente un compuesto de fórmula (V), o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo,



- 10 en donde

R^1 representa alquilo C_{1-6} ;

R^2 representa fenilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados

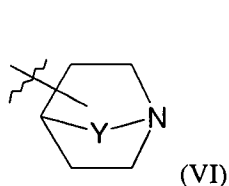
- 15 independientemente de halógeno, ciano, nitro, SH, $S(O)_{0-2}R^{10}$, $NR^{11}R^{12}$, $S(O)_2NR^{13}R^{14}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $C(O)_2R^{17}$, $NR^{18}S(O)_2R^{19}$, $NR^{20}C(O)R^{21}$, $NR^{22}C(O)_2R^{23}$, $NR^{24}C(O)NR^{25}R^{26}$, OR^{27} y alquilo C_{1-6} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , NH_2 , NH (alquilo C_{1-6}) y N (alquilo C_{1-6})₂;

R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos ambos, forman un anillo

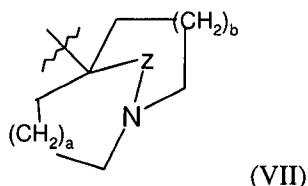
- 20 heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros que puede contener opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, pudiendo estar dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} y alquilo C_{1-6} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados

- 25 independientemente de halógeno e hidroxilo;

R^5 representa un grupo de fórmula (VI) o (VII):



o



en donde

y es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y la sustitución en el anillo del grupo (VI) se halla en las posiciones 3 ó 4;

a es 1 ó 2;

5 b es 1 ó 2;

Z es $-\text{CH}_2-$;

R^{10} y R^{19} representan cada uno independientemente alquilo C_{1-6} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , NH_2 , $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$ y $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$; y

10 R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} y R^{27} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} , pudiendo dicho alquilo C_{1-6} estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , NH_2 , $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$ y $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$; o cualquiera de R^{11} y R^{12} , R^{13} y R^{14} , R^{15} y R^{16} o R^{25} y R^{26} , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos ambos, pueden formar un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros, pudiendo estar dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo y alquilo C_{1-6} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo.

Para los compuestos de fórmula (V), realizaciones de la invención incluyen aquéllas en las cuales cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} a R^{27} , Y, Z, a y b son como se define anteriormente en esta memoria en las realizaciones de la invención concernientes a los compuestos de fórmula (I).

25 Sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (V) incluyen la sal hidrocioruro, hidrobromuro, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, oxalato, metanosulfonato o p-toluenosulfonato.

30 Compuestos de fórmula (V) de acuerdo con la presente invención incluyen:

(2S)-2-Fenil-2-piperidin-1-ilpropanoato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,

(2R)-2-Fenil-2-piperidin-1-ilpropanoato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,

2-(4-Clorofenil)-2-(3,3-dimetilazetidín-1-il)propanoato de (3*R*)-1-azabíciclo[2.2.2]oct-3-ilo,

2-(3,3-Dimetilazetidín-1-il)-2-fenilpropanoato de (3*R*)-1-azabíciclo[2.2.2]oct-3-ilo,

2-(2-Tienil)-2-tiomorfolín-4-ilpropanoato de (3*R*)-1-azabíciclo[2.2.2]oct-3-ilo,

5 2-Piperidín-1-il-2-(2-tienil)propanoato de (3*R*)-1-azabíciclo[2.2.2]oct-3-ilo,

2-Morfolín-4-il-2-fenilpropanoato de (3*R*)-1-azabíciclo[2.2.2]oct-3-ilo,

2-Azepán-1-il-2-fenilpropanoato de (3*R*)-1-azabíciclo[2.2.2]oct-3-ilo, y

2-Fenil-2-tiomorfolín-4-ilpropanoato de (3*R*)-1-azabíciclo[2.2.2]oct-3-ilo

y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10

Los compuestos de la invención tienen actividad como productos farmacéuticos, en particular como agentes anticolinérgicos con inclusión de antagonistas de los receptores muscarínicos (M1, M2, y M3), en particular antagonistas M3. Enfermedades y afecciones que pueden tratarse con los compuestos incluyen:

15 1. *tracto respiratorio*: enfermedades obstructivas de las vías aéreas que incluyen: asma, con inclusión de asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por ejercicio, inducida por fármacos (con inclusión de la inducida por aspirina y NSAID) e inducida por polvo fino, tanto intermitente como persistente y de todas las gravedades, y otras causas de hipersensibilidad de las vías aéreas; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD);

20 bronquitis, con inclusión de bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema; bronquiectasia, fibrosis quística, sarcoidosis; pulmón de granjero y enfermedades afines; neumonitis por hipersensibilidad; fibrosis pulmonar, con inclusión de alveolitis fibrosante criptógena, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis complicante de la terapia anti-neoplástica e infección crónica, con inclusión de tuberculosis y aspergillosis y otras infecciones

25 fúngicas; complicaciones de trasplantes de pulmón; trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura pulmonar, e hipertensión pulmonar; actividad antitusígena con inclusión de tratamiento de la tos crónica asociada con afecciones inflamatorias y secretorias de las vías aéreas, y tos iatrogénica; rinitis aguda y crónica con inclusión de rinitis medicamentosa, y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional, con inclusión de
30 rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección viral aguda con inclusión del resfriado común, e infección debida al virus respiratorio sincitial, gripe, coronavirus (con inclusión de SARS) y adenovirus;

2. *huesos y articulaciones*: artritis asociadas o que incluyen osteoartritis/osteoartrosis, tanto primaria como secundaria a, por ejemplo, displasia congénita de la cadera;

- espondilitis cervical y lumbar, y dolor en la parte baja de la espalda y el cuello; artritis reumatoide y enfermedad de Still; espondiloartropatías seronegativas con inclusión de espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, artritis reactiva y espondartropatía no diferenciada; artritis séptica y otras artropatías relacionadas con infección y trastornos
- 5 óseos tales como tuberculosis, con inclusión de la enfermedad de Potts y el síndrome de Poncet; sinovitis aguda y crónica inducida por cristales con inclusión de gota de uratos, enfermedad de deposición de pirofosfato de calcio, e inflamación tendinal, bursal y sinovial relacionada con apatito cálcico; enfermedad de Behcet; síndrome de Sjogren
- 10 sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo, y enfermedad no diferenciada del tejido conectivo; miopatías inflamatorias con inclusión de dermatomiositis y polimiositis; polimialgia reumática; artritis juvenil con inclusión de artritis inflamatorias idiopáticas de distribución de cualquier articulación y síndromes asociados, y fiebre reumática y sus complicaciones sistémicas; vasculitis con inclusión de arteritis de células gigantes, arteritis
- 15 de Takayasu, síndrome de Churg-Strauss, poliarteritis nodosa, poliarteritis microscópica, y vasculitis asociadas con infección viral, reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas, y paraproteínas; dolor en la parte baja de la espalda; fiebre Familiar Mediterránea, síndrome de Muckle-Wells, y Fiebre Familiar Irlandesa, enfermedad de Kikuchi; artralgiias inducidas por fármacos, tendinitis, y miopatías;
- 20 3. *dolor y remodelación del tejido conectivo de trastornos musculoesqueléticos debidos a lesión [por ejemplo lesión causada por deportes] o enfermedad:* artritis (por ejemplo artritis reumatoide, osteoartritis, gota, o artropatía cristalina), otras enfermedades de las articulaciones (tales como degeneración de discos intervertebrales o degeneración de la articulación temporomandibular), enfermedad de remodelación ósea (tal como
- 25 osteoporosis, enfermedad de Paget u osteonecrosis), policondritis, escleroderma, trastorno mixto del tejido conectivo, espondiloartropatías o enfermedad periodontal (tal como periodontitis);
4. *piel:* psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis eccematosas y reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado; fito- y fotodermatitis;
- 30 dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroso y atrófico, mioderma gangrenoso, sarcoide de piel, lupus eritematoso discoidal, pénfigo, penfigoide, epidermólisis bullosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofiliias cutáneas, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infecciosa como no infecciosa;

paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de piel distinto del melanoma y otras lesiones displásicas; y trastornos inducidos por fármacos, con inclusión de erupciones fijadas por fármacos;

5. *ojos*: blefaritis; conjuntivitis, con inclusión de conjuntivitis alérgica perenne y primaveral; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; trastornos autoinmunes, degenerativos o inflamatorios que afectan a la retina; oftalmítis con inclusión de oftalmítis simpática; sarcoidosis; e infecciones, con inclusión de virales, fúngicas y bacterianas;
6. *tracto gastrointestinal*: glositis, gingivitis, periodontitis; esofagitis, con inclusión de esofagitis de reflujo; gastroenteritis eosinofílicas, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis con inclusión de colitis ulcerosa, proctitis, pruritis ani; enfermedad celíaca, síndrome de intestino irritable, y alergias relacionadas con los alimentos que pueden tener efectos alejados del intestino (por ejemplo, migraña, rinitis o eccema);
7. *abdominales*: hepatitis, con inclusión de hepatitis autoinmune, alcohólica y viral; fibrosis y cirrosis del hígado; colecistitis; pancreatitis, tanto aguda como crónica;
8. *genitourinarias*: nefritis con inclusión de nefritis intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis con inclusión de cistitis aguda y crónica (intersticial) y úlcera de Hunner; uretritis aguda y crónica, prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvovaginitis; enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil (tanto masculina como femenina);
9. *rechazo de aloinjertos*: rechazo agudo y crónico subsiguiente, por ejemplo, a trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea o subsiguiente a transfusión sanguínea; o enfermedad crónica de rechazo inverso;
10. *CNS*: enfermedad de Alzheimer y otros trastornos demenciales con inclusión de CJD y nvCJD; amiloidosis; esclerosis múltiple y otros síndromes desmielinantes; aterosclerosis y vasculitis cerebrales; arteritis temporal; miastenia grave; dolor agudo y crónico (agudo, intermitente o persistente, sea de origen central o periférico) con inclusión de dolor visceral, dolor de cabeza, migraña, neuralgia del trigémino, dolor facial atípico, dolor de articulaciones y huesos, dolor causado por el cáncer e invasión tumoral, síndromes de dolor neuropático con inclusión de neuropatías diabéticas, post-herpéticas, y asociadas al HIV;
11. otros trastornos autoinmunes y alérgicos con inclusión de la tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura

trombocitopénica idiopática, fasciitis eosinofílica, síndrome hiper-IgE, síndrome antifosfolípídico;

12. otros trastornos con componente inflamatorio o inmunológico; con inclusión del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), lepra, síndrome de Sezary, y síndromes paraneoplásticos;

13. *cardiovasculares*: aterosclerosis, que afecta a la circulación coronaria y periférica; pericarditis, miocarditis, cardiomiopatías inflamatorias y autoinmunes con inclusión de sarcoide de miocardio; lesiones de reperfusión isquémica; endocarditis, valvulitis, y aortitis con inclusión de las infecciosas (por ejemplo sifilítica); vasculitis; trastornos de las venas proximales y periféricas con inclusión de flebitis y trombosis, con inclusión de trombosis de las venas profundas y complicaciones de venas varicosas;

14. *oncología*: tratamiento de cánceres comunes con inclusión de tumores de próstata, mama, pulmón, ovario, páncreas, intestino y colon, estómago, piel y cerebro, y enfermedades malignas que afectan a la médula ósea (con inclusión de las leucemias) y sistemas linfoproliferativos, tales como linfomas de Hodgkin y no-Hodgkin; con inclusión de la prevención y el tratamiento de enfermedad metastásica y recurrencias de tumores, y síndromes paraneoplásticos; y,

15. *tracto gastrointestinal*: enfermedad celíaca, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis microscópica, colitis indeterminante, trastorno de intestino irritable, síndrome de intestino irritable, diarrea no inflamatoria, alérgicas relacionadas con alimentos que tienen efectos alejados del intestino, v.g., migraña, rinitis y eccema.

De acuerdo con ello, la presente invención proporciona adicionalmente un compuesto de fórmula (I), como se define anteriormente para uso en terapia.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), como se define anteriormente en esta memoria, en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término "terapia" incluye también "profilaxis" a no ser que se hagan indicaciones específicas en el sentido contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deben interpretarse análogamente.

La presente invención proporciona también un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente en esta memoria, para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) (tal como COPD irreversible).

- 5 La presente invención proporciona también un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente en esta memoria, para el tratamiento del asma.

- 10 Un aspecto adicional de la invención proporciona un método de tratamiento de un estado de enfermedad en un mamífero que padece de, o que se halla en riesgo de padecer dicha enfermedad, que comprende administrar a un mamífero que precisa dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente en esta memoria.

- 15 La presente invención proporciona también el uso de un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente en esta memoria, en la fabricación de un medicamento para el uso en el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) (tal como COPD irreversible).

- 20 La presente invención proporciona también el uso de un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente en esta memoria, en la fabricación de un medicamento para el uso en el tratamiento del asma.

- 25 La presente invención proporciona además un método de tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) (tal como COPD irreversible), en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que comprende administrar a un mamífero que se halla en necesidad de dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente en esta memoria.

- 30 La presente invención proporciona adicionalmente un método de tratamiento del asma en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que comprende administrar a un mamífero que se halla en necesidad de dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente en esta memoria.

Con objeto de utilizar un compuesto de la invención para el tratamiento terapéutico de un animal de sangre caliente, tal como el hombre, dicho ingrediente se formula normalmente de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica.

- 5 Por esta razón, en otro aspecto la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención como se define anteriormente en esta memoria y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de dicha composición, que comprende mezclar el principio activo con un adyuvante, diluyente
- 10 o vehículo farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá por ejemplo desde 0,05 a 99% p (porcentaje en peso), tal como desde 0,05 a 80% p, por ejemplo desde 0,10 a 70% p, tal como desde 0,10 a 50% p, de principio activo, estando basados todos los porcentajes en peso en la composición total.

- 15 Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse de manera estándar para la afección que se desee tratar, por ejemplo por administración tópica (tal como al pulmón y/o las vías aéreas o a la piel), oral, rectal o parenteral. A estos propósitos, los compuestos de esta invención pueden formularse por medios conocidos de la técnica en
- 20 forma de, por ejemplo, aerosoles, formulaciones de polvo seco, tabletas, cápsulas, jarabes, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones acuosas o aceitosas, emulsiones (lipídicas), polvos dispersables, supositorios, ungüentos, cremas, gotas y soluciones o suspensiones acuosas o aceitosas inyectables estériles.

- 25 Una composición farmacéutica adecuada de esta invención es una que es adecuada para administración oral en forma de dosificación unitaria, por ejemplo una tableta o cápsula, que contiene entre 0,1 mg y 1 g de principio activo.

- En otro aspecto, una composición farmacéutica de la invención es una adecuada para
- 30 inyección intravenosa, subcutánea o intramuscular. Cada paciente puede recibir, por ejemplo, una dosis intravenosa, subcutánea o intramuscular de $0,01 \text{ mgkg}^{-1}$ a 100 mgkg^{-1} del compuesto, por ejemplo en el intervalo de $0,1 \text{ mgkg}^{-1}$ a 20 mgkg^{-1} de esta invención, administrándose la composición 1 a 4 veces al día. La dosis intravenosa, subcutánea e intramuscular puede administrarse por medio de una inyección de bolus. Alternativamente,

la dosis intravenosa puede administrarse por infusión continua a lo largo de un periodo de tiempo. Alternativamente, cada paciente recibirá una dosis oral diaria, que es aproximadamente equivalente a la dosis diaria parenteral, administrándose la composición 1 a 4 veces al día.

5

Otra composición farmacéutica adecuada de esta invención es una que es adecuada para administración inhalada, siendo la inhalación un método particularmente útil para administración de los compuestos de la invención cuando se trata de enfermedades respiratorias tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) o asma.

10 Cuando se administran por inhalación, los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse eficazmente a dosis comprendidas en el intervalo de los μg , por ejemplo 0,1 a 500 μg , 0,1 a 50 μg , 0,1 a 40 μg , 0,1 a 30 μg , 0,1 a 20 μg , 0,1 a 10 μg , 5 a 10 μg , 5 a 50 μg , 5 a 40 μg , 5 a 30 μg , 5 a 20 μg , 5 a 10 μg , 10 a 50 μg , 10 a 40 μg , 10 a 30 μg , o 10 a 20 μg de principio activo.

15

En una realización de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención como se define anteriormente en esta memoria, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, que está formulado para administración por inhalación.

20

Cuando se administra por inhalación, pueden utilizarse dispositivos inhaladores de dosis medidas para administrar el principio activo, dispersado en un propelente adecuado y con o sin excipientes adicionales tales como etanol, agentes tensioactivos, lubricantes o agentes estabilizadores. Propelentes adecuados incluyen propelentes de hidrocarburos,

25 clorofluorocarbonos e hidrofluoroalcanos (v.g. heptafluoroalcano), o mezclas de cualesquiera de tales propelentes. Propelentes preferidos son P134a y P227, cada uno de los cuales puede utilizarse solo o en combinación con otros propelentes y/o agentes tensioactivos y/u otros excipientes. Pueden emplearse también suspensiones o, preferiblemente, soluciones acuosas nebulizadas, con o sin un ajuste adecuado del pH y/o
30 de la tonicidad, sea como formulaciones monodosis o multidoses.

Pueden utilizarse inhaladores de polvo seco para administrar el principio activo, solo o en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el último caso sea como un polvo finamente dividido o como una mezcla ordenada. El inhalador de polvo seco puede

ser monodosis o multidosis y puede utilizar un polvo seco o una cápsula que contenga polvo.

Los dispositivos inhaladores de dosis medidas, nebulizadores e inhaladores de polvo seco
5 son bien conocidos y están disponibles una diversidad de tales dispositivos.

La invención se refiere adicionalmente a terapias de combinación en las cuales un compuesto de la invención o una composición o formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, se administra concurrente o secuencialmente o como una
10 preparación combinada con otro u otros agentes terapéuticos, para el tratamiento de una o más de las afecciones enumeradas.

En particular, para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias tales como (pero sin carácter limitante) artritis reumatoide, osteoartritis, asma, rinitis alérgica, enfermedad
15 pulmonar obstructiva crónica (COPD), psoriasis, y enfermedad intestinal inflamatoria, los compuestos de la invención pueden combinarse con agentes enumerados más adelante.

Agentes antiinflamatorios no esteroideos (en lo sucesivo NSAIDs) con inclusión de inhibidores no selectivos de ciclo-oxigenasa COX-1/COX-2, aplicados por vía tópica o
20 sistémica (tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, quetoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, azapropazona, pirazolonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina); inhibidores selectivos de COX-2 (tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib); donantes de óxido
25 nítrico inhibidores de ciclooxigenasas (CINODs); glucocorticosteroides (administrados por rutas tópica, oral, intramuscular, intravenosa, o intra-articular); metotrexato; leflunomida; hidroxiclороquina; d-penicilamina; auranofina u otras preparaciones de oro parenterales u orales; analgésicos; diacereína; terapias intra-articulares tales como derivados de ácido hialurónico, y suplementos de nutrición tales como glucosamina.

30 La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención, junto con una citoquina o agonista o antagonista de la función de las citoquinas (con inclusión de agentes que actúan sobre los caminos de señalización de las citoquinas tales como moduladores del sistema SOCS) que incluyen alfa-, beta-, y gamma-

60

interferones; el factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGF-1); interleuquinas (IL) con inclusión de IL1 a 17, y antagonistas o inhibidores de interleuquinas tales como anakinra; inhibidores del factor alfa de necrosis de tumores (TNF- α) tales como anticuerpos monoclonales anti-TNF (por ejemplo infliximab; adalimumab, y CDP-870) y
5 antagonistas de receptores de TNF con inclusión de moléculas de inmunoglobulina (tales como etanercept) y agentes de peso molecular bajo tales como pentoxifilina.

Adicionalmente, la invención se refiere a una combinación de un compuesto de la invención con un anticuerpo monoclonal direccionado a los linfocitos B (tal como CD20
10 (rituximab), MRA-aIL16R y linfocitos T, CTLA4-Ig, HuMax I1-15).

La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención con un modulador de la función de los receptores de quimioquinas tal como un antagonista de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7,
15 CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C.

La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención con un inhibidor de las metaloproteasas de la matriz (MMPs), es decir, las
20 estromelisinas, las colagenasas, y las gelatinasas, así como agrecanasa; especialmente colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelisina-1 (MMP-3), estromelisina-2 (MMP-10), y estromelisina-3 (MMP-11) y MMP-9 y MMP-12, con inclusión de agentes tales como doxiciclina.

25 La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención y un inhibidor de la biosíntesis de leucotrienos, inhibidor de 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonista de la proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP) tal como: zileutón, ABT-761; fenleutón, tepoxalina; Abbott-79175; Abbott-85761; una N-tiofeno-2-alkilsulfonamida sustituida en posición 5; 2,6-di-terc-butilfenolhidrazonas; un
30 metoxitetrahidropirano tal como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; un compuesto de 2-cianonaftaleno sustituido con piridinilo tal como L-739.010; un compuesto de 2-cianoquinolina tal como L-746.530; o un compuesto de indol o quinolina tal como MK-591, MK-886 y BAY x 1005.

La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención y un antagonista de los receptores de leucotrienos (LT) B4, LTC4, LTD4 y LTE4, seleccionado del grupo constituido por las fenotiazinas-3-1s tal como L-651.392; compuestos amidino tales como CGS-25019c; benzoxalaminas tales como ontazolast; 5 bencenocarboximidamidas tales como BIIL 284/260; y compuestos como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlucast (MK-679), RG-12525, Ro-245913; iralukast (CGP 45615A), y BAY x 7195.

La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención y un inhibidor de las fosfodiesterasas (PDE) tal como una metilxantanina con 10 inclusión de teofilina y aminofilina; un inhibidor selectivo de las isoenzimas PDE con inclusión de un inhibidor de PDE4, un inhibidor de la isoforma PDE4D, o un inhibidor de PDE5.

15 La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención y un antagonista del receptor tipo 1 de histamina tal como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina, o mizolastina; aplicados por vía oral, tópica o parenteral.

20 La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención y un inhibidor de las bombas de protones (tal como omeprazol) o un antagonista de los receptores gastroprotectores tipo 2 de la histamina.

25 La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención y un antagonista del receptor tipo 4 de la histamina.

La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención y un agente simpatomimético vasoconstrictor agonista de los adrenoceptores 30 alfa-1/alfa-2, tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, hidrocloreuro de nafazolina, hidrocloreuro de oximetazolina, hidrocloreuro de tetrahidrozolina, hidrocloreuro de xilometazolina, hidrocloreuro de tramazolina o hidrocloreuro de etilnorepinefrina.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y un agonista de los beta-adrenoceptores (con inclusión de los beta-receptores subtipos 1-4) tales como isoprenalina, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, pirbuterol, o indacaterol o un enantiómero quiral de los mismos.

5

La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención y una cromona, tal como cromoglicato de sodio o nedocromil-sodio.

La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención con un glucocorticoide, tal como flunisolida, triamcinolona-acetonido, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona.

10

La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención con un agente que modula un receptor de hormonas nucleares tal como PPARs.

15

La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención junto con una inmunoglobulina (Ig) o preparación de Ig o un antagonista o anticuerpo modulador de la función de Ig tal como anti-IgE (por ejemplo omalizumab).

20

La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención y otro agente anti-inflamatorio aplicado sistémica o tópicamente, tal como talidomida o un derivado de la misma, un retinoide, ditranol o calcipotriol.

La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención y combinaciones de aminosalicilatos y sulfapiridina tales como sulfasalazina, mesalazina, balsalazida, y olsalazina; y agentes inmunomoduladores tales como las tiopurinas, y corticosteroides tales como budesonida.

25

La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención junto con un agente antibacteriano tal como un derivado de penicilina, una tetraciclina, un macrólido, una beta-lactama, una fluoroquinolona, metronidazol, un aminoglicósido inhalado; un agente antiviral que incluye aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadina, rimantadina, ribavirina, zanamavir y

30

oseltamavir; un inhibidor de las proteasas tal como indinavir, nelfinavir, ritonavir, y saquinavir; un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa tal como didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina, o zidovudina; o un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleosídico tal como nevirapina o efavirenz.

5

La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención y un agente cardiovascular tal como un bloqueante de los canales de calcio, un bloqueante de los beta-adrenoceptores, un inhibidor de la enzima convertidora de las angiotensinas (ACE), un antagonista del receptor de la angiotensina-2; un agente de
10 disminución de los lípidos tal como una estatina o un fibrato; un modulador de la morfología de las células sanguíneas tal como pentoxifilina; un trombolítico o un anticoagulante tal como un inhibidor de la agregación plaquetaria.

La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención y un agente del CNS tal como un antidepresivo (tal como sertralina), un fármaco
15 anti-Parkinsoniano (tal como deprenil, L-dopa, ropinirol, pramipexol, un inhibidor de la MAOB tal como selegina y rasagilina, un inhibidor de comP tal como tasmar, un inhibidor A-2, un inhibidor de la reabsorción de dopamina, un antagonista de NMDA, un agonista de nicotina, un agonista de dopamina o un inhibidor de la sintasa de óxido nítrico neuronal), o
20 un fármaco anti-Alzheimer tal como donepezil, rivastigmina, tacrina, un inhibidor de COX-2, propentofilina o metrifonato.

La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención y un agente para el tratamiento del dolor agudo o crónico, tal como un
25 analgésico de acción central o periférica (por ejemplo un opioide o derivado del mismo), carbamazepina, fenitoína, valproato de sodio, amitriptilina u otro agente o agentes anti-depresivo(s), paracetamol, o un agente anti-inflamatorio no esteroideal.

La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención junto con un agente anestésico local aplicado por vía parenteral o tópica (con
30 inclusión de la inhalación) tal como lignocaína o un derivado del mismo.

Un compuesto de la presente invención puede utilizarse también en combinación con un agente anti-osteoporosis con inclusión de un agente hormonal tal como raloxifeno, o un bifosfonato tal como alendronato.

- 5 La presente invención se refiere adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención junto con un: (i) inhibidor de triptasa; (ii) antagonista del factor de activación de las plaquetas (PAF); (iii) inhibidor de la enzima convertidora de las interleuquinas (ICE); (iv) inhibidor de IMPDH; (v) inhibidores de moléculas de adhesión con inclusión de antagonistas de VLA-4; (vi) catepsina; (vii) inhibidor de quinasas tal como un inhibidor de
- 10 la tirosina-quinasa (tal como Btk, Itk, Jak3 o MAP, por ejemplo Gefitinib o Imatinib mesilato), una serina/treonina-quinasa (tal como un inhibidor de una quinasa MAP tal como p38, JNK, proteína-quinasa A, B o C, o IKK), o una quinasa implicada en la regulación del ciclo celular (tal como una quinasa dependiente de cilina); (viii) inhibidor de la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa; (ix) antagonista de los receptores quinín-B1. - o B2.;
- 15 (x) agente anti-gota, por ejemplo colchicina; (xi) inhibidor de la xantina-oxidasa, por ejemplo alopurinol; (xii) agente uricosúrico, por ejemplo probenecid, sulfinpirazona o benzbromarona; (xiii) un secretagogo de la hormona del crecimiento; (xiv) factor de crecimiento transformante (TGF β); (xv) factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF); (xvi) factor de crecimiento de los fibroblastos, por ejemplo factor de crecimiento
- 20 de los fibroblastos básico (bFGF); (xvii) factor estimulante de colonias granulocitos-macrófagos (GM-CSF); (xviii) capsaicina-crema; (xix) antagonista del receptor de taquiquinina NK1 o NK3 tal como NKP-608C, SB-233412 (talnetant) o D-4418; (xx) inhibidor de la elastasa tal como UT-77 o ZD-0892; (xxi) inhibidor de la enzima convertidora TNF-alfa (TACE); (xxii) inhibidor de la sintasa del óxido nítrico inducida
- 25 (iNOS); (xxiii) molécula homóloga del receptor quimioatrayente expresada en las células TH2 (tal como un antagonista CRTH2); (xxiv) inhibidor de P38; (xxv) agente modulador de la función de los receptores semejantes a peaje (TLR), (xxvi) agente modulador de la actividad de los receptores purinérgicos tal como P2X7; o (xxvii) inhibidor de la activación de factores de transcripción tal como NF κ B, API, o STATS.

