

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2004.11.04**

(30) Prioridade(s): **2003.11.04 US 517243 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2006.07.26**

(45) Data e BPI da concessão: **2012.07.11**
196/2012

(73) Titular(es):

GLAXO GROUP LIMITED
GLAXO WELLCOME HOUSE, BERKELEY
AVENUE GREENFORD, MIDDLESEX UB6 0NN
GB

(72) Inventor(es):

MICHAEL R. PALOVICH **US**
ZEHONG WAN **US**
HONGXING YAN **US**
DRAMANE I. LAINE **US**
DENNIS LEE **US**

(74) Mandatário:

ANTÓNIO INFANTE DA CÂMARA TRIGUEIROS DE ARAGÃO
RUA DO PATROCÍNIO, Nº 94 1399-019 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **ANTAGONISTAS DO RECEPTOR MUSCARÍNICO M3 DE ACETILCOLINA**

(57) Resumo:

SÃO PROPORCIONADOS ANTAGONISTAS DO RECEPTOR MUSCARÍNICO DE ACETILCOLINA E MÉTODOS PARA OS UTILIZAR.

RESUMO

"ANTAGONISTAS DO RECEPTOR MUSCARÍNICO M3 DE ACETILCOLINA"

São proporcionados antagonistas do receptor muscarínico de acetilcolina e métodos para os utilizar.

DESCRIÇÃO

"ANTAGONISTAS DO RECEPTOR MUSCARÍNICO M₃ DE ACETILCOLINA"

Esta invenção refere-se a novos derivados de 8-azoniabicyclo[3,2,1]octanos, composições farmacêuticas, processos para a sua preparação e sua utilização no tratamento de doenças mediadas pelo receptor muscarínico M₃ de acetilcolina.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A libertação de acetilcolina a partir de neurónios colinérgicos nos sistemas nervosos periféricos e centrais afecta muitos processos biológicos diferentes, através da interacção com duas principais classes de receptores de acetilcolina - os receptores nicotínicos e muscarínicos de acetilcolina. Os receptores muscarínicos (mAChR) de acetilcolina pertencem à superfamília dos receptores acoplados à proteína G que tem sete domínios transmembranares. Existem cinco subtipos de mAChR, denominados M₁-M₅ e, cada, é um produto de um gene distinto. Cada destes cinco subtipos apresenta propriedades farmacológicas únicas. Os receptores muscarínicos de acetilcolina são extensamente distribuídos nos órgãos de vertebrados onde medeiam muitas das funções vitais. Os receptores muscarínicos podem mediar as acções inibidoras e excitatórias. Por exemplo, no músculo liso encontrado nas vias aéreas, os mAChR M₃ medeiam respostas contrácteis. Para revisão, ver, por favor, Caulfield (1993 Pharmac. Ther. 58:319-79).

Nos pulmões, os mAChR foram localizados no músculo liso na traqueia e brônquios, nas glândulas submucosas e nos gânglios parassimpáticos. A densidade do receptor muscarínico é maior nos gânglios parassimpáticos e depois diminui em densidade, desde as glândulas submucosas até ao músculo liso na traqueia e depois nos brônquios. Os receptores muscarínicos estão quase ausentes dos alvéolos. Para revisão da expressão e função dos mAChR nos pulmões, ver, por favor, Fryer e Jacoby (1998 Am J Respir Crit Care Med 158(5, pt 3) S 154-60).

Foram identificados três subtipos de mAChR como importantes nos pulmões, mAChR M_1 , M_2 e M_3 . Os mAChR M_3 , localizados no músculo liso das vias aéreas, medeiam a contracção muscular. A estimulação dos mAChR M_3 activa a enzima fosfolipase C através da ligação da proteína G estimuladora Gq/11 (Gs), conduzindo à libertação de fosfatidil-inositol-4,5-bisfosfato, que resulta na fosforilação de proteínas contrácteis. Os mAChR M_3 são encontrados também nas glândulas submucosas pulmonares. A estimulação desta população de mAChR M_3 resulta na secreção de muco.

Os mAChR M_2 constituem aproximadamente 50-80% da população de receptores colinérgicos nos músculos lisos das vias aéreas. Embora a função precisa seja ainda desconhecida, estes inibem a relaxação catecolaminérgica do músculo liso das vias aéreas através da inibição da produção de cAMP. Os mAChR M_2 neuronais estão localizados nos nervos parassimpáticos pós-ganglionares. Sob condições fisiológicas normais, os mAChR M_2 neuronais proporcionam controlo apertado da libertação de acetilcolina a partir dos nervos parassimpáticos. Foram também demonstrados mAChR M_2 inibidores em nervos simpáticos nos pulmões de algumas espécies. Estes receptores inibem a libertação de noradrenalina, diminuindo assim a entrada simpática aos pulmões.

Os mAChR M_1 são encontrados nos gânglios parassimpáticos pulmonares onde funcionam no aumento da neurotransmissão. Estes receptores foram também localizados no parênquima pulmonar periférico, contudo a sua função no parênquima é desconhecida.

A disfunção do receptor muscarínico de acetilcolina nos pulmões foi assinalada numa variedade de estados patofisiológicos diferentes. Em particular, na asma e na doença pulmonar obstrutiva crónica (COPD), os estados inflamatórios conduzem à perda da função inibidora do autorreceptor muscarínico M_2 da acetilcolina nos nervos parassimpáticos que fornecem o músculo liso pulmonar, provocando a libertação aumentada de acetilcolina após estimulação do nervo vago (Fryer *et al.* Life Sci 1999 64 (6-7) 449-55). Esta disfunção do mAChR resulta em hiperreactividade e hiperresponsividade das vias aéreas mediadas por estimulação aumentada de mAChR M_3 . Assim, a identificação de potentes antagonistas de mAChR seria útil como agentes terapêuticos nestes estados de doença mediados por mAChR.

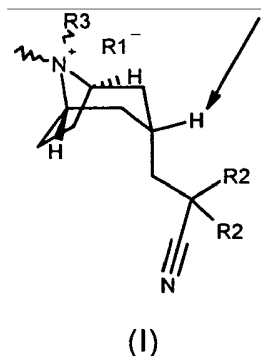
COPD é um termo impreciso que abrange uma variedade de problemas de saúde progressivos, incluindo bronquite crónica, bronquiolite crónica e enfisema e é umas das principais causas de mortalidade e morbilidade no mundo. O tabagismo é o principal factor de risco para o desenvolvimento da COPD; quase 50 milhões de pessoas apenas nos E.U. fumam cigarros e estima-se que 3000 pessoas se iniciam diariamente no hábito de fumar. Como resultado, é esperado que a COPD esteja listada no top cinco de encargos de saúde no ano 2020. A terapia anticolinérgica por inalação é actualmente considerada o “padrão de ouro” como primeira linha de terapia para a COPD (Pauwels *et al.* 2001 Am. J. Respir. Crit. Care Med. 163:1256-1276).

Apesar da grande quantidade de evidências que suportam a utilização de terapia anticolinérgica para o tratamento de doenças hiperreactivas das vias aéreas, estão disponíveis relativamente poucos compostos anticolinérgicos para utilização clínica em indicações pulmonares. Mais especificamente, nos Estados Unidos, o brometo de ipratrópio (Atrovent®; e Combivent®, em combinação com albuterol) é actualmente o único anticolinérgico inalado comercializado para o tratamento de doenças hiperreactivas das vias aéreas. Embora este composto seja um potente agente antimuscarínico, tem acção curta e deve ser assim administrado até quatro vezes ao dia, de modo a proporcionar alívio para o doente da COPD. Na Europa e Ásia, o Brometo de Tiotrópio (Spiriva®) de longa acção anticolinérgica foi recentemente aprovado, contudo este produto não está actualmente disponível nos Estados Unidos. Assim, permanece uma necessidade para novos compostos que são capazes de provocar bloqueio nos mAChR que sejam de longa acção e que possam ser administrados uma vez por dia, para o tratamento de doenças hiperreactivas das vias aéreas, tais o asma e COPD.

Uma vez que os mAChR estão extensamente distribuídos ao longo de todo o corpo, a capacidade para aplicar localmente e/ou topicamente anticolinérgicos no tracto respiratório é particularmente vantajosa, porque permitiria serem utilizadas doses mais baixas do fármaco. Além disso, a capacidade para conceber fármacos topicamente activos que têm longa duração de acção e, em particular, sejam retidos no receptor ou pelos pulmões, permitiria evitar efeitos secundários não desejados que podem ser observados com a utilização anticolinérgica sistémica.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona um composto de fórmula (I):



em que:

R1⁻ representa um anião associado com a carga positiva do átomo de N; e

R2 é arilo;

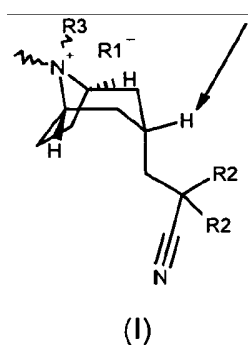
R3 é seleccionado do grupo consistindo de alquilo(C₂-C₁₂), alcenilo(C₂-C₆), alquil(C₁-C₆)cicloalquilo(C₃-C₆), alquil(C₁-C₆)-fenilo, alquil(C₁-C₆)-OH, alquil(C₁-C₆)-CN, alquil(C₁-C₆)-halogéneo, alquil(C₁-C₆)-CF₃, alquil(C₁-C₆)-OCH₃, alquil(C₁-C₆)-O-alquil(C₁-C₆)-OCH₃ e alquil(C₁-C₆)-O-fenilo, em que os substituintes R3 preferidos estão na posição endo.

Esta invenção proporciona um composto de fórmula (I) para utilização no tratamento de uma doença mediada pelo receptor muscarínico de acetilcolina (mAChR), em que a acetilcolina se liga a um mAChR M₃.

Esta invenção também proporciona um composto de fórmula (I) para utilização na inibição da ligação da acetilcolina aos seus receptores, num mamífero em necessidade.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Esta invenção refere-se a novos derivados de 8-azoniabicyclo[3,2,1]octanos, composições farmacêuticas, processos para a sua preparação e sua utilização no tratamento de doenças mediadas pelo receptor muscarínico M_3 de acetilcolina, representados pela Fórmula (I)



em que:

o átomo de H indicado está na posição exo;

$R1^-$ representa um anião associado com a carga positiva do átomo de N.

