(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 307 168**

(51) Int. Cl.:
C07D 453/02 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Número de solicitud europea: **05729711 .1**
(86) Fecha de presentación : **10.03.2005**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1725552**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **29.11.2006**

(54) Título: **Nuevos ésteres de quinuclidina cuaternizados.**

(30) Prioridad: **15.03.2004 ES 200400638**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2008

(73) Titular/es: **Laboratorios Almirall, S.A.**
Ronda del General Mitre, 151
08022 Barcelona, ES

(72) Inventor/es: **Fernández Forner, María Dolors;**
Prat Quiñones, María y
Buil Albero, María Antonia

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Nuevos ésteres de quinuclidina cuaternizados.

Esta invención se refiere a nuevos derivados de quinuclidina terapéuticamente útiles, a ciertos procesos para su preparación y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

Las nuevas estructuras de acuerdo con la invención son agentes antimuscarínicos con un efecto potente y duradero. En particular, estos compuestos muestran elevada afinidad por los receptores M3 muscarínicos. Este subtipo de receptores muscarínicos está presente en las glándulas y la musculatura lisa y media los efectos excitadores del sistema parasimpático sobre la secreción glandular y sobre la contracción de la musculatura lisa visceral (Chapter 6, *Cholinergic Transmission*, en H.P. Rang *et al., Pharmacology*. Churchill Livingstone, New York, 1995).

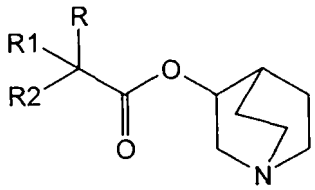
Por tanto se sabe que los antagonistas M3 son útiles para tratar enfermedades caracterizadas por un aumento del tono parasimpático, por una excesiva secreción glandular o por contracción de la musculatura lisa (R. M. Eglen and S.S. Hegde, (1997), *Drug News Perspect*., 10(8):462-469).

Ejemplos de esta clase de enfermedades son trastornos respiratorios, tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis, hiperreactividad bronquial, asma, tos y rinitis; trastornos urológicos, tales como incontinencia urinaria, polakiuria (alta frecuencia de micción), vejiga neurogénica o inestable, cistitis cistoespásmica y crónica; trastornos gastrointestinales, tales como síndrome del intestino irritable, colitis espástica, diverticulitis y úlcera péptica; y trastornos cardiovasculares, tales como bradicardia sinusal inducida vagalmente (Chapter 7, *Muscarinic Receptor Agonists and Antagonists*, en *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Terapeutics*, 10th edition, McGraw Hill, New York, 2001).

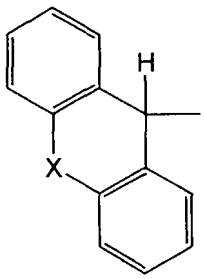
Los compuestos de la invención pueden usarse solos o en asociación con otros fármacos comúnmente considerados como eficaces en el tratamiento de estas enfermedades. Por ejemplo, pueden administrarse en combinación con esteroides, β_2-agonistas, fármacos antialérgicos, inhibidores de fosfodiesterasa IV y/o antagonistas del leucotrieno D4 (LTD4) para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria. Los compuestos reivindicados son útiles para el tratamiento de las enfermedades respiratorias antes detalladas, en asociación con β_2-agonistas, esteroides, fármacos antialérgicos o inhibidores de fosfodiesterasa IV.

En diversas patentes se han descrito compuestos con estructuras relacionadas como agentes anti-colinérgicos y/o anti-espasmódicos.

Por ejemplo, FR 2012964 describe derivados de quinuclidinol de la fórmula



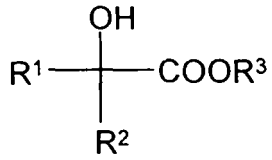
en la cual R es H, OH o un grupo alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono; R^1 es un grupo fenilo o tienilo; y R^2 es un grupo ciclohexilo, ciclopentilo o tienilo, o, cuando R es H, R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo tricíclico de la fórmula:



en la cual X es -O-, -S- o $-CH_2-$,

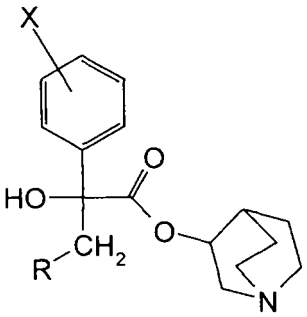
o una de sus sales de adición de ácido o de amonio cuaternario.

En la patente de EE.UU. 4.465.834 se describe una clase de fármacos anticolinérgicos que tienen la fórmula



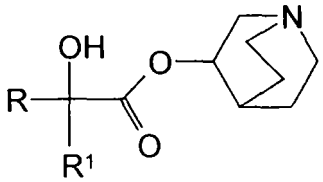
en la cual R^1 es un grupo carbocíclico alifático o ramificado de 3 a 8 átomos de carbono (tales como fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilo, cicloheptilo e isopropilo), R^2 es un grupo alifático lineal o ramificado que contiene 3 a 10 átomos de carbono con 1 ó 2 enlaces olefínicos o acetilénicos, o es un grupo feniletinilo, estirilo, o etinilo, y R^3 es un grupo alquilo o un grupo cíclico de 4 a 12 átomos de carbono que contiene un nitrógeno amínico terciario. Los compuestos de la invención también se reivindican tanto en sus formas de base libre como en sus formas de sales de adición de ácido y de amonio cuaternario.

En la patente de EE.UU. 4.843.074 se describen productos de fórmula:



en donde X = H, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi y R = morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, 1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decanilo, 4-(2,6-dimetilmorfolinilo), 4-cetopiperidinilo, 4-hidroxipiperidinilo, piperazinilo sustituido en la posición 4. Las sales cuaternarias de haluro de alquilo inferior y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables están incluidas en la invención.

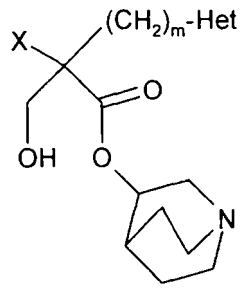
La patente de EE.UU. 4.644.003 describe ésteres de 3-quinuclidinol de ácidos alfa-glicólicos disustituidos



y sus sales farmacéuticamente aceptables,

donde R es fenilo, no sustituido o sustituido con hasta tres sustituyentes que incluyen alcoxi, halógeno, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, y trifluorometilo; y en donde R^1 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, alquiloxialquilo, cicloalquiloxialquilo, haloalquilo o haloalquenilo.

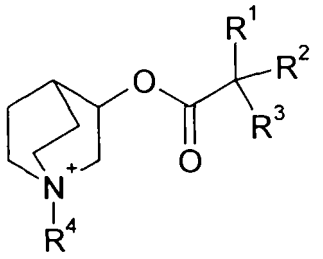
En WO 92/04346 se describen compuestos de fórmula:



y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde X es un grupo fenilo (opcionalmente sustituido) o un grupo tienilo y "Het" es: (a) un grupo heterocíclico de cinco miembros que contiene nitrógeno, (b) un grupo oxadiazolilo o tiadiazolilo, o (c) un grupo heterocíclico de seis miembros que contiene nitrógeno, y m es 1 ó 2. (Para una descripción más detallada, véase la publicación antes mencionada)

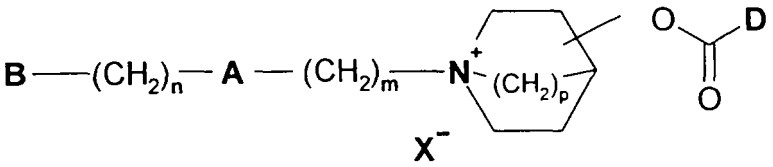
Compuestos azoniabicíclicos de una estructura general relacionada con los compuestos de la invención se describen en WO 01/04118 y WO 02/053564.