30

Un compuesto de la invención puede utilizarse también en combinación con un agente terapéutico existente para el tratamiento del cáncer; por ejemplo agentes adecuados incluyen:

- (i) un fármaco antiproliferativo/antineoplástico o una combinación de los mismos, como se utiliza en oncología médica, tal como un agente alquilante (por ejemplo cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucil, busulfán o una nitrosourea); un antimetabolito (por ejemplo un antifolato tal como una fluoropirimidina como 5-fluoruracilo o tegafur, taltitrexed, metotrexato, citosina-arabinosido, hidroxiurea, gemcitabina o paclitaxel); un antibiótico antitumoral (por ejemplo una antraciclina tal como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina o mitramicina); un agente antimitótico (por ejemplo un alcaloide de la vinca tal como vincristina, vinblastina, vindesina o vinorelbina, o un taxoide tal como taxol o taxotere); o un inhibidor de las topoisomerasas (por ejemplo una epipodofilotoxina tal como etoposido, teniposido, amsacrina, topotecán o una camptotecina);
- (ii) un agente citostático tal como un antiestrógeno (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno o yodoxifeno), un regulador de disminución de los receptores de estrógenos (por ejemplo fulvestrant), un antiandrógeno (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida o acetato de ciproterona), un antagonista de LHRH o agonista de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorrelina o buserelina), un progestógeno (por ejemplo acetato de megestrol), un inhibidor de las aromatasas (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol o exemestano) o un inhibidor de la reductasa 5 α tal como finasterida;
- (iii) un agente inhibidor de la invasión de células cancerosas (por ejemplo un inhibidor de metaloproteinasas como marimastat o un inhibidor de la función receptora del activador uroquinasa-plasminógeno);
- (iv) un inhibidor de la función de factores de crecimiento, por ejemplo: un anticuerpo de factores de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab, o el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), un inhibidor de farnesil-transferasa, un inhibidor de tirosina-quinasa o un inhibidor de serina/treonina-quinasa; un inhibidor de la familia de factores de crecimiento epidérmico (por ejemplo un inhibidor de la tirosina-quinasa de la familia EGFR tal como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) o 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), un inhibidor de la familia de factores de crecimiento derivados de las plaquetas, o un inhibidor de la familia de factores de crecimiento de los hepatocitos;

- (v) un agente antiangiogénico tal como uno que inhibe los efectos del factor de crecimiento vascular endotelial (por ejemplo el anticuerpo anti-factor de crecimiento de las células endoteliales vasculares bevacizumab, un compuesto descrito en WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 o WO 98/13354), o un compuesto que actúa por otro mecanismo
- 5 (por ejemplo linomida, un inhibidor de la función de la integrina $\alpha v \beta 3$ o una angiostatina);
- (vi) un agente de deterioro vascular tal como combretastatina A4, o un compuesto descrito en WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 o WO 02/08213;
- (vii) un agente utilizado en terapia antisentido, por ejemplo uno dirigido a una de las dianas
- 10 arriba enumeradas, tal como ISIS 2503, un anti-ras antisentido;
- (viii) un agente utilizado en un enfoque de terapia génica, por ejemplo los enfoques para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, enfoques GDEPT (terapia pro-fármaco de enzimas dirigidas a genes) tales como los que utilizan citosina-desaminasa, timidina-quinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana, y
- 15 enfoques para aumentar la tolerancia de los pacientes a la quimioterapia o la radioterapia tales como terapia génica de resistencia a multifármacos; o
- (ix) un agente utilizado en un enfoque inmunoterapéutico, por ejemplo los enfoques ex-vivo e in-vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales de los pacientes, tal como transfección con citoquinas tales como interleuquina-2, interleuquina-4 o factor
- 20 estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, enfoques para reducir la anergia de las células T, enfoques que utilizan células inmunes transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citoquinas, enfoques que utilizan líneas de células tumorales transfectadas con citoquinas y enfoques que utilizan anticuerpos anti-idiotípicos.
- 25 En una realización adicional, la presente invención proporciona un producto farmacéutico que comprende, en combinación, un primer principio activo que es un compuesto de fórmula (I) como se describe anteriormente en esta memoria, y al menos un principio activo adicional seleccionado de:-
- un inhibidor de las fosfodiesterasas
 - 30 • un agonista de los adrenorreceptores $\beta 2$
 - un modulador de la función de los receptores de quimioquinas
 - un inhibidor de la función de las quinasas
 - un inhibidor de proteasas
 - un agonista de los receptores de glucocorticoides esteroideos

- un agonista de los receptores de glucocorticoides no esteroideos.

El producto farmacéutico de acuerdo con esta realización puede, por ejemplo, ser una composición farmacéutica que comprende los ingredientes activos primero y adicionales en mezcla. Alternativamente, el producto farmacéutico puede, por ejemplo, comprender los ingredientes activos primero y adicionales en preparaciones farmacéuticas separadas adecuadas para administración simultánea, secuencial o separada a un paciente que se halla en necesidad de ello. El producto farmacéutico de esta realización es de uso particular en el tratamiento de enfermedades respiratorias tales como asma, COPD o rinitis.

10

Ejemplos de un inhibidor de las fosfodiesterasas que pueden utilizarse en el producto farmacéutico de acuerdo con esta realización incluyen un inhibidor de PDE4 tal como un inhibidor de la isoforma PDE4D, un inhibidor de PDE3 y un inhibidor de PDE5. Ejemplos incluyen los compuestos

- 15 (Z)-3-(3,5-dicloro-4-piridil)-2-[4-(2-indaniloxi-5-metoxi-2-piridil]propenonitrilo, N-[9-amino-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-il]piridin-3-carboxamida (CI-1044),
3-(benciloxi)-1-(4-fluorobencil)-N-[3-(metilsulfonyl)fenil]-1H-indol-2-carboxamida, (1S-exo)-5-[3-(biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-4-metoxifenil]-tetrahydro-2(1H)-pirimidinona
20 (Atizoram),
N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida (AWD-12-281),
β-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-propanamida (CDC-801),
25 N-[9-metil-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-il]piridin-4-carboxamida (CI-1018),
ácido cis-[4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-ciclohexano-1-carboxílico (Cilomilast),
8-amino-1,3-bis(ciclopropilmetil)xantina (Cipamfilina),
30 N-(2,5-dicloro-3-piridinil)-8-metoxi-5-quinolinacarboxamida (D-4418),
5-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxibencilideno)-2-iminotiazolidin-4-ona (Darbufelona),
2-metil-1-[2-(1-metiletil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-1-propanona (Ibudilast),
2-(2,4-diclorofenilcarbonil)-3-ureidobenzofuran-6-il- metanosulfonato (Lirimilast),
(-)-(R)-5-(4-metoxi-3-propoxifenil)-5-metiloxazolidin-2-ona (Mesopram),

- (-)-cis-9-etoxi-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-6-(4-diisopropilaminocarbonilfenil)-benzo[c][1,6]naftiridina (Pumafentrina),
3-(ciclopropilmetoxi)-N-(3,5-dicloro-4-piridil)-4-(difluorometoxi)benzamida (Roflumilast),
5 el N-óxido de Roflumilast,
ácido 5,6-dietoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (Tibenelast),
2,3,6,7-tetrahidro-2-(mesitilimino)-9,10-dimetoxi-3-metil-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-4-ona (trequinsina) y
3-[[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-metil]-N-etil-8-(1-metiletil)-3H-purin-6-amina (V-
10 11294A).

- Ejemplos de un agonista de los adrenoceptores β_2 que pueden utilizarse en el producto farmacéutico de acuerdo con esta realización incluyen metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol (v.g. como sulfato), formoterol (v.g. como fumarato),
15 salmeterol (v.g. como xinafoato), terbutalina, orciprenalina, bitolterol (v.g. como mesilato), pirbuterol o indacaterol. El agonista de los adrenoceptores β_2 de esta realización puede ser un agonista β_2 de acción prolongada, por ejemplo salmeterol (v.g. como xinafoato), formoterol (v.g. como fumarato), bambuterol (v.g. como hidrocloreuro), carmoterol (TA 2005, identificado químicamente como 2(1H)-quinolona, 8-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[[2-(4-metoxi-fenil)-1-metiletil]-amino]etil]-monohidrocloreuro, [R-(R*,R*)] identificado también
20 por el Número de Registro en el Servicio de Chemical Abstract 137888-11-0 y descrito en la Patente EE.UU. No. 4.579.854), indacaterol (CAS no 312753-06-3; QAB-149), derivados de formanilida, v.g. 3-(4-{[6-((2R)-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]-2-hidroxietil)amino)hexil]oxi}-butil)-bencenosulfonamida como se describe en WO
25 2002/76933, derivados de bencenosulfonamida, v.g. 3-(4-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroxi-metil)fenil]etil)amino)-hexil]oxi}-butil)bencenosulfonamida como se describe en WO 2002/88167, agonistas de los receptores de aril-anilina como se describen en WO 2003/042164 y WO 2005/025555, derivados de indol como se describen en WO 2004/032921, en US 2005/222144, compuestos GSK 159797, GSK 159802, GSK 597901,
30 GSK 642444 y GSK 678007.

Ejemplos de un modulador de la función de los receptores de quimioquinas que pueden utilizarse en el producto farmacéutico de acuerdo con esta realización incluyen un antagonista del receptor CCR1.

Ejemplos de un inhibidor de la función de las quinasas que pueden utilizarse en el producto farmacéutico de acuerdo con esta invención incluyen un inhibidor de la quinasa p38 y un inhibidor IKK.

5

Ejemplos de un inhibidor de proteasas que pueden utilizarse en el producto farmacéutico de acuerdo con esta realización incluyen un inhibidor de la elastasa de los neutrófilos o un inhibidor de MMP12.

- 10 Ejemplos de un agonista de los receptores glucocorticoides esteroidales que pueden utilizarse en el producto farmacéutico de acuerdo con esta realización incluyen budesonida, fluticasona (v.g. como éster propionato), mometasona (v.g. como éster furoato), beclometasona (v.g. como ésteres 17-propionato o 17,21-dipropionato), ciclesonida, loteprednol (como v.g. etabonato), etiprednol (como v.g. dicloacetato), triamcinolona (v.g. como acetónido), flunisolida, zoticasona, flumoxonida, rofleponida, butixocort (v.g. como éster propionato), prednisolona, prednisona, tipredano, ésteres esteroidales v.g. S-fluorometil-éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico, éster S-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-flico) del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-
- 15 dieno-17 β -carbotioico y éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico, ésteres esteroidales de acuerdo con DE 4129535, esteroides de acuerdo con WO 2002/00679, WO 2005/041980, o los esteroides GSK 870086, GSK 685698 y GSK 799943.

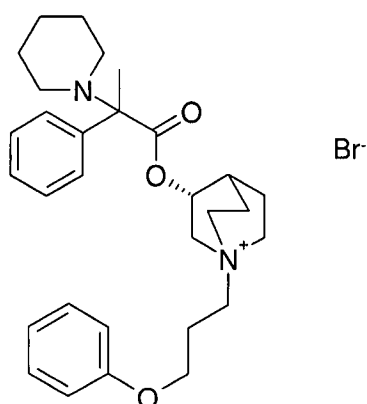
25

Ejemplos de un modulador de un agonista de los receptores glucocorticoides no esteroidales que pueden utilizarse en el producto farmacéutico de acuerdo con esta realización incluyen los descritos en WO 2006/046916.

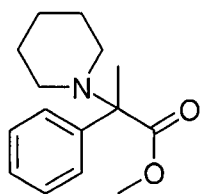
- 30 La presente invención se ilustrará a continuación con los ejemplos no limitantes que siguen.

En los ejemplos, los espectros NMR se midieron en un espectrómetro Varian Unity Inova a una frecuencia del protón de 300, 400 o 500 MHz. Los espectros MS se midieron en un

- espectrómetro Agilent 1100 MSD G1946D o un espectrómetro Hewlett Packard HP1100 MSD G1946A. Las separaciones por HPLC preparativa se realizaron utilizando una columna Waters Symmetry® o Xterra® utilizando ácido trifluoroacético acuoso al 0,1%:acetonitrilo, amoníaco acuoso al 0,1%:acetonitrilo o acetato de amonio al 0,1%:acetonitrilo como eluyente. Las separaciones por HPLC quiral preparativa se realizaron con los sistemas indicados en los ejemplos y la pureza quiral de los fragmentos resultantes confirmó que existía un exceso enantiomérico $\geq 95\%$ por HPLC quiral analítica. Las resinas SCX y NH₂ se obtuvieron de Varian Incorporated. Los nombres IUPAC se generaron utilizando el Programa de Ordenador ACD Labs Nombre. La
- 10 estereoquímica se asignó de acuerdo con el sistema Cahn-Ingold-Prelog. La configuración absoluta de los Ejemplos 2-45, 110 y 112 se determinó por inferencia a datos de difracción de rayos X de monocristales obtenidos para los Ejemplos 37 y 44. La serie de datos se recogió a la temperatura ambiente con radiación MoK(a) monocromática de grafito en un difractómetro de rayos X KappaCCD Single Crystal equipado con un goniómetro de eje k
- 15 y un detector de áreas CCD (Nonius, 1998). Los datos de difracción brutos se procesaron dentro del paquete de programas Denzo-SMN (Otwinowski & Minor, 1998) convirtiendo la información del marco de imagen digital en un archivo que contenía los índices h, k, l, intensidades corregidas por ruido de fondo y Lp de las manchas de difracción, junto con estimación de los errores. Los datos de difracción de rayos X de monocristales
- 20 demostraron que la estructura del Ejemplo 37 era bromuro de (3R)-1-[2-(benciloxi)etil]-3-[[[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, y el Ejemplo 44 era bromuro de (3R)-1-[2-(4-fluorofenil)etil]-3-[[[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano.
- 25 **Ejemplo 1: Bromuro de (3R)-1-(3-fenoxipropil)-3-[(2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]-oxi-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano**



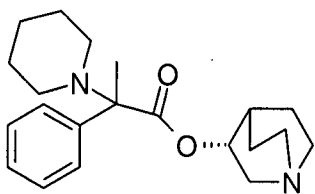
a) 2-Fenil-2-piperidin-1-ilpropanoato de metilo



Una solución de 2-bromo-2-fenilpropanoato de metilo (1 g) en acetonitrilo (30 ml) se trató con piperidina (1 ml). La solución se agitó y se calentó a reflujo durante 3 horas, después de lo cual se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía súbita en columna sobre gel de sílice utilizando éter/isohexano (3:7) para proporcionar el compuesto racémico del subtítulo como un aceite incoloro (0,8 g).

- ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,52 - 7,47 (2H, m), 7,32 - 7,25 (2H, m), 7,26 - 7,18 (1H, m), 3,66 (3H, s), 2,54 - 2,42 (2H, m), 2,39 - 2,28 (2H, m), 1,60 - 1,51 (4H, m), 1,56 (3H, s), 1,48 - 1,39 (2H, m).

b) 2-Fenil-2-piperidin-1-ilpropanoato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo

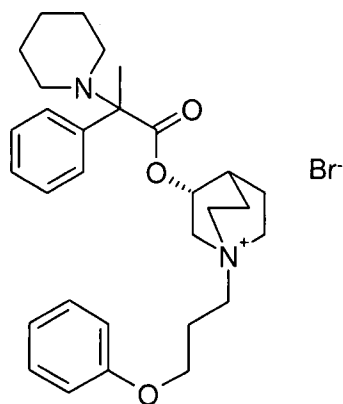


A una solución agitada de (3R)-quinuclidin-3-ol (disponible comercialmente de Acros Organics¹) (0,6 g) y 2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoato de metilo (Ejemplo 1a, 0,6 g) en tolueno seco (30 ml) y en atmósfera de nitrógeno, se añadió hidruro de sodio (0,18 g, dispersión al 60% en aceite mineral). Después que cesó la efervescencia, la mezcla se

calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre agua (50 ml) y éter (150 ml), y la fase de éter se recogió y se secó sobre sulfato de magnesio. La concentración dio un aceite que se purificó sobre gel de sílice eluyendo con trietilamina al 2% en acetona para proporcionar el compuesto del subtítulo, como una mezcla de los dos diastereómeros, como un aceite incoloro (0,54 g). ¹La cantidad de isómero menor (s) en el (3*R*)-quinuclidin-3-ol se estimó utilizando HPLC quiral, encontrándose un valor menor que 0,5%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,57 - 7,51 (2H, m), 7,38 - 7,29 (2H, m), 7,29 - 7,21 (1H, m), 4,71 - 4,59 (1H, m), 3,11 - 2,94 (1H, m), 2,73 - 2,26 (9H, m), 1,85 - 1,75 (1H, m), 1,69 - 1,19 (13H, m).

Ejemplo 1: Bromuro de (3*R*)-1-(3-fenoxipropil)-3-[(2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil)oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

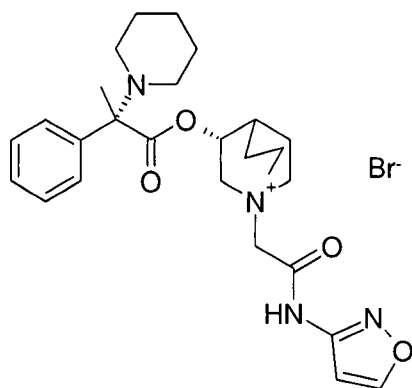


A una solución agitada de 2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoato de (3*R*)-1-azoniabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Ejemplo 1b, 0,3 g) en acetonitrilo (2 ml) se añadió (3-bromopropoxi)-benceno (0,2 g). Después de 30 min, la mezcla se concentró a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía súbita en columna sobre gel de sílice utilizando metanol al 10% en diclorometano como eluyente. El compuesto del título se aisló después de trituración con éter como un sólido incoloro (350 mg como una mezcla de dos diastereómeros).

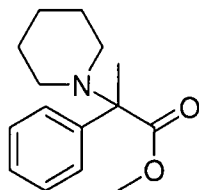
m/e 478 [M]⁺

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,63 - 7,51 (2H, m), 7,43 - 7,23 (5H, m), 7,02 - 6,90 (3H, m), 5,13 - 5,01 (1H, m), 4,10 - 3,99 (2H, m), 3,96 - 3,82 (1H, m), 3,59 - 3,06 (7H, m), 2,50 - 1,71 (11H, m), 1,61 - 1,39 (9H, m).

5 **Ejemplo 2: Bromuro de (3R)-1-[2-(isoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-3-[[2-(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)**

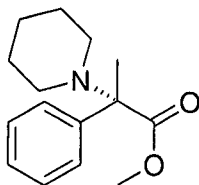


a) 2-Fenil-2-piperidin-1-ilpropanoato de metilo (enantiómeros 1 y 2)



- 10 Se sintetizó 2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoato de metilo racémico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a. La mezcla de enantiómeros se separó por HPLC quiral utilizando una columna Chiracel OJ-H con empleo de un sistema isocrático de 80% isohexano/etanol para proporcionar los dos enantiómeros (2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoato de metilo (Isómero 1) y (2R)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoato de metilo
- 15 (Isómero 2).

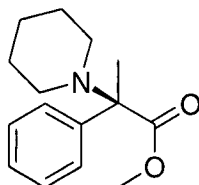
(2S)-2-Fenil-2-piperidin-1-ilpropanoato (Isómero 1)



HPLC quiral 80:20 isohexano:etanol (isocrático). Chiracel OJ-H 4,6 mm x 50 mm. Tiempo de retención 1,09 min.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,56 - 7,49 (2H, m), 7,35 - 7,20 (3H, m), 3,68 (3H, s),
5 2,54 - 2,45 (2H, m), 2,41 - 2,32 (2H, m), 1,64 - 1,54 (7H, m), 1,50 - 1,42 (2H, m).

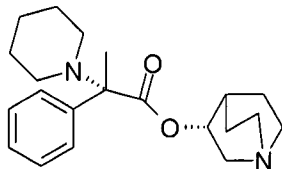
(2*R*)-2-Fenil-2-piperidin-1-ilpropanoato (Isómero 2)



HPLC quiral 80:20 isohexano:etanol (isocrático). Chiracel OJ-H 4,6 mm x 50 mm. Tiempo
10 de retención 2,523 min.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,56 - 7,49 (2H, m), 7,35 - 7,20 (3H, m), 3,68 (3H, s), 2,54 -
2,45 (2H, m), 2,41 - 2,32 (2H, m), 1,64 - 1,54 (7H, m), 1,50 - 1,42 (2H, m).

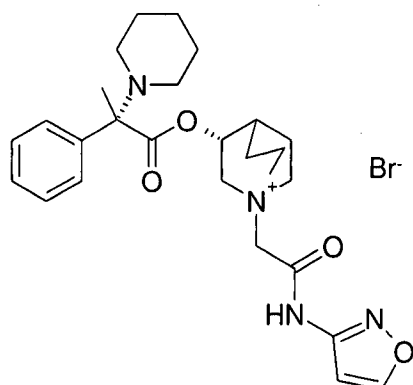
15 b) (2*S*)-2-Fenil-2-piperidin-1-ilpropanoato de (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Isómero 1)



El compuesto del subtítulo se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el
Ejemplo 1b utilizando (2*S*)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoato de metilo (Isómero 1)
(Ejemplo 2a, 0,43 g), (3*R*)-quinuclidin-3-ol (0,55 g), e hidruro de sodio (170 mg,
20 dispersión al 60% en aceite mineral). El compuesto del subtítulo se aisló como una goma
(430 mg).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,59 - 7,51 (2H, m), 7,40 - 7,21 (3H, m), 4,72 - 4,62 (1H,
m), 3,34 - 3,26 (1H, m), 3,04 - 2,92 (1H, m), 2,75 - 2,13 (7H, m), 1,89 - 1,75 (1H, m), 1,71
25 - 1,20 (14H, m).

Ejemplo 2: Bromuro de (3*R*)-1-[2-(isoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-3-[[2*S*)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano (Isómero 1)



Se agitó (2*S*)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoato de (3*R*)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilo
5 (Ejemplo 2b, Isómero 1, 0,175 g) en acetonitrilo (2 ml) a la temperatura ambiente con 2-bromo-*N*-isoxazol-3-il-acetamida (0,105 g). Después de aproximadamente una hora se produjo cristalización, y el compuesto del título se recogió por filtración (208 mg).

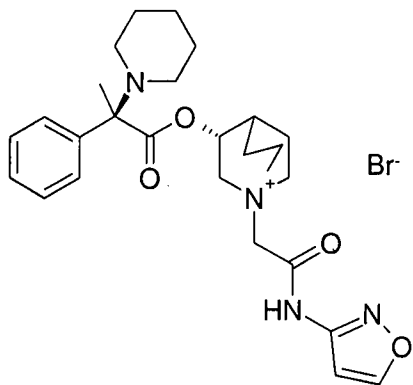
p.f. 160-161°C

10 m/e 467 [M]⁺

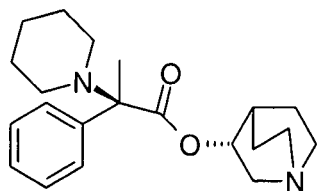
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,73 (1H, s), 8,91 (1H, d), 7,61 - 7,47 (2H, m), 7,41 - 7,31 (2H, m), 7,32 - 7,21 (1H, m), 6,91 (1H, s), 5,20 - 5,09 (2H, m), 4,35 - 4,25 (2H, m), 4,15 - 4,05 (1H, m), 3,75 - 3,47 (4H, m), 2,49 - 2,21 (5H, m), 2,07 - 1,79 (4H, m), 1,60 - 1,36 (9H, m).

15

Ejemplo 3: Bromuro de (3*R*)-1-[2-(isoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-3-[[2*R*)-2-fenil-2-piperidin-1-il-propanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano (Isómero 2)



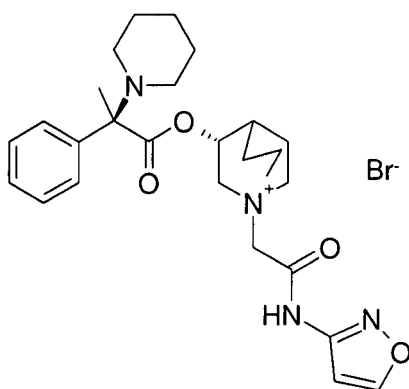
a) (2*R*)-2-Fenil-2-piperidin-1-ilpropanoato de (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Isómero 2)



El compuesto del subtítulo se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1b utilizando (2*R*)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropionato (Ejemplo 2a, Isómero 2, 0,47 g), (3*R*)-quinuclidin-3-ol (0,6 g), e hidruro de sodio (175 mg, dispersión al 60% en aceite mineral). El compuesto del subtítulo se aisló como una goma (450 mg).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,58 - 7,50 (2H, m), 7,39 - 7,21 (3H, m), 4,70 - 4,60 (1H, m), 3,43 - 3,28 (1H, m), 3,13 - 3,01 (1H, m), 2,77 - 2,29 (7H, m), 1,83 - 1,76 (1H, m), 1,64 - 1,19 (14H, m).

Ejemplo 3: Bromuro de (3*R*)-1-[2-(isoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-3-[[2-(2-fenil-2-piperidin-1-il-propanoil)oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 2)



Se agitó (2*R*)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoato de (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Isómero 2) (Ejemplo 3a, Isómero 2, 0,2 g) en acetonitrilo (2 ml) a la temperatura ambiente con 2-bromo-*N*-isoxazol-3-il-acetamida (0,13 g). Después de aprox. una hora se produjo cristalización, y el compuesto del título se recogió por filtración, 178 mg.

m/e 467 [M]⁺

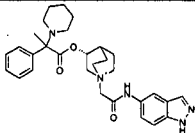
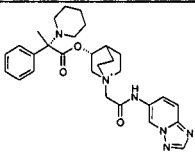
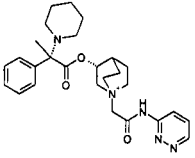
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,74 (1H, s), 8,90 (1H, d), 7,59 - 7,54 (2H, m), 7,39 - 7,33 (2H, m), 7,31 - 7,25 (1H, m), 6,90 (1H, d), 5,14 - 5,08 (1H, m), 4,41 - 4,29 (2H, m), 4,18 -

4,09 (1H, m), 3,78 - 3,51 (5H, m), 2,49 - 2,31 (4H, m), 2,26 - 2,20 (1H, m), 2,04 - 1,71 (4H, m), 1,60 - 1,49 (7H, m), 1,49 - 1,40 (2H, m).

Los ejemplos siguientes se prepararon de manera similar a la descrita para los Ejemplos 2-5 3.

Ej	Nombre	Estructura	Nota	¹ H NMR	[M] ⁺
4	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-[2-(3-cloro-2-tienil)-2-oxoetil]-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Calentado a reflujo en acetonitrilo durante 2 min, y cristalizado luego por adición de éter	(400 MHz, DMSO) δ 8,23 (1H, d), 7,59 - 7,53 (2H, m), 7,41 - 7,34 (3H, m), 7,32 - 7,26 (1H, m), 5,21 - 5,15 (1H, m), 5,05 (2H, s), 4,17 - 4,08 (1H, m), 3,78 - 3,58 (5H, m), 2,50 - 2,31 (4H, m), 2,31 - 2,24 (1H, m), 2,08 - 1,75 (4H, m), 1,58 (3H, s), 1,57 - 1,49 (4H, m), 1,49 - 1,41 (2H, m).	501
5	Cloruro de (3 <i>R</i>)-1-[2-(2,4-difluorofenil)-2-oxoetil]-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Calentado a reflujo en acetonitrilo durante 2 min, y cristalizado luego por adición de éter	(400 MHz, DMSO) δ 8,05 (1H, q), 7,60 - 7,51 (3H, m), 7,43 - 7,26 (4H, m), 5,22 - 5,16 (1H, m), 5,04 (2H, d), 4,17 - 4,08 (1H, m), 3,76 - 3,58 (5H, m), 2,48 - 2,33 (4H, m), 2,31 - 2,25 (1H, m), 2,08 - 1,78 (4H, m), 1,57 - 1,48 (4H, m), 1,53 (3H, s), 1,48 - 1,39 (2H, m).	497
6	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-[2-(3-clorofenil)-2-oxoetil]-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Calentado a reflujo en acetonitrilo durante 2 min, y cristalizado luego por adición de éter	(400 MHz, DMSO) δ 8,02 (1H, s), 7,93 (1H, d), 7,83 (1H, dd), 7,65 (1H, t), 7,57 (2H, d), 7,39 (2H, t), 7,30 (1H, t), 5,24 - 5,17 (3H, m), 4,14 - 4,06 (1H, m), 3,75 - 3,54 (5H, m), 2,48 - 2,42 (2H, m), 2,41 - 2,34 (2H, m), 2,31 - 2,26 (1H, m), 2,09 - 1,78 (4H, m), 1,58 - 1,49 (4H, m), 1,58 (3H, s), 1,45 (2H, d).	495
7	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-[2-(3-fluorofenil)-2-oxoetil]-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Calentado a reflujo en acetonitrilo durante 2 min, y cristalizado luego por adición de éter	(400 MHz, DMSO) δ 7,86 - 7,76 (2H, m), 7,72 - 7,59 (2H, m), 7,59 - 7,54 (2H, m), 7,39 (2H, t), 7,32 - 7,27 (1H, m), 5,22 - 5,16 (3H, m), 4,15 - 4,03 (1H, m), 3,76 - 3,52 (5H, m), 2,50 - 2,42 (2H, m), 2,41 - 2,34 (2H, m), 2,32 - 2,26 (1H, m), 2,08 - 1,78 (4H, m), 1,58 - 1,48 (4H, m), 1,58 (3H, s), 1,48 - 1,38 (2H, m).	479

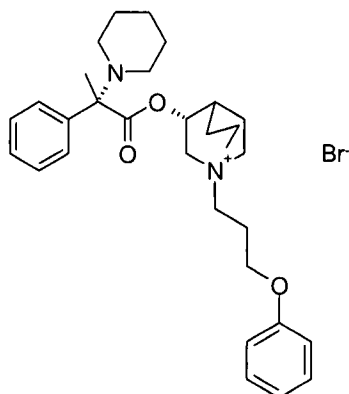
Ej	Nombre	Estructura	Nota	¹ H NMR	[M] ⁺
8	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-[2-(3-metoxifenil)-2-oxoetil]-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Calentado a reflujo en acetonitrilo durante 2 min, y cristalizado luego por adición de éter	(400 MHz, DMSO) δ 7,48 - 7,45 (1H, m), 7,59 - 7,50 (4H, m), 7,42 - 7,27 (4H, m), 5,22 - 5,16 (3H, m), 4,14 - 4,05 (1H, m), 3,75 - 3,53 (5H, m), 2,48 - 2,34 (4H, m), 2,32 - 2,25 (1H, m), 2,11 - 1,78 (4H, m), 1,58 (3H, s), 1,58 - 1,49 (4H, m), 1,49 - 1,40 (2H, m), 3,85 (3H, s).	491
9	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-(2-oxo-2-feniletíl)-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Calentado a reflujo en acetonitrilo durante 2 min, y cristalizado luego por adición de éter	(400 MHz, DMSO) δ 8,01 - 7,95 (2H, m), 7,76 (1H, t), 7,66 - 7,53 (4H, m), 7,39 (2H, t), 7,29 (1H, t), 5,23 - 5,16 (3H, m), 4,17 - 4,06 (1H, m), 3,76 - 3,55 (5H, m), 2,48 - 2,42 (2H, m), 2,42 - 2,34 (2H, m), 2,32 - 2,25 (1H, m), 2,11 - 1,77 (4H, m), 1,60 - 1,49 (7H, m), 1,48 - 1,40 (2H, m).	461
10	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-(2-amino-2-oxoetil)-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano			(400 MHz, DMSO) δ 7,93 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,55 - 7,50 (2H, m), 7,39 - 7,32 (2H, m), 7,30 - 7,25 (1H, m), 5,15 - 5,09 (1H, m), 4,11 - 3,96 (3H, m), 3,70 - 3,47 (5H, m), 2,48 - 2,30 (4H, m), 2,27 - 2,19 (1H, m), 2,02 - 1,71 (4H, m), 1,59 - 1,38 (9H, m).	400
11	Cloruro de (3 <i>R</i>)-1-[2-[(4-cianofenil)amino]-2-oxoetil]-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Agitado 20 h a TA. Producto precipitado por adición de éter	(400 MHz, DMSO) δ 11,56 (1H, s), 7,83 (4H, dd), 7,55 (2H, dd), 7,36 (2H, t), 7,29 - 7,24 (1H, m), 5,18 - 5,13 (1H, m), 4,37 (2H, d), 4,14 - 4,06 (1H, m), 3,76 - 3,50 (5H, m), 2,48 - 2,31 (4H, m), 2,29 - 2,22 (1H, m), 2,07 - 1,77 (4H, m), 1,56 (3H, s), 1,55 - 1,39 (6H, m).	501