$R1^-$ pode ser, mas não está limitado a cloreto, brometo, iodeto, sulfato, benzenossulfonato e toluenossulfonato;

$R2$ é arilo;

$R3$ é seleccionado do grupo consistindo de alquilo (C_2-C_{12}), alcenilo (C_2-C_6), alquil (C_1-C_6) cicloalquilo (C_3-C_6), alquil (C_1-C_6)-fenilo, alquil (C_1-C_6)-OH, alquil (C_1-C_6)-CN, alquil (C_1-C_6)-halogéneo, alquil (C_1-C_6)- CF_3 , alquil (C_1-C_6)- OCH_3 , alquil (C_1-C_6)-O-alquil (C_1-C_6)- OCH_3 e alquil (C_1-C_6)-O-fenilo, em que os substituintes $R3$ preferidos estão na posição endo.

Os sais farmacologicamente aceitáveis adequados são bem conhecidos dos especialistas na técnica e incluem sais básicos de ácidos inorgânicos e orgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido acético, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido benzóico, ácido salicílico, ácido fenilacético e ácido mandélico. Além disso, os sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos de fórmula (I) podem também ser formados com um catião farmacologicamente aceitável. Os cátions farmacologicamente aceitáveis adequados são bem conhecidos dos especialistas na técnica e incluem cátions alcalinos, alcalinos-terrosos, amônio e amônio quaternário.

Os seguintes termos, como aqui utilizados, referem-se a:

- “halo” - todos os halogêneos, isto é, cloro, fluoro, bromo e iodo.
- “alquilo_{C₁₋₁₀}” ou “alquilo” - unidades de cadeia linear e ramificada de 1 a 10 átomos de carbono, a menos que o comprimento da cadeia seja de outro modo limitado, incluindo, mas não limitado a metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo e semelhantes.
- “cicloalquilo” é aqui utilizado para significar porção cíclica, de um modo preferido de 3 a 8 carbonos, incluindo, mas não limitada a ciclopropilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo e semelhantes.
- “alcenilo” é aqui utilizado em todas as ocorrências para significar uma porção de cadeia linear ou ramificada de 2-10 átomos de carbono, a menos que o comprimento da cadeia esteja aí limitado, incluindo, mas não limitado a etenilo,

1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo e semelhantes.

- “arilo” - fenilo e naftilo;

Os compostos preferidos, úteis na presente invenção incluem:

Brometo de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-(ciclohexilmetil)-8-metil-8-azoniabíciclo[3,2,1]octano;

Brometo de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-(ciclopropilmetil)-8-metil-8-azoniabíciclo[3,2,1]octano;

Brometo de (3-endo)-8-butil-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-metil-8-azoniabíciclo[3,2,1]octano;

Brometo de (3-endo)-8-(4-clorobutil)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-metil-8-azoniabíciclo[3,2,1]octano;

Brometo de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-dodecil-8-metil-8-azoniabíciclo[3,2,1]octano;

Iodeto de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-metil-8-(2-propen-1-il)-8-azoniabíciclo[3,2,1]octano;

Brometo de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-metil-8-(fenilmetil)-8-azoniabíciclo[3,2,1]octano;

Brometo de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-(2-hidroxietíl)-8-metil-8-azoniabíciclo[3,2,1]octano;

Brometo de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-etil-8-metil-8-azoniabíciclo[3,2,1]octano;

Brometo de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-metil-8-propil-8-azoniabíciclo[3,2,1]octano;

Brometo de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-(5-hexen-1-il)-8-metil-8-azoniabíciclo[3,2,1]octano;

Brometo de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-metil-8-(4,4,4-trifluorobutil)-8-azoniabíciclo[3,2,1]octano;

Brometo de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-metil-8-(3-fenilpropil)-8-azoniabíciclo[3,2,1]octano;

Brometo de (3-*endo*)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8-(2-ciclohexiletil)-8-metil-8-azoniabicciclo[3,2,1]octano;

Brometo de (3-*endo*)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8-(3-cianopropil)-8-metil-8-azoniabicciclo[3,2,1]octano;

Brometo de (3-*endo*)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8-metil-8-[2-(metiloxi)etil]-8-azoniabicciclo[3,2,1]octano;

Brometo de (3-*endo*)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8-metil-8-(2-{[2-(metiloxi)etil]oxi}etil)-8-azoniabicciclo[3,2,1]-octano;

Brometo de N-(*endo*)-(3-*endo*)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-(8-*endo*)-8-(5-hexen-1-il)-8-metil-8-azoniabicciclo[3,2,1]octano;

Brometo de N-(*endo*)-(3-*endo*)-(2-ciano-2,2-difeniletil)-(8-*endo*)-metil-8-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-8-azoniabicciclo[3,2,1]octano;

Brometo de N-(*endo*)-(3-*endo*)-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8-metil-8-(3-fenilpropil)-8-azoniabicciclo[3,2,1]octano; e

Brometo de N-(*endo*)-(3-*endo*)-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8-metil-8-[3-(feniloxi)propil]-8-azoniabicciclo[3,2,1]octano.

Métodos de preparação

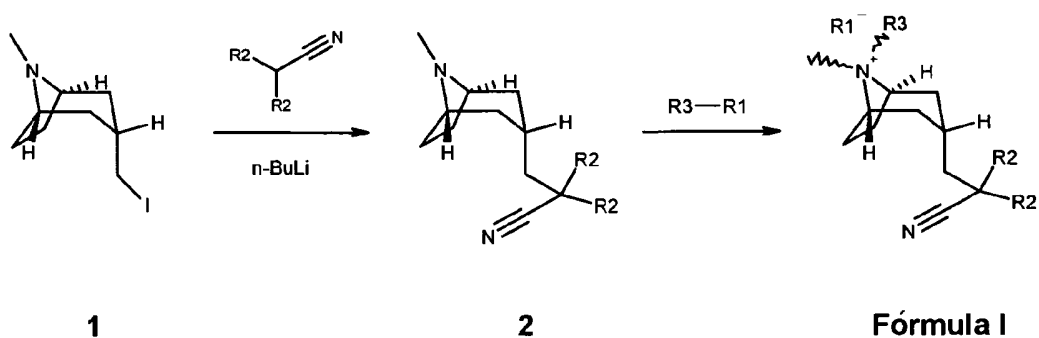
Preparação

Os compostos de Fórmula (I) podem ser obtidos por aplicação de processos sintéticos, alguns dos quais são ilustrados nos Esquemas abaixo. A síntese proporcionada por estes Esquemas é aplicável para produzir compostos de Fórmula (I) que têm uma variedade de diferentes R1, R2 e R3 que são feitos reagir, utilizando substituintes que estão adequadamente protegidos, para conseguir compatibilidade com as reacções aqui delineadas. A subsequente desprotecção, nesses casos, produz depois

compostos da natureza genericamente divulgada. Embora alguns Esquemas sejam mostrados com compostos específicos, isto é meramente para fins ilustrativos.

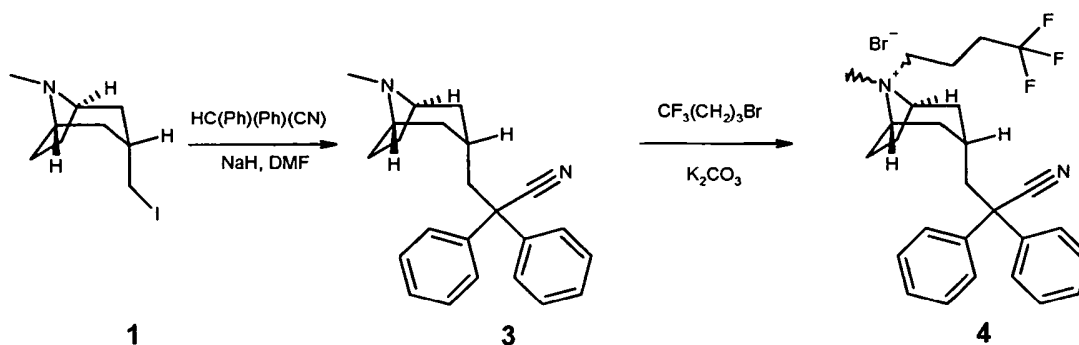
Um método geral de preparação é mostrado no **Esquema I**. A síntese foi iniciada com o composto **1**. A reacção de acoplamento com o anião derivado de $\text{HC}(\text{CN})(\text{R}_2)(\text{R}_2)$ proporcionou **2**. O tratamento com $\text{R}_3\text{—R}_1$ forneceu depois o sal de amónio quaternário com a Fórmula (I).

Esquema I.



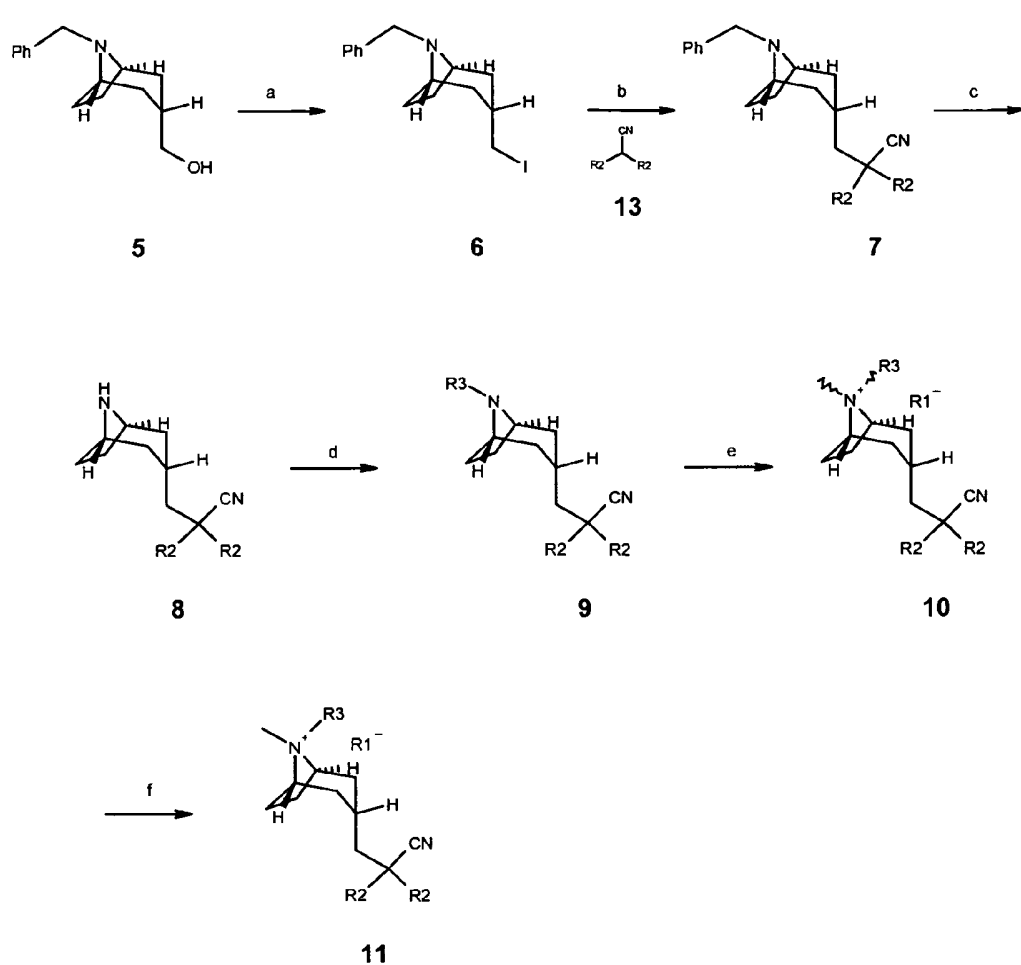
Um método mais específico de preparação que conduz aos compostos com Fórmula (I) é delineado no **Esquema II**. A alquilação de difenilacetoneitrilo com **1** produziu o composto **3**. O tratamento com $\text{CF}_3(\text{CH}_2)_3\text{Br}$ produziu depois o sal quaternário de amónio **4**.