WO 2004/096800 está dirigida ésteres de 3-quinuclidinoles cuaternizados de fórmula



en donde el grupo cuaternizante (R^4) es un grupo alquilo C_1-C_8 sustituido, entre otros, con -OR^{11}, -OCO-R^{13} o -COO-R^{14} en donde R^{11} es hidrógeno, alquilo C_1-C_8, alquil C_1- C_8-alcoxi C_1-C_8 o alquil C_1-C_8-O-grupo carbocíclico C_3-C_{15}, R^{13} es alquilo C_1-C_8 o un grupo carbocíclico $C_{3-}C_{15}$ y R^{14} es hidrógeno, un grupo carbocíclico $C_{3-}C_{15}$, alquenilo C_1-C_8, o alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido con un grupo carbocíclico $C_{3-}C_{15}$ y describe específicamente, entre otros, los compuestos: 1-Aliloxicarbonilmetil-3-(2-hidroxi-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi)-1-azoniabiciclo-[2.2.2]octano y 1-carboximetil-3-(2-hidroxi-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi)-1-azoniabiciclo-[2.2.2]octano.

La presente invención proporciona nuevos derivados de éster de quinuclidina, dotados de potente actividad antagonista sobre los receptores M3 muscarínicos, que tienen la estructura química descrita en la fórmula (I):



(I)

B representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de -R^1, -OR^1, hidroxi, -O(CO)R^1, ciano y un heterociclilo no aromático opcionalmente sustituido que contienen uno o más heteroátomos, en donde

R^1 se selecciona del grupo que consiste en átomos de hidrógeno, alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_8 opcionalmente sustituido y cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido,

n es un número entero de 0 a 4;

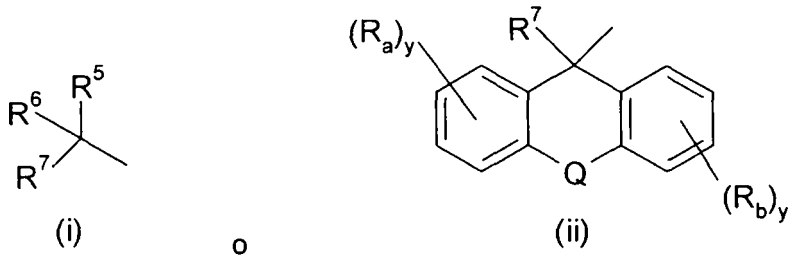
A representa un grupo seleccionado de -CH_2-, -CH=CR^3-, -CR^3=CH-, -CR^3R^4-, -O-, -CO-, -O-$(CH_2)_2$-O- en donde R^3 y R^4 cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_8;

m es un número entero de 0 a 8;

p es un número entero de 1 a 2

y la sustitución en el anillo azoniabicíclico puede estar en la posición 2, 3 ó 4, incluyendo todas las configuraciones posibles de los centros asimétricos;

D es un grupo seleccionado de:



en donde R^5 representa un grupo seleccionado de fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furanilo, 3-furanilo, pudiendo estar dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R_a;

R^6 representa un grupo seleccionado de 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furanilo, 3-furanilo, cicloalquilo C_3-C_8, cicloalquenilo C_3-C_8, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, bencilo y feniletilo, pudiendo estar dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R_b;

R^7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de hidroxilo, hidroximetilo y metilo;

Q representa un enlace sencillo o un grupo seleccionado de $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, -O-, $-O-CH_2-$, -S-, $-S-CH_2-$, y -CH=CH-;

R_a y R_b representan independientemente un grupo seleccionado de átomos de halógeno, alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_8 opcionalmente sustituido, hidroxi, trifluorometilo, nitro, ciano, $-COOR^8$, $-NR^8R^9$ en donde R^8 y R^9 representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_8,

y es un número entero de 0 a 3,

X^- representa un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido monovalente o polivalente;

con la condición de que el grupo B-$(CH_2)_n$-A-$(CH_2)_m$- no es un grupo alquilo lineal C_1-C_4 y con la condición adicional de que el compuesto no es uno de:

1-Aliloxicarbonilmetil-3-(2-hidroxi-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi)-1-azoniabiciclo-[2.2.2]octano; y

1-carboximetil-3-(2-hidroxi-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi)-1-azoniabiciclo-[2.2.2]octano.

Otros aspectos de la presente invención son: a) un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula (I), b) composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de dichos compuestos, y c) el uso de dichos compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades respiratorias, urinarias y/o gastrointestinales.

Tal como se usa en la presente memoria la expresión alquilo inferior abarca opcionalmente radicales sustituidos, lineales o ramificados que tiene 1 a 8, preferiblemente 1 a 6 y más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono.

Ejemplos incluyen radicales metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo y terc-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, isopentilo, 1-etilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, n-hexilo o 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, trifluorometilo e iso-hexilo.

Tal como se usa en la presente memoria la expresión alquenilo inferior abarca radicales monoinsaturados o poliinsaturados, lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos, que tienen 2 a 8, preferiblemente 2 a 6 y más preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono. En particular se prefiere que los radicales alquenilo sean monoinsaturados o diinsaturados.

Ejemplos incluyen radicales vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo y 4-pentenilo.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión alquinilo inferior abarca radicales monoinsaturados o poliinsaturados, lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos, que tienen 2 a 8, preferiblemente 2 a 6 y más preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono. En particular, se prefiere que los radicales alquinilo sean monoinsaturados o diinsaturados.

Ejemplos incluyen radicales 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo y 3-butinilo.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión alcoxi inferior abarca radicales que contienen el grupo oxi, lineales o ramificados opcionalmente sustituidos, teniendo cada uno de los cuales porciones alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 6 y más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono.

Los radicales alcoxi preferidos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, sec-butoxi, t-butoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, hidroximetoxi, 2-hidroxietoxi o 2-hidroxipropoxi.

Tal como se usa en la presente memoria, el término cicloalquilo abarca radicales carbocíclicos saturados y, a no ser que se especifique de otro modo, un radical cicloalquilo tiene típicamente de 3 a 7 átomos de carbono.

Un radical cicloalquilo está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Cuando un radical cicloalquilo lleva 2 ó más sustituyentes, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Ejemplos incluyen radicales ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Preferiblemente es ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Tal como se usa en la presente memoria, el término cicloalquenilo abarca radicales carbocíclicos parcialmente insaturados y, a no ser que se especifique de otro modo, un radical cicloalquenilo tiene típicamente de 3 a 7 átomos de carbono.

Un radical cicloalquenilo está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Cuando un radical cicloalquenilo lleva 2 ó más sustituyentes, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Ejemplos incluyen radicales ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo. Preferiblemente es ciclopentenilo o ciclohexenilo.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión radical heterociclilo abarca típicamente un anillo carbocíclico C_3-C_{10} no aromático, saturado o insaturado, tales como un radical de 5, 6 ó 7 miembros, en el cual uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 de los átomos de carbono preferiblemente 1 ó 2 de los átomos de carbono están reemplazados por un heteroátomo seleccionado de N, O y S excluyendo el grupo benzo[1,3]dioxolilo. Los radicales heterociclilo saturados son los preferidos. Un radical heterocíclico puede tener un solo anillo o dos o más anillos condensados en donde al menos un anillo contiene un heteroátomo. Cuando un radical heterociclilo lleva 2 ó más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Un radical heterociclilo está típicamente no sustituido o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, grupos hidroxi, grupos oxo, grupos alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y grupos alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Cuando un radical heterociclilo lleva 2 ó más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Ejemplos de radicales heterocíclicos no aromáticos incluyen piperidilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, imidazolidinilo, oxiranilo y azaridinilo.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión átomo de halógeno abarca átomos de cloro, flúor, bromo o yodo, típicamente un átomo de flúor, cloro, bromo, más preferiblemente cloro o flúor.

Tal como se usa en la presente memoria, cuando se dice que un grupo o radical está opcionalmente sustituido se quiere decir que puede tener algunos de sus átomos de hidrógeno reemplazado por hasta 3 sustituyentes seleccionados del grupo que comprende átomos de halógeno, grupos hidroxi, grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Cuando el grupo lleva más de un sustituyente se prefiere que los sustituyentes estén unidos a átomos diferentes del grupo.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión ácido monovalente o polivalente abarca ácidos farmacéuticamente aceptables incluyendo tanto ácidos inorgánicos, por ejemplo ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico, yodhídrico y nítrico, como ácidos orgánicos, por ejemplo ácidos cítrico, fumárico, maleico, málico, mandélico, ascórbico, oxálico, succínico, tartárico, benzoico, fórmico, acético, trifluoroacético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o p-tolueno-sulfónico.