Ej	Nombre	Estructura	Nota	¹ H NMR	[M] ⁺
12	Cloruro de (3 <i>R</i>)-1-[2-(1 <i>H</i> -indazol-5-ilamino)-2-oxoetil]-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Agitado 20 h a TA. Producto precipitado por adición de éter	(400 MHz, DMSO) δ 13,10 (1H, s), 11,00 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,07 (1H, s), 7,54 (3H, d), 7,47 (1H, dd), 7,35 (2H, t), 7,25 (1H, t), 5,19 - 5,14 (1H, m), 4,31 (2H, dd), 4,16 - 4,08 (1H, m), 3,80 - 3,50 (5H, m), 2,49 - 2,32 (4H, m), 2,27 (1H, s), 2,07 - 1,78 (4H, m), 1,56 (3H, s), 1,55 - 1,39 (6H, m).	516
13	Cloruro de (3 <i>R</i>)-1-[2-oxo-2-([1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-6-ilamino)etil]-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Agitado 20 h a TA. Producto precipitado por adición de éter	(400 MHz, DMSO) δ 11,09 (1H, s), 8,79 (1H, dd), 8,58 (1H, s), 8,28 (1H, d), 7,58 - 7,53 (2H, m), 7,38 - 7,32 (2H, m), 7,28 - 7,23 (2H, m), 5,21 - 5,13 (1H, m), 4,45 (2H, dd), 4,16 - 4,07 (1H, m), 3,78 - 3,49 (5H, m), 2,48 - 2,31 (4H, m), 2,27 (1H, s), 2,08 - 1,79 (4H, m), 1,57 (3H, s), 1,55 - 1,38 (6H, m).	517
14	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-[2-oxo-2-(piridazin-3-ilamino)etil]-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Aislado por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 10% metanol en DCM y trituración con éter	(400 MHz, DMSO) δ 11,68 (1H, s), 9,06 (1H, dd), 8,27 - 8,21 (1H, m), 7,80 (1H, dd), 7,58 - 7,53 (2H, m), 7,36 (2H, t), 7,27 (1H, t), 5,18 - 5,13 (1H, m), 4,37 (2H, s), 4,16 - 4,08 (1H, m), 3,76 - 3,50 (5H, m), 2,50 - 2,31 (4H, m), 2,30 - 2,24 (2H, m), 2,06 - 1,78 (4H, m), 1,57 (3H, s), 1,56 - 1,47 (4H, m), 1,48 - 1,39 (1H, m).	478

Ej	Nombre	Estructura	Nota	¹ H NMR	[M] ⁺
15	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-[2-oxo-2-(pirazin-2-ilamino)etil]-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Calentado a reflujo en acetonitrilo durante 2 min, y cristalizado luego por adición de éter	(400 MHz, DMSO) δ 11,37 (1H, s), 9,28 (1H, s), 8,49 - 8,46 (2H, m), 7,58 - 7,53 (2H, m), 7,36 (2H, t), 7,27 (1H, t), 5,19 - 5,13 (1H, m), 4,34 (2H, s), 4,16 - 4,07 (1H, m), 3,76 - 3,51 (5H, m), 2,48 - 2,32 (4H, m), 2,30 - 2,25 (1H, m), 2,06 - 1,83 (4H, m), 1,59 - 1,49 (4H, m), 1,57 (3H, s), 1,47 - 1,40 (2H, m).	478
16	Cloruro de (3 <i>R</i>)-1-[2-(bencilamino)-2-oxoetil]-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Agitado 20 h a TA. Producto precipitado por adición de éter	(400 MHz, DMSO) δ 9,26 (1H, t), 7,52 (2H, d), 7,38 - 7,23 (8H, m), 5,16 - 5,10 (1H, m), 4,34 (2H, d), 4,14 (2H, s), 4,11 - 4,02 (1H, m), 3,72 - 3,44 (5H, m), 2,48 - 2,30 (4H, m), 2,26 - 2,20 (1H, m), 2,04 - 1,70 (4H, m), 1,55 (3H, s), 1,55 - 1,47 (4H, m), 1,47 - 1,39 (2H, m).	490
17	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-[2-(4-metilfenil)-2-oxoetil]-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Calentado a reflujo en acetonitrilo durante 2 min, y cristalizado luego por adición de éter	(400 MHz, DMSO) δ 7,88 (2H, d), 7,57 (2H, dd), 7,45 - 7,35 (4H, m), 7,32 - 7,26 (1H, m), 5,22 - 5,14 (3H, m), 4,15 - 4,06 (1H, m), 3,75 - 3,55 (5H, m), 2,49 - 2,31 (7H, m), 2,31 - 2,26 (1H, m), 2,10 - 1,79 (4H, m), 1,58 (3H, s), 1,57 - 1,50 (4H, m), 1,49 - 1,40 (2H, m).	475
18	Cloruro de (3 <i>R</i>)-1-[2-[(2-metil-4-fenil-1,3-tiazol-5-il)amino]-2-oxoetil]-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Agitado 20 h a TA. Producto precipitado por adición de éter	(400 MHz, DMSO) δ 11,23 (1H, s), 7,77 (2H, s), 7,56 - 7,50 (2H, m), 7,48 - 7,40 (2H, m), 7,39 - 7,32 (3H, m), 7,29 - 7,23 (1H, m), 5,18 - 5,12 (1H, m), 4,42 - 4,29 (2H, m), 4,16 - 4,05 (1H, m), 3,75 - 3,46 (5H, m), 2,62 (3H, s), 2,48 - 2,31 (4H, m), 2,25 (1H, s), 2,06 - 1,75 (4H, m), 1,56 (3H, s), 1,54 - 1,38 (6H, m).	573

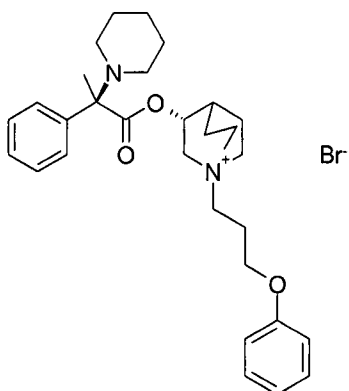
Ej	Nombre	Estructura	Nota	¹ H NMR	[M] ⁺
19	Cloruro de (3 <i>R</i>)-1-(2-([4-(2-etoxi-2-oxoetil)-1,3-tiazol-2-il]amino)-2-oxoetil)-3-([(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Agitado 20 h a TA. Producto precipitado por adición de éter	(400 MHz, DMSO) δ 12,89 (1H, s), 7,58 - 7,53 (2H, m), 7,39 - 7,34 (2H, m), 7,30 - 7,25 (1H, m), 7,13 (1H, s), 5,18 - 5,12 (1H, m), 4,38 (2H, s), 4,15 - 4,05 (3H, m), 3,75 - 3,50 (7H, m), 2,49 - 2,30 (4H, m), 2,26 (1H, s), 2,07 - 1,79 (4H, m), 1,56 (3H, s), 1,56 - 1,38 (6H, m), 1,18 (3H, t).	569
20	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-(2-((3-fluorofenil)amino)-2-oxoetil)-3-([(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Calentado a reflujo en acetonitrilo durante 2 min, y cristalizado luego por adición de éter	(400 MHz, DMSO) δ 10,80 (1H, s), 7,62 - 7,53 (3H, m), 7,41 (1H, dd), 7,39 - 7,33 (2H, m), 7,31 - 7,24 (2H, m), 7,03 - 6,97 (1H, m), 5,19 - 5,14 (1H, m), 4,26 (2H, s), 4,15 - 4,05 (1H, m), 3,75 - 3,52 (5H, m), 2,49 - 2,32 (4H, m), 2,30 - 2,24 (1H, m), 2,07 - 1,80 (4H, m), 1,57 (3H, s), 1,56 - 1,49 (4H, m), 1,48 - 1,39 (2H, m).	494
21	Cloruro de (3 <i>R</i>)-1-(2-anilino-2-oxoetil)-3-([(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Calentado a reflujo en acetonitrilo durante 2 min, y cristalizado luego por adición de éter	(400 MHz, DMSO) δ 11,00 (1H, s), 7,62 (2H, dd), 7,54 (2H, dd), 7,41 - 7,32 (4H, m), 7,28 - 7,23 (1H, m), 7,17 - 7,12 (1H, m), 5,18 - 5,13 (1H, m), 4,36 - 4,25 (2H, m), 4,15 - 4,07 (1H, m), 3,77 - 3,49 (5H, m), 2,49 - 2,31 (4H, m), 2,29 - 2,23 (1H, m), 2,06 - 1,77 (4H, m), 1,56 (3H, s), 1,56 - 1,48 (4H, m), 1,48 - 1,39 (2H, m).	476

Ejemplo 22: Bromuro de (3R)-1-(3-fenoxipropil)-3-[[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano



- Se trató (2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Ejemplo 2a, Isómero 1) (0,25 g) en acetonitrilo (2 ml) con Bromuro de 3-fenoxipropilo (0,164 g, 0,12 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 20 h. La solución se concentró a sequedad y el residuo se purificó dos veces en gel de sílice, eluyendo cada vez con 15% metanol/diclorometano. Después de trituración con éter, el compuesto del título se aisló como un sólido incoloro (130 mg).
- 10 m/e 477 [M]⁺
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,59 - 7,53 (2H, m), 7,40 - 7,25 (5H, m), 6,99 - 6,92 (3H, m), 5,11 - 5,04 (1H, m), 4,02 (2H, t), 3,93 - 3,83 (1H, m), 3,56 - 3,32 (5H, m), 3,21 - 3,10 (2H, m), 2,48 - 2,31 (4H, m), 2,23 - 2,17 (1H, m), 2,12 - 2,02 (2H, m), 1,98 - 1,73 (4H, m),
- 15 1,57 (3H, s), 1,57 - 1,49 (4H, m), 1,47 - 1,40 (2H, m).

Ejemplo 23: Bromuro de (3R)-1-(3-fenoxipropil)-3-[[(2R)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano



Se trató (2*R*)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoato de (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Ejemplo 3a, Isómero 2) (0,2 g) en acetonitrilo (2 ml) con Bromuro de 3-fenoxipropilo (0,136 g, 0,1 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 17 h. Se añadió dietil-éter (3 ml) a la solución y al cabo de 30 minutos se recogió el compuesto del título
5 por filtración (150 mg).

m/e 477 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,59 - 7,55 (2H, m), 7,39 - 7,25 (5H, m), 6,99 - 6,92 (3H, m), 5,08 - 5,02 (1H, m), 4,04 (2H, t), 3,96 - 3,87 (1H, m), 3,58 - 3,48 (1H, m), 3,48 - 3,32
10 (4H, m), 3,30 - 3,23 (1H, m), 3,23 - 3,11 (1H, m), 2,47 - 2,30 (4H, m), 2,26 - 2,18 (1H, m), 2,17 - 2,05 (2H, m), 2,00 - 1,70 (4H, m), 1,60 - 1,50 (7H, m), 1,48 - 1,38 (2H, m).

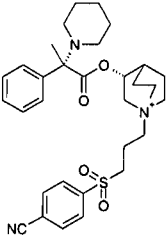
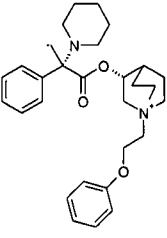
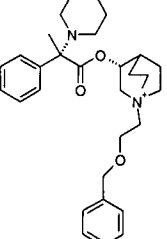
Los ejemplos siguientes se prepararon de manera similar a la descrita para el Ejemplo 23.

Ej	Nombre	Estructura	Nota	¹ H NMR	[M] ⁺
24	Cloruro de (3 <i>R</i>)-1-[2-(5-cloro-2-tienil)etil]-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Calentado a reflujo durante 24 h	(400 MHz, DMSO) δ 7,58 - 7,52 (2H, m), 7,41 - 7,34 (2H, m), 7,32 - 7,26 (1H, m), 7,02 (1H, d), 6,89 (1H, d), 5,13 - 5,06 (1H, m), 3,95 - 3,86 (1H, m), 3,60 - 3,35 (5H, m), 3,26 - 3,13 (4H, m), 2,47 - 2,40 (2H, m), 2,38 - 2,31 (2H, m), 2,23 - 2,17 (1H, m), 2,01 - 1,69 (4H, m), 1,57 (3H, s), 1,56 - 1,49 (4H, m), 1,47 - 1,39 (2H, m).	487
25	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-[2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)etil]-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Calentado a reflujo durante 24 h. Purificado por cromatografía sobre gel de sílice utilizando 10% de metanol en diclorometano	(400 MHz, DMSO) δ 7,58 - 7,54 (2H, m), 7,40 - 7,32 (3H, m), 7,31 - 7,21 (2H, m), 7,20 - 7,15 (1H, m), 5,14 - 5,08 (1H, m), 3,93 - 3,85 (1H, m), 3,60 - 3,50 (1H, m), 3,47 - 3,37 (4H, m), 3,33 (3H, s), 3,25 - 3,16 (2H, m), 3,03 - 2,95 (2H, m), 2,47 - 2,30 (4H, m), 2,24 - 2,19 (1H, m), 2,02 - 1,69 (4H, m), 1,58 (3H, s), 1,56 - 1,48 (4H, m), 1,47 - 1,39 (2H, m).	518
26	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-[2-(2-naftil)etil]-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Método como en el Ejemplo 23	(400 MHz, DMSO) δ 7,94 - 7,81 (4H, m), 7,61 - 7,46 (5H, m), 7,42 - 7,33 (2H, m), 7,33 - 7,24 (1H, m), 5,17 - 5,09 (1H, m), 3,99 - 3,90 (1H, m), 3,66 - 3,41 (5H, m), 3,31 - 3,20 (2H, m), 3,20 - 3,07 (2H, m), 2,48 - 2,39 (2H, m), 2,40 - 2,31 (2H, m), 2,27 - 2,19 (1H, m), 2,05 - 1,72 (4H, m), 1,58 (3H, s), 1,57 - 1,49 (4H, m), 1,48 - 1,40 (2H, m).	497
27	Cloruro de (3 <i>R</i>)-1-[2-(3-bromofenil)etil]-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Calentado a reflujo durante 24 h	(400 MHz, DMSO) δ 7,61 - 7,52 (3H, m), 7,51 - 7,45 (1H, m), 7,40 - 7,26 (5H, m), 5,15 - 5,08 (1H, m), 3,94 - 3,85 (1H, m), 3,61 - 3,51 (1H, m), 3,49 - 3,38 (4H, m), 3,25 - 3,15 (2H, m), 2,97 (2H, t), 2,47 - 2,31 (4H, m), 2,24 - 2,19 (1H, m), 2,02 - 1,71 (4H, m), 1,58 (3H, s), 1,57 - 1,48 (4H, m), 1,47 - 1,39 (2H, m).	525

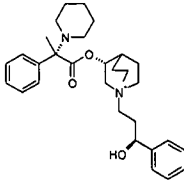
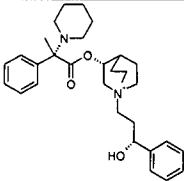
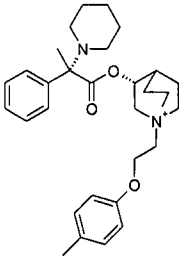
Ej	Nombre	Estructura	Nota	¹ H NMR	[M] ⁺
28	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-[2-(3-clorofenil)etil]-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Método como en el Ejemplo 23	(400 MHz, DMSO) δ 7,58 - 7,53 (2H, m), 7,46 - 7,44 (1H, m), 7,41 - 7,33 (4H, m), 7,31 - 7,25 (2H, m), 5,15 - 5,07 (1H, m), 3,94 - 3,84 (1H, m), 3,60 - 3,50 (1H, m), 3,48 - 3,38 (5H, m), 3,25 - 3,15 (1H, m), 2,98 (2H, t), 2,47 - 2,39 (2H, m), 2,39 - 2,31 (2H, m), 2,24 - 2,18 (1H, m), 2,02 - 1,68 (4H, m), 1,56 - 1,49 (4H, m), 1,53 (3H, s), 1,48 - 1,40 (2H, m).	481
29	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-[2-(3-fluorofenil)etil]-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Método como en el Ejemplo 23	(400 MHz, DMSO) δ 7,59 - 7,53 (2H, m), 7,45 - 7,33 (3H, m), 7,33 - 7,25 (1H, m), 7,24 - 7,07 (3H, m), 5,15 - 5,07 (1H, m), 3,95 - 3,84 (1H, m), 3,62 - 3,36 (6H, m), 3,25 - 3,15 (2H, m), 3,04 - 2,94 (2H, m), 2,44 - 2,18 (4H, m), 2,03 - 1,69 (4H, m), 1,77 (3H, s), 1,58 - 1,47 (4H, m), 1,49 - 1,39 (2H, m).	465
30	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-(2-feniletíl)-3-[[[(2 <i>R</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Método como en el Ejemplo 23	(400 MHz, DMSO) δ 7,61 - 7,55 (m, 2H), 7,40 - 7,25 (m, 8H), 5,11 - 5,05 (m, 1H), 3,98 - 3,89 (m, 1H), 3,64 - 3,53 (m, 1H), 3,52 - 3,40 (m, 4H), 3,36 - 3,28 (m, 1H), 3,26 - 3,16 (m, 1H), 3,04 - 2,91 (m, 2H), 2,49 - 2,30 (m, 4H), 2,27 - 2,20 (m, 1H), 2,03 - 1,67 (m, 4H), 1,61 - 1,50 (m, 7H), 1,50 - 1,38 (m, 2H).	447
31	Bromuro de (3 <i>R</i>)-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Método como en el Ejemplo 23	(400 MHz, DMSO) δ 7,58 - 7,50 (2H, m), 7,38 - 7,17 (8H, m), 5,10 - 5,02 (1H, m), 3,86 - 3,75 (1H, m), 3,51 - 2,97 (7H, m), 2,61 - 2,25 (6H, m), 2,22 - 2,14 (1H, m), 1,98 - 1,70 (6H, m), 1,61 - 1,35 (9H, m).	461

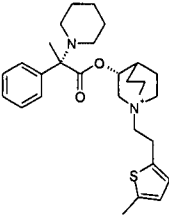
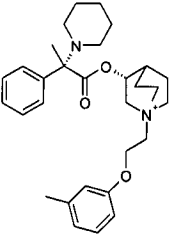
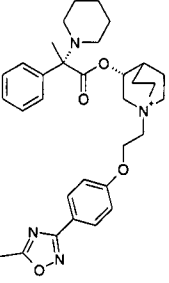
Ej	Nombre	Estructura	Nota	¹ H NMR	[M] ⁺
32	Bromuro de (3 <i>R</i>)-3-(((2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi)-1-(3-piridin-3-ilpropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Método como en el Ejemplo 23	(400 MHz, DMSO) δ 8,49 (1H, d), 8,46 (1H, dd), 7,69 (1H, dt), 7,57 - 7,54 (1H, m), 7,54 - 7,52 (1H, m), 7,39 - 7,28 (3H, m), 7,24 - 7,17 (1H, m), 5,10 - 5,02 (1H, m), 3,86 - 3,77 (1H, m), 3,51 - 3,27 (3H, m), 3,28 - 3,13 (2H, m), 3,13 - 2,98 (2H, m), 2,63 - 2,54 (2H, m), 2,46 - 2,38 (2H, m), 2,38 - 2,29 (2H, m), 2,23 - 2,14 (1H, m), 1,97 - 1,67 (6H, m), 1,59 - 1,35 (9H, m).	462
33	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-(4-fenilbutil)-3-(((2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Método como en el Ejemplo 23	(400 MHz, DMSO) δ 7,55 (2H, d), 7,36 (2H, t), 7,33 - 7,25 (3H, m), 7,23 - 7,18 (3H, m), 5,08 - 5,03 (1H, m), 3,83 - 3,75 (1H, m), 3,47 - 3,15 (5H, m), 3,10 - 2,97 (2H, m), 2,62 (2H, t), 2,46 - 2,39 (2H, m), 2,38 - 2,30 (2H, m), 2,19 (1H, s), 1,98 - 1,72 (4H, m), 1,56 (3H, s), 1,60 - 1,48 (8H, m), 1,47 - 1,39 (2H, m)-	475
34	Cloruro de (3 <i>R</i>)-1-[3-(4-fluorofenoxi)propil]-3-(((2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Método como en el Ejemplo 23	(400 MHz, DMSO) δ 7,56 (2H, d), 7,36 (2H, t), 7,28 (1H, t), 7,17 - 7,11 (2H, m), 6,98 - 6,93 (2H, m), 5,10 - 5,05 (1H, m), 4,00 (2H, t), 3,90 - 3,82 (1H, m), 3,54 - 3,43 (1H, m), 3,43 - 3,31 (2H, m), 3,17 - 3,09 (2H, m), 2,49 - 2,31 (6H, m), 2,20 (1H, s), 2,10 - 2,00 (2H, m), 2,00 - 1,81 (2H, m), 1,82 - 1,71 (2H, m), 1,57 (3H, s), 1,59 - 1,48 (4H, m), 1,43 (2H, d).	495

87

Ej	Nombre	Estructura	Nota	¹ H NMR	[M] ⁺
35	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-{3-[(4-cianofenil)sulfonyl]propil}-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Método como en el Ejemplo 23	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,09 (2H, dd), 8,00 (2H, dd), 7,63 - 7,58 (2H, m), 7,57 - 7,51 (3H, m), 5,42 - 5,36 (1H, m), 3,96 - 3,87 (1H, m), 3,53 - 3,30 (9H, m), 3,26 - 3,15 (2H, m), 2,99 - 2,88 (2H, m), 2,28 - 2,11 (6H, m), 2,08 - 1,82 (6H, m), 1,78 - 1,57 (3H, m), 1,45 - 1,36 (1H, m).	550
36	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-(2-fenoxietil)-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Método como en el Ejemplo 23	(400 MHz, DMSO) δ 7,54 - 7,50 (2H, m), 7,38 - 7,27 (4H, m), 7,22 (1H, tt), 7,02 (1H, t), 6,97 (2H, dd), 5,09 (1H, t), 4,39 (2H, d), 4,04 - 3,95 (1H, m), 3,72 - 3,66 (2H, m), 3,66 - 3,56 (1H, m), 3,56 - 3,41 (2H, m), 3,35 - 3,23 (3H, m), 2,46 - 2,38 (2H, m), 2,37 - 2,29 (2H, m), 2,21 (1H, s), 2,02 - 1,85 (2H, m), 1,86 - 1,75 (2H, m), 1,55 (3H, s), 1,53 - 1,47 (3H, m), 1,46 - 1,37 (2H, m).	463
37	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-[2-(Benciloxi)etil]-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Calentado a reflujo en acetonitrilo durante 2 min y cristalizado luego por adición de éter	(400 MHz, DMSO) δ 7,55 - 7,50 (2H, m), 7,41 - 7,23 (8H, m), 5,10 - 5,04 (1H, m), 4,50 (2H, s), 3,99 - 3,90 (1H, m), 3,88 - 3,77 (2H, m), 3,59 - 3,36 (5H, m), 3,30 - 3,18 (2H, m), 2,46 - 2,30 (4H, m), 2,23 - 2,18 (1H, m), 2,02 - 1,75 (4H, m), 1,78 (3H, s), 1,55 - 1,47 (4H, m), 1,46 - 1,38 (2H, m).	477

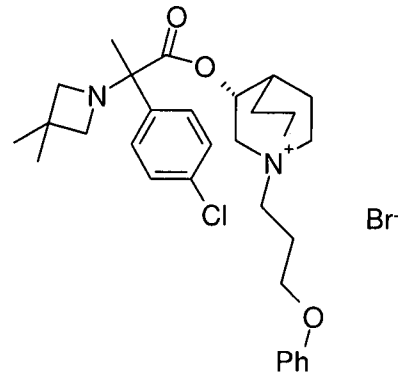
BB

Ej	Nombre	Estructura	Nota	¹ H NMR	[M] ⁺
38	Cloruro de (3 <i>R</i>)-1-[(3 <i>S</i>)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano		Calentado a reflujo en acetonitrilo durante 24 h	(400 MHz, DMSO) δ 7,56 - 7,51 (2H, m), 7,40 - 7,35 (4H, m), 7,33 - 7,26 (3H, m), 7,19 - 7,13 (1H, m), 5,62 (1H, d), 5,07 - 5,01 (1H, m), 4,61 - 4,55 (1H, m), 3,86 - 3,77 (1H, m), 3,49 - 3,21 (5H, m), 3,14 - 3,04 (1H, m), 3,04 - 2,98 (1H, m), 2,46 - 2,37 (2H, m), 2,38 - 2,29 (2H, m), 2,20 - 2,14 (1H, m), 1,93 - 1,79 (4H, m), 1,81 - 1,71 (2H, m), 1,56 - 1,47 (4H, m), 1,55 (3H, s), 1,46 - 1,37 (2H, m).	477
39	Cloruro de (3 <i>R</i>)-1-[(3 <i>R</i>)-3-hidroxi-3-fenilpropil]-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano		Calentado a reflujo en acetonitrilo durante 24 h	(400 MHz, DMSO) δ 7,54 (2H, dd), 7,40 - 7,35 (4H, m), 7,33 - 7,26 (3H, m), 7,20 - 7,14 (1H, m), 5,61 (1H, d), 5,06 - 5,01 (1H, m), 4,61 - 4,55 (1H, m), 3,86 - 3,78 (1H, m), 3,11 - 3,02 (2H, m), 2,46 - 2,30 (4H, m), 2,20 - 2,15 (1H, m), 1,95 - 1,72 (6H, m), 1,56 - 1,47 (4H, m), 1,52 (3H, s), 1,45 - 1,37 (2H, m), 3,50 - 3,25 (5H, m).	477
40	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-[2-(4-metilfenoxi)etil]-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano		Método como en el Ejemplo 23	(500 MHz, DMSO) δ 7,52 (2H, d), 7,30 (2H, t), 7,22 (1H, t), 7,14 (2H, d), 6,86 (2H, d), 5,08 (1H, t), 4,39 - 4,30 (2H, m), 4,01 - 3,94 (1H, m), 3,72 - 3,56 (3H, m), 3,55 - 3,41 (2H, m), 3,34 - 3,23 (2H, m), 2,45 - 2,38 (2H, m), 2,37 - 2,30 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,21 (1H, s), 2,00 - 1,84 (2H, m), 1,83 - 1,76 (2H, m), 1,55 (3H, s), 1,53 - 1,47 (4H, m), 1,44 - 1,38 (2H, m).	477

Ej	Nombre	Estructura	Nota	¹ H NMR	[M] ⁺
41	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-[2-(5-metil-2-tienil)etil]-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano		Método como en el Ejemplo 23	(400 MHz, DMSO) δ 7,55 (2H, d), 7,37 (2H, t), 7,31 - 7,26 (1H, m), 6,76 (1H, d), 6,69 - 6,66 (1H, m), 5,12 - 5,06 (1H, m), 3,94 - 3,84 (1H, m), 3,59 - 3,50 (1H, m), 3,49 - 3,34 (4H, m), 3,27 - 3,17 (2H, m), 3,16 - 3,08 (2H, m), 2,47 - 2,31 (7H, m), 2,23 - 2,16 (1H, m), 2,00 - 1,67 (4H, m), 1,57 (3H, s), 1,57 - 1,47 (4H, m), 1,48 - 1,38 (2H, m).	467
42	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-[2-(3-metilfenoxi)etil]-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano		Método como en el Ejemplo 23	(400 MHz, DMSO) δ 7,52 (2H, d), 7,30 (2H, t), 7,22 (2H, t), 6,83 (1H, d), 6,80 - 6,74 (2H, m), 5,11 - 5,06 (1H, m), 4,42 - 4,32 (2H, m), 4,02 - 3,94 (1H, m), 3,74 - 3,55 (3H, m), 3,55 - 3,41 (2H, m), 3,34 - 3,23 (2H, m), 2,46 - 2,38 (2H, m), 2,38 - 2,28 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,21 (1H, s), 2,02 - 1,73 (4H, m), 1,55 (3H, s), 1,53 - 1,46 (4H, m), 1,45 - 1,37 (2H, m).	477
43	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-[2-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]etil]-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano		Método como en el Ejemplo 23	(500 MHz, DMSO) δ 7,99 (2H, d), 7,53 (2H, d), 7,31 (2H, t), 7,22 (1H, t), 7,13 (2H, d), 5,09 (1H, t), 4,53 - 4,45 (2H, m), 4,05 - 3,98 (1H, m), 3,78 - 3,68 (2H, m), 3,67 - 3,43 (3H, m), 3,34 - 3,25 (2H, m), 2,65 (3H, s), 2,45 - 2,39 (2H, m), 2,38 - 2,30 (2H, m), 2,21 (1H, s), 2,02 - 1,77 (4H, m), 1,56 (3H, s), 1,54 - 1,45 (4H, m), 1,44 - 1,37 (2H, m).	545

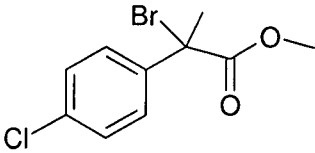
Ej	Nombre	Estructura	Nota	¹ H NMR	[M] ⁺
44	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-[2-(4-fluorofenil)etil]-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Método como en el Ejemplo 23	(400 MHz, DMSO) δ 7,58 - 7,54 (2H, m), 7,40 - 7,32 (4H, m), 7,31 - 7,26 (1H, m), 7,23 - 7,16 (2H, m), 5,14 - 5,09 (1H, m), 3,95 - 3,85 (1H, m), 3,62 - 3,51 (1H, m), 3,50 - 3,36 (4H, m), 3,25 - 3,16 (2H, m), 2,95 (2H, t), 2,48 - 2,31 (4H, m), 2,24 - 2,18 (1H, m), 2,02 - 1,69 (4H, m), 1,57 (3H, s), 1,56 - 1,48 (4H, m), 1,47 - 1,40 (2H, m).	465
45	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-(2-Feniletíl)-3-[[[(2 <i>S</i>)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano		Método como en el Ejemplo 23	(400 MHz, DMSO) δ 7,60 - 7,53 (2H, m), 7,41 - 7,26 (8H, m), 5,15 - 5,08 (1H, m), 3,97 - 3,88 (1H, m), 3,65 - 3,53 (1H, m), 3,53 - 3,39 (4H, m), 3,27 - 3,17 (2H, m), 3,00 - 2,91 (2H, m), 2,47 - 2,32 (4H, m), 2,25 - 2,18 (1H, m), 2,03 - 1,71 (4H, m), 1,58 (3H, s), 1,57 - 1,48 (4H, m), 1,48 - 1,38 (2H, m).	447

Ejemplo 46: Bromuro de (3*R*)-3-[[2-(4-clorofenil)-2-(3,3-dimetilazetidín-1-il)-propanoil]oxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)



5

a) 2-Bromo-2-(4-clorofenil)propanoato de metilo

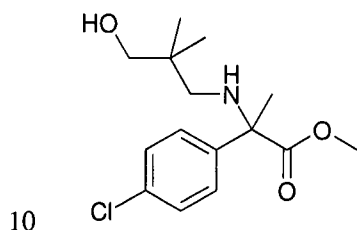


Se agitaron éster metílico del ácido 2-(4-cloro-fenil)propiónico (10,4 g), *N*-bromosuccinimida (12 g) y 2,2'-azobisisobutironitrilo (0,25 g) en formiato de metilo (200

ml) bajo reflujo con una lámpara de cuarzo de 500W dirigida sobre la mezcla. Después de 5 h, se enfrió la solución a la temperatura ambiente, se diluyó con isohexano (200 ml), y la mezcla se lavó con metabisulfito de sodio acuoso al 10% (100 ml) y agua (2 x 200 ml). Se recogió la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El compuesto del subtítulo se aisló como un aceite incoloro (10,4 g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,60 - 7,17 (4H, m), 3,83 (3H, s), 2,31 (3H, s).