Esquema II.



Uma via específica para o composto N-endo de Fórmula (I) é exemplificada no Esquema III. O tratamento do álcool **5** com iodo e trifenilfosfina ligada a polímero produz o iodeto **6** que, por sua vez, pode ser convertido no composto **7** pela reacção com um derivado **13** de acetonitrilo dissustituído, sob condições básicas. A remoção do grupo benzilo de **7** conduz à amina secundária **8**. A N-alkilação sequencial de **8** com R3-R1 e brometo de metilo produz o sal **10** de amónio quaternário de Fórmula (I) como mistura de diastereoisómeros. A recristalização numa mistura de solventes orgânicos, compreendida de solventes como DCM, EA ou hexano, produz o isómero N-endo **11** puro de Fórmula (I).

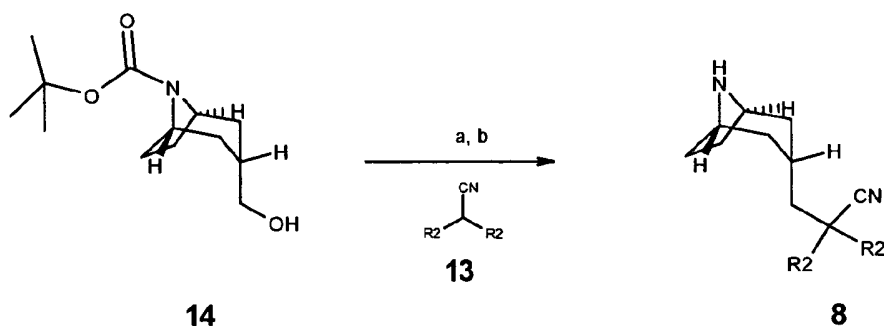
Esquema III.



Reagentes e condições: a) Iodo, trifenilfosfina ligada a polímero, DCM; b) NaH, DMF; c) $\text{ClCO}_2\text{CHClCH}_3$, mw, $140\text{ }^\circ\text{C}$ ou H_2 , 10% de $\text{Pd}(\text{OH})_2$; d) $\text{R}_3\text{-R}_1$, K_2CO_3 , acetonitrilo; e) MeBr, acetona; f) recristalização.

Alternativamente, a amina secundária **8** pode ser preparada a partir do derivado **14** de álcool protegido com N-Boc por produção de um derivado de tosilato que pode ser deslocado pelo acetonitrilo **13** dissustituído, com remoção concomitante do grupo BOC como descrito no Esquema IV.

Esquema IV.



Reagentes e condições: a) Cloreto de tosilo, TEA; b) NaH, DMF

EXEMPLOS DE SÍNTESES

A invenção será agora descrita com referência aos seguintes Exemplos que são meramente ilustrativos e não são para serem interpretados como uma limitação do âmbito da presente invenção. A maioria dos reagentes e intermediários estão comercialmente disponíveis ou são preparados de acordo com processos na literatura. A preparação de intermediários não descrita na literatura é ilustrada também abaixo.

A cromatografia de coluna flash foi realizada utilizando sílica Merck 9385, salvo referência em contrário.

As análises de LC/MS foram conduzidas sob as seguintes condições:

- Coluna: 3,3 cm x 4,6 mm ID, 3µm ABZ+PLUS
- Caudal: 3 mL/min
- Volume de injeção: 5 µL
- Temperatura: Temperatura ambiente

- Solventes:

A: 0,1% de Ácido Fórmico + 10 mMolar de Acetato de Amónio.

B: 95% de Acetonitrilo + 0,05% de Ácido Fórmico

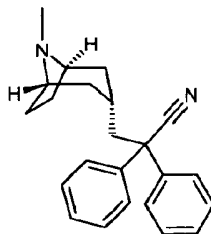
- Gradiente:

Tempo	A%	B%
0,00	100	0
0,70	100	0
4,20	0	100
5,30	0	100
5,50	100	0

A HPLC preparatória de Gilson foi conduzida sob as seguintes condições:

- Coluna: 75 x 33 mm I. D., S-5um, 12 nm
- Caudal: 30 mL/min
- Volume de injeção: 0,800 mL
- Temperatura ambiente
- Solvente A: 0,1% de ácido trifluoroacético em água
- Solvente B: 0,1% de ácido trifluoroacético em acetonitrilo

Intermediário 1: Preparação de 3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionitrilo



a) Preparação de ((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-metanol

Uma mistura de (endo)-3-(hidroximetil)-8-azabicyclo[3,2,1]-octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,50 g, 2,05 mmol) e LiAlH_4 (6,16 mL, 1,0 M em THF, 6,16 mmol) foi aquecida a 80 °C num reactor de microondas durante 60 minutos. A solução foi depois misturada com solução saturada de Na_2SO_4 , filtrada através de celite e concentrada para produzir o composto do título (0,31 g, 97%): LCMS (ES) m/z 156 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; RMN de ^1H (CDCl_3) δ 1,28 (s, 1H), 1,59 (m, 4H), 1,90 (m, 1H), 2,13 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 3,17 (s, 2H), 3,59 (d, 2H).

b) Preparação de (endo)-3-iodometil-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]octano

Uma solução de iodo (6,67 g, 25,8 mmol) e ((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-metanol (2,0 g, 12,9 mmol) em CH_2Cl_2 (120 mL) foi misturada com PPh_3 (em resina, 8,6 g, 3 mmol/g, 25,8 mmol). A mistura resultante foi agitada durante 17 horas, filtrada e concentrada para produzir o composto do título (2,63 g, 77%): LCMS (ES) m/z 266 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; RMN de ^1H (CDCl_3) δ 2,05

(m, 4H), 2,39 (m, 3H), 2,79 (d, 3H), 2,98 (m, 2H), 3,45 (d, 2H), 3,81 (s, 2H).

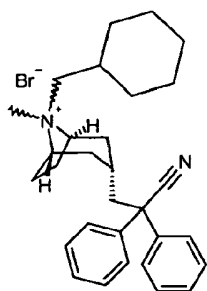
c) Preparação de 3-((endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionitrilo

Uma solução de (endo)-3-iodometil-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]octano (1,06 g, 4,0 mmol) e Ph_2CHCN (2,32 g, 12,0 mmol) em DMF (20 mL) foi misturada com NaH (0,288 g, 12,0 mmol). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 60 minutos. A filtração e purificação por HPLC de fase reversa (Gilson) depois produziu o composto do título (1,16 g, 93%): LCMS (ES) m/z 331 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; RMN de ^1H (CDCl_3) δ 1,64 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 2,75 (m, 5H), 3,83 (s, 2H), 7,39 (d, 10H).

Processos gerais de preparação

Uma solução de 3-((3-endo)-8-metil-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenil-propionitrilo (33,0 mg, 0,10 mmol) em CH_2Cl_2 (0,5 mL) e MeCN (0,5 mL) foi misturada com RBr (1,0 mmol) e K_2CO_3 (27,6 mg, 0,20 mmol). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante um determinado tempo de reacção (especificado nos seguintes exemplos). Foi depois diluída com DMSO (0,3 mL) e concentrada. A purificação por HPLC de fase reversa (Gilson) produziu o composto alvo.

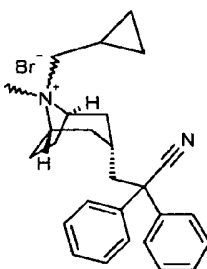
Exemplo 1



Brometo de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8-(ciclohexilmetil)-8-metil-8-azoniabiciclo[3,2,1]octano.

O composto do título foi preparado com rendimento de 15% seguindo o processo experimental geral (tempo de reacção = 7 dias): LCMS (ES) m/z 427 (M)⁺; RMN de 1H ($CDCl_3$) δ 1,29 (m, 3H), 1,43 (m, 2H), 1,83 (m, 8H), 2,19 (m, 1H), 2,42 (m, 6H), 3,00 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 3,10 (d, 2H), 3,84 (s, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,43 (m, 4H), 7,49 (m, 4H).

Exemplo 2

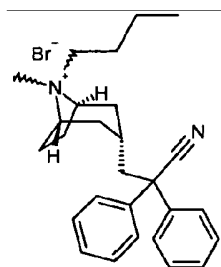


Brometo de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8-(ciclopropilmetil)-8-metil-8-azoniabiciclo[3,2,1]octano

O composto do título foi preparado com rendimento de 51% seguindo o processo experimental geral (tempo de reacção = 70 horas): LCMS (ES) m/z 385 (M)⁺; RMN de 1H ($CDCl_3$) δ 0,48 (m,

2H), 0,83 (m, 2H), 1,13 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 2,42 (m, 6H), 3,01 (m, 2H), 3,12 (m, 3H), 3,19 (d, 2H), 3,90 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,43 (m, 4H), 7,50 (m, 4H).

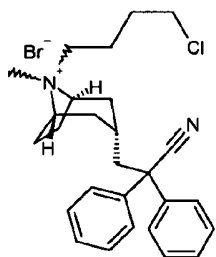
Exemplo 3



Brometo de (3-endo)-8-butil-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8-metil-8-azoniabiciclo[3,2,1]octano

O composto do título foi preparado com rendimento de 26% seguindo o processo experimental geral (tempo de reacção = 70 horas): LCMS (ES) m/z 387 (M)⁺; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,04 (m, 3H), 1,45 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,84 (d, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,45 (m, 6H), 3,00 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,42 (m, 4H), 7,49 (m, 4H).