Cuando los compuestos de la presente invención contienen uno o más centros quirales están cubiertas todas las configuraciones del centro quiral y en particular están dentro del alcance de la presente invención los enantiómeros o diastereoisómeros que surgen de las múltiple configuraciones. Ejemplos no limitativos de centros quirales que pueden estar presentes en los compuestos de la presente invención son el átomo de nitrógeno cuaternario del anillo azoniabicíclico, el átomo de carbono del anillo azoniabicíclico al que está unido el grupo D-COO- y el átomo de carbono mediante el cual el grupo D está unido al grupo éster.

En una realización preferida de la presente invención los compuestos preferidos de fórmula (I) son aquellos en donde B representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de -R^1, -OR^1, hidroxi, -$O(CO)R^1$, ciano y un grupo heterociclilo no aromático opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos, en donde

R^1 se selecciona del grupo que consiste en átomos de hidrógeno, alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_8 opcionalmente sustituido y cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido,

n es un número entero de 0 a 4;

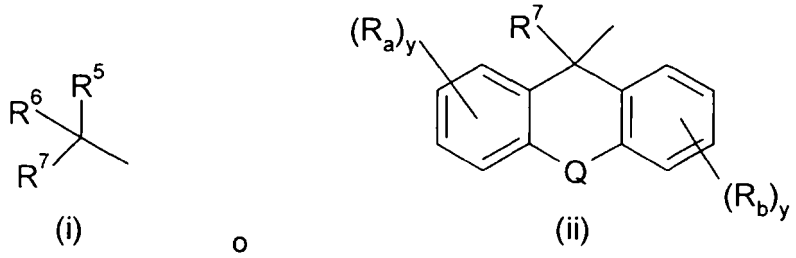
A representa un grupo seleccionado de -CH_2-, -$CH{=}CR^3$-, -$CR^3{=}CH$-, -CR^3R^4-, -O-, -CO-, -O-$(CH_2)_2$-O- en donde R^3 y R^4 cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-8};

m es un número entero de 0 a 8;

p es un número entero de 1 a 2

y la sustitución en el anillo azoniabicíclico puede estar en la posición 2, 3 ó 4, incluyendo todas las configuraciones posibles de los centros asimétricos;

D es un grupo seleccionado de:



en donde

R^5 representa un grupo seleccionado de fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furanilo, 3-furanilo, pudiendo dicho grupo estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R_a;

R^6 representa un grupo seleccionado de 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furanilo, 3-furanilo, cicloalquilo C_3-C_8, cicloalquenilo C_3-C_8, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, bencilo y feniletilo, pudiendo dicho grupo estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R_b;

R^7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de hidroxilo, hidroximetilo y metilo;

Q representa un enlace sencillo o un grupo seleccionado de -CH_2-, -CH_2CH_2-, -O-, -O-CH_2-, -S-, -S-CH_2-, y -CH=CH-;

R_a y R_b independientemente representan un grupo seleccionado de átomos de halógeno, alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_8 opcionalmente sustituido, hidroxi, trifluorometilo, nitro, ciano, -$COOR^8$, -NR^8R^9 en donde R^8 y R^9 independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_8.

y es un número entero de 0 a 3

X^- representa un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido monovalente o polivalente;

con la condición de que el grupo B-$(CH_2)_n$-A-$(CH_2)_m$- no es ni un grupo alquilo lineal C_1-C_4

con la condición de que el grupo B-$(CH_2)_n$-A-$(CH_2)_m$- no es ni un grupo alquilo lineal C_1-C_4 ni un grupo alquilo C_1-C_8 sustituido con -OR^{11}, -OCO-R^{13} o -COO-R^{14}, en donde R^{11} es hidrógeno, alquilo C_{1-8}, alquil C_1-C_8-alcoxi C_1-C_8 o alquil C_1-C_8-O-grupo carbocíclico $C_{3-}C_{15}$, R^{13} es alquilo C_1-C_8 o a grupo carbocíclico $C_{3-}C_{15}$ y R^{14} es hidrógeno, un grupo carbocíclico $C_{3-}C_{15}$, alquenilo C_1-C_8, o alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido con un grupo carbocíclico $C_{3-}C_{15}$.

En una realización de la presente invención los compuestos preferidos de fórmula (I) son aquellos en donde A representa un grupo seleccionado de -CH_2-, -$CH{=}CR^3$-, -$CR^3{=}CH$-, -CR^3R^4-, -O-, -O-$(CH_2)_2$-O- en donde R^3 y R^4 cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_8;

En otra realización de la presente invención los compuestos preferidos de fórmula (I) son aquellos en donde B se selecciona del grupo que consiste en átomos de hidrógeno, grupos hidroxi, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, grupos cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituidos y grupos heterociclilo no aromáticos sustituidos al menos con un grupo hidroxi.

En incluso otra realización de la presente invención el grupo azoniabiciclo está sustituido en el átomo de nitrógeno con un grupo seleccionado de alilo, 4-metilpent-3-enilo, isopropilo, ciclopropilmetilo, isobutilo, heptilo, ciclohexilmetilo, 3-ciclohexilpropilo, 3,7-dimetilocta-(E)-2,6-dienilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 5-hidroxipentilo, 6-hidroxihexilo, 2-etoxietilo, 2-(2-hidroxietoxi)etilo, 2-(2-metoxietoxi)etilo, oxiranilmetilo, 2-[1,3]dioxolan-2-iletilo, 2-[2-(2-hidroxietoxi)-etoxi]etilo, 3-[1,3]dioxolan-2-ilpropilo, 2-etoxicarboniletilo, 3-etoxicarbonilpropilo, 4-etoxicarbonilbutilo, 4-acetoxibutilo, 3-acetilsulfanilpropilo, 2-carbamoiletilo, 2-cianoetilo, 3-cianopropilo, 4-cianobutilo, 6-cianohexilo, 4,4,4-trifluorobutilo, 3-(4-hidroxipiperidin1-il)propilo y 4-(4-hidroxipiperidin1-il)butilo. Más preferiblemente el grupo azoniabiciclo estás sustituido en el átomo de nitrógeno con un grupo seleccionado de alilo, 4-metilpent-3-enilo, isopropilo, ciclopropilmetilo, isobutilo, heptilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 5-hidroxipentilo, 6-hidroxihexilo, 2-(2-metoxietoxi)etilo, 2-(2-hidroxietoxi)etilo, 4-etoxicarbonilbutilo, 4-acetoxibutilo, 3-cianopropilo y 4-cianobutilo. Se prefiere particularmente que el grupo azoniabiciclo esté sustituido en el átomo de nitrógeno con un grupo seleccionado de alilo, 4-metilpent-3-enilo y n-heptilo, más preferiblemente con un grupo seleccionado de alilo y n-heptilo y lo más preferiblemente con un grupo alilo.

En otra realización de la presente invención p es 2.

En incluso otra realización de la presente invención la sustitución en el anillo azoniabicíclico está en la posición 3 e incluye todas las posibles configuraciones del carbono asimétrico. Más preferiblemente la configuración del carbono 3 en el anillo azoniabicíclico es la configuración R.

En otra realización de la presente invención R^5 representa un grupo fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo o 3-furilo no sustituidos.

En otra realización de la presente invención R^6 representa un grupo 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo 3-furilo o ciclopentilo.

En incluso otra realización de la presente invención el grupo de fórmula -O-CO-C(R^5)(R^6)(R^7) representa un grupo seleccionado de 2,2-ditien-2-ilacetoxi, 2,2-ditien-2-ilpropioniloxi, 2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi, 2-hidroxi-2-fenil-2-tien-2-ilacetoxi, 2-fur-2-il-2-hidroxi-2-fenilacetoxi, 2-fur-2-il-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi, (2*)-2-hidroxi-2,3-difenilpropioniloxi, 2-hidroxi-2-tien-2-ilpent-4-enoiloxi, (2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi y (2R)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi. Más preferiblemente el grupo -O-CO-C(R^5)(R^6)(R^7) representa un grupo seleccionado de 2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi; 2,2-ditien-2-ilacetoxi, 2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi, 2,2-ditien-2-ilpropioniloxi; 2-hidroxi-2-fenil-2-tien-2-ilacetoxi, 2-fur-2-il-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi y 2-fur-2-il-2-hidroxi-2-fenilacetoxi. Aún más preferiblemente el grupo -O-CO-C(R^5)(R^6)(R^7) representa un grupo seleccionado de 2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi y (2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi y lo más preferiblemente un grupo 2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi.