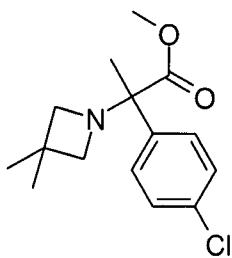
b) 2-(4-Clorofenil)-2-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]propanoato de metilo



Se trató éster metílico del ácido 2-bromo-2-(4-cloro-fenil)-propiónico (Ejemplo 46a, 0,7 g) en acetonitrilo (20 ml) con 3-amino-2,2-dimetil-propan-1-ol (0,5 g) y la solución se agitó y se calentó a 60°C durante 20 h. La mezcla se concentró a sequedad y el residuo se trató en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30% éter-isohexano. El compuesto del subtítulo se aisló como un aceite (0,5 g).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,44 - 7,37 (4H, m), 4,50 (1H, t), 3,63 (3H, s), 3,16 (2H, d), 2,38 (1H, t), 2,18 - 2,12 (2H, m), 1,50 (3H, s), 0,80 (6H, s).

20 c) 2-(4-Clorofenil)-2-(3,3-dimetilazetidin-1-il)propionato de metilo



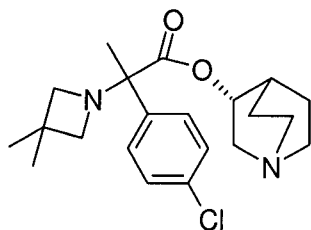
Se trató éster metílico del ácido 2-(4-cloro-fenil)-2-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propilamino)-propiónico (Ejemplo 46b, 0,5 g) en acetonitrilo (25 ml) con trifenilfosfina (0,45 g) y tetrabromometano (0,6 g) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 24 h. Después de 24 h, la mezcla de reacción se extinguió con bicarbonato de sodio acuoso

saturado (100 ml), y los productos se extrajeron en dietil-éter (2 x 100 ml). Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con éter al 10% en isohexano para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido (380 mg).

5

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,26 (4H, s), 3,73 (3H, s), 3,10 (2H, d), 2,98 (2H, d), 1,42 (3H, s), 1,16 (6H, s).

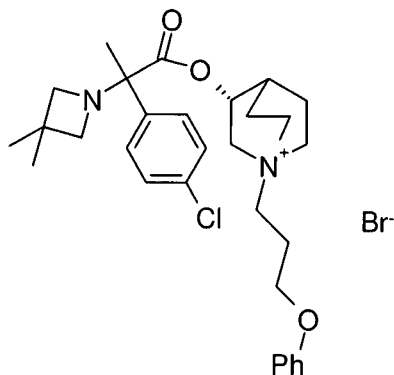
10 d) 2-(4-Clorofenil)-2-(3,3-dimetilazetidín-1-il)propanoato de (3*R*)-1-azabíciclo[2.2.2]oct-3-ilo



Se preparó por el método descrito en el Ejemplo 1b utilizando 2-(4-clorofenil)-2-(3,3-dimetilazetidín-1-il)propanoato de metilo, Ejemplo 46c.

15 m/e 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 46: Bromuro de (3*R*)-3-{[2-(4-clorofenil)-2-(3,3-dimetilazetidín-1-il)propanoil]oxi}-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano (Isómero 1)



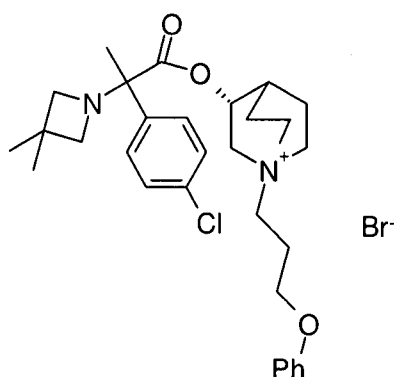
20 Se agitó 2-(4-clorofenil)-2-(3,3-dimetilazetidín-1-il)propanoato de (3*R*)-1-azabíciclo[2.2.2]oct-3-ilo (Ejemplo 46d, 0,24 g) en acetonitrilo (2 ml) a la temperatura ambiente con (3-bromo-propoxi)-benceno (0,2047 g, 0,15 ml) durante 6 h. La suspensión

resultante se filtró y el sólido se recogió y se secó. Este material se recrystalizó en acetonitrilo para proporcionar un producto cristalino (80 mg, designado isómero 1).

m/e 511 [M]⁺

- 5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,51 - 7,38 (4H, m), 7,36 - 7,26 (2H, m), 7,02 - 6,92 (3H, m), 4,12 - 3,93 (3H, m), 3,60 - 3,31 (7H, m), 3,30 - 3,16 (1H, m), 3,09 - 2,95 (4H, m), 2,29 - 2,05 (3H, m), 2,03 - 1,88 (2H, m), 1,84 - 1,59 (2H, m), 1,47 (3H, s), 1,17 (6H, d).

- 10 **Ejemplo 47: Bromuro de (3R)-3-{[2-(4-clorofenil)-2-(3,3-dimetilazetidín-1-il)propanoil]oxi}-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano (Isómero 2)**

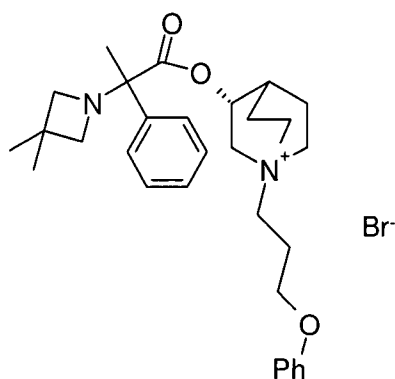


- 15 Las aguas madres del Ejemplo 46 se concentraron a sequedad y el residuo se trató con acetato de etilo y éter para proporcionar una cantidad adicional de sólido impuro. El filtrado de esta cristalización depositó un sólido altamente cristalino que se recogió (42 mg, designado isómero 2).

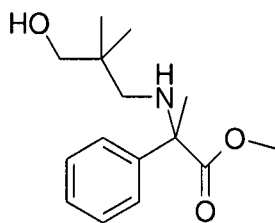
m/e 511 [M]⁺

- 20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,48 - 7,38 (4H, m), 7,35 - 7,27 (2H, m), 7,01 - 6,93 (3H, m), 5,26 - 5,19 (1H, m), 4,08 - 3,90 (3H, m), 3,61 - 3,34 (6H, m), 2,37 - 1,84 (6H, m), 1,46 (3H, s), 1,17 (6H, s), 3,07 - 2,95 (4H, m), 3,33 - 3,25 (2H, m).

Ejemplo 48: Bromuro de (3R)-3-{[2-(3,3-dimetilazetidín-1-il)-2-fenilpropanoil]oxi}-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano (Isómero 1)



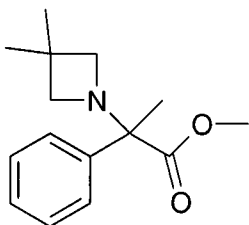
a) 2-[3-(Hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]-2-fenilpropanoato de metilo



Se preparó por el método descrito para el Ejemplo 46b utilizando 2-bromo-2-fenilpropanoato.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38 - 7,26 (5H, m), 3,73 (3H, s), 3,48 (2H, dd), 2,41 (2H, dd), 1,69 (3H, s), 0,95 (3H, s), 0,89 (3H, s).

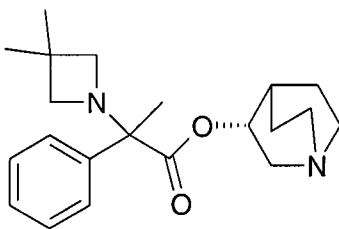
b) 2-(3,3-Dimetilazetidin-1-il)-2,2-fenilpropanoato de metilo



Se preparó por el método descrito para el Ejemplo 46c utilizando 2-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]-2-fenilpropanoato de metilo (Ejemplo 48a).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,37 - 7,21 (5H, m), 3,76 (3H, s), 3,19 - 3,15 (2H, m), 3,05 - 3,01 (2H, m), 1,48 (3H, s), 1,18 (6H, s).

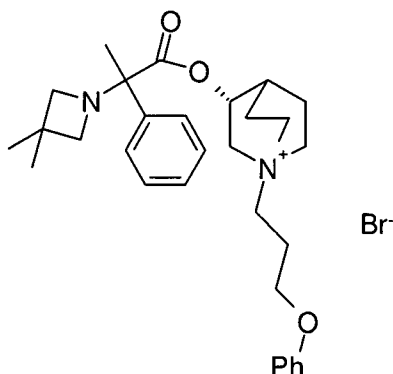
c) 2-(3,3-Dimetilazetidin-1-il)-2,2-fenilpropanoato de (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo



Se preparó por el método descrito para el Ejemplo 46d utilizando 2-(3,3-dimetilazetidín-1-il)-2-fenilpropanoato de metilo (Ejemplo 48b).

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,39 - 7,35 (2H, m), 7,34 - 7,28 (2H, m), 7,27 - 7,21 (1H, m), 4,95 - 4,87 (1H, m), 3,30 - 3,14 (3H, m), 3,07 - 3,00 (2H, m), 2,84 - 2,63 (5H, m), 2,03 - 1,93 (1H, m), 1,73 - 1,62 (2H, m), 1,63 - 1,52 (1H, m), 1,51 (3H, s), 1,38 - 1,25 (1H, m), 1,20 - 1,14 (6H, m).

- 10 Ejemplo 48: Bromuro de (3*R*)-3-{[2-(3,3-dimetilazetidín-1-il)-2-fenilpropanoil]oxi}-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano (Isómero 1)



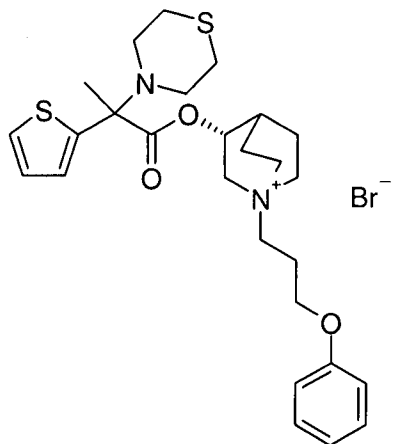
Se trató 2-(3,3-dimetilazetidín-1-il)-2-fenilpropanoato de (3*R*)-1-azabíciclo[2.2.2]oct-3-ilo (Ejemplo 47c, 0,22 g) en acetonitrilo (2 ml) con bromuro de 3-fenoxipropilo (0,1638 g, 0,12 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 minutos. El producto se aisló por adición de éter (3 ml) y filtración del sólido. El producto bruto se recristalizó varias veces en mezclas acetonitrilo/éter para proporcionar el compuesto del título (20 mg).

m/e 477 $[\text{M}]^+$

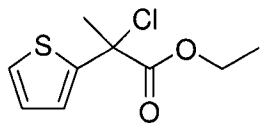
- 20 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,44 - 7,23 (7H, m), 6,99 - 6,93 (3H, m), 5,26 - 5,20 (1H, m), 4,07 - 4,00 (2H, m), 4,01 - 3,92 (1H, m), 3,58 - 3,48 (1H, m), 3,47 - 3,34 (5H, m), 3,27

- 3,19 (1H, m), 3,11 - 3,04 (2H, m), 3,01 - 2,94 (2H, m), 2,37 - 2,31 (1H, m), 2,19 - 2,09 (2H, m), 2,04 - 1,83 (4H, m), 1,47 (3H, s), 1,16 (6H, s).

Ejemplo 49: Bromuro de (3R)-1-(3-fenoxipropil)-3-[[2-(2-tienil)-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicclo[2.2.2]octano (Isómero 1)



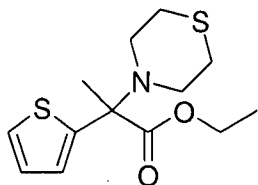
a) 2-Cloro-2-(2-tienil)propanoato de etilo



Una solución de 2-hidroxi-2-(tiofen-2-il)propanoato de etilo (10 g) y piridina (8,1 ml) en dietil-éter (60 ml) se añadió gota a gota durante 45 minutos a una solución agitada de cloruro de tionilo (7,3 ml) en dietil-éter (100 ml), y se preenfrió a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 35 minutos, se diluyó luego con ácido clorhídrico 2M y se extrajo dos veces con dietil-éter. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite pardo (9,8 g).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32 (dd, 1H), 7,18 (dd, 1H), 6,96 (dd, 1H), 4,27 (q, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,30 (t, 3H).

b) 2-(2-Tienil)-2-tiomorfolin-4-ilpropanoato de etilo (Isómeros 1 y 2)

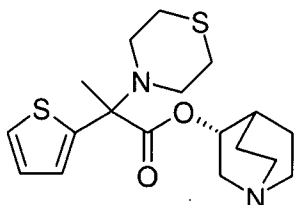


Se disolvió 2-cloro-2-(2-tienil)propanoato de etilo (Ejemplo 49a, 9,8 g) en DMF (60 ml), se enfrió a 0°C y se trató con una solución de tiomorfolina (10 ml) en DMF (40 ml), añadida gota a gota durante 10 minutos, completando la adición con lavados de DMF (20 ml). Se retiró el baño de refrigeración y la solución se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se vertió en ácido clorhídrico 2M y se extrajo dos veces con dietil-éter. Se desecharon las fases orgánicas, mientras que la fase acuosa se basificó con hidróxido de sodio acuoso al 10% y se extrajo dos veces más con dietil-éter. Estas fases orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera y se purificaron por cromatografía súbita sobre sílice eluida con dietil-éter al 10% en isohexano para proporcionar el producto racémico como un aceite amarillo claro (7,53 g). La mezcla de enantiómeros se separó por HPLC quiral utilizando una columna Chiracel OJ-H eluida con 100% etanol para proporcionar los dos enantiómeros designados por el orden de su elución como Isómero 1 (3,26 g) e isómero 2 (3,25 g).

15

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,27 (d, 1H), 7,01 (dd, 1H), 6,91 (dd, 1H), 4,19 (qd, 2H), 2,92 - 2,84 (m, 2H), 2,79 - 2,72 (m, 2H), 2,72 - 2,66 (m, 4H), 1,65 (s, 3H), 1,26 (t, 3H).

c) 2-(2-Tienil)-2-tiomorfolin-4-ilpropanoato de (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Isómero 20 1)



El compuesto del título se preparó por el método del Ejemplo 1b utilizando 2-(2-tienil)-2-tiomorfolin-4-ilpropanoato de etilo (Isómero 1) (Ejemplo 49b, 3,16 g). La purificación por cromatografía súbita sobre sílice eluida con trietilamina:etanol:isohexano (1:10:89) proporcionó el producto del subtítulo como una goma incolora (2,42 g).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,28 (dt, 1H), 7,03 - 7,00 (m, 1H), 6,93 - 6,89 (m, 1H), 4,82 - 4,76 (m, 1H), 3,17 - 3,09 (m, 1H), 2,93 - 2,81 (m, 4H), 2,81 - 2,65 (m, 8H), 2,55 - 2,47 (m, 1H), 1,99 - 1,93 (m, 1H), 1,92 - 1,81 (m, 1H), 1,73 - 1,63 (m, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,57 - 1,47 (m, 1H), 1,44 - 1,34 (m, 1H).

5

Ejemplo 49: Bromuro de (3*R*)-1-(3-fenoxipropil)-3-{[2-(2-tienil)-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)

Una solución de 2-(2-tienil)-2-tiomorfolin-4-ilpropanoato de (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Isómero 1) (Ejemplo 49c, 78 mg) y (3-bromopropoxi)benceno (0,037 ml) en acetonitrilo (2 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 48 horas. La solución se concentró luego a un volumen pequeño y el residuo se trituró con dietil-éter para proporcionar un sólido que se separó por filtración y se secó a vacío a la temperatura ambiente para proporcionar el producto del título como un polvo blanco (105 mg).

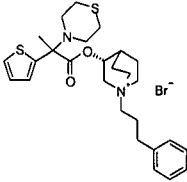
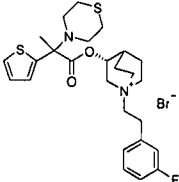
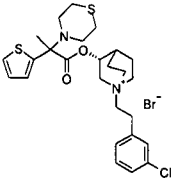
15

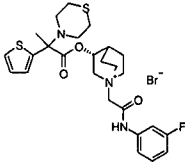
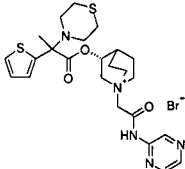
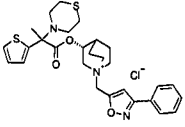
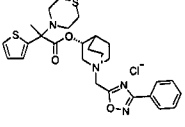
m/e 501 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,54 (dd, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 7,12 (dd, 1H), 6,99 - 6,91 (m, 4H), 5,14 - 5,07 (m, 1H), 4,02 (t, 2H), 3,90 (ddd, 1H), 3,60 - 3,49 (m, 1H), 3,49 - 3,34 (m, 5H), 3,15 (d, 1H), 2,82 - 2,73 (m, 2H), 2,72 - 2,57 (m, 6H), 2,30 - 2,23 (m, 1H), 2,15 - 2,04 (m, 2H), 2,03 - 1,81 (m, 4H), 1,64 (s, 3H).

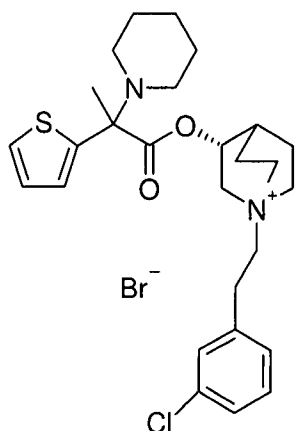
20

Los ejemplos siguientes se prepararon de manera similar a la descrita en el Ejemplo 49.

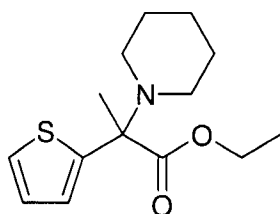
Ej	Nombre	Estructura	Nota	¹ H NMR	[M] ⁺
50	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-(3-fenilpropil)-3-[[2-(2-tienil)-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)			(DMSO) δ 7,49 (dd, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 2H), 7,28 - 7,20 (m, 3H), 7,10 (dd, 1H), 6,94 (dd, 1H), 5,12 - 5,05 (m, 1H), 3,88 - 3,79 (m, 1H), 3,55 - 3,44 (m, 1H), 3,44 - 3,14 (m, 5H), 3,06 (d, 1H), 2,81 - 2,72 (m, 2H), 2,71 - 2,54 (m, 8H), 2,28 - 2,21 (m, 1H), 2,02 - 1,78 (m, 6H), 1,62 (s, 3H).	485
51	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-[2-(3-fluorofenil)etil]-3-[[2-(2-tienil)-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)			(DMSO) δ 7,55 (dd, 1H), 7,40 (td, 1H), 7,21 (dt, 1H), 7,18 - 7,08 (m, 3H), 6,98 (dd, 1H), 5,17 - 5,11 (m, 1H), 3,91 (ddd, 1H), 3,65 - 3,54 (m, 1H), 3,52 - 3,36 (m, 4H), 3,36 - 3,26 (m, 1H), 3,20 (d, 1H), 3,05 - 2,96 (m, 2H), 2,81 - 2,73 (m, 2H), 2,72 - 2,59 (m, 6H), 2,31 - 2,25 (m, 1H), 2,06 - 1,83 (m, 4H), 1,64 (s, 3H).	489
52	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-[2-(3-clorofenil)etil]-3-[[2-(2-tienil)-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)			(DMSO) δ 7,55 (dd, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 2H), 7,28 (dt, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,98 (dd, 1H), 5,17 - 5,11 (m, 1H), 3,90 (ddd, 1H), 3,64 - 3,54 (m, 1H), 3,51 - 3,36 (m, 4H), 3,35 - 3,25 (m, 1H), 3,20 (d, 1H), 3,04 - 2,95 (m, 2H), 2,81 - 2,73 (m, 2H), 2,72 - 2,58 (m, 6H), 2,31 - 2,26 (m, 1H), 2,06 - 1,83 (m, 4H), 1,64 (s, 3H).	505 /507

Ej	Nombre	Estructura	Nota	¹ H NMR	[M] ⁺
53	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-3-[[2-(2-tienil)-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)			(DMSO a 90°C) δ 7,51 (dt, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,99 - 6,92 (m, 2H), 5,23 - 5,17 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,14 (ddd, 1H), 3,81 - 3,70 (m, 2H), 3,70 - 3,57 (m, 4H), 2,87 - 2,78 (m, 2H), 2,76 - 2,68 (m, 2H), 2,67 - 2,58 (m, 4H), 2,37 - 2,30 (m, 1H), 2,13 - 1,91 (m, 4H), 1,66 (s, 3H).	518
54	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-[2-oxo-2-(pirazin-2-ilamino)etil]-3-[[2-(2-tienil)-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)			(DMSO) δ 11,36 (br s, 1H), 9,27 (br s, 1H), 8,49 - 8,44 (m, 2H), 7,52 (dd, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,96 (dd, 1H), 5,20 - 5,14 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,17 - 4,08 (m, 1H), 3,79 - 3,68 (m, 1H), 3,68 - 3,56 (m, 4H), 2,82 - 2,72 (m, 2H), 2,72 - 2,56 (m, 6H), 2,36 - 2,29 (m, 1H), 2,09 - 1,88 (m, 4H), 1,64 (s, 3H).	502
55	Cloruro de (3 <i>R</i>)-1-[(3-Fenilisoxazol-5-il)metil]-3-[[2-(2-tienil)-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)			(DMSO) δ 7,96 - 7,91 (m, 2H), 7,61 - 7,54 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,85 (dd, 1H), 5,16 - 5,10 (m, 1H), 4,88 (dd, 2H), 3,98 (ddd, 1H), 3,70 - 3,60 (m, 1H), 3,58 - 3,21 (m, 4H), 2,78 - 2,70 (m, 2H), 2,70 - 2,54 (m, 6H), 2,32 - 2,26 (m, 1H), 2,06 - 1,85 (m, 4H), 1,61 (s, 3H).	524
56	Cloruro de (3 <i>R</i>)-1-[(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-3-[[2-(2-tienil)-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)			(DMSO) δ 8,08 - 8,03 (m, 2H), 7,69 - 7,60 (m, 3H), 7,44 (dd, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,88 (dd, 1H), 5,17 - 5,07 (m, 3H), 4,14 (ddd, 1H), 3,82 - 3,71 (m, 1H), 3,71 - 3,46 (m, 4H), 2,79 - 2,63 (m, 4H), 2,63 - 2,57 (m, 4H), 2,34 - 2,27 (m, 1H), 2,06 - 1,84 (m, 4H), 1,63 (s, 3H).	525

Ejemplo 57: Bromuro de (3*R*)-1-[2-(3-clorofenil)etil]-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propano]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)



a) 2-Piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoato de etilo (Isómeros 1 y 2)



5

A una solución de cloruro de tionilo (18,44 ml) bajo nitrógeno en dietil-éter (180 ml) a 0°C se añadió gota a gota durante 25 min una solución de 2-hidroxi-2-(tiofen-2-il)propanoato de etilo (25,3 g) y piridina (20,44 ml) en dietil-éter (180 ml). La suspensión se agitó a 0°C durante 15 min adicionales, y se diluyó luego con HCl acuoso 2M (250 ml) a < 20°C. Se separó la fase acuosa y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con solución acuosa de salmuera al 20% (200 ml), se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se evaporaron. El residuo se disolvió en NMP (120 ml) y se trató gota a gota a 0°C con una solución de piperidina (25,02 ml) en NMP (60 ml) durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante una hora, se dejó calentar luego a la temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se añadió a agua (1,8 l) y HCl acuoso 2M (200 ml) y la fase acuosa (pH 1) se lavó con EtOAc (3 x 250 ml). La fase acuosa se basificó a pH 12 con solución acuosa de NaOH al 48% y se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml); las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución acuosa de salmuera al 20% (2 x 150 ml), se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se evaporaron para proporcionar 23 g de un aceite oscuro. Se pasó a través de un taco de sílice (457 g), eluyendo con isohexano/10% EtOAc. La evaporación del eluyente (azeótropo con MeCN

10

15

20

para eliminar el EtOAc residual) proporcionó 20 g de un líquido amarillo claro. Este material se sometió a HPLC quirál utilizando una columna Chiralpak OJ-H de 50 x 250 mm, eluyendo con etanol 100% a un caudal de 118 ml/min y a 25°C, proporcionando los enantiómeros. El primer enantiómero que se diluyó se designó Isómero 1, y el que se eluyó en segundo lugar Isómero 2.

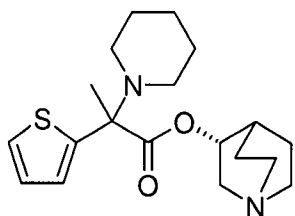
Isómero 1m/e 268 [M+H]⁺

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (d, 1H, d), 7,00 (1H, d), 6,90 (1H, t), 4,19 (2H, q), 2,53 (2H, quintete), 2,41 (2H, quintete), 1,64 (s, 3H, s), 1,62 - 1,54 (4H, m), 1,46 (2H, q), 1,25 (3H, t).

Isómero 2m/e 268 [M+H]⁺

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (1H, d), 7,00 (1H, d), 6,90 (1H, t), 4,19 (2H, q), 2,53 (2H, quintete), 2,41 (2H, quintete), 1,64 (s, 3H, s), 1,62 - 1,54 (4H, m), 1,46 (2H, q), 1,25 (3H, t).

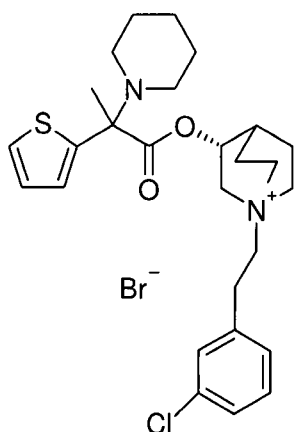
b) 2-Piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Isómero 1)



Se preparó por el método del Ejemplo 1b utilizando 2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoato de etilo (Isómero 1) (Ejemplo 57a).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25 (1H, s), 7,02 - 6,99 (1H, m), 6,92 - 6,88 (1H, m), 4,83 - 4,78 (1H, m), 3,18 - 3,09 (1H, m), 2,89 - 2,65 (4H, m), 2,60 - 2,49 (3H, m), 2,45 - 2,34 (2H, m), 2,01 - 1,77 (2H, m), 1,74 - 1,33 (12H, m).

Ejemplo 57: Bromuro de (3R)-1-[2-(3-clorofenil)etil]-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)



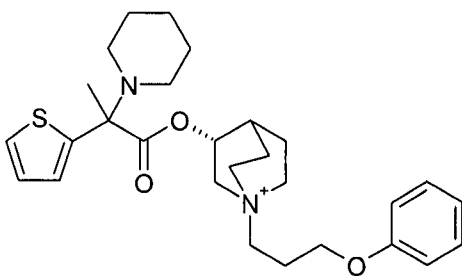
Se trató 2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoato de (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (ejemplo 57b, Isómero 1, 0,5 g) en acetonitrilo (3 ml) con 1-(2-bromoetil)-3-clorobenceno (0,35 g) y la mezcla se agitó y se calentó a 80°C durante 4 h. La mezcla se concentró a sequedad, y el residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 5% en diclorometano. El producto de la columna se trituró con éter para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (160 mg).

m/e 487 $[M]^+$

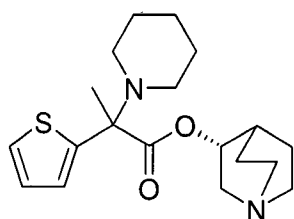
- 10 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,51 (1H, dd), 7,48 - 7,44 (1H, m), 7,41 - 7,32 (2H, m), 7,32 - 7,27 (1H, m), 7,10 (1H, dd), 6,97 (1H, dd), 5,17 - 5,13 (1H, m), 3,95 - 3,88 (1H, m), 3,65 - 3,56 (1H, m), 3,50 - 3,40 (4H, m), 3,33 - 3,26 (1H, m), 3,24 - 3,16 (1H, m), 3,04 - 2,97 (2H, m), 2,51 - 2,42 (2H, m), 2,41 - 2,32 (2H, m), 2,31 - 2,23 (1H, m), 2,04 - 1,83 (4H, m), 1,62 (3H, s), 1,56 - 1,38 (6H, m).