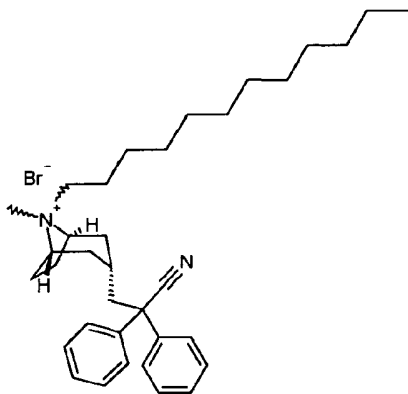
Exemplo 4



Brometo de (3-endo)-8-(4-clorobutil)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8-metil-8-azoniabiciclo[3,2,1]octano

O composto do título foi preparado com rendimento de 37% seguindo o processo experimental geral (tempo de reacção = 70 horas): LCMS (ES) m/z 421 (M)⁺; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,88 (m, 6H), 2,18 (m, 1H), 2,45 (m, 6H), 3,01 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 3,28 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,42 (m, 4H), 7,49 (m, 4H).

Exemplo 5

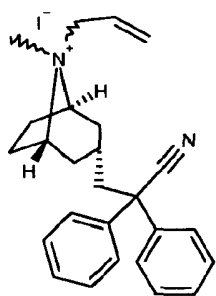


Brometo de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8-dodecil-8-metil-8-azoniabiciclo[3,2,1]octano

O composto do título foi preparado com rendimento de 10% seguindo o processo experimental geral (tempo de reacção =

70 horas): LCMS (ES) m/z 499 (M)⁺; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 0,95 (t, 3H), 1,36 (m, 18H), 1,73 (m, 2H), 1,82 (d, 2H), 2,18 (m, 1H), 2,46 (m, 6H), 3,00 (d, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,19 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,42 (m, 4H), 7,49 (m, 4H).

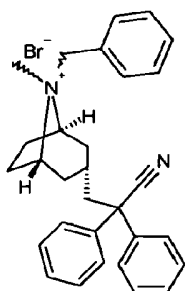
Exemplo 6



Iodeto de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8-metil-8-(2-propen-1-il)-8-azoniabiciclo[3,2,1]octano

O composto do título foi preparado com rendimento de 37% seguindo o processo experimental geral (tempo de reacção = 3 horas): LCMS (ES) m/z 371 (M)⁺; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,83 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,36 (m, 2H), 2,47 (m, 4H), 3,02 (m, 5H), 3,85 (s, 2H), 3,92 (d, 2H), 5,71 (m, 2H), 6,09 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,42 (m, 4H), 7,51 (m, 4H).

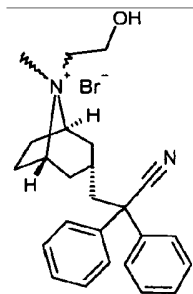
Exemplo 7



Brometo de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8-metil-8-(fenilmetil)-8-azoniabicciclo[3,2,1]octano

O composto do título foi preparado com rendimento de 39% seguindo o processo experimental geral (tempo de reacção = 3 horas): LCMS (ES) m/z 421 (M)⁺; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,85 (d, 2H), 2,17 (m, 1H), 2,45 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 3,04 (d, 2H), 3,86 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,42 (m, 4H), 7,48 (m, 4H), 7,56 (m, 5H).

Exemplo 8

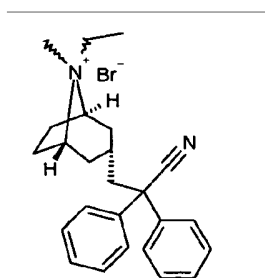


Brometo de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8-(2-hidroxietil)-8-metil-8-azoniabicciclo[3,2,1]octano

O composto do título foi preparado com rendimento de 40% seguindo o processo experimental geral (tempo de reacção =

10 dias): LCMS (ES) m/z 375 (M)⁺; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,84 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,74 (s, 1H), 2,95 (d, 1H), 3,01 (d, 1H), 3,14 (s, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,99 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,42 (m, 4H), 7,48 (m, 4H).

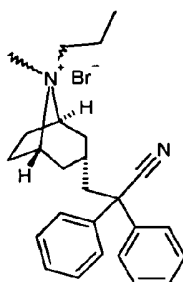
Exemplo 9



Brometo de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8-etil-8-metil-8-azoniabiciclo[3,2,1]octano

O composto do título foi preparado com rendimento de 60% seguindo o processo experimental geral (tempo de reacção = 70 horas): LCMS (ES) m/z 359 (M)⁺; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,32 (t, 3H), 1,83 (d, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,36 (m, 4H), 2,52 (m, 2H), 3,02 (m, 5H), 3,35 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,42 (m, 4H), 7,49 (m, 4H).

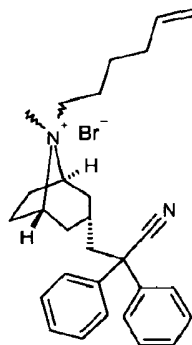
Exemplo 10



Brometo de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8-metil-8-propil-8-azoniabiciclo[3,2,1]octano

O composto do título foi preparado com rendimento de 20% seguindo o processo experimental geral (tempo de reacção = 70 horas): LCMS (ES) m/z 373 (M)⁺; RMN de 1H ($CDCl_3$) δ 1,02 (t, 3H), 1,74 (m, 1H), 1,81 (d, 2H), 2,18 (m, 1H), 2,34 (m, 2H), 2,45 (m, 4H), 3,00 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,17 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,42 (m, 4H), 7,49 (m, 4H).

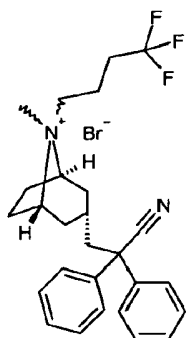
Exemplo 11



Brometo de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8-(5-hexen-1-il)-8-metil-8-azoniabicciclo[3,2,1]octano

O composto do título foi preparado com rendimento de 29% seguindo o processo experimental geral (tempo de reacção = 70 horas): LCMS (ES) m/z 413 (M)⁺; RMN de 1H ($CDCl_3$) δ 1,48 (m, 2H), 1,79 (m, 4H), 2,18 (m, 3H), 2,42 (m, 6H), 3,00 (m, 5H), 3,22 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 5,05 (m, 2H), 5,86 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,42 (m, 4H), 7,49 (m, 4H).

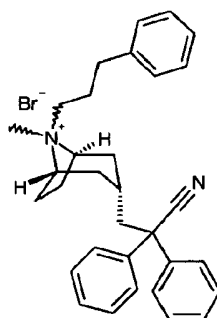
Exemplo 12



Brometo de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8-metil-8-(4,4,4-trifluorobutil)-8-azoniabiciclo[3,2,1]octano

O composto do título foi preparado com rendimento de 23% seguindo o processo experimental geral (tempo de reacção = 70 horas): LCMS (ES) m/z 441 (M)⁺; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,80 (d, 2H), 2,03 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 2,41 (m, 8H), 3,01 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,42 (m, 4H), 7,49 (m, 4H).

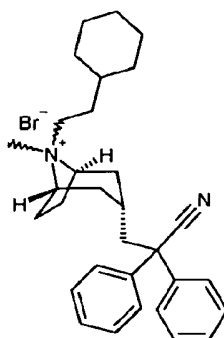
Exemplo 13



Brometo de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-metil-8-(3-fenilpropil)-8-azoniabicciclo[3,2,1]octano

O composto do título foi preparado com rendimento de 43% seguindo o processo experimental geral (tempo de reacção = 7 dias): LCMS (ES) m/z 449 (M)⁺; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,78 (d, 2H), 2,07 (m, 2H), 2,26 (m, 4H), 2,46 (m, 3H), 2,71 (t, 2H), 2,97 (d, 2H), 2,99 (s, 3H), 3,21 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,31 (m, 4H), 7,41 (m, 5H), 7,47 (m, 4H).

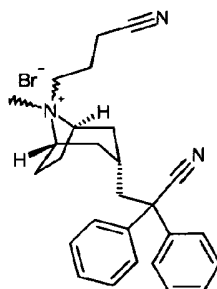
Exemplo 14



Brometo de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8-(2-ciclohexiletil)-8-metil-8-azoniabiciclo[3,2,1]octano

O composto do título foi preparado com 21% de rendimento seguindo o processo experimental geral (tempo de reacção = 7 dias): LCMS (ES) m/z 441 (M^+); RMN de 1H ($CDCl_3$) δ 1,04 (m, 2H), 1,29 (m, 4H), 1,62 (m, 2H), 1,75 (m, 7H), 2,18 (m, 1H), 2,34 (m, 4H), 2,49 (m, 2H), 3,00 (m, 5H), 3,24 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,42 (m, 4H), 7,49 (m, 4H).

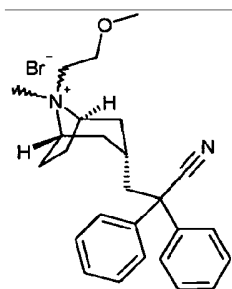
Exemplo 15



Brometo de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8-(3-cianopropil)-8-metil-8-azoniabiciclo[3,2,1]octano

O composto do título foi preparado com rendimento de 48% seguindo o processo experimental geral (tempo de reação = 7 dias): LCMS (ES) m/z 398 (M)⁺; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,83 (d, 2H), 2,17 (m, 3H), 2,42 (m, 6H), 2,60 (t, 2H), 3,01 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,32 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,42 (m, 4H), 7,49 (m, 4H).

Exemplo 16

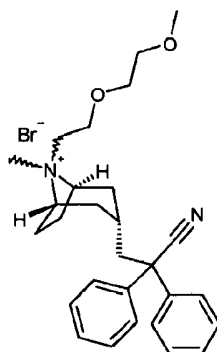


Brometo de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8-metil-8-[2-(metiloxi)etil]-8-azoniabiciclo[3,2,1]octano

O composto do título foi preparado com rendimento de 24% seguindo o processo experimental geral (tempo de reação =

7 dias): LCMS (ES) m/z 389 (M)⁺; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,80 (d, 2H), 2,18 (m, 1H), 2,34 (m, 2H), 2,48 (m, 4H), 3,00 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,42 (m, 4H), 7,49 (m, 4H).

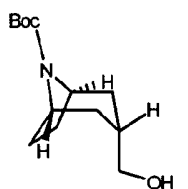
Exemplo 17



Brometo de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8-metil-8-(2-{[2-(metiloxi)etil]oxi}etil)-8-azoniabiciclo[3,2,1]octano

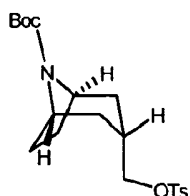
O composto do título foi preparado com rendimento de 28% seguindo o processo experimental geral (tempo de reacção = 7 dias): LCMS (ES) m/z 433 (M)⁺; RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,80 (d, 2H), 2,18 (m, 1H), 2,34 (m, 2H), 2,48 (m, 4H), 3,01 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,43 (m, 4H), 7,49 (m, 4H).