En incluso otra realización de la presente invención el grupo de fórmula D-COO- representa un grupo seleccionado de 9-metil-9H-fluoren-9-carboniloxi, 9-hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloxi, 9H-xanten-9-carboniloxi, 9-metil-9H-xanten-9-carboniloxi, 9-hidroxi-9H-xanten-9-carboniloxi, 9,10-dihidroantracen-9-carboniloxi y 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]cicloheptен-5-carboniloxi. Más preferiblemente el grupo de fórmula D-COO- representa un grupo seleccionado de 9-metil-9H-fluoren-9-carboniloxi, 9-hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloxi, 9H-xanten-9-carboniloxi, 9-metil-9H-xanten-9-carboniloxi y 9-hidroxi-9H-xanten-9-carboniloxi. Aún más preferiblemente el grupo de fórmula D-COO- representa un grupo seleccionado de 9-metil-9H-xanten-9-carboniloxi, 9-hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloxi, 9H-xanten-9-carboniloxi, 9-metil-9H-fluoren-9-carboniloxi y 9-hidroxi-9H-xanten-9-carboniloxi y lo más preferiblemente seleccionado de 9-metil-9H-xanten-9-carboniloxi y 9-hidroxi-9H-xanten-9-carboniloxi.

En otra realización de la presente invención el carbono sustituido con R^5, R^6 y R^7 tiene la configuración R.

En otra realización de la presente invención el carbono sustituido con R^5, R^6 y R^7 tiene la configuración S.

Los siguientes compuestos están destinados a ilustrar, pero no a limitar, el alcance de la presente invención:

Bromuro de (3R)-1-alil-3-(2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-3-(2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(4-metilpent-3-enil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-alil-3-(2,2-ditien-2-ilpropioniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-(4-metilpent-3-enil)-3-(2,2-ditien-2-ilpropioniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Trifluoroacetato de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-isopropil-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Trifluoroacetato de (3R)-1-ciclopropilmetil-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Trifluoroacetato de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-isobutil-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-heptil-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Trifluoroacetato de (3R)-1-ciclohexilmetil-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Trifluoroacetato de (3R)-1-(3-ciclohexilpropil)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-alil-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(4-metilpent-3-enil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Trifluoroacetato de (3R)-1-(3,7-dimetilocta-(E)-2,6-dienil)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo [2.2.2]octano

Trifluoroacetato de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(2-hidroxietil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Trifluoroacetato de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-hidroxipropil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Trifluoroacetato de (3R)-1-(4-hidroxibutil)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-(2-etoxietil)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Cloruro de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-il-acetoxi)-1-oxiranilmetil-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Trifluoroacetato de (3R)-1-(2-[1,3]dioxolan-2-iletil)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Trifluoroacetato de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-{2-[2-(2-hidroxietoxi)-etoxi]etil}-1-azoniabiciclo [2.2.2]octano

Trifluoroacetato de (3R)-1-(3-[1,3]dioxolan-2-ilpropil)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2] octano

Trifluoroacetato de (3R)-1-(3-etoxicarbonilpropil)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Trifluoroacetato de (3R)-1-(4-etoxicarbonilbutil)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Trifluoroacetato de (3R)-1-(4-acetoxibutil)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Trifluoroacetato de (3R)-1-(3-cianopropil)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Trifluoroacetato de (3R)-1-(4-cianobutil)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Trifluoroacetato de (3R)-1-(6-cianohexil)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Trifluoroacetato de (3R)-3-(2-Hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-alil-3-(2-hidroxi-2-fenil-2-tien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-alil-3-(2-fur-2-il-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-alil-3-(2-fur-2-il-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-alil-3-(9-metil-9H-fluoren-9-carboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-alil-3-(9-hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-3-(9-hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloxi)-1-(4-metilpent-3-enil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-heptil-3-(9-hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-3-(9-hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloxi)-1-oxiranilmetil-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-3-(9-hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloxi)-1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-(2-[1,3]dioxolan-2-iletil)-3-(9-hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-alil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-(4-metilpent-3-enil)-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-alil-3-(9-metil-9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-alil-3-(9-hidroxi-9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-(3-Hidroxipropil)-3-(9-hidroxi-9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-alil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-carboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-(4-metilpent -3-enil)-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-carboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-alil-3-[(2*)-2-hidroxi-2,3-difenilpropioniloxi]-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-3-[(2*)-2-hidroxi-2,3-difenilpropioniloxi)]-1-(4-metilpent-3-enil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-alil-3-(2-hidroxi-2-tien-2-ilpent-4-enoiloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-(4-metilpent-3-enil)-3-(2-Hidroxi-2-tien-2-ilpent-4-enoiloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-alil-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi]-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-(4-metilpent-3-enil)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-alil-3-[(2R)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-Ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi]-1-(2-hidroxietil)-1- azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi]-1-(3-hidroxipropil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi]-1-(4-hidroxibutil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi]-1-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-azoniabiciclo [2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi]-1-(6-hidroxihexil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi]-1-(5-hidroxipentil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi]-1-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propil]-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi]-1-[4-(4-hidroxipiperidin-1-il)butil]-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-3-(9,10-dihidroantracen-9-carboniloxi)-1-(2-hidroxietil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-(2-hidroxietil)-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-(2-hidroxietil)-3-(9-hidroxi-9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-(2-hidroxietil)-3-(9-hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-(2-hidroxietil)-3-(9-metil-9H-fluoren-9-carboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

(*Configuración no asignada)

Son de notable interés los compuestos:

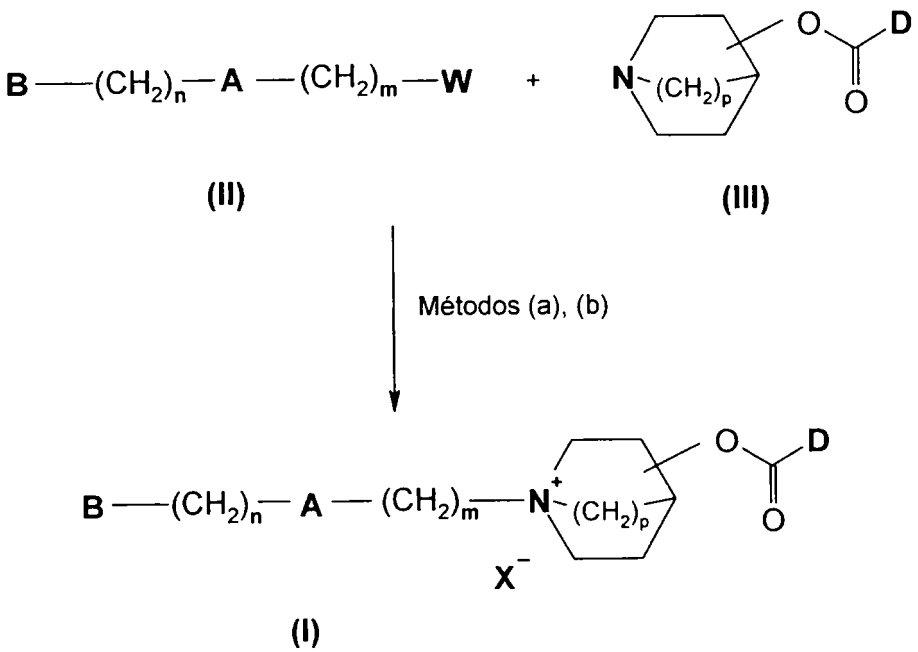
Bromuro de 1-heptil-(3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de 1-alil-(3R)-3-(9-metil-9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano y

Bromuro de 1-alil-(3R)-3-(9-hidroxi-9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano,

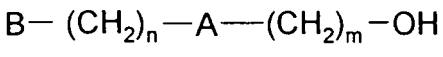
En otro aspecto de la presente invención también proporciona procesos para preparar los compuestos de fórmula (I).

Los derivados de amonio cuaternario de fórmula general (I), pueden prepararse, como se ilustra en el siguiente esquema, por reacción de un agente alquilante de fórmula (II) con compuestos de fórmula general (III) usando dos posibles métodos (a) o (b), descritos con detalle en la sección experimental. El método (b) implica el uso de técnicas de extracción en fase sólida que permiten la preparación paralela de diversos compuestos.