15

Ejemplo 58: Bromuro de (3*R*)-1-(3-fenoxipropil)-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 2)



a) 2-Piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoato de (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Isómero 2)



El compuesto del subtítulo se preparó siguiendo el método descrito para el Ejemplo 57b utilizando 2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoato de etilo (Ejemplo 57a, Isómero 2).

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,24 (1H, dd), 7,00 (1H, dd), 6,89 (1H, dd), 4,79 - 4,73 (1H, m), 3,25 - 3,16 (1H, m), 2,88 - 2,62 (5H, m), 2,59 - 2,50 (2H, m), 2,46 - 2,38 (2H, m), 2,25 (1H, s), 2,00 - 1,94 (1H, m), 1,84 - 1,73 (1H, m), 1,71 - 1,41 (10H, m), 1,41 - 1,31 (1H, m).
- 10 Ejemplo 58: Bromuro de (3R)-1-(3-fenoxipropil)-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 2)

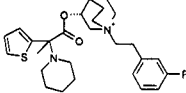
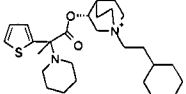
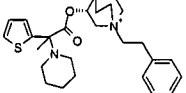
El compuesto del título se preparó por el método del Ejemplo 57 utilizando 2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Ejemplo 58a, Isómero 2).

15

m/e 483 $[\text{M}]^+$

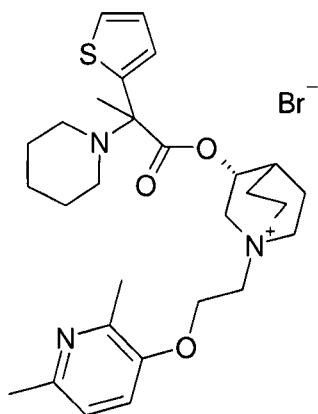
- ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,49 (1H, dd), 7,34 - 7,27 (2H, m), 7,08 (1H, dd), 6,99 - 6,93 (4H, m), 5,09 - 5,04 (1H, m), 4,04 (2H, t), 3,98 - 3,90 (1H, m), 3,63 - 3,54 (1H, m), 3,50 - 3,33 (4H, m), 3,27 - 3,16 (1H, m), 2,49 - 2,43 (2H, m), 2,42 - 2,36 (2H, m), 2,30 - 2,23 (1H, m), 2,21 - 2,05 (2H, m), 2,03 - 1,79 (5H, m), 1,61 (3H, s), 1,57 - 1,48 (4H, m), 1,48 - 1,38 (2H, m).
- 20

Los ejemplos siguientes se prepararon de manera similar a la descrita para los Ejemplos 57-58.

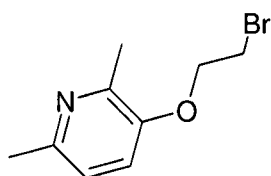
Ej	Nombre	Estructura	Nota	¹ H NMR	[M] ⁺
59	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-[2-(3-fluorofenil)etil]-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)		Método como para el Ejemplo 57 pero realizado a TA y aislado por adición de éter a la mezcla de reacción	(400 MHz, DMSO) δ 7,51 (1H, dd), 7,43 - 7,36 (1H, m), 7,25 - 7,06 (4H, m), 6,96 (1H, dd), 5,18 - 5,12 (1H, m), 3,97 - 3,85 (1H, m), 3,66 - 3,54 (1H, m), 3,53 - 3,36 (4H, m), 3,34 - 3,25 (1H, m), 3,24 - 3,14 (1H, m), 3,06 - 2,97 (2H, m), 2,50 - 2,40 (2H, m), 2,40 - 2,31 (2H, m), 2,27 (1H, s), 2,07 - 1,85 (4H, m), 1,62 (3H, s), 1,56 - 1,38 (6H, m).	471
60	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-(2-ciclohexiletil)-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)		Método como para el Ejemplo 57 pero realizado a TA y aislado por filtración	(400 MHz, DMSO) δ 7,50 (1H, dd), 7,11 - 7,07 (1H, m), 6,96 (1H, dd), 5,12 - 5,06 (1H, m), 3,85 - 3,75 (1H, m), 3,51 - 3,41 (1H, m), 3,39 - 3,32 (1H, m), 3,32 - 3,11 (5H, m), 3,05 - 2,98 (1H, m), 2,50 - 2,42 (2H, m), 2,40 - 2,31 (2H, m), 2,27 - 2,21 (1H, m), 2,01 - 1,78 (5H, m), 1,71 - 1,55 (9H, m), 1,55 - 1,37 (5H, m), 1,27 - 1,09 (4H, m), 0,99 - 0,86 (2H, m).	459
61	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-(2-feniletil)-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)		Método como para el Ejemplo 57 pero realizado a TA y aislado por adición de éter a la mezcla de reacción	(400 MHz, DMSO) δ 7,51 (1H, d), 7,38 - 7,25 (5H, m), 7,10 (1H, d), 6,97 (1H, t), 5,18 - 5,12 (1H, m), 3,96 - 3,87 (1H, m), 3,64 - 3,56 (1H, m), 3,52 - 3,38 (4H, m), 3,34 - 3,28 (1H, m), 3,20 (1H, d), 3,00 - 2,94 (2H, m), 2,48 - 2,42 (2H, m), 2,39 - 2,33 (2H, m), 2,27 (1H, s), 2,05 - 1,82 (4H, m), 1,62 (3H, s), 1,56 - 1,46 (4H, m), 1,47 - 1,38 (2H, m).	453

Ej	Nombre	Estructura	Nota	¹ H NMR	[M] ⁺
62	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-(3-fenilpropil)-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)		Método como para el Ejemplo 57 pero realizado a TA y aislado por filtración	(400 MHz, DMSO) δ 7,45 (1H, dd), 7,35 - 7,30 (2H, m), 7,27 - 7,20 (3H, m), 7,08 (1H, dd), 6,92 (1H, dd), 5,12 - 5,06 (1H, m), 3,90 - 3,79 (1H, m), 3,55 - 3,44 (1H, m), 3,44 - 3,26 (2H, m), 3,27 - 3,15 (3H, m), 3,10 - 3,01 (1H, m), 2,57 (2H, t), 2,49 - 2,42 (2H, m), 2,39 - 2,32 (2H, m), 2,27 - 2,21 (1H, m), 1,99 - 1,78 (6H, m), 1,60 (3H, s), 1,55 - 1,47 (4H, m), 1,45 - 1,38 (2H, m),	467
63	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-(4-fenilbutil)-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)		Método como para el Ejemplo 57 pero realizado a TA y aislado por cromatografía en columna	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,39 - 7,31 (2H, m), 7,29 - 7,11 (4H, m), 7,05 (1H, s), 6,92 (1H, s), 5,13 (1H, s), 3,82 - 3,71 (1H, m), 3,51 - 3,09 (7H, m), 2,93 (1H, d), 2,72 - 2,61 (2H, m), 2,58 - 2,48 (2H, m), 2,44 - 2,29 (3H, m), 2,17 - 2,02 (2H, m), 2,01 - 1,87 (2H, m), 1,72 - 1,39 (12H, m).	481
64	Cloruro de (3 <i>R</i>)-1-[3-(4-fluorofenoxi)propil]-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)		Método como para el Ejemplo 57 y aislado por adición de éter a la mezcla de reacción	(400 MHz, DMSO) δ 7,50 (1H, d), 7,19 - 7,06 (3H, m), 7,00 - 6,92 (3H, m), 5,14 - 5,08 (1H, m), 4,05 - 3,96 (2H, m), 3,96 - 3,86 (1H, m), 3,60 - 3,50 (1H, m), 3,50 - 3,27 (5H, m), 3,28 - 3,19 (1H, m), 3,14 (1H, d), 2,50 - 2,41 (2H, m), 2,40 - 2,32 (1H, m), 2,29 - 2,22 (1H, m), 2,14 - 2,01 (2H, m), 2,01 - 1,81 (4H, m), 1,62 (3H, s), 1,55 - 1,37 (6H, m).	501
65	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-(3-fenoxipropil)-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)			(400 MHz, DMSO) δ 7,52 - 7,47 (1H, m), 7,35 - 7,27 (2H, m), 7,12 - 7,08 (1H, m), 7,00 - 6,91 (4H, m), 5,15 - 5,07 (1H, m), 4,06 - 3,98 (2H, m), 3,96 - 3,86 (1H, m), 3,60 - 3,51 (1H, m), 3,48 - 3,09 (6H, m), 2,48 - 2,31 (4H, m), 2,29 - 2,22 (1H, m), 2,15 - 2,03 (2H, m), 2,03 - 1,82 (4H, m), 1,62 (3H, s), 1,56 - 1,37 (6H, m).	483

Ejemplo 66: Bromuro de (3*R*)-1-{2-[(2,6-dimetilpiridin-3-il)oxi]etil}-3-{[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano (Isómero 1)



a) 3-(2-Bromoetoxi)-2,6-dimetilpiridina



5

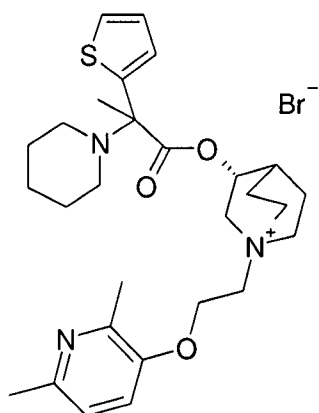
Se trató 2,6-dimetilpiridin-3-ol (2 g) en DMF seca (20 ml) bajo nitrógeno con hidruro de sodio (1,234 g). Después de cesar la efervescencia inicial, se añadió 1,2-dibromoetano (6,10 g) en una sola porción, causando una exotermia hasta 40°C. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una noche, se diluyó con agua (100 ml), y los productos se extrajeron en éter (3 x 75 ml). Los extractos secos se concentraron a sequedad, y el residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con éter/diclorometano (1:1). El compuesto del subtítulo se aisló como un aceite (1,2 g).

10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,98 (1H, d), 6,92 (1H, d), 4,26 (2H, t), 3,65 (2H, t), 2,47

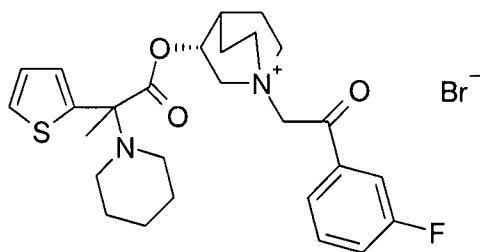
15 (6H, d).

Ejemplo 66: Bromuro de (3*R*)-1-{2-[(2,6-dimetilpiridin-3-il)oxi]etil}-3-{[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano (Isómero 1)



El compuesto del título se preparó por el método del Ejemplo 57 utilizando 3-(2-bromoetoxi-2,6-dimetilpiridina (Ejemplo 66a).

5 **Ejemplo 67: Bromuro de (3R)-1-[2-(3-fluorofenil)-3-oxoetil]-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano (Isómero 1)**



Se trató 2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Isómero 1) (Ejemplo 57b, 140 mg) en acetonitrilo (1 ml) con 2-bromo-1-(3-
10 fluorofenil)etanona (90 mg). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 20 h y el compuesto del título se recogió por filtración (190 mg).

m/e 485 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,85 - 7,76 (2H, m), 7,71 - 7,58 (2H, m), 7,52 (1H, dd),
15 7,10 (1H, dd), 6,97 (1H, dd), 5,26 - 5,14 (3H, m), 4,16 - 4,05 (1H, m), 3,79 - 3,53 (5H, m),
2,51 - 2,44 (2H, m), 2,43 - 2,30 (3H, m), 2,13 - 1,94 (4H, m), 1,62 (3H, s), 1,56 - 1,47 (4H,
m), 1,49 - 1,41 (2H, m).

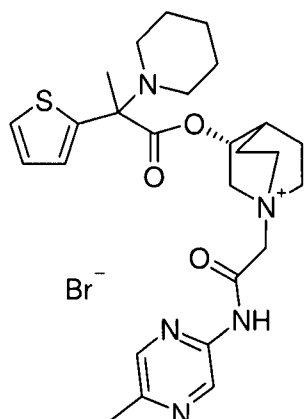
Los ejemplos siguientes se prepararon de una manera similar a la descrita para los
20 Ejemplos 66-67.

Ej	Nombre	Estructura	Nota	¹ H NMR	[M] ⁺
68	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)			(400 MHz, DMSO) δ 10,79 (1H, s), 7,57 (1H, dt), 7,47 (1H, dd), 7,41 (1H, dd), 7,30 - 7,26 (1H, m), 7,09 (1H, dd), 7,02 - 6,96 (1H, m), 6,95 (1H, dd), 5,21 - 5,16 (1H, m), 4,26 (2H, s), 4,16 - 4,07 (1H, m), 3,80 - 3,69 (1H, m), 3,69 - 3,58 (4H, m), 2,50 - 2,42 (2H, m), 2,41 - 2,33 (2H, m), 2,35 - 2,27 (1H, m), 2,09 - 1,88 (4H, m), 1,61 (3H, s), 1,56 - 1,38 (6H, m).	500
69	Cloruro de (3 <i>R</i>)-1-(2-anilino-2-oxoetil)-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)			(400 MHz, DMSO) δ 11,01 (1H, s), 7,62 (2H, d), 7,45 (1H, dd), 7,36 (2H, t), 7,14 (1H, t), 7,08 (1H, dd), 6,94 (1H, dd), 5,21 - 5,15 (1H, m), 4,31 (2H, dd), 4,17 - 4,07 (1H, m), 3,81 - 3,53 (5H, m), 2,49 - 2,43 (2H, m), 2,41 - 2,27 (3H, m), 2,10 - 1,86 (4H, m), 1,67 - 1,58 (3H, m), 1,55 - 1,39 (6H, m).	482
70	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-(2-amino-2-oxoetil)-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 2)		Método como para el Ejemplo 57 utilizando 2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoato de (3 <i>R</i>)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo, Isómero 2, a TA y aislado por filtración	(400 MHz, DMSO) δ 7,95 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,50 (1H, dd), 7,07 (1H, dd), 6,94 (1H, dd), 5,11 - 5,05 (1H, m), 4,13 - 4,03 (3H, m), 3,79 (1H, d), 3,73 - 3,50 (4H, m), 2,49 - 2,43 (2H, m), 2,41 - 2,34 (2H, m), 2,25 (1H, s), 2,04 - 1,85 (4H, m), 1,59 (3H, s), 1,57 - 1,47 (4H, m), 1,47 - 1,39 (2H, m).	406
71	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-(2-amino-2-oxoetil)-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)			(400 MHz, DMSO) δ 7,91 (1H, s), 7,70 (1H, s), 7,49 (1H, dd), 7,08 (1H, dd), 6,95 (1H, dd), 5,17 - 5,10 (1H, m), 4,10 - 3,97 (3H, m), 3,71 - 3,47 (5H, m), 2,50 - 2,42 (2H, m), 2,40 - 2,31 (2H, m), 2,31 - 2,24 (1H, m), 2,06 - 1,84 (4H, m), 1,61 (3H, s), 1,54 - 1,37 (6H, m).	406

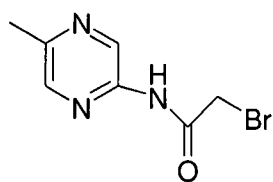
110

Ej	Nombre	Estructura	Nota	¹ H NMR	[M] ⁺
72	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-[2-[(6-cloropiridazin-3-il)amino]-2-oxoetil]-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)		Método como en el Ejemplo 67 pero calentado a 80°C durante 2 min y recogido por filtración	(400 MHz, DMSO) δ 11,88 (1H, s), 8,30 (1H, d), 8,01 (1H, d), 7,49 (1H, dd), 7,09 (1H, dd), 6,96 (1H, dd), 5,20 - 5,15 (1H, m), 4,37 (2H, s), 4,16 - 4,07 (1H, m), 3,79 - 3,67 (1H, m), 3,68 - 3,56 (4H, m), 2,48 - 2,28 (5H, m), 2,09 - 1,89 (4H, m), 1,61 (3H, s), 1,56 - 1,48 (4H, m), 1,47 - 1,39 (2H, m).	518
73	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-[2-(isoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)			(400 MHz, DMSO) δ 11,70 (1H, s), 8,90 (1H, d), 7,49 (1H, dd), 7,09 (1H, dd), 6,95 (2H, dd), 6,90 (1H, d), 4,30 (2H, s), 4,14 - 4,06 (1H, m), 3,76 - 3,66 (1H, m), 3,67 - 3,53 (4H, m), 2,50 - 2,43 (2H, m), 2,41 - 2,32 (2H, m), 2,33 - 2,27 (1H, m), 2,05 - 1,88 (4H, m), 1,62 (3H, s), 1,56 - 1,39 (6H, m).	473
74	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-[2-(isoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 2)			(400 MHz, DMSO) δ 11,72 (1H, s), 8,90 (1H, d), 7,50 (1H, dd), 7,07 (1H, dd), 6,95 (1H, dd), 6,90 (1H, d), 5,15 - 5,08 (1H, m), 4,37 (2H, dd), 4,19 - 4,09 (1H, m), 3,81 - 3,71 (2H, m), 3,70 - 3,55 (3H, m), 2,51 - 2,44 (2H, m), 2,43 - 2,33 (2H, m), 2,31 - 2,23 (1H, m), 2,08 - 1,86 (4H, m), 1,60 (3H, s), 1,56 - 1,49 (4H, m), 1,49 - 1,40 (2H, m).	473
75	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)		Método como en el Ejemplo 67 pero producto aislado por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 10% en diclorometano	(400 MHz, DMSO) δ 8,27 (1H, d), 8,16 (1H, d), 7,71 - 7,57 (2H, m), 7,17 (1H, d), 6,98 (1H, d), 6,68 (1H, t), 5,18 - 4,98 (3H, m), 4,14 - 4,02 (1H, m), 3,84 - 3,72 (1H, m), 3,70 - 3,54 (2H, m), 3,48 - 3,40 (1H, m), 3,39 - 3,32 (1H, m), 2,45 - 2,35 (2H, m), 2,35 - 2,25 (3H, m), 2,08 - 1,85 (4H, m), 1,57 (3H, s), 1,50 - 1,33 (6H, m).	496

Ejemplo 76: Bromuro de (3R)-1-{2-[(5-metilpirazin-2-il)amino]-2-oxoetil}-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano (Isómero 1)



a) 2-Bromo-N-(5-metilpirazin-2-il)acetamida



5

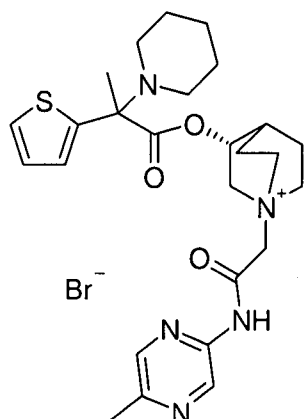
Se calentó 5-metilpirazin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (2,4 g) en ácido clorhídrico (50 ml) a 50°C durante 30 min. La solución parda se enfrió a la temperatura ambiente y se basificó por adición de carbonato de sodio sólido. Los productos se extrajeron luego con acetato de etilo (2 x 100 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio. La concentración de los extractos proporcionó un sólido bruto. El sólido se disolvió en DMF seca (30 ml) y se añadió carbonato de cesio (11,21 g). Se añadió bromuro de bromoacetilo a la mezcla agitada y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua (200 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La concentración del extracto a ~ 50 ml y la adición de isohexano (100 ml) proporcionaron el compuesto del subtítulo como un sólido (1,640 g).

15

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,06 (1H, s), 9,17 (1H, s), 8,31 (1H, d), 4,16 (2H, s), 2,46 (3H, s).

20

Ejemplo 76: Bromuro de (3R)-1-{2-[(5-metilpirazin-2-il)amino]-2-oxoetil}-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano (Isómero 1)



Se preparó por el método descrito para el Ejemplo 67 utilizando 2-bromo-*N*-(5-metilpirazin-2-il)acetamida (Ejemplo 76a) y 2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoato de (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Ejemplo 57b, Isómero 1).

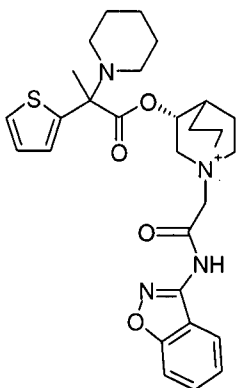
5

m/e 498 [M]⁺

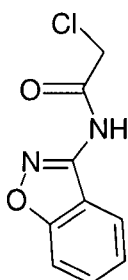
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9,10 (1H, s), 8,20 (1H, d), 7,28 (1H, dd), 7,00 (1H, dd), 6,86 (1H, dd), 5,16 - 5,10 (1H, m), 4,12 (2H, s), 4,04 - 3,95 (1H, m), 3,70 - 3,52 (5H, m), 2,51 - 2,42 (2H, m), 2,43 (3H, s), 2,20 - 2,03 (2H, m), 2,04 - 1,87 (2H, m), 1,60 (3H, s),

10 1,55 - 1,46 (4H, m), 1,45 - 1,37 (2H, m), 2,37 - 2,30 (3H, m).

Ejemplo 77: Cloruro de (3*R*)-1-[2-(1,2-bencisoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano (Isómero 1)



15 a) *N*-1,2-bencisoxazol-3-il-2-cloroacetamida



Se agitaron benzo[d]isoxazol-3-amina (1 g) y carbonato de cesio (2,429 g) en DMF seca (20 ml) a 23°C mientras se añadía cloruro de bromoacetilo (0,624 ml) gota a gota a la mezcla. Después de agitar durante 8 h, se vertió la reacción en agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con dietiléter (2 x 200 ml). Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a sequedad. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice utilizando 40% éter-*isohexano*. El compuesto del subtítulo se aisló como un sólido incoloro (0,5 g).

10 m/e 210 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,45 (1H, s), 8,02 (1H, d), 7,72 - 7,63 (2H, m), 7,39 (1H, ddd), 4,47 (2H, s).

Ejemplo 77: Cloruro de (3*R*)-1-[2-(1,2-bencisoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicclo[2.2.2]octano, Isómero 1

El compuesto del título se preparó por el método descrito para el Ejemplo 67 utilizando *N*-1,2-bencisoxazol-3-il-2-cloroacetamida (Ejemplo 77a), y 2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoato de (3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo (Isómero 1) (Ejemplo 57b).

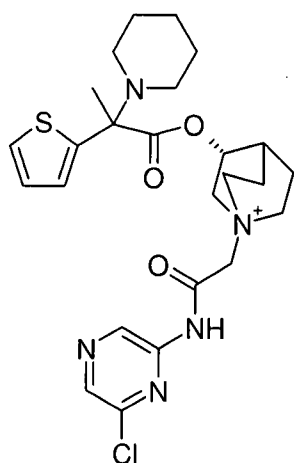
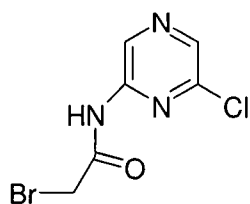
20

m/e 523 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,18 (1H, s), 8,17 (1H, d), 7,78 - 7,65 (2H, m), 7,49 - 7,38 (2H, m), 7,09 (1H, d), 6,94 (1H, t), 5,24 - 5,17 (1H, m), 4,65 - 4,50 (2H, m), 4,24 - 4,12 (1H, m), 3,88 - 3,60 (5H, m), 2,50 - 2,27 (5H, m), 2,08 - 1,90 (4H, m), 1,62 (3H, s), 1,56 - 1,37 (6H, m).

25

Ejemplo 78: Bromuro de (3*R*)-1-[2-[(6-cloropirazin-2-il)amino]-2-oxoetil]-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicclo[2.2.2]octano (Isómero 1)

a) 2-Bromo-*N*-(6-cloropirazin-2-il)acetamida

Se suspendió 6-cloropirazin-2-amina (2,5 g) en agua (50 ml) que contenía bicarbonato de sodio (16,21 g). A la suspensión agitada se añadió gota a gota bromuro de 2-bromoacetilo (19,48 g). Después que se completó la adición, la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 0,5 h y se extrajo luego con éter (2 x 100 ml). Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para proporcionar un aceite. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/éter (1:1) para proporcionar el compuesto del subtítulo (0,600 g).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,52 (1H, s), 9,26 (1H, s), 8,54 (1H, s), 4,17 (2H, s).

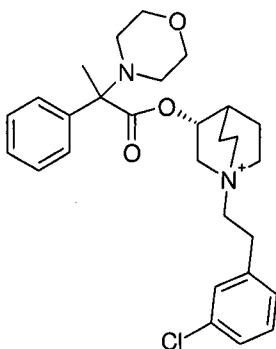
Ejemplo 78: Bromuro de (3*R*)-1-{2-[(6-cloropirazin-2-il)amino]-2-oxoetil}-3-{[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)

Se trató 2-(piperidin-1-il)-2-(tiofen-2-il)propanoato de (3*R*)-quinuclidin-3-ilo (Ejemplo 57b, 138 mg) en acetonitrilo (3 ml) con 2-bromo-*L*-(6-cloropirazin-2-il)acetamida (Ejemplo 78a, 99 mg) y la mezcla se calentó a 80°C durante 2 minutos. La mezcla se enfrió y el compuesto del título se recogió por filtración (210 mg).

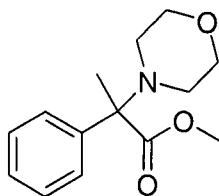
m/e 518 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,23 (1H, s), 8,60 (1H, d), 7,48 (1H, dd), 7,09 (1H, dd), 6,97 - 6,94 (1H, m), 5,21 - 5,15 (1H, m), 4,35 (2H, s), 4,19 - 4,08 (1H, m), 3,80 - 3,57 (5H, m), 2,52 - 2,45 (2H, m), 2,41 - 2,34 (2H, m), 2,34 - 2,29 (1H, m), 2,09 - 1,89 (5H, m), 1,61 (3H, s), 1,56 - 1,47 (4H, m), 1,47 - 1,38 (2H, m).

Ejemplo 79: Bromuro de (3R)-1-[2-(3-clorofenil)etil]-3-[(2-morfolin-4-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)



10 a) 2-Morfolin-4-il-2-fenilpropanoato de metilo

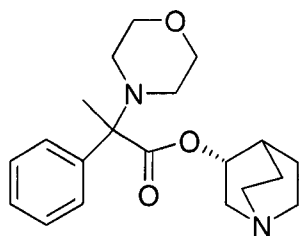


Una solución de 2-bromo-2-fenilpropanoato de metilo (2,0 g) y morfolina (1,8 g) en acetonitrilo (25 ml) se agitó a la temperatura ambiente. Después de 20 h, la suspensión resultante se diluyó con agua (100 ml) y los productos se extrajeron en dietil-éter (2 x 100 ml). Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a sequedad. El aceite bruto se purificó sobre sílice flash eluyendo con 5% de éter en isohexano para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro (1,9 g).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51 - 7,47 (2H, m), 7,35 - 7,30 (2H, m), 7,28 - 7,23 (1H, m), 3,74 - 3,70 (7H, m), 2,63 - 2,56 (2H, m), 2,52 - 2,45 (2H, m), 1,62 (3H, s).

b) 2-Morfolin-4-il-2-fenilpropanoato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Isómeros 1 y 2)

116



Se trataron (*R*)-(-)-3-quinuclidinol (1 g) y 2-morfolino-2-fenilpropanoato de metilo (Ejemplo 79a, 1 g) en tolueno seco (20 ml) en atmósfera de nitrógeno con hidruro de sodio (0,28 g, dispersión al 60% en aceite mineral). La mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante 24 h, se enfrió a la temperatura ambiente y se repartió entre agua (200 ml) y dietil-éter (2 x 250 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para proporcionar un aceite. El producto bruto se purificó por cromatografía súbita en columna sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 10% en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite (0,78 g). La mezcla de diastereómeros se separó utilizando HPLC quiral en una columna Chiracel OJ-H de 50 x 4,6 mm, utilizando etanol 100% y un caudal de 0,7 ml/min, y a una temperatura de 25°C. La primera fracción que se eluyó se designó isómero 1, y la segunda fracción que se eluyó se designó isómero 2.

2-Morfolin-4-il-2-fenilpropanoato de (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Isómero 1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,57 - 7,53 (2H, m), 7,37 - 7,21 (3H, m), 4,85 - 4,77 (1H, m), 3,76 - 3,68 (4H, m), 3,22 - 3,10 (1H, m), 2,83 - 2,45 (9H, m), 1,96 - 1,88 (1H, m), 1,69 - 1,58 (5H, m), 1,58 - 1,45 (1H, m), 1,38 - 1,25 (1H, m).

20

2-Morfolin-4-il-2-fenilpropanoato de (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Isómero 2)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,59 - 7,50 (2H, m), 7,37 - 7,22 (3H, m), 4,84 - 4,75 (1H, m), 3,76 - 3,69 (4H, m), 3,24 - 3,13 (1H, m), 2,87 - 2,47 (9H, m), 1,99 - 1,90 (1H, m), 1,73 - 1,43 (6H, m), 1,39 - 1,26 (1H, m).

25

Ejemplo 79: Bromuro de (3*R*)-1-[2-(3-clorofenil)etil]-3-[(2-morfolin-4-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)

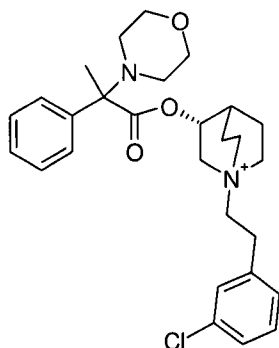
Se preparó por el método descrito para el Ejemplo 67 utilizando 2-morfolin-4-il-2-fenilpropanoato de (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Isómero 1) (Ejemplo 79b), y se aisló por adición de dietil-éter a la mezcla de reacción.