Intermediário 2: 3-(Hidroximetil)-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de (3-endo)-terc-butilo



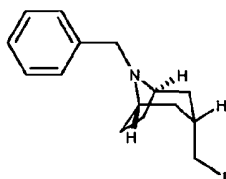
Uma solução de (3-endo)-(8-benzil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)metanol (2,31 g, 10 mmol) em etanol (45 mL) e HCl 6 N (2 mL) contendo hidróxido de paládio sobre carbono (catalisador de Pearlman, 2,6 g, 20% (p/p)) foi hidrogenada (55 psi de H₂) à temperatura ambiente durante 18 h. Após filtração do catalisador, o filtrado foi concentrado sob vácuo. O resíduo foi dissolvido novamente em EtOH (45 mL) e HCl 6 N (2 mL), ao qual foi adicionado hidróxido de paládio sobre carbono (2,6 g). A mistura de reacção foi hidrogenada (55 psi de H₂) à temperatura ambiente durante 2 dias. O catalisador foi removido por filtração sobre Celite e o filtrado foi evaporado. O resíduo e di-terc-dicarbonato de butilo (3,2 g, 15 mmol) foram dissolvidos em 60 mL de dioxano: NaOH 1 N (2:1) e agitados de um dia para o outro à temperatura ambiente. O solvente foi evaporado e o resíduo submetido a partição entre acetato de etilo (3 x 50 mL) e água (50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ e evaporadas. O óleo residual foi purificado por carregamento sobre um cartucho SPE de aminopropilo (30 g) e eluindo com DCM (4 x 30 mL), EA (4 x 30 mL) e MeOH (2 x 30 mL). As fracções de DCM foram combinadas e evaporadas para produzir um óleo incolor (1,95 g, 81%). LC/MS: 1,65 min (100%), MH⁺: 242. RMN (CDCl₃): 4,15 ppm (largo, 2H), 3,64 ppm (d, 2H), 2,20 ppm (largo, 2H), 1,97 ppm (largo, 2H), 1,85 ppm (m, 1H), 1,60 ppm (m, 2H), 1,40-1,50 ppm (s+largo, 11 H)

Intermediário 3: 3-([[(4-Metilfenil)sulfonil]oxi]metil)-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de (3-endo)-terc-butilo



A uma solução de 3-(hidroximetil)-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de (3-endo)-terc-3-butilo (840 mg, 3,48 mmol) em CH_2Cl_2 (5 mL), foram adicionados cloreto de tosilato (1,33 g, 6,97 mmol) e trietilamina (91 mL, 7,35 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura foi diluída com 10 mL de DCM e 2 mL de NaHCO_3 saturado. A camada orgânica foi isolada com frita hidrofóbica e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por CombiFlash (110 g de Sílica, eluindo com EA/hexano desde 20% a 60% em 65 min.) para produzir o composto do título (1,24 g, 90%). LC/MS: m/z , 396 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 2,43 min.

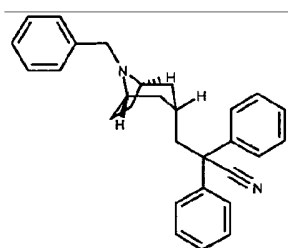
Intermediário 4: (3-Endo)-3-(iodometil)-8-(fenilmetil)-8-azabicyclo[3,2,1]octano



A uma solução de iodo (5,08 g, 20 mmol) em DCM (100 mL) foram adicionados [8-(fenilmetil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]metanol (2,31 g, 10 mmol) e uma PPh_3 ligada a polímero (9,0 g, 2,21 mmol/g, 20 mmol). Após agitar durante 17 horas, a mistura

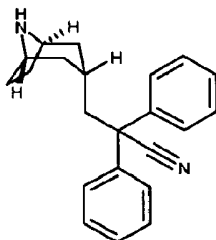
de reacção foi filtrada e concentrada sob vácuo para produzir o composto do título (3,07 g, 90%); LC/MS: m/z , 342 (M+H)⁺, 1,42 min.

Intermediário 5: (3-Endo)-2,2-difenil-3-[8-(fenilmetil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]propanonitrilo



Uma mistura de (3-endo)-3-(iodometil)-8-(fenilmetil)-8-azabicyclo[3,2,1]octano (2,1 g, 6,16 mmol), Ph₂CHCN (3,56 g, 18,5 mmol) e NaH (0,44 g, 18,5 mmol) num balão de fundo redondo de 100 mL, foi borbulhada com árgon durante 30 minutos, antes de se adicionar lentamente DMF (20 mL) sob agitação. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 60 minutos, depois diluída com EA (200 mL) e água (100 mL). A camada aquosa foi separada e extraída com EA (2 X 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram evaporadas e o resíduo foi purificado por CombiFlash (110 g de Sílica, eluindo com EA/hexano desde 20% a 60% em 65 min.) para produzir o composto do título (1,50 g, 60%); LC/MS: m/z , 407 (M+H)⁺, 1,90 min; RMN de ¹H (CDCl₃) 1,29 (d, 2H), 1,74 (m, 2H), 2,04-2,15 (m, 5H), 2,66 (s, 2H), 3,15 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 7,24-7,41 (m, 15H).

Intermediário 6: (3-Endo)-3-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenilpropanonitrilo



a) A partir de (3-Endo)-2,2-difenil-3-[8-(fenilmetil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]propanonitrilo

A uma solução de (3-endo)-2,2-difenil-3-[8-(fenilmetil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]propanonitrilo (82 mg, 0,2 mmol) em 1,5 mL de DCE a 0 °C, foi adicionado lentamente cloroformato de 1-cloroetilo (115 mg, 0,8 mmol). A mistura foi aquecida num microondas a 140 °C durante 80 min. LC/MS mostrou ~70% do produto desejado e 13% do material inicial. Mais extensão do tempo de reacção não melhorou o rendimento, como avaliado por LC/MS. A mistura de reacção foi terminada com 1 mL de MeOH e deixada a aquecer a refluxo durante 1 h. Após evaporação do solvente, o resíduo foi purificado por HPLC Gilson de fase inversa, eluindo com acetonitrilo/água/0,1% de TFA (10/90 a 70/30, v/v, durante 12 min), para produzir o composto do título (56 mg, 88%). LC/MS: m/z, 317 (M+H), 1,54 min.

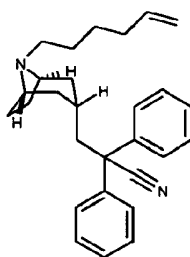
b) A partir de 3-({[(4-Metilfenil)sulfonil]oxi}metil)-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de (3-endo)-terc-butilo

A uma mistura de 3-({[(4-metilfenil)sulfonil]oxi}metil)-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de (3-endo)-terc-butilo

(0,46 g, 1,16 mmol), Ph_2CHCN (0,67 g, 3,31 mmol) e NaH (84 mg, 3,5 mmol), foi adicionado lentamente 6 mL de DMF seca sob Árgon durante 10 min. A mistura resultante foi aquecida num reator de microondas a 220 °C durante 60 minutos. A solução foi filtrada e purificada por HPLC Gilson de fase reversa eluindo com acetonitrilo/água/0,1% de TFA (10/90 a 70/30, v/v, durante 12 min), para produzir o composto do título como um sal de TFA (400 mg, 80%). LC/MS: m/z, 317 (M+H), 1,64 min.

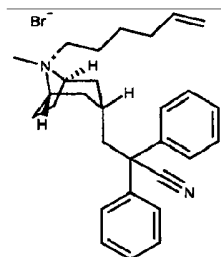
Intermediário 7:

(3-Endo)-3-[8-(5-hexen-1-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]-2,2-difenilpropanonitrilo



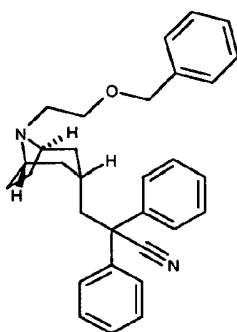
A uma solução de (3-endo)-3-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenilpropanonitrilo (sal de TFA, 256 mg, 0,59 mmol) em 10 mL de acetonitrilo seco, foram adicionados 6-bromo-1-hexeno (108 mg, 0,65 mmol) e K_2CO_3 (447 mg, 3,24 mmol). A mistura foi aquecida a refluxo durante 16 horas, filtrada e concentrada sob vácuo. O resíduo em bruto foi purificado por carregamento num cartucho SPE de aminopropilo de 10 g, eluindo sequencialmente com tolueno (3 x 5 mL) e EA (3x 5mL). As fracções 2 e 3 de tolueno e as fracções 1 e 2 de EA foram combinadas e evaporadas para produzir composto do título como um óleo amarelo pálido (150 mg, 64%). LC/MS: m/z, 399 (M+H), 1,93 min.

Exemplo 18: Brometo de N-(endo)-(3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletil)-(8-endo)-8-(5-hexen-1-il)-8-metil-8-azoniabicciclo[3,2,1]octano



A uma solução de (3-endo)-3-[8-(5-hexen-1-il)-8-azabicciclo[3,2,1]oct-3-il]-2,2-difenilpropanonitrilo (300 mg, 0,75 mmol) em 1 mL da acetona, foram adicionados bromometano em éter t-butílico (2 M, 7,5 mL, 15 mmol) e K₂CO₃ (104 mg, 0,75 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 16 horas. Após a adição de DCM (20 mL) e filtração, o filtrado foi concentrado sob vácuo para produzir um produto em bruto, o qual foi recristalizado com DCM/EA/hexano para produzir ~250 mg de um sólido branco, contendo ~5% de isômero exo como avaliado por RMN. Outra recristalização sob as mesmas condições produziu o isômero endo puro (148 mg, 40%). LC/MS: m/z, 413 (M+H), 1,93 min.

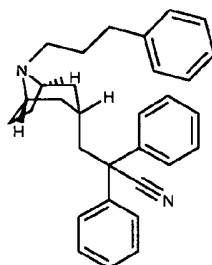
Intermediário 8: (3-Endo)-2,2-difenil-3-(8-{2-[(fenilmetil)-oxiletil]}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)propanonitrilo



Seguindo o processo padrão delineado para o **intermediário 7**, (3-endo)-3-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenilpropanonitrilo (sal de TFA, 160 mg, 0,37 mmol) foi feito reagir com éter 2-bromoetilfenilmetílico (80 mg, 0,37 mmol) para produzir o composto do título (150 mg, 90%). LC/MS: m/z, 451 (M+H), 1,93 min.