En la fórmula (II), W representa cualquier grupo saliente adecuado, preferiblemente un grupo X^- como se ha definido antes para los compuestos de fórmula general (I). Cuando W es un grupo saliente distinto de X^-, la sal de amonio cuaternario de fórmula (I) se produce a partir del producto del método (a) o (b) por una reacción de intercambio de acuerdo con métodos estándares para remplazar el anión W^- con el anión X^- deseado.

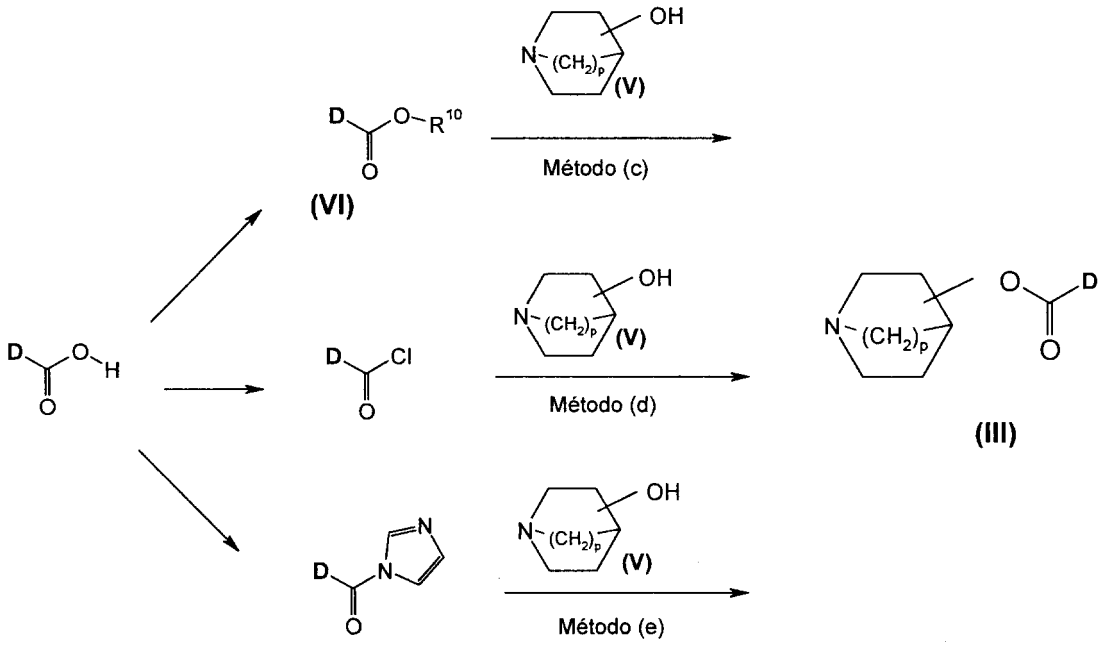
Los compuestos de fórmula general (II) que no están comercialmente disponibles se pueden preparar de acuerdo con métodos estándares. Por ejemplo, algunos compuestos de fórmula (II) en donde A = -O-, -S-, $-NR^3-$, se pueden obtener por reacción del correspondiente derivado de alcohol, tiol o amina, o su sal sódica o potásica, con un agente alquilante de fórmula general $Y-(CH_2)_m-W$, en donde W es como se ha definido anteriormente; más preferiblemente W es un átomo de halógeno e Y es un átomo de halógeno o un éster sulfonato. En otros ejemplos, los compuestos de fórmula general (II) pueden sintetizarse a partir del correspondiente derivado de alcohol de fórmula general (IV) por métodos conocidos en la técnica.



(IV)

Los compuestos de fórmulas (I) y (III) pueden tener uno o más carbonos asimétricos. Todos los posibles estereoisómeros, isómeros individuales y mezclas de isómeros también están incluidos dentro del alcance de la invención. Los diastereoisómeros de los compuestos pueden separarse por métodos convencionales, por ejemplo por cromatografía o cristalización.

Los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse por tres diferentes métodos: (c), (d), y (e) como se describe en el esquema siguiente y se detalla en la sección experimental.



En los compuestos de fórmula (VI) descritos en el método (c), R^{10} es un grupo alquilo inferior.

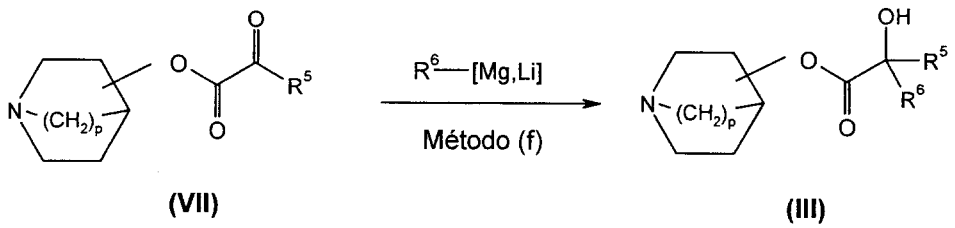
Los siguientes compuestos de Fórmula (V) se describen en la bibliografía:

4-hidroxi-1-azabiciclo[2.2.1]heptano, descrito en WO 93/15080

4-hidroxi-1-azabiciclo[2.2.2]octano, descrito en Grob, C.A. *et al. Helv. Chim. Acta* (1958), 41, 1184-1190

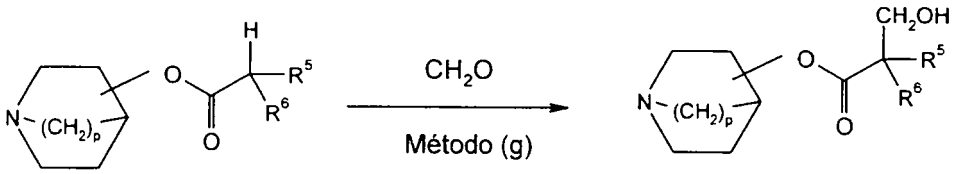
(3R)-3-hidroxi-1-azabiciclo[2.2.2]octano o (3S)-3-hidroxi-1-azabiciclo[2.2.2]octano, descritos en Ringdahl, *R. Acta Pharm Suec*. (1979), 16, 281-283 y comercialmente asequible de CU Chemie Ueticon GmbH.

Algunos compuestos de fórmula general (III) donde D es un grupo de fórmula i), R^5 y R^6 como se han definido anteriormente y R^7 es un grupo hidroxi, también pueden prepararse a partir de ésteres glioxalato de fórmula general (VII) por reacción con el correspondiente derivado organometálico como se describe en el siguiente esquema y se detalla en la sección experimental (método (f)).



Los compuestos de fórmula (VII) pueden prepararse a partir de los correspondientes ácidos glioxílicos de acuerdo con métodos estándares (c), (d) y (e) o como se describe en WO 01/04118 y WO 92/04346.

Como se describe en el siguiente, esquema los compuestos de fórmula (III) donde R^7 es un grupo $-CH_2OH$, también pueden prepararse a partir del correspondiente compuesto de fórmula (III), en donde R^7 es un átomo de H, por reacción con formaldehído en condiciones básicas (véase el método (g), WO 93/06098 y WO02/053564).



(III)

R^7=H

(III)

R^7= CH_2OH

Las estructuras de los compuestos preparados se confirmaron por ^{1}H-NMR y MS. Las NMR se registraron usando un instrumento Varian 300 MHz y los desplazamientos químicos se expresan como partes por millón (δ) a partir del patrón de referencia interno tetrametil-silano. Su pureza se determinó por HPLC, usando cromatografía de fase inversa en un instrumento *Waters*. Los iones moleculares se obtuvieron por espectrometría de masas con ionización por electropulverización en un instrumento Hewlett Packard.

Las rotaciones ópticas se midieron empleando un polarímetro PERKIN-ELMER 241 MC.

Los siguientes Ejemplos están destinados a ilustrar pero no a limitar los métodos experimentales que se han descrito en lo que antecede.

Método (a)

Ejemplo 37

Bromuro de (3R)-1-heptil-3-(9-hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

250 mg (0,75 mmol) de éster (3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido 9-hidroxi-9H-fluoren-9-carboxílico (Compuesto intermedio I-3) se disolvieron en 4 ml de acetonitrilo y 6 ml de $CHCl_3$. A esta solución se añadieron 0,59 ml (0,67 g, 3,75 mmol) de 1-bromoheptano. Después de agitar durante 72 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N_2, se evaporaron los disolventes. Se añadió éter y la mezcla se agitó. El sólido obtenido se lavó varias veces con éter y se filtró. El rendimiento fue 330 mg (85,5%) del compuesto del epígrafe.

p.f.: 214,9-216,6ºC.