5 m/e 483 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,56 - 7,51 (2H, m), 7,47 - 7,45 (1H, m), 7,42 - 7,33 (4H, m), 7,33 - 7,28 (2H, m), 5,19 - 5,13 (1H, m), 3,98 - 3,90 (1H, m), 3,66 - 3,40 (9H, m), 3,35 - 3,18 (2H, m), 3,07 - 2,96 (2H, m), 2,53 - 2,39 (4H, m), 2,25 - 2,20 (1H, m), 2,03 - 1,64 (4H, m), 1,61 (3H, s).

10

Ejemplo 80: Bromuro de (3*R*)-1-[2-(3-clorofenil)etil]-3-[(2-morfolin-4-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 2)



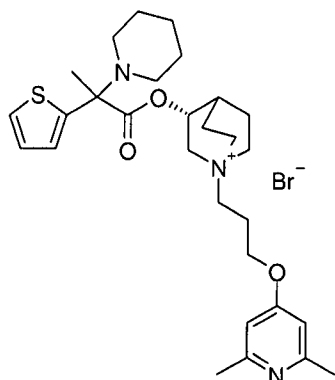
El compuesto del título se preparó por el método descrito para el Ejemplo 67 utilizando 2-morfolin-4-il-2-fenilpropanoato de (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Isómero 2) (Ejemplo 79b) y se aisló por adición de dietil-éter a la mezcla de reacción y recogida por filtración del sólido resultante.

15 m/e 483 [M]⁺

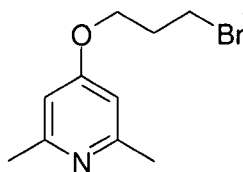
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,58 - 7,53 (2H, m), 7,47 (1H, t), 7,43 - 7,27 (7H, m), 5,17 - 5,11 (1H, m), 3,97 - 3,90 (1H, m), 3,66 - 3,52 (4H, m), 3,51 - 3,40 (4H, m), 3,37 - 3,31 (1H, m), 3,26 - 3,15 (1H, m), 3,09 - 2,95 (2H, m), 2,46 - 2,38 (2H, m), 2,55 - 2,47 (2H, m), 2,30 - 2,25 (1H, m), 2,05 - 1,72 (4H, m), 1,59 (3H, s).

25 **Ejemplo 81: Bromuro de (3*R*)-1-{3-[(2,6-dimetilpiridin-4-)oxi]propil}-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)**

1118



a) 4-(3-Bromopropoxi)-2,6-dimetilpiridina



Una suspensión de 2,6-dimetil-4-hidroxi-piridina (1,00 g) y carbonato de potasio (1,13 g)
 5 en acetona (40 ml) se calentó a reflujo durante una noche y se dejó enfriar. El disolvente se
 separó a vacío y el residuo se suspendió en acetonitrilo (30 ml). Se añadieron 1,3-
 dibromopropano (1,73 ml) y 18-corona-6 (6 mg), y la suspensión se calentó a reflujo
 durante 12 horas. El sólido se separó por filtración, y el filtrado se purificó por
 cromatografía súbita sobre sílice, y se eluyó con dietil-éter para proporcionar el compuesto
 10 del subtítulo como un aceite amarillo claro (1,27 g).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,50 (s, 2H), 4,13 (t, 2H), 3,58 (t, 2H), 2,47 (s, 6H), 2,32
 (quintete, 2H).

15 Ejemplo 81: Bromuro de (3*R*)-1-{3-[(2,6-dimetilpiridin-4-)oxi]propil}-3-[[2-piperidin-1-
 il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)

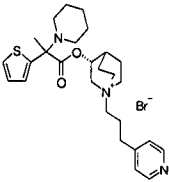
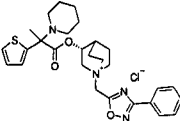
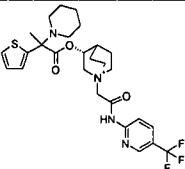
Una suspensión de 2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoato de (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-
 ilo (Isómero 1) (Ejemplo 57b, 75 mg) y 4-(3-bromopropoxi)-2,6-dimetilpiridina (Ejemplo
 20 81a, 83 mg) en acetonitrilo (2 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. Se
 añadió dietil-éter hasta que comenzó a producirse cristalización, y la suspensión resultante
 se agitó a la temperatura ambiente durante 3,5 horas. El sólido se separó luego por

filtración, se lavó con dietil-éter y se secó a vacío a la temperatura ambiente para proporcionar el producto como un sólido blanco (89 mg).

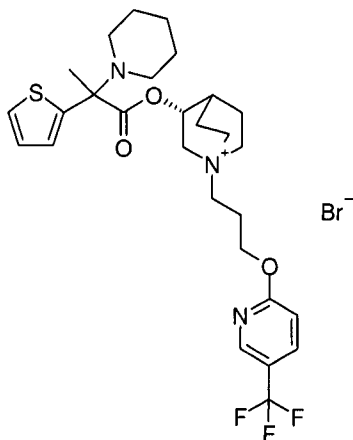
m/e 512 [M]⁺

- 5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,50 (dd, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,96 (dd, 1H), 6,62 (s, 2H), 5,14 - 5,08 (m, 1H), 4,07 (t, 2H), 3,89 (ddd, 1H), 3,59 - 3,49 (m, 1H), 3,49 - 3,18 (m, 5H), 3,14 (d, 1H), 2,53 - 2,42 (m, 2H), 2,41 - 2,31 (m, 8H), 2,29 - 2,23 (m, 1H), 2,14 - 2,04 (m, 2H), 2,02 - 1,81 (m, 4H), 1,62 (s, 3H), 1,56 - 1,47 (m, 4H), 1,47 - 1,38 (m, 2H).

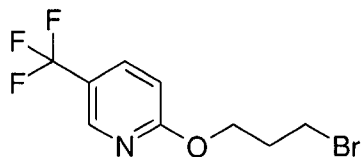
10 Los ejemplos siguientes se prepararon de manera similar a la descrita en el Ejemplo 81.

Ej	Nombre	Estructura	Nota	¹ H NMR	[M] ⁺
82	Bromuro de (3 <i>R</i>)-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-(3-piridin-4-ilpropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)			(DMSO) δ 8,52 - 8,49 (m, 2H), 7,46 (dd, 1H), 7,30 - 7,27 (m, 2H), 7,08 (dd, 1H), 6,93 (dd, 1H), 5,12 - 5,07 (m, 1H), 3,84 (ddd, 1H), 3,55 - 3,45 (m, 1H), 3,44 - 3,26 (m, 2H), 3,26 - 3,13 (m, 3H), 3,06 (d, 1H), 2,59 (t, 2H), 2,50 - 2,41 (m, 2H), 2,39 - 2,30 (m, 2H), 2,28 - 2,21 (m, 1H), 2,01 - 1,79 (m, 6H), 1,60 (s, 3H), 1,55 - 1,46 (m, 4H), 1,46 - 1,37 (m, 2H).	468
83	Cloruro de (3 <i>R</i>)-1-[(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)			(DMSO) δ 8,09 - 8,03 (m, 2H), 7,69 - 7,60 (m, 3H), 7,39 (dd, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,87 (dd, 1H), 5,18 - 5,08 (m, 3H), 4,15 (ddd, 1H), 3,81 - 3,72 (m, 1H), 3,72 - 3,44 (m, 4H), 2,48 - 2,40 (m, 2H), 2,39 - 2,26 (m, 3H), 2,06 - 1,85 (m, 4H), 1,61 (s, 3H), 1,53 - 1,35 (m, 6H).	507
84	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-(2-oxo-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]etil)-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)		Método como en el Ejemplo 23	(400 MHz, DMSO) δ 11,49 (1H, s), 8,79 (1H, s), 8,31 (1H, dd), 8,22 - 8,16 (1H, m), 7,49 (1H, dd), 7,09 (1H, dd), 6,96 (1H, dd), 5,20 - 5,15 (1H, m), 4,33 (2H, s), 4,15 - 4,06 (1H, m), 3,72 (1H, t), 3,67 - 3,55 (5H, m), 2,42 - 2,28 (3H, m), 2,09 - 1,88 (5H, m), 1,61 (3H, s), 1,56 - 1,38 (6H, m).	551

Ejemplo 85: Bromuro de (3R)-3-{[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi}-1-(3-{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}propil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano (Isómero 1)



5 a) 2-(3-Bromopropoxi-5-(trifluorometil)piridina



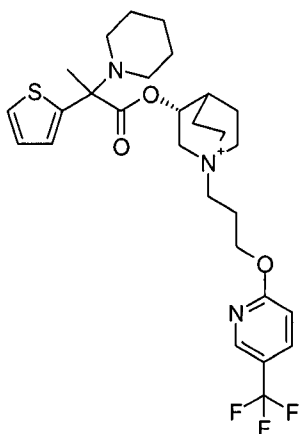
Se agitó 3-{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}propan-1-ol (0,235 g, 1,06 mmol) en diclorometano (11 ml) y se trató con *N*-bromosuccinimida (0,246 g, 1,38 mmol) seguido por trifenilfosfina (0,315 g) poco a poco enfriando con hielo. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió agua y el producto se extrajo en diclorometano (x2). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente. El producto se purificó por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo/*isohexano* (20/80) como eluyente. La purificación repetida proporcionó el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro (0,137 g).

15

m/e 284 $[M]^+$

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,74 (1H, s), 7,47 (1H, dd), 6,63 (1H, d), 4,13 (2H, t), 3,42 (2H, t), 2,35 (2H, quintete).

20 **Ejemplo 85: Bromuro de (3R)-3-{[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi}-1-(3-{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}propil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano (Isómero 1)**



El compuesto del título se obtuvo utilizando el método del Ejemplo 23 con empleo de 2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoato de (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Isómero 1) y 2-(3-propoxi)-5-(trifluorometil)piridina.

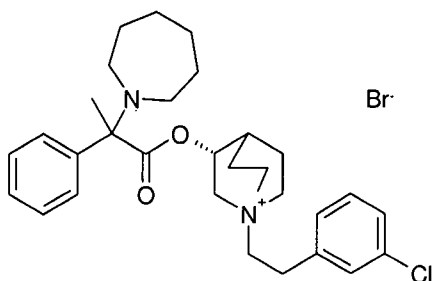
5

m/e 552 [M]⁺

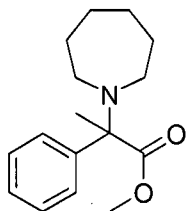
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,38 (1H, s), 7,70 (1H, dd), 7,46 (1H, d), 7,08 (1H, d), 6,92 (1H, dd), 6,57 (1H, d), 5,09 (1H, t), 4,01 - 3,90 (2H, m), 3,88 - 3,81 (1H, m), 3,49 (1H, t), 3,44 - 3,14 (5H, m), 3,08 (1H, d), 2,63 - 2,42 (2H, m), 2,39 - 2,31 (2H, m), 2,24 (1H, s),

10 2,10 - 1,79 (6H, m), 1,60 (3H, s), 1,55 - 1,38 (6H, m).

Ejemplo 86: Bromuro de (3*R*)-3-[(2-azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-[2-(3-clorofenil)etil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)



15 a) 2-Azepan-1-il-2-fenilpropanoato de metilo

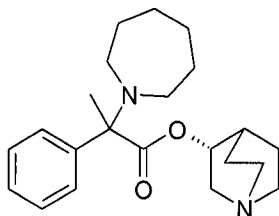


Una solución de 2-bromo-2-fenilpropanoato de metilo (9 g) en acetonitrilo (140 ml) se trató con acepan (9,2 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 horas y se calentó luego a 60°C durante 3 horas. La mezcla enfriada se vertió en agua y se extrajo luego en dietil-éter. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente. El aceite resultante se purificó por cromatografía súbita utilizando dietil-éter/*isohexano* (5:95) como eluyente para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro (7,42 g).

m/e 262 [M]⁺

¹H NMR (399,824 MHz, CDCl₃) δ 7,53 - 7,49 (2H, m), 7,33 - 7,21 (3H, m), 3,69 (3H, s), 2,68 - 2,60 (2H, m), 2,54 - 2,47 (2H, m), 1,67 - 1,51 (8H, m), 1,61 (3H, s).

b) 2-Azepan-1-il-2-fenilpropanoato de (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Isómero 1 y 2)



Se preparó 2-azepan-1-il-2-fenilpropanoato de (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo por el método del Ejemplo 1b utilizando 2-azepan-1-il-2-fenilpropanoato de metilo (Ejemplo 86a) y (*R*)-(-)-3-quinuclidinol. El producto bruto se purificó por cromatografía súbita utilizando diclorometano/metanol (95/5) como eluyente, seguido por disolución en éter, filtración y evaporación del disolvente para proporcionar una mezcla de los compuestos del subtítulo como un aceite incoloro.

m/e 357 [M+H]⁺

La mezcla de diastereómeros se separó por HLPC quiral utilizando una columna AD y un sistema isocrático de 80% *isohexano*/20% propan-2-ol para proporcionar los dos diastereómeros designados isómero 1 e isómero 2 por orden de elución: Isómero 1, aceite incoloro, tiempo de retención 1,42 minutos en columna Chiralpak IA de 50 x 4,6 mm.

^1H NMR (299,946 MHz, CDCl_3) δ 7,57 (2H, d), 7,35 - 7,20 (3H, m), 4,82 - 4,74 (1H, m), 3,20 (1H, dd), 2,84 - 2,50 (10H, m), 1,95 - 1,87 (1H, m), 1,63 (3H, s), 1,72 - 1,54 (10H, m), 1,39 - 1,25 (1H, m).

- 5 Isómero 2, aceite incoloro, tiempo de retención 3,50 minutos en columna Chiralpak IA de 50 x 4,6 mm.

^1H NMR (399,824 MHz, CDCl_3) δ 7,61 - 7,57 (2H, m), 7,33 - 7,28 (2H, m), 7,23 (1H, tt), 4,79 - 4,74 (1H, m), 3,10 (1H, ddd), 2,84 - 2,60 (6H, m), 2,57 - 2,49 (2H, m), 2,35 (1H, dt),
10 1,97 (1H, sextete), 1,86 - 1,76 (1H, m), 1,63 (3H, s), 1,71 - 1,46 (10H, m), 1,40 - 1,31 (1H, m).

Ejemplo 86: Bromuro de (3*R*)-3-[(2-azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-[2-(3-clorofenil)etil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)

15

El compuesto del título se obtuvo utilizando el método del Ejemplo 23 empleando 2-azepan-1-il-2-fenilpropanoato de (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Ejemplo 86b, Isómero 1) y 1-(2-bromoetil)-3-clorobenceno.

- 20 m/e 495 [M^+]

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,54 (2H, d), 7,46 (1H, s), 7,42 - 7,34 (4H, m), 7,32 - 7,26 (2H, m), 5,14 - 5,09 (1H, m), 3,97 - 3,89 (1H, m), 3,61 - 3,52 (1H, m), 3,50 - 3,38 (4H, m), 3,29 - 3,14 (2H, m), 3,06 - 2,95 (2H, m), 2,68 - 2,58 (2H, m), 2,55 - 2,46 (2H, m), 2,26 (1H, s), 2,04 - 1,74 (4H, m), 1,67 - 1,48 (8H, m), 1,59 (3H, s).

25

Ejemplo 87: Bromuro de (3*R*)-3-[(2-azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-[2-(3-clorofenil)etil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 2)

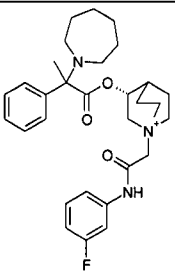
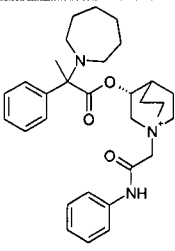
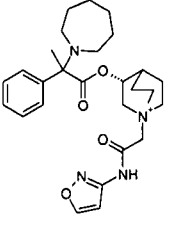
- El compuesto del título se obtuvo utilizando el método del Ejemplo 23 con empleo de 2-azepan-1-il-2-fenilpropanoato de (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Ejemplo 86b), Isómero
30 2 y 1-bromo-3-(2-cloroetil)benceno.

m/e 495 [M^+]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,56 - 7,52 (2H, m), 7,45 - 7,33 (5H, m), 7,31 - 7,25 (2H, m), 5,17 - 5,11 (1H, m), 3,92 - 3,84 (1H, m), 3,59 - 3,50 (1H, m), 3,48 - 3,33 (4H, m), 3,26 - 3,16 (1H, m), 3,14 (1H, d), 2,95 (2H, dd), 2,69 - 2,50 (4H, m), 2,24 (1H, s), 2,04 - 1,76 (4H, m), 1,66 - 1,47 (8H, m), 1,61 (3H, s).

5

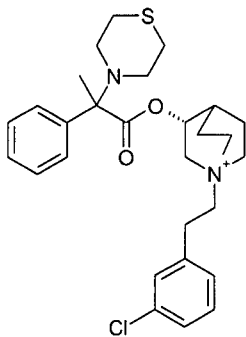
Los compuestos siguientes se prepararon utilizando el Ejemplo 86b: 2-azepan-1-il-2-fenilpropanoato de (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo, Isómeros 1 ó 2, con empleo de un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 86.

Ej	Nombre	Estructura	Nota	¹ H NMR	[M] ⁺
88	Bromuro de (3 <i>R</i>)-3-[(2-azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 2)		Método como en el Ejemplo 23	(400 MHz, DMSO) δ 10,76 (1H, s), 7,60 - 7,52 (3H, m), 7,45 - 7,34 (3H, m), 7,27 (2H, t), 6,99 (1H, td), 5,19 - 5,14 (1H, m), 4,23 (2H, s), 4,13 - 4,05 (1H, m), 3,74 - 3,52 (6H, m), 2,69 - 2,57 (2H, m), 2,29 (1H, s), 2,08 - 1,85 (4H, m), 1,60 (3H, s), 1,66 - 1,45 (9H, m).	508
89	Cloruro de (3 <i>R</i>)-1-(2-anilino-2-oxoetil)-3-[(2-azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 2)		Método como en el Ejemplo 23	(400 MHz, DMSO) δ 10,78 (1H, s), 7,59 (2H, dd), 7,53 (2H, dd), 7,37 (4H, td), 7,26 (1H, t), 7,14 (1H, t), 5,19 - 5,14 (1H, m), 4,25 (2H, s), 4,15 - 4,06 (1H, m), 3,75 - 3,50 (5H, m), 2,69 - 2,57 (2H, m), 2,55 - 2,44 (2H, m), 2,28 (1H, s), 2,08 - 1,82 (4H, m), 1,60 (3H, s), 1,67 - 1,46 (8H, m).	490
90	Bromuro de (3 <i>R</i>)-3-[(2-azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-[2-(isoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 2)		Método como en el Ejemplo 23	(400 MHz, DMSO) δ 11,69 (1H, s), 8,90 (1H, s), 7,53 (2H, d), 7,37 (2H, t), 7,28 (1H, t), 6,89 (1H, d), 5,18 - 5,13 (1H, m), 4,28 (2H, t), 4,14 - 4,05 (1H, m), 3,73 - 3,49 (5H, m), 2,69 - 2,57 (2H, m), 2,56 - 2,46 (2H, m), 2,28 (1H, s), 2,09 - 1,82 (4H, m), 1,60 (3H, s), 1,66 - 1,46 (8H, m).	481

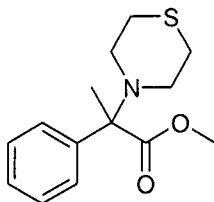
Ej	Nombre	Estructura	Nota	¹ H NMR	[M] ⁺
91	Bromuro de (3 <i>R</i>)-3-[(2-azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-[2-[(5-metilpirazin-2-il)amino]-2-oxoetil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 2)		Método como en el Ejemplo 23	(400 MHz, DMSO) δ 11,24 (1H, s), 9,14 (1H, s), 8,36 (1H, s), 7,54 (2H, d), 7,37 (2H, t), 7,27 (1H, t), 5,16 (1H, t), 4,30 (2H, s), 4,15 - 4,06 (1H, m), 3,74 - 3,48 (5H, m), 2,69 - 2,57 (2H, m), 2,55 - 2,42 (2H, m), 2,48 (3H, s), 2,29 (1H, s), 2,08 - 1,85 (4H, m), 1,67 - 1,46 (8H, m), 1,60 (3H, s).	506
92	Bromuro de (3 <i>R</i>)-3-[(2-azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-[2-(3-fluorofenil)etil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 2)		Método como en el Ejemplo 23	(400 MHz, DMSO) δ 7,54 (2H, dd), 7,43 - 7,36 (3H, m), 7,29 (1H, tt), 7,21 - 7,08 (3H, m), 5,14 (1H, t), 3,92 - 3,85 (1H, m), 3,59 - 3,50 (1H, m), 3,49 - 3,34 (4H, m), 3,25 - 3,10 (2H, m), 2,96 (2H, dd), 2,68 - 2,55 (3H, m), 2,24 (1H, s), 2,03 - 1,74 (5H, m), 1,61 (3H, s), 1,67 - 1,46 (8H, m).	479
93	Bromuro de (3 <i>R</i>)-3-[(2-azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-(2-feniletíl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 2)		Método como en el Ejemplo 23	(400 MHz, DMSO) δ 7,56 - 7,53 (2H, m), 7,41 - 7,33 (4H, m), 7,31 - 7,25 (4H, m), 5,16 - 5,11 (1H, m), 3,93 - 3,85 (1H, m), 3,60 - 3,51 (1H, m), 3,48 - 3,36 (4H, m), 3,26 - 3,09 (2H, m), 2,95 - 2,88 (2H, m), 2,68 - 2,56 (2H, m), 2,56 - 2,44 (2H, m), 2,24 (1H, s), 2,04 - 1,77 (4H, m), 1,61 (3H, s), 1,67 - 1,45 (8H, m).	461
94	Bromuro de (3 <i>R</i>)-3-[(2-azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)		Método como en el Ejemplo 23	(400 MHz, DMSO) δ 7,53 (2H, d), 7,33 (4H, t), 7,28 - 7,20 (4H, m), 5,09 - 5,04 (1H, m), 3,89 - 3,81 (1H, m), 3,51 - 3,42 (1H, m), 3,41 - 3,26 (2H, m), 3,25 - 3,18 (2H, m), 3,14 - 3,01 (2H, m), 2,63 - 2,54 (3H, m), 2,54 - 2,43 (3H, m), 2,22 (1H, s), 1,97 - 1,73 (6H, m), 1,65 - 1,47 (8H, m), 1,58 (3H, s).	475
95	Bromuro de (3 <i>R</i>)-3-[(2-azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 2)		Método como en el Ejemplo 23	(400 MHz, DMSO) δ 7,53 (2H, dd), 7,36 - 7,30 (4H, m), 7,26 - 7,21 (3H, m), 7,17 (1H, t), 5,10 - 5,05 (1H, m), 3,82 - 3,75 (1H, m), 3,48 - 3,24 (3H, m), 3,23 - 3,02 (3H, m), 2,92 (1H, d), 2,63 - 2,44 (6H, m), 2,21 (1H, s), 2,01 - 1,72 (6H, m), 1,59 (3H, s), 1,65 - 1,46	475

Ej	Nombre	Estructura	Nota	¹ H NMR	[M] ⁺
				(8H, m).	
96	Bromuro de (3 <i>R</i>)-3-[(2-azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-(3-piridin-3-ilpropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 2)		Método como en el Ejemplo 23	(400 MHz, DMSO) δ 8,48 - 8,45 (2H, m), 7,67 (1H, dt), 7,53 (2H, dd), 7,37 (1H, ddd), 7,33 (2H, t), 7,17 (1H, t), 5,11 - 5,05 (1H, m), 3,79 (1H, ddd), 3,49 - 3,25 (3H, m), 3,25 - 3,02 (3H, m), 2,93 (1H, d), 2,63 - 2,53 (4H, m), 2,53 - 2,44 (2H, m), 2,21 (1H, s), 2,00 - 1,73 (6H, m), 1,65 - 1,45 (8H, m), 1,59 (3H, s).	476
97	Bromuro de (3 <i>R</i>)-3-[(2-azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 2)		Método como en el Ejemplo 23	(400 MHz, DMSO) δ 7,54 (2H, dd), 7,38 (2H, t), 7,34 - 7,26 (3H, m), 6,99 - 6,91 (3H, m), 5,13 - 5,08 (1H, m), 4,01 (2H, t), 3,90 - 3,83 (1H, m), 3,55 - 3,27 (5H, m), 3,16 (1H, q), 3,06 (1H, d), 2,69 - 2,56 (2H, m), 2,55 - 2,31 (2H, m), 2,22 (1H, s), 2,09 - 1,76 (6H, m), 1,61 (3H, s), 1,66 - 1,47 (8H, m).	491

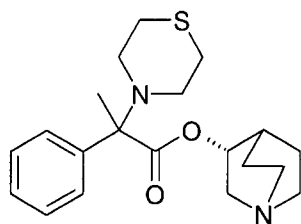
Ejemplo 98: Bromuro de (3*R*)-1-[2-(3-clorofenil)etil]-3-[(2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil)oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)



5 a) 2-Fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoato de metilo (Isómeros 1 y 2)



- Se trató 2-bromo-2-fenilpropanoato de metilo (9 g) en acetonitrilo (150 ml) con tiomorfolina (4,5 ml) y trietilamina (5,1 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 horas y se calentó luego a 65°C durante 4 horas. Se vertió en agua y se extrajo con dietil-éter. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente. El aceite resultante se purificó por cromatografía súbita utilizando dietil-éter/*isohexano* (5:95) como eluyente para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro que solidificó (6,6 g).
- 10 La mezcla de enantiómeros se separó por HPLC quiral utilizando una columna OJ-H y un sistema isocrático de 80% *isohexano*/20% propan-2-ol para proporcionar los dos enantiómeros designados isómero 1 e isómero 2 por orden de elución:
- Isómero 1, aceite incoloro, tiempo de retención 1,43 minutos en columna Chiralcell OJ-H de 50 x 4,6 mm.
- ¹H NMR (399,824 MHz, CDCl₃) δ 7,52 - 7,48 (2H, m), 7,35 - 7,30 (2H, m), 7,28 - 7,23 (1H, m), 3,69 (3H, s), 2,87 - 2,81 (2H, m), 2,75 - 2,65 (6H, m), 1,60 (3H, s).
- 20 Isómero 2, aceite incoloro, tiempo de retención 3,60 minutos en columna Chiralcell OJ-H de 50 x 4,6 mm.
- ¹H NMR (399,824 MHz, CDCl₃) δ 7,52 - 7,48 (2H, m), 7,35 - 7,30 (2H, m), 7,28 - 7,23 (1H, m), 3,69 (3H, s), 2,89 - 2,80 (2H, m), 2,76 - 2,65 (6H, m), 1,60 (3H, s).
- 25 b) 2-Fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoato de (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Isómero 1)



Se preparó el compuesto del subtítulo por el método del Ejemplo 1b utilizando 2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoato de metilo (Ejemplo 98a, Isómero 1) y (*R*)-(-)-3-quinuclidinol.

El producto se purificó por cromatografía súbita utilizando diclorometano/metanol (95:5)

- 5 como eluyente, seguido por disolución en éter, filtración y evaporación del disolvente para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro.

m/e 361 $[M+H]^+$

- ^1H NMR (399,824 MHz, $CDCl_3$) δ 7,58 (2H, dd), 7,32 (2H, t), 7,28 - 7,23 (1H, m), 4,78 - 4,73 (1H, m), 3,14 - 3,07 (1H, m), 2,87 - 2,63 (12H, m), 2,40 (1H, d), 1,94 - 1,89 (1H, m), 1,74 - 1,63 (2H, m), 1,62 (3H, s), 1,55 - 1,44 (1H, m), 1,38 - 1,28 (1H, m).

Ejemplo 98: Bromuro de (3*R*)-1-[2-(3-clorofenil)etil]-3-[(2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil)oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)

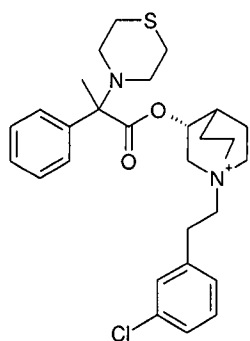
15

El compuesto del título se obtuvo utilizando el método del Ejemplo 23 con empleo de 2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoato de (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Ejemplo 98b, Isómero 1) y 1-(2-bromoetil)-3-clorobenceno.

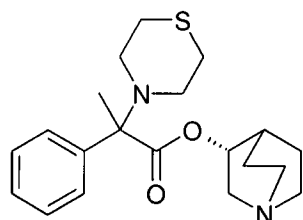
- 20 m/e 499 $[M^+]$

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,55 (2H, d), 7,46 - 7,25 (7H, m), 5,15 - 5,08 (1H, m), 3,94 - 3,82 (1H, m), 3,61 - 3,15 (7H, m), 3,03 - 2,91 (2H, m), 2,79 - 2,59 (8H, m), 2,29 - 2,18 (1H, m), 2,05 - 1,70 (4H, m), 1,60 (3H, s).

- 25 **Ejemplo 99: Bromuro de (3*R*)-1-[2-(3-clorofenil)etil]-3-[(2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil)oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 2)**



a) 2-Fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoato de (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Isómero 2)



El compuesto del subtítulo se preparó por el método del Ejemplo 1b utilizando 2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoato de metilo (Ejemplo 98b, Isómero 2) y (*R*)-(-)-3-quinuclidinol. El producto se purificó por cromatografía súbita utilizando diclorometano/metanol (95:5) como eluyente, seguido por disolución en éter, filtración y evaporación del disolvente para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro.

- 10 m/e 361 $[M+H]^+$
 ^1H NMR (399,824 MHz, $CDCl_3$) δ 7,59 - 7,55 (2H, m), 7,35 - 7,29 (2H, m), 7,28 - 7,23 (1H, m), 4,76 - 4,71 (1H, m), 3,16 (1H, ddd), 2,89 - 2,64 (12H, m), 2,53 (1H, d), 1,90 (1H, sextete), 1,69 - 1,58 (2H, m), 1,62 (3H, s), 1,53 - 1,42 (1H, m), 1,37 - 1,27 (1H, m).
- 15 Ejemplo 99: Bromuro de (3*R*)-1-[2-(3-clorofenil)etil]-3-[(2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil)oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 2).