Intermediário 9

(3-Endo)-2,2-difenil-3-[8-(3-fenilpropil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]propanonitrilo

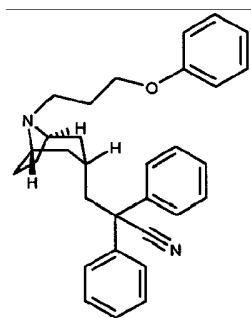


Seguindo o processo padrão delineado para o **intermediário 7**, (3-endo)-3-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenilpropano-

nitrilo (sal de TFA, 160 mg, 0,37 mmol) foi feito reagir com 3-bromopropilbenzeno (74 mg, 0,37 mmol) para produzir o composto do título (140 mg, 87%). LC/MS: m/z, 435 (M+H), 1,85 min.

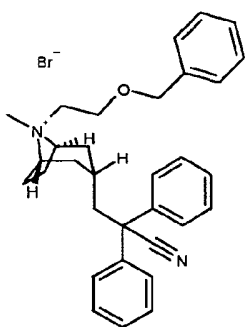
Intermediário 10

(3-Endo)-2,2-difenil-3-{8-[3-(feniloxi)propil]-8-azabicyclo-[3,2,1]oct-3-il}propanonitrilo



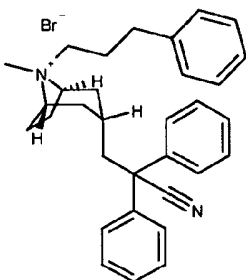
Seguindo o processo padrão delineado para o **intermediário 7**, (3-endo)-3-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenilpropanonitrilo (sal de TFA, 160 mg, 0,37 mmol) foi feito reagir com éter 3-bromopropilfenílico (80 mg, 0,37 mmol) para produzir o composto do título (150 mg, 90%). LC/MS: m/z, 451 (M+H), 2,00 min.

Exemplo 19: Brometo do N-(endo)-(3-endo)-(2-ciano-2,2-difeniletil)-(8-endo)-metil-8-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-8-azoniabicciclo[3,2,1]octano



Seguindo o processo do padrão delineado no **Exemplo 18**, (3-endo)-2,2-difenil-3-(8-{2-[(fenilmetil)oxi]etil}-8-azabicciclo[3,2,1]oct-3-il)propanonitrilo (150 mg, 0,33 mmol) foi feito reagir com bromometano (2 M, 3,3 mL, 6,6 mmol) para produzir o composto do título (115 mg, 63%). LC/MS: m/z, 465 (M+H), 2,01 min.

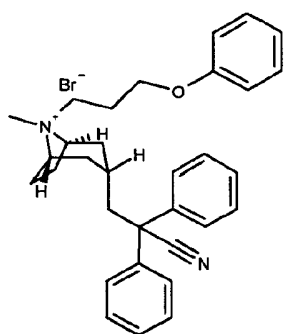
Exemplo 20: Brometo de N-(endo)-(3-endo)-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8-metil-8-(3-fenilpropil)-8-azoniabicciclo-[3,2,1]octano



Seguindo o processo do padrão delineado no **Exemplo 18**, (3-Endo)-2,2-difenil-3-[8-(3-fenilpropil)-8-azabicciclo[3,2,1]-oct-3-il]propanonitrilo (140 mg, 0,3 mmol) foi feito reagir com

bromometano (2 M, 3,2 mL, 6,4 mmol) para produzir o composto do título (100 mg, 59%). LC/MS: m/z, 449 (M+H), 2,02 min.

Exemplo 21: Brometo de N-(endo)-(3-endo)-(2-ciano-2,2-difeniletil)-8-metil-8-[3-(feniloxi)propil]-8-azoniabicciclo-[3,2,1]octano



Seguindo o processo do padrão delineado no **Exemplo 18**, (3-endo)-3-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-2,2-difenilpropano-nitrilo (150 mg, 0,33 mmol) foi feito reagir com bromometano (2 M, 3,3 mL, 6,6 mmol) para produzir o composto do título (115 mg, 63%). LC/MS: m/z, 465 (M+H), 2,04 min.

Abreviaturas

BOC	terc-butiloxicarbonilo
DCM	Diclorometano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
ES	Ionização por electrospray
HPLC	Cromatografia líquida de alta pressão
LCMS	Cromatografia líquida com Espectrometria de massa
RMN	Ressonância magnética nuclear

SPE	Extracção de fase sólida
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetra-hidrofurano
TLC	Cromatografia de camada fina

EXEMPLOS BIOLÓGICOS

Os efeitos inibidores dos compostos no mAChR M₃ da presente invenção são determinados pelo seguinte ensaio *in vitro* e *in vivo*:

Análise da Inibição da Activação do Receptor por Mobilização de Cálcio:

A estimulação de mAChR expressos em células CHO foi analisada por monitorização da mobilização de cálcio activada por receptor, como previamente descrito¹⁰. Células CHO que expressam estavelmente mAChR M₃ foram plaqueadas em placas de 96 poços de parede preta e fundo transparente. Após 18 a 24 horas, o meio foi aspirado e substituído com 100 µL de meio de aplicação (EMEM com sais de Earl, 0,1% de BSA de grau RIA (Sigma, St. Louis MO) e 4 µM de corante indicador fluorescente de éster de Fluo-3-acetoximetilo (Fluo-3 AM, Molecular Probes, Eugene, OR) e incubado 1 h a 37 °C. O meio contendo corante foi depois aspirado, substituído com meio fresco (sem Fluo-3 AM) e as células foram incubadas durante 10 minutos a 37 °C. As células foram depois lavadas 3 vezes e incubadas durante 10 minutos a 37 °C em 100 µL de tampão de ensaio (0,1% de gelatina (Sigma), 120 mM de NaCl, 4,6 mM de KCl, 1 mM de KH₂PO₄,

25 mM de NaHCO₃, 1,0 mM de CaCl₂, 1,1 mM MgCl₂, 11 mM de glucose, 20 mM de HEPES (pH 7,4)). Foram adicionados 50 µL de composto (1×10^{-11} – 1×10^{-5} M final no ensaio) e as placas foram incubadas durante 10 min. a 37 °C. As placas foram depois colocadas num leitor de placas de intensidade de luz fluorescente (FLIPR, Molecular Probes) onde as células carregadas de corante foram expostas a luz de excitação (488 nm) de um laser de árgon de 6 watt. As células foram activadas por adição de 50 µL de acetilcolina (0,1-10 nM final), preparadas em tampão contendo 0,1% de BSA, a uma taxa de 50 µL/s. A mobilização de cálcio, monitorizada como variação na concentração citosólica de cálcio, foi medida como a variação na intensidade de emissão a 566 nm. A variação na intensidade da emissão está directamente relacionada com os níveis citosólicos de cálcio¹¹. A fluorescência emitida a partir de todos os 96 poços é medida simultaneamente utilizando uma câmara CCD arrefecida. Dados são recolhidos segundo a segundo. Estes dados foram depois representados graficamente e analisados utilizando software GraphPad PRISM.

Broncoconstrição induzida por metacolina

A responsividade das vias aéreas à metacolina foi determinada em murganhos BalbC acordados e sem restrições (n = 6 cada grupo). A pletismografia barométrica foi utilizada para medir a pausa aumentada (Penh), uma medida adimensional que foi demonstrado que se relaciona com as variações na resistência das vias aéreas que ocorrem durante o desafio brônquico com metacolina¹². Os murganhos foram pré-tratados com 50 µL de composto (0,003-10 µg/murganho) em 50 µL de veículo (10% de DMSO) intranasalmente e foram depois colocados na câmara de pletismografia. Uma vez na câmara, os murganhos foram deixados a equilibrar durante 10 minutos, antes de se fazer uma medição

Penh de linha de base durante 5 minutos. Os murganhos foram depois desafiados com um aerossol de metacolina (10 mg/mL) durante 2 minutos. A medição Penh foi registada continuamente durante 7 min, começando no início do aerossol de metacolina, e continuando durante 5 minutos. Os dados para cada murganho foram analisados e representados graficamente utilizando o software GraphPad PRISM.

Ensaio de Ligação de Ligando Radioactivo ao Receptor Muscarínico

Estudos de ligação de ligando radioactivo utilizando 0,5 nM de [³H]-N-metil-escopolamina (NMS) num formato SPA, são utilizados para avaliar a ligação de antagonistas muscarínicos a receptores muscarínicos M₁, M₂, M₃, M₄ e M₅ de acetilcolina. Numa placa de 96 poços, as esferas de SPA são pré-incubadas com membranas contendo receptor durante 30 minutos a 4 °C. Depois são adicionados 50 mM de HEPES e o composto de teste e incubados à temperatura ambiente (com agitação) durante 2 horas. As esferas são depois centrifugadas e contadas utilizando um contador de cintilações.

Avaliação da potência e duração de acção em traqueia isolada de cobaio

As traqueias foram removidas de cobaios adultos machos Hartely (Charles River, Raleigh, NC; 400-600 gramas) e colocadas em solução modificada de Krebs-Henseleit. A composição da solução foi (mM): NaCl 113,0, KCl 4,8, CaCl₂ 2,5, KH₂PO₄ 1,2, MgSO₄ 1,2, NaHCO₃ 25,0 e dextrose 11,0, a qual foi gaseificada com

95% de O₂:5% de CO₂ e mantida a 37 °C. Cada traqueia foi limpa de tecido aderente e aberta longitudinalmente. O epitélio foi removido por esfrega cuidadosa da superfície luminal com um aplicador com ponta de algodão. Foram cortadas tiras individuais com largura aproximada de 2 anéis de cartilagem e foram suspensas através de linha de sutura em banhos com manga de água de órgãos de 10 mL contendo solução de Krebs-Henseleit e ligadas a transdutores de deslocamento de força Grass FT03C. As respostas mecânicas foram registadas isometricamente por um sistema de aquisição de dados MP100WS/Acknowledge (BIOPAC Systems, Goleta, CA, www.biopac.com) operado em computadores Apple G4. Os tecidos foram equilibrados sob uma tensão de repouso de 1,5 g, determinada como sendo óptima por avaliação de comprimento-tensão, e lavados com solução de Krebs-Henseleit cada 15 minutos durante uma hora. Após o período de equilíbrio, os tecidos pulmonares foram contraídos com 10 μ M de carbacol até alcançar um patamar, o qual serviu como referência de contracção para a análise de dados. Os tecidos foram depois lavados a cada 15 minutos durante 1 hora até alcançarem uma tonalidade constante. As preparações foram depois deixadas durante, pelo menos, 30 minutos antes do início da experiência.