MS $[M-Br]^+$: 434.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 0,88 (t, 3 H), 1,12-1,70 (m, 12 H), 1,70-1,93 (m, 2 H), 2,04 (m, 1 H), 2,78 (m, 1 H), 2,96-3,18 (m, 3 H), 3,18-3,48 (m, 3 H), 3,77 (m, 1 H), 5,01 (m, 1 H), 6,84 (s, 1 H, OH), 7,34 (m, 2 H), 7,45 (m, 2 H), 7,61 (m, 2 H), 7,84 (d, 2 H).

Ejemplo 39

Bromuro de (3R)-3-(9-hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloxi)-1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

0,5 g (0,0015 mol) de éster (3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido 9-hidroxi-9H-fluoren-9-carboxílico (Compuesto intermedio I-3) se disolvieron en 10 ml de acetonitrilo y 15 ml de $CHCl_3$. A esta solución se añadieron 1,02 ml (1,37 g, 0,0075 mol) de 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano y la mezcla se agitó a temperatura durante 96 horas. Después de este tiempo se añadió una nueva porción (0,2 ml, 0,27 g, 0,0015 mol) de 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas más. Después de este tiempo se evaporaron los disolventes. Se añadió éter y la mezcla se agitó para obtener un sólido, se extrajo el disolvente y se añadió más éter. Este método se repitió varias veces para eliminar el agente alquilante residual. Finalmente la suspensión se filtró y el sólido obtenido se lavó con éter y se secó. El rendimiento fue 610 mg (78,2%) del compuesto del epígrafe.

p.f.: 194ºC.

MS $[M-Br]^+$: 438.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,44 (m, 1 H), 1,64 (m, 1 H), 1,85 (m, 2 H), 2,09 (m, 1 H), 2,93 (m, 1 H), 3,18-3,28 (m, 1 H), 3,26 (s, 3 H), 3,30-3,60 (m, 9 H), 3,73 (m, 2 H), 3,88 (m, 1 H), 5,00 (m, 1 H), 6,83 (s, 1 H, OH), 7,35 (m, 2 H), 7,45 (m, 2 H), 7,61 (m, 2 H), 7,83 (d, 2 H).

Ejemplo 43

Bromuro de (3R)-1-alil-3-(9-metil-9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

1,05 g (3 mmol) de éster (3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido 9-metil-9H-xanten-9-carboxílico se disolvieron en 15 ml de THF y se añadieron 0,544 g (4,5 mmol) de 3-bromoprop-1-eno (bromuro de alilo). La mezcla se llevó a reflujo durante 4 horas y se dejó continuar la agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de este tiempo el disolvente se concentró hasta la ¼ parte del volumen inicial. Se añadió éter y la mezcla se agitó durante 20 minutos para obtener un sólido, se extrajo el disolvente y se añadió más éter. Este método se repitió varias veces para eliminar agente alquilante residual. Finalmente se filtró la suspensión y el sólido obtenido se lavó con éter y se secó. El rendimiento fue 1,04 g (73,8%) del compuesto del epígrafe.

p.f.: 64,3-67,8ºC.

MS $[M\text{-}Br]^+$: 390.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,35 (m, 1 H), 1,65 (m, 1 H), 1,73-1,91 (m, 2 H), 1,89 (s, 3 H), 2,11 (m, 1 H), 2,75 (m, 1 H), 3,00 (m, 1 H), 3,15-3,45 (m, 3 H), 3,70-3,90 (m, 3 H), 5,03 (m, 1 H), 5,50-5,65 (m, 2 H), 5,86 (m, 1 H), 7,12-7,19 (m, 4 H), 7,35 (m, 2 H), 7,42 (m, 2 H).

Método (b)

Ejemplo 29

Trifluoroacetato de (3R)-1-(6-cianohexil)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

60 mg (0,17 mmol) de éster (3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido 2-hidroxi-2,2-ditien-2-il-acético se disolvieron en 0,7 ml de DMSO. A esta solución se añadieron 161 mg (0,128 ml, 0,85 mmol) de 7-bromoheptanonitrilo disuelto en 0,3 ml de DMSO. Después de agitación durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla se purificó extracción en fase sólida con un cartucho de intercambio catiónico Mega Bond Elut, previamente acondicionado a pH = 7,5 con tampón NaH_2PO_4 0,1M. La mezcla de reacción se aplicó al cartucho como un lavado primeramente con 2 ml de DMSO y luego tres veces con 5 ml de CH_3CN, eliminando por lavado todos los materiales de partida. El derivado de amonio se eluyó con 5 ml de solución de TFA 0,03 M en CH_3CN:$CHCl_3$ (2:1). Esta solución se neutralizó con 300 mg de poli(4-vinilpiridina), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El rendimiento fue 19,1 mg (19,6%) del compuesto del epígrafe.

MS $[M\text{-}CF3COO]^+$: 459.

Método (c)

Los derivados de éster metílico de fórmula general (VI) pueden prepararse por métodos estándares de esterificación a partir del correspondiente ácido carboxílico o de acuerdo con métodos descritos en la bibliografía: FR 2012964; Larsson, L. *et al*., *Acta Pharm, Suec*. (1974), 11 (3), 304-308; Nyberg, K. *et al., Acta Chem. Scand*. (1970), 24, 1590-1596; Cohen, V.I. *et al., J. Pharm. Sciences* (1992), 81, 326-329; WO 01/04118, WO 02/053564 y referencias citadas en dichos documentos.

Compuesto intermedio 1-1

Preparación de éster (3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido 2,2-ditien-2-il-acético

1,67 g (0,007 mol) de éster metílico del ácido 2,2-ditien-2-il-acético se disolvieron en 40 ml de tolueno. A esta solución se añadieron 1,04 g (0,0082 mol) de (3R)-3-hidroxi-1-azabiciclo[2.2.2]octano y 0,14 g (0,0035 mol) de HNa (dispersión al 60% en aceite mineral). La mezcla se llevó a reflujo durante 10 minutos y, después de este tiempo, se continuó el reflujo para separar el destilado con reemplazamiento con tolueno de nueva aportación, cuando era necesario, durante dos horas. La mezcla enfriada se extrajo con ácido HCl 2N, la capa acuosa se lavó con acetato de etilo, se alcalinizó con K_2CO_3 y se extrajo con $CHCl_3$. La capa orgánica se lavó con un pequeño volumen de agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El aceite obtenido (2 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice fluyendo con $CHCl_3$/MeOH/NH_4OH 95:5:0,5. Las fracciones apropiadas se reunieron y evaporaron para obtener el producto del epígrafe en forma de una aceite (0,82 g, 35%).

Este producto se solidificó por formación de la sal fumarato. Una porción de 0,43 g (0,00128 mol) del aceite obtenido (base libre) se trató con ácido fumárico en acetona/éter dietílico para obtener un sólido que se filtró y lavó con éter. El rendimiento fue 0,44 g de la sal fumarato.

Sal fumarato del éster (3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido 2,2-ditien-2-il-acético:

p.f.:122ºC.

MS [M base libre+1]$^+$: 334.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,44 (m, 1 H), 1,64 (m, 3 H), 2,03 (m, 1 H), 2,62-2,98 (m, 5 H), 3,30 (m, 1 H), 4,89 (m, 1 H), 5,84 (s, 1 H), 6,54 (s, 2 H), 7,01 (m, 2 H), 7,09 (m, 2 H), 7,48 (m, 2 H).

El éster metílico del ácido 2,2-ditien-2-il-acético se preparó por reducción de éster metílico del ácido 2-hidroxi-2,2-ditien-2-il-acético de acuerdo con el método descrito en F. Leonard; I. Ehrantal, *J. Am. Chem. Soc*. Vol 73, pp. 2216-2218, (1951).