El compuesto del título se obtuvo utilizando el método del Ejemplo 23 con empleo de 2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoato de (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Ejemplo 99a,

- 20 Isómero 2) y 1-(2-bromoetil)-3-clorobenceno.

m/e 499 $[M^+]$

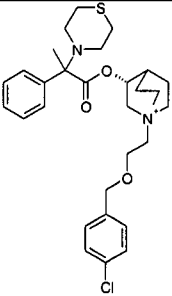
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,61 - 7,57 (2H, m), 7,48 - 7,46 (1H, m), 7,43 - 7,34 (4H, m), 7,33 - 7,28 (2H, m), 5,10 - 5,05 (1H, m), 3,95 - 3,86 (1H, m), 3,62 - 3,52 (1H, m), 3,51 - 3,28 (5H, m), 3,24 - 3,14 (1H, m), 3,09 - 2,94 (2H, m), 2,79 - 2,61 (8H, m), 2,21 (1H, s), 2,02 - 1,63 (4H, m), 1,58 (3H, s).

5

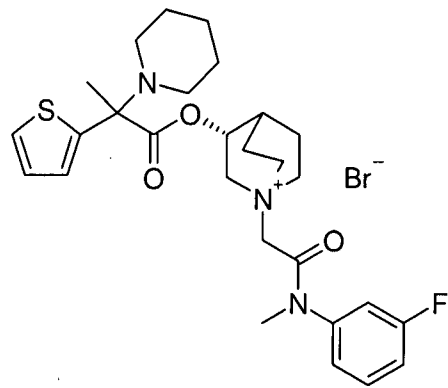
Los compuestos siguientes se prepararon utilizando el Ejemplo 98b: 2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoato de (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Isómero 1) o el Ejemplo 99a: 2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoato de (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Isómero 2) utilizando un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 23:

Ej	Nombre	Estructura	Nota	¹ H NMR	[M] ⁺
100	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-[2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil]-3-[(2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil)oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)		Método como en el Ejemplo 23	(400 MHz, DMSO) δ 10,74 (1H, s), 7,60 - 7,53 (3H, m), 7,45 - 7,35 (3H, m), 7,31 - 7,25 (2H, m), 6,99 (1H, td), 5,19 - 5,14 (1H, m), 4,22 (2H, s), 4,12 - 4,05 (1H, m), 3,74 - 3,50 (5H, m), 2,79 - 2,72 (2H, m), 2,71 - 2,59 (6H, m), 2,27 (1H, s), 2,07 - 1,78 (4H, m), 1,59 (3H, s).	512
101	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-[2-oxo-2-(piridazin-3-ilamino)etil]-3-[(2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil)oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)		Método como en el Ejemplo 23 seguido de purificación por cromatografía súbita utilizando metanol/dicloro-metano como eluyente	(400 MHz, DMSO) δ 11,68 (1H, s), 9,06 (1H, dd), 8,24 (1H, d), 7,79 (1H, dd), 7,58 - 7,53 (2H, m), 7,38 (2H, t), 7,29 (1H, t), 5,18 - 5,13 (1H, m), 4,34 (2H, s), 4,14 - 4,06 (1H, m), 3,75 - 3,49 (5H, m), 2,78 - 2,60 (6H, m), 2,27 (1H, s), 2,07 - 1,78 (6H, m), 1,59 (3H, s).	496
102	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-[2-(isoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-3-[(2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil)oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)		Método como en el Ejemplo 23	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,69 (1H, s), 8,90 (1H, d), 7,55 (2H, d), 7,38 (2H, t), 7,30 (1H, tt), 6,91 (1H, d), 5,15 (1H, t), 4,28 (2H, t), 4,12 - 4,04 (1H, m), 3,73 - 3,49 (6H, m), 2,79 - 2,60 (6H, m), 2,26 (1H, s), 2,06 - 1,77 (5H, m), 1,59 (3H, s).	485
103	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-(2-feniletíl)-3-[(2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil)oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)		Método como en el Ejemplo 23	(400 MHz, DMSO) δ 7,57 - 7,54 (2H, m), 7,42 - 7,25 (8H, m), 5,11 (1H, t), 3,93 - 3,85 (1H, m), 3,56 (1H, t), 3,49 - 3,34 (2H, m), 3,30 - 3,17 (3H, m), 2,95 (2H, t), 2,79 - 2,59 (8H, m), 2,22 (1H, s), 2,03 - 1,70 (5H, m), 1,60 (3H, s).	465

Ej	Nombre	Estructura	Nota	¹ H NMR	[M] ⁺
104	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-(3-fenilpropil)-3-[(2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil)oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)		Método como en el Ejemplo 23	(400 MHz, DMSO) δ 7,54 (2H, d), 7,37 - 7,31 (4H, m), 7,27 - 7,19 (4H, m), 5,05 (1H, t), 3,83 - 3,75 (1H, m), 3,50 - 3,39 (1H, m), 3,38 - 3,23 (1H, m), 3,23 - 2,97 (4H, m), 2,76 - 2,59 (8H, m), 2,56 (2H, t), 2,19 (1H, s), 1,97 - 1,73 (7H, m), 1,58 (3H, s).	479
105	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-(3-fenilpropil)-3-[(2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil)oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 2)		Método como en el Ejemplo 23	(400 MHz, DMSO) δ 7,58 - 7,55 (2H, m), 7,34 (4H, dd), 7,28 - 7,21 (4H, m), 5,04 - 4,99 (1H, m), 3,86 - 3,79 (1H, m), 3,51 - 3,42 (1H, m), 3,40 - 3,28 (2H, m), 3,28 - 3,15 (3H, m), 3,13 - 3,02 (1H, m), 2,78 - 2,54 (10H, m), 2,18 (1H, s), 1,97 - 1,64 (6H, m), 1,57 (3H, s).	479
106	Bromuro de (3 <i>R</i>)-3-[(2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil)oxi]-1-(3-piridin-3-ilpropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)		Método como en el Ejemplo 23	(400 MHz, DMSO) δ 8,48 (1H, d), 8,46 (1H, dd), 7,68 (1H, dt), 7,54 (2H, dd), 7,39 - 7,35 (1H, m), 7,34 (2H, t), 7,22 (1H, t), 5,08 - 5,03 (1H, m), 3,83 - 3,75 (1H, m), 3,49 - 3,39 (1H, m), 3,39 - 3,24 (1H, m), 3,24 - 2,99 (5H, m), 2,76 - 2,55 (10H, m), 2,19 (1H, s), 1,97 - 1,71 (6H, m), 1,58 (3H, s).	480
107	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-(3-fenoxipropil)-3-[(2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil)oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1)		Método como en el Ejemplo 23	(400 MHz, DMSO) δ 7,55 (2H, d), 7,38 (2H, t), 7,34 - 7,27 (3H, m), 6,99 - 6,91 (3H, m), 5,08 (1H, t), 4,02 (2H, t), 3,91 - 3,82 (1H, m), 3,55 - 3,45 (1H, m), 3,44 - 3,32 (2H, m), 3,29 (2H, s), 3,23 - 3,10 (2H, m), 2,78 - 2,60 (7H, m), 2,21 (1H, s), 2,12 - 2,02 (2H, m), 1,99 - 1,70 (5H, m), 1,60 (3H, s).	495

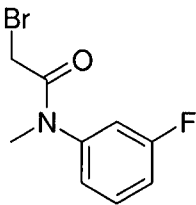
Ej	Nombre	Estructura	Nota	¹ H NMR	[M] ⁺
108	Bromuro de (3 <i>R</i>)-1-{2-[(4-clorobencil)oxi]etil}-3-[(2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil)oxi]-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano (Isómero 1)		Método como en el Ejemplo 23	(400 MHz, DMSO) δ 7,52 (2H, m), 7,45 - 7,41 (2H, m), 7,39 - 7,26 (5H, m), 5,10 - 5,04 (1H, m), 4,48 (2H, s), 3,96 - 3,88 (1H, m), 3,88 - 3,75 (2H, m), 3,58 - 3,35 (5H, m), 3,27 - 3,19 (2H, m), 2,76 - 2,58 (8H, m), 2,21 (1H, s), 2,02 - 1,73 (4H, m), 1,57 (3H, s).	529

Ejemplo 109: Bromuro de (3*R*)-1-{2-[(3-fluorofenil)(metil)amino]-2-oxoetil}-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano (Isómero 1).



5

a) 2-Bromo-*N*-(3-fluorofenil)-*N*-metilacetamida



Una solución de bromuro de bromoacetilo (0,35 ml) en diclorometano (10 ml) se añadió gota a gota durante 10 minutos a una mezcla agitada de 3-fluoro-*N*-metilanilina (0,45 ml) y bicarbonato de sodio sólido (1,07 g) en diclorometano (90 ml) a la temperatura ambiente, completando la adición con lavados de diclorometano (1 ml). La mezcla se agitó durante una noche, se lavó luego con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el producto del subtítulo como un aceite incoloro (0,94 g).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,43 (dd, 1H), 7,16 - 7,08 (m, 2H), 7,04 (dt, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,31 (s, 3H).

b) Bromuro de (3*R*)-1-{2-[(3-fluorofenil)(metil)amino]-2-oxoetil}-3-{[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano (Isómero 1)

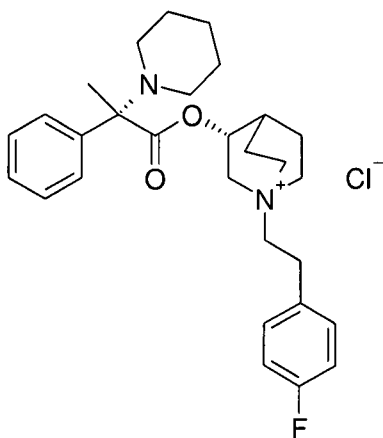
Una solución de 2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoato de (3*R*)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilo (Isómero 1) (Ejemplo 57b, 77 mg) y 2-bromo-*N*-(3-fluorofenil)-*N*-metilacetamida (Ejemplo 109a, 57 mg) en acetonitrilo (2 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 3
10 noches. Se añadió dietil-éter hasta que comenzó a producirse cristalización, y la suspensión resultante se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. Se separó luego el sólido por filtración, se lavó con dietil-éter y se secó a vacío a la temperatura ambiente para proporcionar el producto como un sólido blanco (89 mg).

15 m/e 514 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO a 90°C) δ 7,56 - 7,48 (m, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,32 - 7,20 (m, 3H), 7,06 (dd, 1H), 6,94 (dd, 1H), 5,17 - 5,12 (m, 1H), 4,14 - 4,02 (m, 3H), 3,73 - 3,48 (m, 5H), 3,21 (s, 3H), 2,55 - 2,45 (m, 2H), 2,44 - 2,36 (m, 2H), 2,33 - 2,26 (m, 1H), 2,06 - 1,84 (m, 4H), 1,62 (s, 3H), 1,56 - 1,48 (m, 4H), 1,48 - 1,39 (m, 2H).

20

Ejemplo 110: Cloruro de (3*R*)-1-[2-(4-fluorofenil)etil]-3-{[(2*S*)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano



Se añadió a (2*S*)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoato de (3*R*)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilo
25 (Ejemplo 2b, Isómero 1, 400 mg) en acetonitrilo (3 ml) 1-(2-cloroetil)-4-fluorobenceno

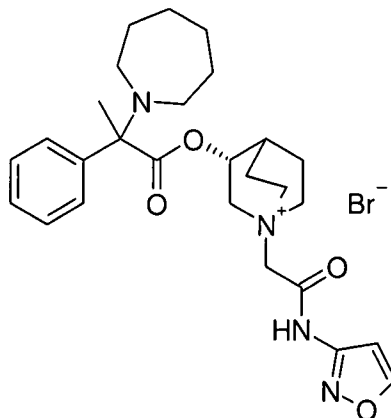
(222 mg) y la mezcla se calentó a 80°C durante 20 h. Se añadió a la solución enfriada dietil-éter (10 ml) y después de agitar durante 15 minutos, se recogió el sólido por filtración (350 mg). El sólido se recrystalizó por disolución en la cantidad mínima de acetonitrilo caliente y adición posterior de dietil-éter hasta que se produjo una ligera turbidez. Después de enfriar a la temperatura ambiente durante una noche, se recogieron los cristales por filtración (290 mg).

m.p. 202-205°C.

m/e 465 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,58 - 7,54 (2H, m), 7,40 - 7,32 (4H, m), 7,31 - 7,26 (1H, m), 7,23 - 7,16 (2H, m), 5,14 - 5,09 (1H, m), 3,95 - 3,85 (1H, m), 3,62 - 3,51 (1H, m), 3,50 - 3,36 (4H, m), 3,25 - 3,16 (2H, m), 2,95 (2H, t), 2,48 - 2,31 (4H, m), 2,24 - 2,18 (1H, m), 2,02 - 1,69 (4H, m), 1,57 (3H, s), 1,56 - 1,48 (4H, m), 1,47 - 1,40 (2H, m).

Ejemplo 111: Bromuro de (3R)-3-[(2-azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-[2-(isoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano (Isómero 1)



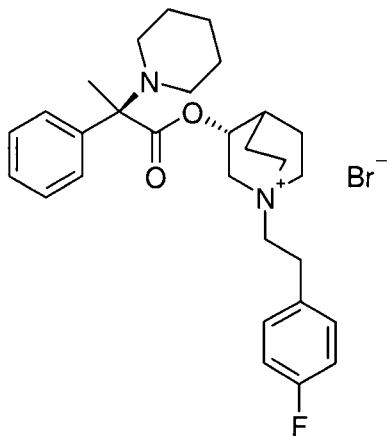
El compuesto del título se obtuvo utilizando el método del Ejemplo 23 con empleo de 2-azepan-1-il-2-fenilpropanoato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Ejemplo 86b, Isómero 1) y 2-bromo-N-isoxazol-3-ilacetamida.

m/e 481 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,72 (1H, s), 8,90 (1H, s), 7,54 (2H, d), 7,36 (2H, t), 7,28 (1H, t), 6,91 (1H, d), 5,19 - 5,14 (1H, m), 4,32 (2H, dd), 4,17 - 4,09 (1H, m), 3,77 - 3,54

(5H, m), 2,68 - 2,60 (2H, m), 2,56 - 2,45 (2H, m), 2,26 (1H, s), 2,05 - 1,71 (4H, m), 1,58 (3H, s), 1,69 - 1,49 (8H, m).

Ejemplo 112: Bromuro de (3R)-1-[2-(4-fluorofenil)etil]-3-[[2-(2R)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano



El compuesto del título se obtuvo utilizando el método del Ejemplo 23 con empleo de (2R)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoato de (3R)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilo (Ejemplo 3a, Isómero 2) y 1-(2-bromoetil)-4-fluorobenceno.

m/e 465 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,60 - 7,55 (2H, m), 7,40 - 7,34 (4H, m), 7,31 - 7,26 (1H, m), 7,23 - 7,17 (2H, m), 5,11 - 5,04 (1H, m), 3,96 - 3,89 (1H, m), 3,62 - 3,53 (1H, m), 3,49 - 3,40 (4H, m), 3,34 - 3,28 (1H, m), 3,25 - 3,14 (2H, m), 2,47 - 2,40 (2H, m), 2,39 - 2,32 (2H, m), 2,26 - 2,20 (1H, m), 2,02 - 1,67 (4H, m), 1,61 - 1,50 (7H, m), 1,48 - 1,40 (3H, m).

Datos de Forma Física

Descripción de las Figuras

Figura 1: Patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma A del Ejemplo 44

Figura 2: Patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma A del Ejemplo 57

Figura 3: Patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma A del Ejemplo 90

Detalles de los Instrumentos

Los datos XRPD se obtuvieron utilizando una máquina PANalytical CubiX PRO o una máquina Philips X-Pert MPD.

XRPD-PANalytical CubiX PRO

- 5 Los datos se obtuvieron con una máquina PANalytical CubiX PRO en configuración θ - θ a lo largo del intervalo de escaneo de 2° a $40^\circ 2\theta$ con exposición durante 100 segundos para incrementos de $0,02^\circ$. Los rayos X se generaron por un tubo de foco de cobre largo y estrecho que operaba a 45 kV y 40 mA. La longitud de onda de los rayos X del cobre era $1,5418 \text{ \AA}$. Los datos se obtuvieron en colectores con ruido de fondo cero en los cuales se
- 10 pusieron $\sim 2 \text{ mg}$ del compuesto. El colector estaba hecho de un monocristal de silicio, que se había cortado a lo largo de un plano no difractante y se había pulimentado luego en un acabado ópticamente plano. Los rayos X incidentes sobre esta superficie se anulaban por extinción Bragg.

15 Philips X-Pert MPD

- Los datos se obtuvieron utilizando una máquina Philips X-Pert MPD en configuración θ - 2θ a lo largo del intervalo de escaneo de 2° a $40^\circ 2\theta$ con exposición de 100 segundos para incrementos de $0,03^\circ$. Los rayos X se generaron por medio de un tubo de foco de cobre largo y estrecho que operaba a 45 kV y 40 mA. Las longitudes de onda de rayos X del
- 20 cobre era $1,5405 \text{ \AA}$ ($K_{\alpha 1}$). Los datos se obtuvieron sobre colectores con ruido de fondo cero en los cuales se pusieron $\sim 2 \text{ mg}$ del compuesto. El colector estaba hecho de un monocristal de silicio, que se había cortado a lo largo de un plano no difractante y pulimentado luego con un acabado ópticamente plano. Los rayos X incidentes sobre esta superficie se anulaban por extinción Bragg.

25

- Los termogramas DSC se midieron utilizando un Calorímetro de Barrido Diferencial TA Q1000, con bandejas de aluminio y tapas perforadas. Los pesos de muestra variaban entre $0,5$ y 5 mg . El procedimiento se llevó a cabo en una corriente de nitrógeno gaseoso (50 ml/min) y la temperatura estudiada de 25 a 300°C a una tasa constante de aumento de
- 30 temperatura de 10°C por minuto.

Los termogramas TGA se midieron utilizando un Analizador Termogravimétrico TA Q500, con bandejas de platino. Los pesos de muestra variaban entre 1 y 5 mg . El procedimiento se llevó a cabo en una corriente de nitrógeno gaseoso (60 ml/min) y la

temperatura estudiada de 25 a 300°C a una tasa constante de aumento de temperatura de 10°C por minuto.

Los perfiles GVS se midieron utilizando un instrumento Dynamic Vapour Sorption DVS-

- 5 1. La muestra sólida, de aprox. 1-5 mg, se puso en un recipiente de vidrio y se registró el peso de la muestra a lo largo de un procedimiento de paso de ciclo dual (40 a 90 a 0 a 90 a 0% de humedad relativa (RH), en pasos de 10% RH).

Preparación del bromuro del Ejemplo 44: (3R)-1-[2-(4-fluorofenil)etil]-3-[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, Forma Cristalina A

- 10 Se trató (2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Ejemplo 2b, Isómero 1, 3 g) en acetonitrilo (25 ml) con 1-(2-bromoetil)-4-fluorobenceno (2,384 g) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 24 h. Se concentró la mezcla a sequedad, y el residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con metanol al
- 15 10% en diclorometano. Las fracciones que contenían el producto se reunieron, se concentraron a sequedad y el residuo de espuma se redisolvió en acetonitrilo (20 ml). Se añadió a la solución dietil-éter (40 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración. El sólido se disolvió en acetona caliente (75 ml) y se dejó luego enfriar durante una noche. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó a 50°C para proporcionar el compuesto
- 20 del título (3,70 g).

m/e 465 [M]⁺

- ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,58 - 7,54 (2H, m), 7,40 - 7,32 (4H, m), 7,31 - 7,26 (1H, m), 7,23 - 7,16 (2H, m), 5,14 - 5,09 (1H, m), 3,95 - 3,85 (1H, m), 3,62 - 3,51 (1H, m), 3,50
- 25 - 3,36 (4H, m), 3,25 - 3,16 (2H, m), 2,95 (2H, t), 2,48 - 2,31 (4H, m), 2,24 - 2,18 (1H, m), 2,02 - 1,69 (4H, m), 1,57 (3H, s), 1,56 - 1,48 (4H, m), 1,47 - 1,40 (2H, m).

Análisis del bromuro del Ejemplo 44: (3R)-1-[2-(4-fluorofenil)etil]-3-[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, Forma Cristalina A

- 30 Una muestra de la Forma A del bromuro cristalino del Ejemplo 44 obtenida por el procedimiento descrito arriba se realizó por XRPD (medido utilizando PANalytical CubiX PRO), DSC y TGA.

La temperatura de fusión de la Forma A del bromuro del Ejemplo 44 como se determinó por DSC permitió descubrir que tenían lugar sucesos endotérmicos dobles a 171°C (primera aparición) y 183°C (segunda aparición) ($\pm 2^\circ\text{C}$). La pérdida de peso observada antes de la fusión por TGA era insignificante. La determinación GVS dio 0,1% de aumento de peso (% p/p) a 80% de RH ($\pm 0,2\%$).

Un espectro XRPD de la Forma A del bromuro del Ejemplo 44 se presenta en la Figura 1.

Preparación del bromuro del Ejemplo 57: Bromuro de (3R)-1-[2-(3-clorofenil)etil]-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1), Forma Cristalina A

Se trató 2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoato de (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo (Ejemplo 57b, Isómero 1, 0,5 g) en acetonitrilo (3 ml) con 1-(2-bromoetil)-3-clorobenceno (0,35 g) y la mezcla se agitó y se calentó a 80°C durante 4 h. Se concentró la mezcla a sequedad, y el residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 5% en diclorometano. El producto de la columna se trituró con dietil-éter para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (160 mg).

m/e 487 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,51 (1H, dd), 7,48 - 7,44 (1H, m), 7,41 - 7,32 (2H, m), 7,32 - 7,27 (1H, m), 7,10 (1H, dd), 6,97 (1H, dd), 5,17 - 5,13 (1H, m), 3,95 - 3,88 (1H, m), 3,65 - 3,56 (1H, m), 3,50 - 3,40 (4H, m), 3,33 - 3,26 (1H, m), 3,24 - 3,16 (1H, m), 3,04 - 2,97 (2H, m), 2,51 - 2,42 (2H, m), 2,41 - 2,32 (2H, m), 2,31 - 2,23 (1H, m), 2,04 - 1,83 (4H, m), 1,62 (3H, s), 1,56 - 1,38 (6H, m).

Análisis del bromuro del Ejemplo 57: Bromuro de (3R)-1-[2-(3-clorofenil)etil]-3-[[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (Isómero 1), Forma Cristalina A

Una muestra de la Forma A del bromuro cristalino del Ejemplo 57 obtenida por el procedimiento descrito arriba se analizó por XRPD (medida utilizando Philips X-Pert MPD), DSC y TGA.

La temperatura de fusión de la Forma A del Ejemplo 57 como se determinó por DSC era 143°C (comienzo) ($\pm 2^\circ\text{C}$). La pérdida de peso observada antes de la fusión por TGA era

insignificante, aproximadamente 0,4%. La determinación GVS dio un aumento de peso de 1,2% (% p/p) a 80% de RH ($\pm 0,2\%$).

Un espectro XRPD de la Forma A del bromuro del Ejemplo 57 se presenta en la Figura 2.

5

Preparación del bromuro del Ejemplo 90: Bromuro de (3R)-3-[(2-azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-[2-(isoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano (Isómero 2), Forma Cristalina A

Se agitó 2-azepan-1-il-2-fenilpropanoato de (3R)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilo (Ejemplo 10 86b, Isómero 2) (0,5 g) en acetonitrilo (6 ml) a la temperatura ambiente con 2-bromo-N-isoxazol-3-il-acetamida (0,316 g). La mezcla se agitó durante una noche y se añadió luego dietil-éter. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con dietil-éter. El sólido se secó para proporcionar el compuesto del título (740 mg).

15 m/e 481 [M]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,69 (1H, s), 8,90 (1H, s), 7,53 (2H, d), 7,37 (2H, t), 7,28 (1H, t), 6,89 (1H, d), 5,18 - 5,13 (1H, m), 4,28 (2H, t), 4,14 - 4,05 (1H, m), 3,73 - 3,49 (5H, m), 2,69 - 2,57 (2H, m), 2,56 - 2,46 (2H, m), 2,28 (1H, s), 2,09 - 1,82 (4H, m), 1,60 (3H, s), 1,66 - 1,46 (8H, m).

20

Análisis del bromuro del Ejemplo 90: (3R)-3-[(2-azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-[2-(isoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano (Isómero 2), Forma Cristalina A

Una muestra de la Forma A del bromuro cristalino del Ejemplo 90 obtenida por el 25 procedimiento descrito arriba se analizó por XRPD (medida utilizando PANalytical CubiX PRO), DSC y TGA.

Se encontró que la temperatura de fusión de la Forma A del bromuro del Ejemplo 90 como se determinó por DSC era 203°C (comienzo) ($\pm 2^\circ\text{C}$). La pérdida de peso observada antes 30 de la fusión por TGA era insignificante. La determinación GVS dio un aumento de peso insignificante (% p/p) a 80% RH ($\pm 0,2\%$).

Un espectro XRPD de la Forma A del bromuro del Ejemplo 90 se presenta en la Figura 3.

Análisis Farmacológico

La afinidad (pCI₅₀) de los compuestos para el receptor M₃ se determinó por fijación competitiva de [³H] N-metil-escopolamina (NMS) a CHO-K1 (Ovario de Hámster Chino) a membranas celulares que expresaban el receptor M₃ de acetilcolina humano muscarínico (M₃-ACh) en un formato de ensayo de centelleo por proximidad (SPA).

Se recubrieron previamente cuentas de SPA con membranas y se incubaron luego a razón de 2 mg de cuentas por pocillo con diluciones seriadas de los compuestos de la invención, [³H]NMS a 0,2 nM, Kd mitad (constante de disociación determinada experimentalmente) y tampón de ensayo (HEPES 20 mM de pH 7,4 que contenía MgCl₂ 5 mM). El ensayo se condujo en un volumen final de 200 µl, en presencia de 1% (v/v) de dimetil-sulfóxido (DMSO). La fijación total de [³H]NMS se determinó en ausencia del compuesto competidor y la fijación inespecífica de [³H]NMS se determinó en presencia de atropina 1 µM. Las placas se incubaron durante 16 horas a la temperatura ambiente y se leyeron luego en Wallac Microbeta™ utilizando un protocolo ³H normalizado. Se determinó el valor pCI₅₀, definido como el logaritmo negativo de la concentración de compuesto requerida para 50% de reducción en la fijación específica de [³H]-NMS. La tabla siguiente muestra las cifras pCI₅₀ para ejemplos representativos.

Compuesto del Ejemplo No.	pCI ₅₀	Compuesto del Ejemplo No.	pCI ₅₀	Compuesto del Ejemplo No.	pCI ₅₀
1	+++	39	+++	77	+++
2	+++	40	+++	78	+++
3	++	41	+++	79	+++
4	++	42	+++	80	++
5	++	43	++	81	++
6	+++	44	+++	82	+++
7	+++	45	+++	83	+++
8	+++	46	+	84	++
9	+++	47	+++	84	+++
10	+++	48	++	86	+++
11	++	49	+++	87	+++
12	++	50	+++	88	+++
13	+++	51	+++	89	+++
14	+++	52	+++	90	+++
15	+++	53	+++	91	+++
16	++	54	+++	92	+++
17	+++	55	++	93	+++
18	++	56	+++	94	+++

Compuesto del Ejemplo No.	pCI ₅₀	Compuesto del Ejemplo No.	pCI ₅₀	Compuesto del Ejemplo No.	pCI ₅₀
19	++	57	+++	95	+++
20	+++	58	++	96	+++
21	+++	59	+++	97	+++
22	+++	59	+++	98	+++
23	++	60	+++	99	++
24	+++	61	+++	100	+++
25	+++	62	+++	101	+++
26	+++	63	+++	102	+++
27	+++	64	+++	103	+++
28	+++	66	++	104	+++
29	+++	67	+++	105	++
30	++	68	+++	106	++
31	+++	69	+++	107	+++
32	+++	70	+++	108	++
33	+++	71	+++	109	++
34	+++	72	+++	110	+++
35	++	73	++	111	++
36	+++	74	+++	112	+
37	+++	75	+++		
38	+++	76	+++		

Fijación de M3, CI₅₀ < 2 nM "+++"; CI₅₀ 2-10 nM "++"; CI₅₀ > 10 nM "+".

Utilizando el procedimiento arriba indicado, los valores pCI₅₀ determinados para los ejemplos 1, 2, 44, 57 y 90 eran 10,4, 9,9, 9,8, 10,4 y 9,2 respectivamente.

5

Medida de la Fijación de Proteínas Plasmáticas

La magnitud de fijación de proteínas plasmáticas se determinó por diálisis en equilibrio de un compuesto entre plasma humano y tampón acuoso a 37°C, y determinación de la concentración de compuesto en el plasma y tampón por HPLC-MS/MS.

10

Método

Se prepararon celdas de diálisis (corte por peso molecular 5000) por lavado con agua seguido por impregnación en el tampón de diálisis durante un mínimo de 1 hora. El tampón de diálisis se hizo isotónico con solución salina tamponada de pH 7,4. Se prepararon soluciones stock de los compuestos en dimetilsulfóxido a una concentración de 0,5 mM. Se obtuvo plasma humano agrupado congelado de individuos voluntarios.

15

Se añadió la solución stock en DMSO de un compuesto al plasma en una relación de 10 µl de DMSO por cada ml de plasma. Esto proporcionó una solución al 1% de DMSO en plasma con cada compuesto para una concentración de 5 µM.

- 5 Se prepararon luego las celdas de diálisis y una mitad de la celda se llenó con 750 µl de tampón de diálisis y la otra mitad de la celda con 750 µl de solución plasmática del compuesto. Una vez preparadas las celdas se sellaron y se pusieron en una cámara incubadora a 37°C. Estas celdas se dejaron luego en rotación durante un mínimo de 4 horas para alcanzar el equilibrio.