Foram obtidas curvas de resposta à concentração por uma adição cumulativa de carbacol em incrementos semi-logarítmicos (Van Rossum, 1963, Arch. Int. Pharmacodin., 143:299), iniciadas a 1 nM. Cada concentração foi deixada em contacto com a preparação até a resposta atingir um patamar, antes da adição da subsequente concentração de carbacol. Os pares de tecidos foram expostos a compostos antagonistas do mAChR ou a veículo durante 30 minutos, antes de serem geradas curvas cumulativas de resposta à concentração de carbacol. Todos os dados são apresentados como média $\pm$ erro padrão da média (s.e.m.), sendo n o número de diferentes animais.

Para estudos de superfusão (duração de acção), os tecidos foram superfundidos continuamente com solução de Krebs-Henseleit a 2 mL/min durante a duração da experiência. Soluções Stock de agonista e antagonista foram infundidas (0,02 mL/min) através de uma agulha de calibre 22 introduzida na tubagem de superfusão. As respostas mecânicas foram registadas isometricamente utilizando um sistema de aquisição de dados disponível comercialmente (MP100WS/Acknowledge; BIOPAC Systems, Goleta, CA, www.biopac.com) ligado a um computador Macintosh G4 (Apple, Cupertino, CA www.apple.com). Os tecidos foram suspensos sob uma tensão de repouso óptima de 1,5 g. Após um período de equilíbrio de 60 min, os tecidos foram contraídos com carbacol (1 μ M) durante a duração da experiência. Após alcançar uma contracção sustida, foi administrado isoproterenol (10 μ M) para relaxar o tecido de forma máxima e esta variação serviu como uma referência. A exposição ao isoproterenol foi terminada e a tensão induzida por carbacol deixada a recuperar. Os antagonistas do receptor muscarínico foram infundidos numa única concentração por tecido, até ser alcançado um nível sustido de inibição. O composto foi depois removido e, uma vez mais, a tensão induzida por carbacol foi deixada a recuperar.

Os seguintes parâmetros foram determinados para cada concentração de antagonista e expressos como média $\pm$ S.E.M., para n animais individuais. A inibição da contracção induzida por carbacol foi expressa como uma percentagem da resposta de referência (isoproterenol) e foi medido o tempo requerido para alcançar metade desta relaxação (início da resposta). A recuperação de tensão após remoção do composto foi determinada, assim como foi o tempo requerido para alcançar metade da recuperação de tensão máxima (final da resposta). Aos 60 e 180 minutos, após remoção do antagonista, foi determinado o

nível restante de inibição e expresso como uma percentagem da referência de isoproterenol.

As curvas de resposta à concentração de antagonista foram obtidas através da representação gráfica dos dados de relaxação máxima a 0, 60 e 180 min após retirada do antagonista. A recuperação, denominado deslocamento, foi calculada a partir da razão entre a IC_{50} da curva de inibição ao min 0 e a concentração de composto que produz uma recuperação de tensão semelhante aos minutos 60 e 180.

Os semi-tempos para início e final da resposta foram representados graficamente em função da concentração correspondente e os dados foram ajustados com regressão não linear. Estes valores foram extrapolados na IC_{50} (determinada a partir da curva de resposta à concentração de inibição) e designados Ot_{50} (tempo requerido, à concentração de IC_{50} , para alcançar metade da resposta de início) e Rt_{50} (tempo requerido, à concentração de IC_{50} , para alcançar metade da resposta de recuperação).

FORMULAÇÃO-ADMINISTRAÇÃO

Consequentemente, a presente invenção proporciona ainda uma formulação farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula (I) e um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável e, opcionalmente, um ou mais outros ingredientes terapêuticos.

Doravante, a expressão “ingrediente activo” significa um composto de fórmula (I).

Os compostos de fórmula (I) serão administrados por inalação através da boca ou nariz.

As composições de pó seco para distribuição tópica aos pulmões por inalação podem, por exemplo, ser apresentadas em cápsulas e cartuchos, por exemplo, de gelatina, ou *blister*, por exemplo, de folha de alumínio laminada, para utilização num inalador ou insuflador. As formulações de mistura de pó contêm geralmente uma mistura de pó para inalação do composto da invenção e uma base de pó adequada (substância veículo/diluyente/excipiente), tais como como mono-, di- ou polissacáridos (e. g., lactose ou amido), sais orgânicos ou inorgânicos (e. g., cloreto de cálcio, fosfato de cálcio ou cloreto de sódio), poliálcoois (e. g., manitol) ou as suas misturas, alternativamente com um ou mais materiais adicionais, tais como aditivos incluídos na formulação de mistura para melhorar a estabilidade química e/ou física ou o desempenho da formulação, como discutido abaixo, ou as suas misturas. A utilização de lactose é preferida. Cada cápsula ou cartucho podem geralmente conter entre 20 µg - 10 mg do composto de fórmula (I), opcionalmente em combinação com outro ingrediente terapêuticamente activo. Alternativamente, o composto da invenção pode ser apresentado sem excipientes, ou pode ser formado em partículas compreendendo o composto, opcionalmente outros materiais terapêuticamente activos, e materiais excipientes, tais como por co-precipitação ou revestimento.

Apropriadamente, o distribuidor de medicamento é de um tipo seleccionado do grupo consistindo de um inalador de reservatório para pó seco (RDPI), um inalador multi-dose de pó seco (MDPI) e um inalador de dose calibrada (MDI).

Por inalador de reservatório para pó seco (RDPI) entende-se um inalador que tem uma embalagem em forma de reservatório adequado para compreender múltiplos (doses não calibradas) do medicamento na forma de pó seco e incluindo meios para medir a dose de medicamento a partir do reservatório para uma posição de distribuição. Os meios para medir podem, por exemplo, compreender um copo de medição ou uma placa perfurada, que é movível de uma primeira posição onde o copo pode ser cheio com medicamento do reservatório, para uma segunda posição onde a dose calibrada de medicamento é disponibilizada ao doente para inalação.

Por inalador multi-dose de pó seco (MDPI) entende-se um inalador adequado para distribuir medicamento na forma de pó seco, em que o medicamento está compreendido dentro de uma embalagem multi-dose contendo (ou então carregando) múltiplas doses definidas (ou suas partes) do medicamento. Num aspecto preferido, o veículo tem uma forma de embalagem de *blister*, mas pode também, por exemplo, compreender uma forma de embalagem baseada em cápsula ou um veículo sobre o qual o medicamento foi aplicado por qualquer processo adequado, incluindo impressão, pintura e oclusão de vácuo.

A formulação pode ser pré-calibrada (e. g., como em Diskus, ver documento GB 2242134 ou Diskhaler, ver documentos GB 2178965, 2129691 e 2169265) ou calibrada em utilização (e. g., como em Turbuhaler, ver documento EP 69715). Um exemplo de um dispositivo de dose unitária é o Rotahaler (ver documento GB 2064336). O dispositivo de inalação Diskus compreende uma tira alongada formada a partir de uma folha de base que tem uma pluralidade de rebaixos espaçados ao longo do seu comprimento e uma folha de tampa hermeticamente vedada, mas retirável, para definir uma pluralidade de recipientes, cada recipiente tem aí

uma formulação inalável contendo um composto de fórmula (I) combinado, de um modo preferido, com lactose. De um modo preferido, a tira é suficientemente flexível para ser enrolada num rolo. A folha de tampa e a folha de base terão, de um modo preferido, porções terminais condutoras que não estão vedadas uma à outra e, pelo menos, uma dessas referidas porções terminais condutoras é construída de modo a estar ligada aos meios de enrolamento. Além disso e de um modo preferido, a vedação hermética entre as folhas de base e de tampa estende-se ao longo de toda a sua largura. A folha de tampa pode, de um modo preferido, ser retirada da folha de base num sentido longitudinal a partir de uma primeira extremidade da referida folha de base.

Num aspecto, a embalagem multi-dose é uma embalagem blister compreendendo múltiplas blister para confinamento do medicamento em forma de pó seco. As blister estão tipicamente dispostas regularmente para facilidade de libertação do medicamento.

Num aspecto, a embalagem blister multi-dose compreende uma pluralidade de blister dispostas geralmente de forma circular, numa embalagem blister em forma de disco. Noutro aspecto, a embalagem blister multi-dose é de forma alongada, por exemplo, compreendendo uma tira ou fita.

De um modo preferido, a embalagem blister multi-dose está definida entre dois elementos retiráveis, fixos um ao outro. As Patentes U.S. N° 5860419, 5873360 e 5590645 descrevem embalagens de medicamento deste tipo geral. Neste aspecto, o dispositivo é geralmente proporcionado com um local de abertura compreendendo meios de remoção para separar os elementos entre si, para aceder a cada dose de medicamento. Apropriadamente, o dispositivo é adaptado para utilização no caso em que os elementos removíveis

são folhas alongadas que definem uma pluralidade de recipientes de medicamento espaçados ao longo do seu comprimento, sendo o dispositivo proporcionado com meios de indexação para indexar cada recipiente sucessivamente. De um modo mais preferido, o dispositivo é adaptado para utilização no caso em que uma das folhas é uma folha de base que tem aí uma pluralidade de receptáculos, e a outra das folhas é uma folha de tampa, cada receptáculo e a parte adjacente da folha de tampa definem, cada, um dos respectivos recipientes, cujo dispositivo compreende meios motrizes para separarem a folha de tampa da folha de base no local de abertura.

Por inalador de dose calibrada (MDI) entende-se um distribuidor de medicamento adequado para distribuidor medicamento na forma de aerossol, em que o medicamento é compreendido num recipiente de aerossol adequado para conter uma formulação de medicamento aerossol baseado em propulsor. O recipiente de aerossol é tipicamente proporcionado com uma válvula de medição, por exemplo, uma válvula deslizante, para libertação da formulação de medicamento na forma de aerossol ao doente. O recipiente de aerossol é geralmente concebido para distribuir uma dose predeterminada do medicamento, após cada actuação por meio da válvula, a qual pode ser aberta por depressão da válvula enquanto o recipiente é mantido estacionário ou por depressão do recipiente enquanto a válvula é mantida estacionária.

As composições de spray para distribuição tópica aos pulmões por inalação podem, por exemplo, ser formuladas como soluções ou suspensões aquosas ou como aerossóis distribuídos por embalagens pressurizadas, tal como um inalador de dose calibrada, com a utilização de um propulsor liquefeito adequado. As composições de aerossol adequadas para inalação podem ser uma suspensão ou

uma solução e contém geralmente o composto de fórmula (I) opcionalmente em combinação com outro ingrediente terapeuticamente activo e um propulsor adequado, tais como um fluorocarboneto ou clorofluorocarboneto contendo hidrogénio ou as suas misturas, particularmente hidrofluoroalcanos, e. g., diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano ou uma sua mistura. O dióxido de carbono ou outro gás adequado pode também ser utilizado como propulsor. A composição de aerossol pode ser sem excipiente ou pode conter opcionalmente excipientes de formulação adicionais bem conhecidos na técnica, tais como tensioactivos, e. g., ácido oleico ou lecitina e co-solventes, e. g., etanol. As formulações pressurizadas serão geralmente contidas numa botija (e. g., uma botija de alumínio) fechada com uma válvula (e. g., válvula de medição) e acoplada num actuador proporcionado com uma boquilha.