Compuesto intermedio 1-2

Preparación de éster (3R)- 1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido 2,2-ditien-2-ilpropiónico

0,86 g (0,0034 mol) de éster metílico del ácido 2,2-ditien-2-ilpropiónico se disolvieron en 25 ml de tolueno. A esta solución se añadieron 0,51 g (0,004 mol) de (3R)-3-hidroxi-1-azabiciclo[2.2.2]octano y 0,055 g (0,0014 mol) de HNa (dispersión al 60% en aceite mineral). La mezcla se llevó a reflujo durante 10 minutos y, después de este tiempo, se continuó el reflujo para separar el destilado con reemplazamiento con tolueno de nueva aportación, cuando era necesario durante 1,5 horas. La mezcla enfriada se extrajo con ácido HCl 2N, la capa acuosa se lavó con acetato de etilo, se alcalinizó con K_2CO_3 y se extrajo con $CHCl_3$. La capa orgánica se lavó con un pequeño volumen de agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El rendimiento fue 1,11 g del producto del epígrafe en forma de un aceite (94,07%).

GC/MS [M]$^+$: 347.

Este producto se solidificó por formación de la sal oxalato: 0,25 g de la base libre (0,00072 mol) se trataron con ácido oxálico (0,065 g, 0,00072 mol) en acetona/éter dietílico. Se obtuvo un sólido que se filtró y lavó con éter. El rendimiento fue 0,25 g (79,4%).

Sal oxalato del éster (3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido 2,2-ditien-2-ilpropiónico ácido:

p.f.: 126,7-128,6ºC.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,61 (m, 2 H), 1,83 (m, 2 H), 2,08 (s, 3 H), 2,19 (m, 1 H), 2,88 (m, 1 H), 2,95-3,28 (m, 4 H), 3,61 (m, 1 H), 5,09 (m, 1 H), 7,01 (m, 2 H), 7,07 (m, 2 H), 7,51 (m, 2 H), 9,15 (s ancho, 2 H).

El éster metílico del ácido 2,2-ditien-2-ilpropiónico se preparó por un método de esterificación estándar a partir de ácido 2,2-ditien-2-ilpropiónico, preparado a su vez como se describe en M. Sy *et al., Bull. Soc. Chim. Fr*.; Vol 7, 2609-2611, (1957).

Compuesto intermedio 1-3

Preparación de éster (3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido 9-hidroxi-9H-fluoren-9-carboxílico

1,0 g (0,0042 mol) de éster metílico del ácido 9-hidroxi-9H-fluoren-9-carboxílico se disolvieron 25 ml de tolueno. A esta solución se añadieron 0,67 g (0,0053 mol) de (3R)-3-hidroxi-1-azabiciclo[2.2.2]octano y 0,064 g (0,0016 mol) de HNa (dispersión al 60% en aceite mineral). La mezcla se llevó a reflujo durante 15 minutos y, después de este tiempo, se continuó el reflujo para separar el destilado con reemplazamiento con tolueno de nueva aportación, cuando era necesario durante 1,5 horas. La mezcla enfriada se extrajo con ácido HCl 2N, la capa acuosa se lavó con éter dietílico, se alcalinizó con K_2CO_3 y se extrajo con $CHCl_3$. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El sólido obtenido se trató con éter dietílico y se filtró. El producto obtenido se recristalizó en una mezcla de $CHCl_3$/éter diisopropílico, se filtró y se lavó con éter diisopropílico. El rendimiento fue 0,75 g del producto del epígrafe. (53,2%).

p.f.: 217ºC.

MS [M+1]$^+$: 336.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,00 (m, 2 H), 1,25-1,50 (m, 2 H), 1,60 (m, 1 H), 2,0-2,16 (m, 2 H), 2,37-2,56 (m, 3 H), 2,91 (m, 1 H), 4,57 (m, 1 H), 6,74 (s ancho, 1 H, OH), 7,31 (m, 2 H), 7,42 (m, 2 H), 7,51 (m, 2 H), 7,81 (m, 2 H).

El éster metílico del ácido 9-hidroxi-9H-fluoren-9-carboxílico se preparó a partir de ácido 9-hidroxi-9H-fluoren-9-carboxílico (comercialmente asequible) usando un método de esterificación estándar.

Los siguientes compuestos de fórmula (III) también han sido preparados de acuerdo con el método (c):

Éster (3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido 2-hidroxi-2,2-ditien-2-il-acético,

Éster (3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido 2-fur-2-il-2-hidroxi-2-fenilacético,

Éster (3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido 2-fur-2-il-2-hidroxi-2-tien-2-il-acético,

Éster (3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido 9-metil-9H-fluoren-9-carboxílico,

Éster (3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido 9-metil-9H-xanten-9-carboxílico,

Éster (3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido 9-hidroxi-9H-xanten-9-carboxílico,

Éster(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ílico ácido 2-hidroxi-2-tien-2-ilpent-4-enoico,

Éster (3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-il-acético y

Éster (3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (2R)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-il-acético.

(Los dos últimos compuestos también se han preparado por el método (f)).

Método (d)

Compuesto intermedio 1-4

Preparación de éster (3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]cicloheptén-5-carboxílico

2,15 g de ácido 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]cicloheptén-5-carboxílico (9,0 mmol) se disolvieron en 40 ml de $CHCl_3$ (libre de etanol). La solución se enfrió a 0ºC y se añadieron 0,86 ml de cloruro de oxalilo (9,9 mmoles) y una gota de DMF. La mezcla se agitó y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Después de una hora a esta temperatura se evaporaron los disolventes y el residuo se disolvió en $CHCl_3$ y se evaporó de nuevo. Este procedimiento se repitió dos veces. El aceite obtenido se disolvió en 20 ml de tolueno y se añadió a una solución de 1,26 g (9,9 mmol) de (3R)-3-hidroxi-1-azabiciclo[2.2.2]octano en 40 ml de tolueno caliente. La mezcla de reacción se llevó a reflujo 2 horas. Después de enfriar la mezcla se extrajo con ácido HCl 2N. La capa acuosa se alcalinizó con K_2CO_3 y se extrajo con $CHCl_3$. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, $CHCl_3$:MeOH:NH_4OH, 95:5:0,5). El rendimiento fue 1,5 g (48%) del producto del epígrafe.

p.f.: 112-113ºC.

CG/MS $[M]^+$: 347.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,10-1,35 (m, 2 H), 1,40-1,52 (m, 1 H), 1,52-1,68 (m, 1 H), 1,90 (m, 1 H), 2,40-2,60 (m, 2 H), 2,60-2,77 (m, 3 H), 2,83-2,96 (m, 2 H), 3,07-3,19 (m, 1 H), 3,25-3,40 (m, 2 H), 4,80 (m, 2 H), 7,10-7,30 (m, 8 H).

El ácido 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]cicloheptén-5-carboxílico se preparó como se describe en Kumazawa T. *et al., J. Med. Chem*., (1994), 37, 804-810.

El siguiente compuesto de fórmula (III) también se preparó de acuerdo con el método (d) a partir del correspondiente ácido carboxílico:

Éster (3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido 9H-xanten-9-carboxílico.

Método (e)

Compuesto intermedio 1-5

Preparación de éster 1-azabiciclo[2.2.2]oct-4-ílico del ácido (2R)-2-ciclohexil-2-hidroxi-2-fenilacético

660 mg (0,00282 mol) de ácido (2R)-2-ciclohexil-2-hidroxi-2-fenilacético (obtenido como se describe en WO 02/053564) se disolvieron en 9 ml de DMF. Esta solución se agitó a temperatura ambiente y se añadieron 548 mg (0,00338 mol) de 1,1'-carbonildiimidazol. La reacción se monitorizó por TLC ($CHCl_3$/MeOH/AcOH 70:30:2) siguiendo la formación de la imidazolida. Después de 1 hora la reacción era completa. La mezcla de reacción se enfrió a 0ºC y y se añadieron 394 mg (0,0031 mol) de 4-hidroxi-1-azabiciclo[2.2.2]octano y 104 mg (0,00259 mol) de HNa (dispersión al 60% en aceite mineral). Después de 44 horas de agitación a temperatura ambiente la mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo tres veces con éter dietílico. Las capas orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó y el residido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con $CHCl_3$ a $CHCl_3$/MeOH 15:1. El rendimiento fue 300 mg (31%) del producto del epígrafe.

$[\alpha]^{22}_D$ = -27,6º (c=1, $CHCl_3$).

MS: $[M+1]^+$: 344.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,0-1,55 (m, 7H), 1,55-1,75 (m, 2H), 1,75-1,85 m, 1H), 1,85-2,05 (m, 6H), 2,10-2,22 (m, 1H), 2,90-3,10 (m, 6H), 3,60-3,80 (bs, 1H, OH), 7,20-7,40 (m, 3H), 7,57-7,67 (m, 2H).