10

Después de la equilibración, se retiraron 500 µl de las muestras de tampón y se añadieron a viales HPLC junto con 100 µl de plasma (muestra en plasma diluido 6 veces), y 100 µl de las muestras de plasma se retiraron y se añadieron a viales HPLC junto con 500 µl de tampón de diálisis (muestra en plasma diluido 6 veces).

15

Las muestras se analizaron luego utilizando HPLC-MS/MS. Se obtuvo una curva de calibración de cuatro puntos por diluciones de las soluciones stock con plasma diluido 6 veces a concentraciones de 0,013 µM, 0,05 µM, 0,25 µM y 1,25 µM, que se inyectaron por este orden seguidas por el tampón muestra y luego la muestra de plasma.

20

Cálculo

La concentración de compuesto en las muestras se determinó utilizando el software MassLynx versión 4.1 (producido por Waters/Micromass) que calculaba automáticamente una curva de calibración y la concentración del compuesto en las celdas. Se determinó la fijación de proteínas del plasma a partir de la curva de calibración como el porcentaje de compuesto fijado en plasma humano (% fijado) utilizando la ecuación siguiente:

25

30
$$\% \text{ fijado} = 100 - 100 \left[\frac{\text{área máxima de tampón} / \text{volumen de inyección de tampón}}{5 (\text{área máxima de plasma} / \text{volumen de inyección de plasma})} \right]$$

Para el Ejemplo 57, la cifra de fijación de proteínas del plasma humano medida utilizando el procedimiento arriba descrito era 98% de fijación.

- 35 **Broncoconstricción Inducida por Metacolina in vivo**

Cobayos Dunkin-Hartley (300-600 g) fueron suministrados por un establecimiento de crianza designado. Los animales se dosificaron con el compuesto de test o con vehículo por inhalación en los cobayos conscientes o por instilación intratraqueal (0,5 ml/kg) bajo anestesia gaseosa recuperable (5% halotano). Se dejó que los animales se recuperaran de la anestesia antes de la medida de la broncoconstricción. Hasta 48 horas después de la dosificación se anestesiaron terminalmente los cobayos con pentobarbitona sódica (60 mg/kg), se canuló la tráquea por ventilación artificial y se canuló la vena yugular para administración intravenosa de metacolina. Los cobayos se ventilaron utilizando una bomba respiratoria de volumen constante (Harvard Rodent Ventilator modelo 683) a una tasa de 60 respiraciones/minuto y un volumen de ventilación pulmonar de 5 ml/kg durante la preparación quirúrgica. Se midió la función pulmonar (resistencia y adaptabilidad del pulmón) en los cobayos anestesiados y ventilados utilizando un sistema de medición pulmonar Flexivent (SCIREQ, Montreal, Canadá) conectado a las cánulas traqueales. Los animales se ventilaron (patrón de ventilación cuasi-sinusoidal) a 60 respiraciones/min con un volumen de ventilación pulmonar de 5 ml/kg. Se aplicó una presión espiratoria positiva final de 2-3 cm H₂O. La resistencia respiratoria se midió utilizando el equipo Flexivent "de instantánea" (duración de un segundo, frecuencia 1 Hz). Se midieron la resistencia pulmonar y la adaptabilidad antes y después de la administración intravenosa de metacolina (3, 10 y 30 µg/kg). Se calculó el aumento pico de la resistencia después de la exposición a metacolina y se calculó también el efecto del compuesto de test sobre los cambios de la función pulmonar inducidos por la metacolina.

El porcentaje de inhibición de la broncoconstricción se calculó para cada dosis de metacolina como sigue:

$$\frac{[\text{Cambio de resistencia en el grupo tratado con vehículo} - \text{Cambio de resistencia en el grupo tratado con el compuesto}]}{[\text{Cambio de resistencia en el grupo tratado con vehículo}]} \times 100$$

Inhibición de la salivación inducida por pilocarpina por administración intranasal de los compuestos

Cobayos (450-550 g) fueron suministrados por Harlan, Reino Unido, o por David Hall, Staffs, Reino Unido, y se aclimataron a las instalaciones del laboratorio durante un mínimo de 3 días antes de su utilización. Los cobayos se asignaron aleatoriamente a grupos de tratamiento y se pesaron. Cada animal se anestesió ligeramente (halotano al 4%) y se administró el compuesto o vehículo por vía intranasal (0,5 ml/kg) hasta 24 horas antes de la exposición a pilocarpina. En el momento del test, los cobayos se anestesiaron

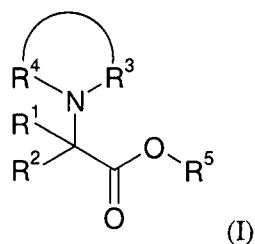
terminalmente con uretano (solución al 25% en agua, 1,5 g/kg). Una vez que se hubo comprobado una anestesia suficiente (ausencia del reflejo de pinchazo en el dedo del pie) se insertó en la boca de cada animal un taco absorbente y se mantuvo durante 5 minutos para secar la saliva residual, se retiró este taco y se reemplazó con un taco nuevo pesado
5 previamente durante 5 minutos para establecer una lectura de producción de referencia de saliva. Al final de este periodo de 5 minutos, se retiró el taco y se pesó. Se insertó un nuevo taco previamente pesado en la boca antes que cada animal recibiera pilocarpina subcutánea administrada bajo la piel en la parte posterior del cuello (0,6 mg/kg a 2 ml/kg). Se retiró el
10 taco, se pesó y se reemplazó con un taco nuevo previamente pesado cada 5 minutos hasta los 15 minutos.

Se calculó la producción de saliva por sustracción del peso previamente pesado del taco pesado posteriormente después de cada 5 minutos y se sumaron estos números para producir una acumulación de saliva durante 15 minutos. Pudo analizarse cada periodo de 5
15 minutos además del periodo de registro total de 15 minutos. La producción de referencia de saliva se supuso constante y se multiplicó por 3 para producir una lectura para producción de referencia de saliva a lo largo de 15 minutos.

La inhibición de la saliva producida por el compuesto pudo calcularse utilizando la
20 ecuación siguiente: $(1 - (\text{test} - \text{referencia})/(\text{veh} - \text{referencia})) * 100$.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I),



en donde

5 R^1 representa alquilo C_{1-6} ;

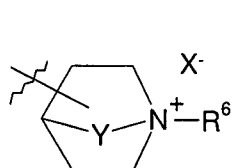
R^2 representa fenilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, SH, $S(O)_{0-2}R^{10}$, $NR^{11}R^{12}$, $S(O)_2NR^{13}R^{14}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $C(O)_2R^{17}$, $NR^{18}S(O)_2R^{19}$, $NR^{20}C(O)R^{21}$, $NR^{22}C(O)_2R^{23}$, $NR^{24}C(O)NR^{25}R^{26}$,

10 OR^{27} y alquilo C_{1-6} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-6})$ y $N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$;

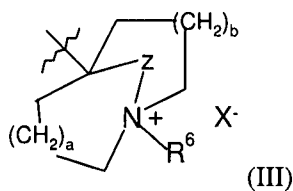
R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos ambos, forman un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros que puede contener opcionalmente un

15 heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, y pudiendo estar dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} y alquilo C_{1-6} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo;

20 R^5 representa un grupo de fórmula (II) o (III);



o



en donde

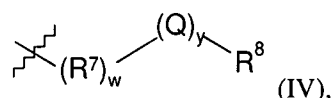
Y es $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o $-CH_2CH_2CH_2-$ y la sustitución en el anillo del grupo (II) se halla en las posiciones 3 ó 4;

25 a es 1 ó 2;

b es 1 ó 2;

Z es $-CH_2-$;

R⁶ representa un grupo de fórmula (IV)



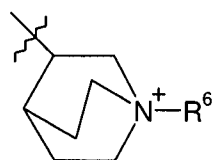
en donde

w es 0 ó 1:

- 5 R⁷ representa alquileo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, NH₂, NH(alquileo C₁₋₆) y N(alquileo C₁₋₆)₂;
cuando w es 0, y es 0; cuando w es 1, y es 0 ó 1;
Q representa O, C(O), S(O)₀₋₂, NR⁹, -CONR⁹-, -SO₂NR⁹-, -NR⁹CO-, -NR⁹CO₂-, -OC(O)-
10 -C(O)O-, -HC=CH- o etinileno;
R⁸ representa un grupo cíclico Cyc¹ o un grupo alquileo C₁₋₄, pudiendo estar dicho grupo alquileo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, NH₂, NH(alquileo C₁₋₄), N(alquileo C₁₋₄)₂, un grupo cíclico Cyc² y OCyc²; y R⁸ puede representar adicionalmente hidrógeno
15 cuando Q representa O, NR⁹, -CONR⁹-, -SO₂NR⁹-, -C(O)O-, -HC=CH- o etinileno;
Cyc¹ y Cyc² representan cada uno independientemente arilo, heteroarilo, un anillo carbocíclico alifático de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, SH, S(O)₀₋₂R¹⁰,
20 NR¹¹R¹², S(O)₂NR¹³R¹⁴, C(O)NR¹⁵R¹⁶, C(O)₂R¹⁷, NR¹⁸S(O)₂R¹⁹, NR²⁰C(O)R²¹, NR²²C(O)₂R²³, NR²⁴C(O)NR²⁵R²⁶, OR²⁷, fenilo, heteroarilo y alquileo C₁₋₆, pudiendo estar dicho fenilo, heteroarilo o alquileo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxi C₁₋₆, NH₂, NH(alquileo C₁₋₆) y N(alquileo C₁₋₆)₂;
25 R⁹ representa hidrógeno o alquileo C₁₋₆;
R¹⁰ y R¹⁹ representan cada uno independientemente alquileo C₁₋₆, pudiendo estar dicho alquileo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, NH₂, NH(alquileo C₁₋₆) y N(alquileo C₁₋₆)₂; y
30 R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ y R²⁷ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquileo C₁₋₆, pudiendo estar dicho alquileo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente

de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-6})$ y $N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$; o cualquiera de R^{11} y R^{12} , R^{13} y R^{14} , R^{15} y R^{16} o R^{25} y R^{26} , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos ambos, pueden formar un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros, pudiendo estar dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes

- 5 seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo y alquilo C_{1-6} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo; y X representa un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente.
- 10 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^2 representa fenilo o tienilo, pudiendo estar dicho fenilo o tienilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , OMe, CF_3 y OCF_3 .
- 15 3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos directamente ambos, forman un anillo piperidinilo, azetidínilo, morfolínilo, tiomorfolínilo o azepanilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} y alquilo C_{1-4} , pudiendo estar dicho
- 20 alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo.
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^5 representa un grupo de fórmula (IIa)



(IIa) .

- 25 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^6 representa alquilo C_{1-4} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de fenilo, naftilo, heteroarilo y
- 30 un cicloalquilo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de

halógeno, hidroxilo, ciano, C(O)O(alquilo C₁₋₄), fenilo, un anillo heteroarilo de 5-6 miembros y alquilo C₁₋₆, pudiendo estar dicho fenilo, anillo heteroarilo de 5-6 miembros y alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo y ciano.

5

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R⁶ representa alquilo C₁₋₄, estando dicho alquilo C₁₋₄ sustituido con un sustituyente seleccionado de fenilo y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros, pudiendo estar dicho fenilo o anillo heteroarilo de 5-6 miembros sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, cloro, hidroxilo, ciano, C(O)O(alquilo C₁₋₄), CF₃, y alquilo C₁₋₆.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R⁶ representa -alquilenos C₁₋₄-Q-R⁸;
15 en donde Q es O o -CONH-;
R⁸ representa hidrógeno, Cyc¹ o un grupo alquilo C₁₋₄, pudiendo estar dicho grupo alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, fenilo y fenoxi, pudiendo estar dicho fenilo y fenoxi sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados
20 independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxi C₁₋₄ y OCF₃; y
Cyc¹ representa fenilo, un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros o un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, fenilo y alquilo C₁₋₄, pudiendo estar
25 dicho fenilo y alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde R⁶ representa -CH₂-Q-Cyc¹;
30 en donde Q es -CONH-; y Cyc¹ es un heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, fenilo y alquilo C₁₋₄, pudiendo estar dicho fenilo o alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo.

ASD

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de
(3R)-1-(3-Fenoxipropil)-3-[(2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil)oxi]-1-
azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- 5 (3R)-1-[2-(Isoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-3-{[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-
1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
(3R)-1-[2-(3-Clorofenil)-2-oxoetil]-3-{[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-
azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
(3R)-1-[2-(3-Fluorofenil)-2-oxoetil]-3-{[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-
10 azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
(3R)-1-[2-(3-Metoxifenil)-2-oxoetil]-3-{[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-
azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
(3R)-1-(2-Oxo-2-Feniletíl)-3-{[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-azoniabicciclo-
[2.2.2]octano X,
- 15 (3R)-1-(2-Amino-2-oxoetil)-3-{[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-azonia-
bicciclo-[2.2.2]octano X,
(3R)-1-[2-Oxo-2-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilamino)etil]-3-{[(2S)-2-fenil-2-piperidin-
1-ilpropanoil]oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
(3R)-1-[2-Oxo-2-(piridazin-3-ilamino)etil]-3-{[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-
20 1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
(3R)-1-[2-Oxo-2-(pirazin-2-ilamino)etil]-3-{[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-
azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
(3R)-1-[2-(4-Metilfenil)-2-oxoetil]-3-{[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-
azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- 25 (3R)-1-{2-[(3-Fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-3-{[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]-
oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
(3R)-1-(2-Anilino-2-oxoetil)-3-{[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-azonia-
bicciclo[2.2.2]octano X,
(3R)-1-(3-Fenoxipropil)-3-{[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-azoniabicciclo-
30 [2.2.2]octano X,
(3R)-1-[2-(5-Cloro-2-tienil)etil]-3-{[(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-azonia-
bicciclo[2.2.2]octano X,
(3R)-1-[2-(3-Metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-il)etil]-3-{[(2S)-2-fenil-2-
piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,

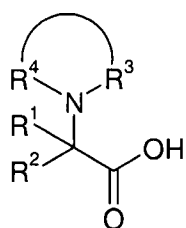
- (3R)-1-[2-(2-Naftil)etil]-3-[[2S]-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-azoniabicciclo-
[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[2-(3-Bromofenil)etil]-3-[[2S]-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-azonia-
bicciclo[2.2.2]octano X,
- 5 (3R)-1-[2-(3-Clorofenil)etil]-3-[[2S]-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-azonia-
bicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[2-(3-Fluorofenil)etil]-3-[[2S]-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-azonia-
bicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-3-[[2S]-2-Fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicciclo-
10 [2.2.2]octano X,
- (3R)-3-[[2S]-2-Fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-(3-piridin-3-ilpropil)-1-azonia-
bicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-(4-Fenilbutil)-3-[[2S]-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-azoniabicciclo-
[2.2.2]octano X,
- 15 (3R)-1-[3-(4-Fluorofenoxi)propil]-3-[[2S]-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-
azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-(2-Fenoxietil)-3-[[2S]-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-azoniabicciclo-
[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[2-(Benciloxi)etil]-3-[[2S]-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-azonia-
20 bicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[(3S)-3-Hidroxi-3-fenilpropil]-3-[[2S]-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-
azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[(3R)-3-Hidroxi-3-fenilpropil]-3-[[2S]-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-
azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- 25 (3R)-1-[2-(4-Metilfenoxi)etil]-3-[[2S]-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-azonia-
bicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[2-(5-Metil-2-tienil)etil]-3-[[2S]-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-azonia-
bicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[2-(3-Metilfenoxi)etil]-3-[[2S]-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-azonia-
30 bicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[2-(4-Fluorofenil)etil]-3-[[2S]-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-azonia-
bicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-(2-Feniletil)-3-[[2S]-2-fenil-2-piperidin-1-ilpropanoil]oxi}-1-azoniabicciclo-
[2.2.2]octano X,

- (3R)-3-{{2-(4-Clorofenil)-2-(3,3-dimetilazetidina-1-il)propanoil}oxi}-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-(3-Fenoxipropil)-3-{{2-(2-tienil)-2-tiomorfolina-4-ilpropanoil}oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- 5 (3R)-1-(3-Fenilpropil)-3-{{2-(2-tienil)-2-tiomorfolina-4-ilpropanoil}oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[2-(3-Fluorofenil)etil]-3-{{2-(2-tienil)-2-tiomorfolina-4-ilpropanoil}oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[2-(3-Clorofenil)etil]-3-{{2-(2-tienil)-2-tiomorfolina-4-ilpropanoil}oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- 10 (3R)-1-{2-[(3-Fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-3-{{2-(2-tienil)-2-tiomorfolina-4-ilpropanoil}oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[2-Oxo-2-(pirazina-2-ilamino)etil]-3-{{2-(2-tienil)-2-tiomorfolina-4-ilpropanoil}oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- 15 (3R)-1-[(3-Fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-3-{{2-(2-tienil)-2-tiomorfolina-4-ilpropanoil}oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[2-(3-Clorofenil)etil]-3-{{2-piperidina-1-il-2-(2-tienil)propanoil}oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[2-(3-Fluorofenil)etil]-3-{{2-piperidina-1-il-2-(2-tienil)propanoil}oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- 20 (3R)-1-(2-Ciclohexiletil)-3-{{2-piperidina-1-il-2-(2-tienil)propanoil}oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-(2-Feniletil)-3-{{2-piperidina-1-il-2-(2-tienil)propanoil}oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- 25 (3R)-1-(3-Fenilpropil)-3-{{2-piperidina-1-il-2-(2-tienil)propanoil}oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-(4-Fenilbutil)-3-{{2-piperidina-1-il-2-(2-tienil)propanoil}oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[3-(4-Fluorofenoxi)propil]-3-{{2-piperidina-1-il-2-(2-tienil)propanoil}oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- 30 (3R)-1-[2-(3-Fluorofenil)-2-oxoetil]-3-{{2-piperidina-1-il-2-(2-tienil)propanoil}oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-{2-[(3-Fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-3-{{2-piperidina-1-il-2-(2-tienil)propanoil}oxi}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,

- (3R)-1-(2-Anilino-2-oxoetil)-3-{[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-(2-Amino-2-oxoetil)-3-{[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,
- 5 (3R)-1-{2-[(6-Cloropiridazin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-{[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[2-(Isoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-3-{[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-(1,3-Benzotiazol-2-ilmetil)-3-{[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,
- 10 (3R)-1-{2-[(5-Metilpirazin-2-il)amino]-2-oxoetil}-3-{[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[2-(1,2-Bencisoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-3-{[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,
- 15 (3R)-1-{2-[(6-Cloropirazin-2-il)amino]-2-oxoetil}-3-{[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[2-(3-Clorofenil)etil]-3-[(2-morfolin-4-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-3-{[2-Piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi}-1-(3-piridin-4-ilpropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,
- 20 (3R)-1-[(3-Fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-3-{[2-piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-3-{[2-Piperidin-1-il-2-(2-tienil)propanoil]oxi}-1-(3-{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}propil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X ,
- 25 (3R)-3-[(2-Azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-[2-(3-clorofenil)etil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X ,
- (3R)-3-[(2-Azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-{2-[(3-fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-(2-Anilino-2-oxoetil)-3-[(2-azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,
- 30 (3R)-3-[(2-Azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-[2-(isoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-3-[(2-Azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-{2-[(5-metilpirazin-2-il)amino]-2-oxoetil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,

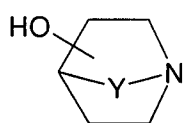
- (3R)-3-[(2-Azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-[2-(3-fluorofenil)etil]-1-azoniabicciclo-
[2.2.2]octano X,
- (3R)-3-[(2-Azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-(2-feniletil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
X,
- 5 (3R)-3-[(2-Azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
X,
- (3R)-3-[(2-Azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-(3-piridin-3-ilpropil)-1-azoniabicciclo-
[2.2.2]octano X,
- (3R)-3-[(2-Azepan-1-il-2-fenilpropanoil)oxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]-
10 octano X,
- (3R)-1-[2-(3-Clorofenil)etil]-3-[(2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil)oxi]-1-azoniabicciclo-
[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[2-[(3-Fluorofenil)amino]-2-oxoetil]-3-[(2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil)oxi]-1-
azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- 15 (3R)-1-[2-Oxo-2-(piridazin-3-ilamino)etil]-3-[(2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil)oxi]-1-
azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[2-(Isoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-3-[(2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil)oxi]-1-
azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-(2-Feniletil)-3-[(2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil)oxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]-
20 octano X,
- (3R)-1-(3-Fenilpropil)-3-[(2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil)oxi]-1-azoniabicciclo-
[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-(3-Fenoxipropil)-3-[(2-fenil-2-tiomorfolin-4-ilpropanoil)oxi]-1-azoniabicciclo-
[2.2.2]octano X,
- 25 en donde X representa un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o
polivalente.

10. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define en la
reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X) en donde
30 R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se define en la fórmula (I), o un alquiléster C_{1-6} , anhídrido de
ácido o haluro de ácido del mismo,

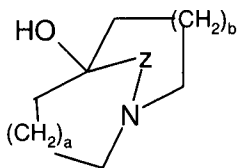


(X)

con un compuesto de fórmula (XI) o fórmula (XII), en donde Y, Z, a y b son como se define en la fórmula (I) y el grupo hidroxilo en (XI) se halla en la posición 3 ó 4

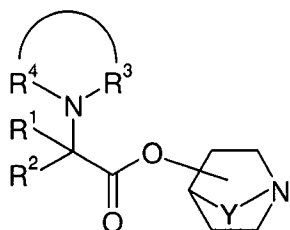


(XI),

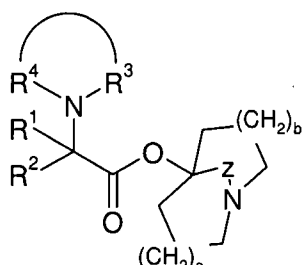


(XII)

5 para proporcionar un compuesto de fórmula (Va) o (Vb)



(Va),



(Vb)

en donde R^1 , R^2 y R^3 son como se define en la reivindicación 1, y hacer reaccionar subsiguientemente (Va) o (Vb) con un compuesto R^6 -LG (XIII), en donde LG es un grupo lábil y R^6 es como se define en la fórmula (I); y opcionalmente

- 10
- convertir el compuesto en un compuesto adicional de fórmula (I),
 - formar una sal farmacéuticamente aceptable con un anión de un ácido mono- o polivalente.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 11, que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I), como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en terapia.

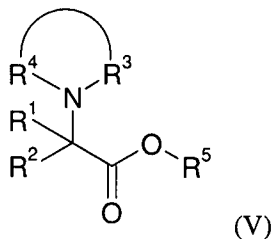
5 14. Uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

10 15. Un método de tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica de un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que comprende administrar a un mamífero que se halla en necesidad de dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

15 16. Un producto farmacéutico que comprende, en combinación, un primer principio activo que es un compuesto de fórmula (I), como se describe anteriormente en esta memoria, y al menos un principio activo adicional seleccionado de:

- un inhibidor de las fosfodiesterasas,
- un agonista de los adrenoceptores β_2 ,
- un modulador de la función de los receptores de quimioquinas,
- 20 • un inhibidor de la función de las quinasas,
- un inhibidor de proteasas,
- un agonista de los receptores de glucocorticoides esteroideos, y
- un agonista de los receptores de glucocorticoides no esteroideos.

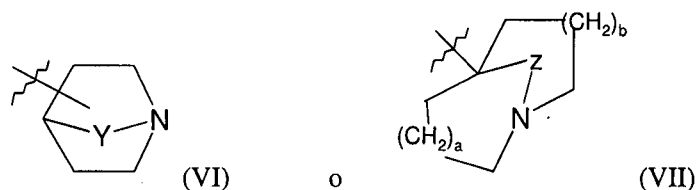
25 17. Un compuesto de fórmula (V), o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo,



en donde

R¹ representa alquilo C₁₋₆;

- R^2 representa fenilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, nitro, SH, $S(O)_{0-2}R^{10}$, $NR^{11}R^{12}$, $S(O)_2NR^{13}R^{14}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $C(O)_2R^{17}$, $NR^{18}S(O)_2R^{19}$, $NR^{20}C(O)R^{21}$, $NR^{22}C(O)_2R^{23}$, $NR^{24}C(O)NR^{25}R^{26}$, OR^{27} y alquilo C_{1-6} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-6})$ y $N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$;
- R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos ambos, forman un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros que puede contener opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, pudiendo estar dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} y alquilo C_{1-6} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo;
- R^5 representa un grupo de fórmula (VI) o (VII):



en donde

y es $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o $-CH_2CH_2CH_2-$ y la sustitución en el anillo del grupo (VI) se halla en las posiciones 3 ó 4;

a es 1 ó 2;

b es 1 ó 2;

Z es $-CH_2-$;

R^{10} y R^{19} representan cada uno independientemente alquilo C_{1-6} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados

independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-6})$ y $N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$; y

R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} y R^{27} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} , pudiendo dicho alquilo C_{1-6} estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente

de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-6})$ y $N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$; o cualquiera de R^{11} y R^{12} , R^{13} y R^{14} , R^{15} y R^{16} o R^{25} y R^{26} , junto con el átomo de nitrógeno al cual están

unidos ambos, pueden formar un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros, pudiendo estar dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo y alquilo C₁₋₆, pudiendo estar dicho alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados

5 independientemente de halógeno e hidroxilo.

Figura 1: XRPD para el Ejemplo 44 Forma A

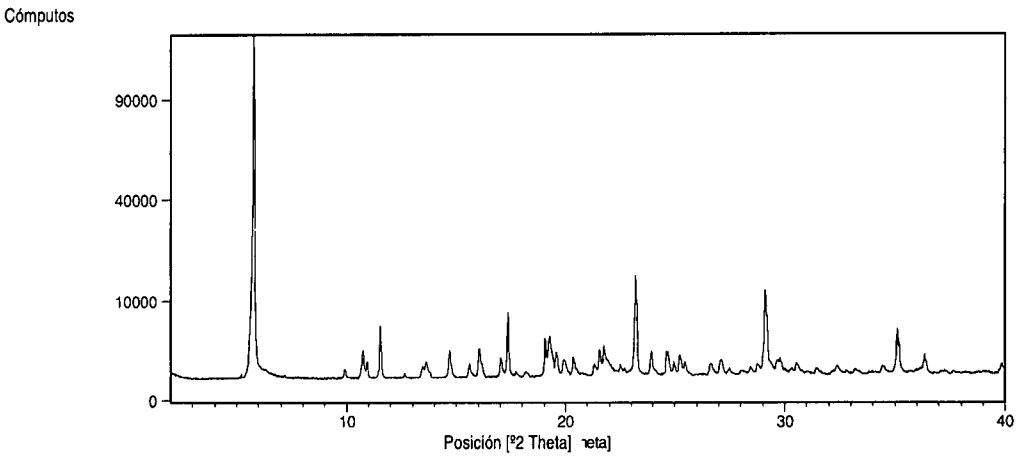


Figura 2: XRPD para el Ejemplo 57 Forma A

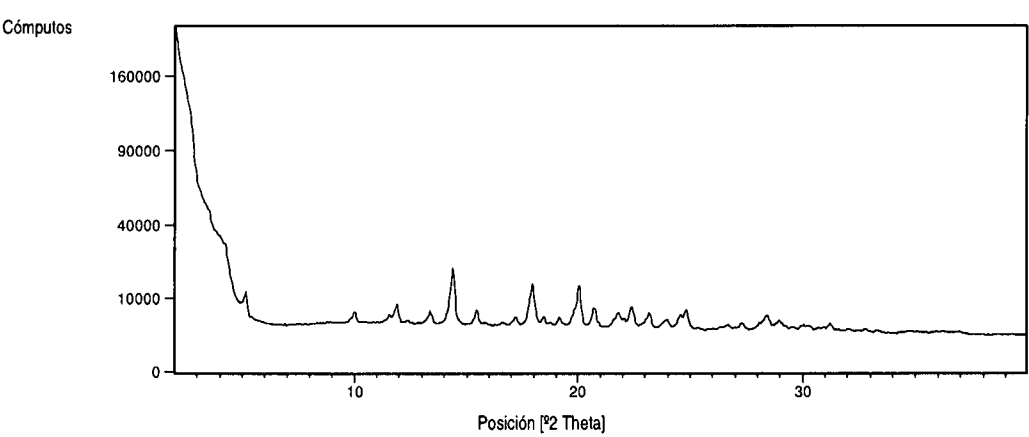
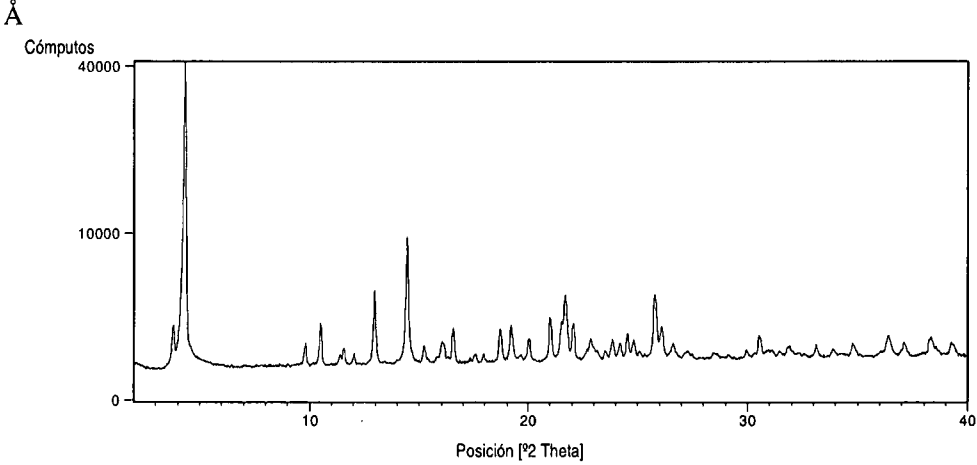


Figura 3: XRPD para el Ejemplo 90 Forma A





No. 09-054972- -00000-0000

Fecha: 2009-05-28 16:30:30 Dep. 2020 NUECREACIONE
 Tra. 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 160



Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 18
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [x] 16
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

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 []

Sandra Pacheco
 Firma Responsable

Fecha 2009-05-28-9

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