Os medicamentos para administração por inalação têm desejavelmente um tamanho de partícula controlado. O tamanho de partícula aerodinâmico óptimo para inalação no sistema brônquico, para distribuição localizada aos pulmões, é geralmente 1-10 μm , de um modo preferido, 2-5 μm . O tamanho de partícula aerodinâmico óptimo para inalação na região alveolar para conseguir distribuição sistémica aos pulmões é aproximadamente 5-3 μm , de um modo preferido, 1-3 μm . As partículas que têm um tamanho aerodinâmico acima de 20 μm são geralmente demasiado grandes, quando inaladas, para alcançar as vias aéreas pequenas. O tamanho de partícula aerodinâmico médio de uma formulação pode ser medido, por exemplo, através de impacção de cascata. O tamanho de partícula geométrico médio pode ser medido, por exemplo, através de difracção laser, meios ópticos.

Para conseguir um tamanho de partícula desejado, as partículas do ingrediente activo, como produzidas, podem ser reduzidas em tamanho por meios convencionais, e. g., cristalização controlada, micronização ou nanomoagem. A fracção desejada pode ser separada por classificação de ar. Alternativamente, as partículas de tamanho desejado podem ser produzidas directamente, por exemplo, através de secagem por pulverização, controlo dos parâmetros da secagem por pulverização para gerar partículas da gama de tamanho desejada. De um modo preferido, as partículas serão cristalinas, embora material amorfo também possa ser empregue, sempre que desejável. Quando um excipiente, tal como a lactose, for empregue, geralmente o tamanho de partícula do excipiente será muito maior do que o medicamento inalado no âmbito da presente invenção, de modo que o veículo "grosso" não seja respirável. Quando o excipiente for lactose, estará tipicamente presente como lactose moída, em que não mais de 85% das partículas de lactose terão um MMD de 60-90 μm e não menos de 15% terá um MMD menor que 15 μm . Os materiais aditivos numa mistura de pó seco, para além do veículo, podem ser respiráveis, i. e., aerodinamicamente menores que 10 micrones, ou não respiráveis, i. e., aerodinamicamente maiores que 10 micrones.

Os materiais aditivos adequados que podem ser empregues incluem aminoácidos, tal como leucina; tensioactivos hidrossolúveis ou insolúveis em água, naturais ou sintéticos, tal como lecitina (e. g., lecitina de soja) e ácidos gordos de estado sólido (e. g., ácidos láurico, palmítico e esteárico) e seus derivados (tais como sais e ésteres); fosfatidilcolinas; ésteres de açúcar. Os materiais aditivos podem também incluir corantes, agentes de dissimulação de paladar (e. g., sacarina), agentes antiestáticos, lubrificantes (ver, por exemplo, Pedido de Patente PCT Publicado N° WO 87/905213, cujos ensinamentos são

aqui incorporados por referência), estabilizantes químicos, tampões, conservantes, aumentadores de absorção e outros materiais conhecidos dos técnicos com conhecimento geral na matéria.

Os materiais de revestimento de libertação sustida (e. g., ácido esteárico ou polímeros, e. g., polivinilpirrolidona, ácido poliláctico) podem também ser utilizados sobre o material activo ou nas partículas contendo material activo (ver, por exemplo, Patente N° U.S. 3634582, GB 1230087, GB 1381872, cujos ensinamentos são aqui incorporados por referência).

Os sprays intranasais podem ser formulados com veículos aquosos ou não aquosos com a adição de agentes, tais como agentes espessantes, sais tamponantes ou ácidos ou bases para ajustar o pH, agentes de ajuste de isotonicidade ou antioxidantes.

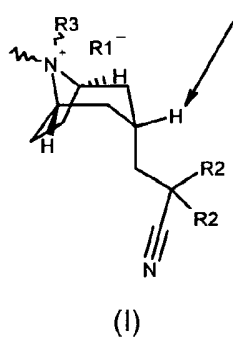
As soluções para inalação por nebulização podem ser formuladas com um veículo aquoso com a adição de agentes, tais como ácidos ou bases, sais tamponantes, agentes de ajuste de isotonicidade ou antimicrobianos. Podem ser esterilizados por filtração ou aquecimento numa autoclave, ou apresentados como um produto não estéril.

As formulações de dosagem unitária preferidas são aquelas contendo uma dose eficaz, como aqui referidas anteriormente, ou uma sua fracção apropriada, do ingrediente activo.

Lisboa, 3 de Outubro de 2012

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I):



em que:

$R1^-$ representa um anião associado com a carga positiva do átomo de N; e

R2 é arilo;

R3 é seleccionado do grupo consistindo de alquilo (C_2-C_{12}), alcenilo (C_2-C_6), alquil (C_1-C_6) cicloalquilo (C_3-C_6), alquil (C_1-C_6)-fenilo, alquil (C_1-C_6)-OH, alquil (C_1-C_6)-CN, alquil (C_1-C_6)-halogéneo, alquil (C_1-C_6)- CF_3 , alquil (C_1-C_6)- OCH_3 , alquil (C_1-C_6)-O-alquil (C_1-C_6)- OCH_3 e alquil (C_1-C_6)-O-fenilo, em que os substituintes R3 preferidos estão na posição endo.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que o átomo de H indicado está na posição exo.
3. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que $R1^-$ é seleccionado do grupo consistindo de cloreto, brometo, iodeto, sulfato, benzenossulfonato e toluenossulfonato.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1 seleccionado do grupo consistindo de:

Brometo de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-(ciclohexilmetil)-8-metil-8-azoniabíciclo[3,2,1]octano;

Brometo de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-(ciclopropilmetil)-8-metil-8-azoniabíciclo[3,2,1]octano;

Brometo de (3-endo)-8-butil-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-metil-8-azoniabíciclo[3,2,1]octano;

Brometo de (3-endo)-8-(4-clorobutil)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-metil-8-azoniabíciclo[3,2,1]octano;

Brometo de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-dodecil-8-metil-8-azoniabíciclo[3,2,1]octano;

Iodeto de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-metil-8-(2-propen-1-il)-8-azoniabíciclo[3,2,1]octano;

Brometo de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-metil-8-(fenilmetil)-8-azoniabíciclo[3,2,1]octano;

Brometo de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-(2-hidroxietil)-8-metil-8-azoniabíciclo[3,2,1]octano;

Brometo de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-etil-8-metil-8-azoniabíciclo[3,2,1]octano;

Brometo de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-metil-8-propil-8-azoniabíciclo[3,2,1]octano;

Brometo de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-(5-hexen-1-il)-8-metil-8-azoniabíciclo[3,2,1]octano;

Brometo de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-metil-8-(4,4,4-trifluorobutil)-8-azoniabíciclo[3,2,1]octano;

Brometo de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-metil-8-(3-fenilpropil)-8-azoniabíciclo[3,2,1]octano;

Brometo de (3-endo)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-(2-ciclohexiletíl)-8-metil-8-azoniabíciclo[3,2,1]octano;

Brometo de (3-*endo*)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-(3-cianopropil)-8-metil-8-azoniabíciclo[3,2,1]octano;

Brometo de (3-*endo*)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-metil-8-[2-(metiloxi)etíl]-8-azoniabíciclo[3,2,1]octano;

Brometo de (3-*endo*)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-metil-8-(2-{[2-(metiloxi)etíl]oxi}etíl)-8-azoniabíciclo[3,2,1]-octano;

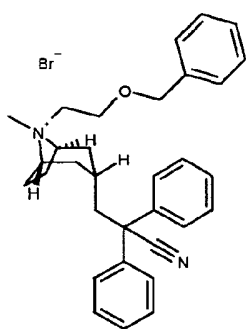
Brometo de N-(*endo*)-(3-*endo*)-3-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-(8-*endo*)-8-(5-hexen-1-il)-8-metil-8-azoniabíciclo[3,2,1]octano;

Brometo de N-(*endo*)-(3-*endo*)-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-(8-*endo*)-metil-8-{2-[(fenilmetil)oxi]etíl}-8-azoniabíciclo[3,2,1]octano;

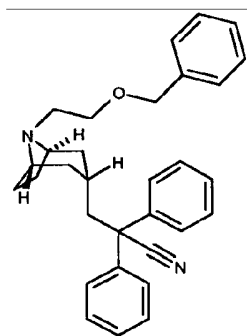
Brometo de N-(*endo*)-(3-*endo*)-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-metil-8-(3-fenilpropil)-8-azoniabíciclo[3,2,1]octano; e

Brometo de N-(*endo*)-(3-*endo*)-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-8-metil-8-[3-(feniloxi)propil]-8-azoniabíciclo[3,2,1]octano.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, que é brometo de N-(*Endo*)-(3-*endo*)-(2-ciano-2,2-difeniletíl)-(8-*endo*)-metil-8-{2-[(fenilmetil)oxi]etíl}-8-azoniabíciclo[3,2,1]octano de fórmula:



6. (3-*Endo*)-2,2-difenil-3-(8-{2-[(fenilmetil)oxi]etíl}-8-azabíciclo[3,2,1]oct-3-il)propanonitrilo de fórmula:



7. Composição farmacêutica para utilização no tratamento de doenças mediadas pelo receptor muscarínico de acetilcolina compreendendo um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5 e um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável.
8. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 7, compreendendo ainda um ou mais outros ingredientes terapêuticos.
9. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5 para o fabrico de um medicamento para o tratamento de uma doença mediada pelo receptor muscarínico de acetilcolina, em que a acetilcolina se liga ao referido receptor.
10. Utilização de acordo com a reivindicação 9, em que a doença é seleccionada do grupo consistindo de doença pulmonar obstrutiva crónica, bronquite crónica, asma, obstrução respiratória crónica, fibrose pulmonar, enfisema pulmonar e rinite alérgica.
11. Utilização de acordo com a reivindicação 10, em que a administração é por inalação através da boca ou nariz.

12. Utilização de acordo com a reivindicação 11, em que a administração é através de um distribuidor de medicamento seleccionado de um inalador de reservatório para pó seco, um inalador multi-dose de pó seco ou um inalador de dose calibrada.

Lisboa, 3 de Outubro de 2012