Método (f)

Compuesto intermedio I-6

Preparación de éster (3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido 2-hidroxi-2,3-difenilpropiónico

Se añadió cloruro de bencil-magnesio, 0,00386 mol (1,93 ml de a solución 2M en THF), a una solución de 1 g (0,00385 mol) de éster (3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido 2-oxo-2-fenilacético, disueltos en 8 ml de THF, a -70ºC bajo una atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 10 minutos, luego se calentó a temperatura ambiente y se diluyó con 4 ml más de THF. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se trató con solución de K_2CO_3 al 10% y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se reunieron y secaron sobre Na_2SO_4. Después de la separación del disolvente, el aceite obtenido se sometió a reparto entre HCl 2N y éter dietílico. La fase acuosa se alcalinizó con K_2CO_3 y se extrajo con $CHCl_3$. La solución orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente para proporcionar 1,2 g de un aceite.

Este proceso de reacción se reprodujo partiendo de 2 g (0,0077 mol) de éster (3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido 2-oxo-2-fenilacético y 0,0077 mol de cloruro de bencil-magnesio (3,85 ml de una solución 2M en THF), para obtener 2,91 g del aceite final. La cantidad total de producto (4,11 g) se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice) eluyendo con $CHCl_3$/MeOH/NH_4OH 99:1:0,1 → 95:5:0,5. Las fracciones apropiadas se reunieron para dar 1,86 g de un producto puro en forma de una mezcla sólida de los diastereoisómeros I-6a y I-6b, que se separaron por maceración usando éter dietílico/éter diisopropílico.

Compuesto intermedio 1-6a

Preparación de éster (3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (2)-2-hidroxi-2,3-difenilpropiónico (diastereoisómero 1, primer diastereoisómero obtenido)*

Los 1.86 g de la mezcla de diastereoisómeros (I-6) se trataron con una mezcla de éter dietílico/éter diisopropílico y se filtró para dar un sólido identificado como un diastereoisómero puro.

El rendimiento fue 0,87 g (42,6% basado en un solo isómero),

p.f.: 132ºC.

MS $[M+1]^+$: 352.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,30-1,60 (m, 2 H), 1,60-1,90 (m, 2 H), 2,05 (m, 1 H), 2,20-2,35 (m, 1 H), 2,50-2,90 (m, 4 H), 3,0-3,15 (m, 1 H), 3,25 y 3,60 (dd, 2 H), 3,70 (s ancho, 1 H, OH), 4,70-4,80 (m, 1 H), 7,15-7,45 (m, 8 H), 7,65-7,75 (m, 2 H).

Compuesto intermedio 1-6b

Preparación de éster (3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (2)-2-hidroxi-2,3-difenilpropiónico (diastereoisómero 2, segundo diastereoisómero obtenido)*

Las aguas madres de filtración del primer diastereoisómero se enriquecieron en el segundo diastereoisómero. Después de evaporación de los disolventes, se trataron 0,55 g del residuo con éter dietílico y se filtró para dar un sólido identificado como el segundo diastereoisómero puro.

El rendimiento fue 0,23 g (11,2% basado en un solo isómero),

p.f.: 107ºC.

MS $[M+1]^+$: 352.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,20-1,35 (m, 1 H), 1,35-1,55 (m, 2 H), 1,55-1,70 (m, 1 H), 1,80-1,95 (m, 1 H), 2,55-2,90 (m, 5 H), 3,10-3,20 (m, 1 H), 3,25 y 3,60 (dd, 2 H), 3,80 (s ancho, 1 H, OH), 4,65-4,80 (m, 1 H), 7,20-7,50 (m, 8 H), 7,65-7,75 (m, 2 H).

((*): Configuración no asignada, puede obtenerse cualquiera de los isómeros (2R)- o (2S)- de los compuestos anteriores)

El éster (3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido 2-oxo-2-fenilacético (se preparó como se describe en WO 92/04346.

También se prepararon los siguientes compuestos de fórmula (III) por el siguiente método (f):

Éster (3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-il-acético,

éster (3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (2R)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-il-acético ácido (compuestos también preparados por el método (c)) y éster (3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido 2-hidroxi-2-fenil-2-tien-2-il-acético.

Otros ácidos carboxílicos de fórmula D-C(O)OH, cuya preparación (o las síntesis de sus derivados éster metílico, cloruro o imidazolida) no se ha descrito en los métodos (c), (d), (e), y que no son comercialmente asequibles, podrían prepararse como se describe en las referencias siguientes:

FR 2012964

M.A. **Davis** *et al; J. Med. Chem.* (1963), 6, 513-516.

T. **Kumazawa** *et al; J. Med. Chem*, (1994), 37(6), 804-810.

M. A. **Davis** *et al; J. Med. Chem*., (1964), Vol (7), 88-94.

Sestanj, K; *Can. J. Chem*., (1971), 49, 664-665.

Burtner, R. ; *J. Am. Chem. Soc*., (1943), 65, 1582-1585

Heacock R.A. *et al; Ann. Appl. Biol*., (1958), 46(3), 352-365.

Rigaudy J. *et al; Bull. Soc. Chim*. France, (1959), 638-43.

Ueda I. *et al; Bull. Chem. Soc. Jpn*; (1975), 48 (8), 2306-2309.

E. L. **May** *et al.; J. Am. Chem. Soc*., (1948), 70, 1077-9.

G. W. **Moersch** *et al; Syntesis*, (1971), 647-648;

A. **Waldemar** *et al; J. Org. Chem*., (1977), Vol 42 (1), 38-40.

WO 01/04118 y WO 02/053564.

También están incluidas dentro del alcance de la presente invención composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, al menos un derivado de quinuclidina de fórmula general (I) en asociación con un vehiculo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente la composición se prepara en una forma adecuada para administración oral.

Los vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables que se mezclan con el compuesto o los compuestos activos, para formar la composición de esta invención son bien conocidos *per se* y los excipientes reales usados dependen *inter alia* del método pretendido de administración de la composición.

Las composiciones de esta invención se adaptan preferiblemente a la administración oral. En este caso, la composición para administración oral puede tomar la forma de comprimidos, comprimidos revestidos con película, líquido para inhalación, polvo para inhalación y aerosol para inhalación; todos las cuales contienen uno o más compuestos de la invención; tales preparaciones pueden prepararse por métodos bien conocidos en la técnica.

Los diluyentes que pueden emplearse en las preparaciones de las composiciones incluyen diluyentes líquidos y sólidos que son compatibles con el ingrediente activo, si se desea, junto con colorantes o agentes aromatizantes. Los comprimidos o los comprimidos revestidos con película pueden contener convenientemente entre 1 y 500 mg, preferiblemente de 5 a 300 mg de ingrediente activo. Las composiciones para inhalación pueden contener entre 1 μg y 1,000 μg, preferiblemente de 10 μg a 800 μg de ingrediente activo. En terapia humana, la dosis del compuesto de fórmula general (I) depende del efecto deseado y la duración del tratamiento; las dosis para adultos están generalmente entre 3 mg y 300 mg por día, en forma de comprimidos y 10 μg y 800 μg por día en forma de composición para inhalación.

Acción farmacológica

Los resultados sobre la unión a los receptores muscarínicos humanos y en el ensayo del broncoespasmo en cobayas, se obtuvieron como se describe a continuación.

Estudios del los receptores muscarínicos humanos

La unión de [3H]-NMS a los receptores muscarínicos humanos se realizó de acuerdo con Waelbroek *et al* (1990), *Mol. Pharmacol*., 38: 267-273. Los ensayos se realizaron a 25ºC. Se emplearon preparaciones de membranas de células K1 de ovarios de hámsteres chinos (CHO) transfectadas establemente que expresan los genes de los receptores M3 muscarínicos humanos.

Para la determinación de la CI_{50}, las preparaciones de membrana se suspendieron en DPBS hasta una concentración final de 89 μg/ml para el subtipo M3. La suspensión de membranas se incubó con el compuesto tritiado durante 60 minutos. Después de la incubación la fracción de membranas se separó por filtración y se determinó la radiactividad fijada. La fijación no específica se determinó por adición de atropina 10^{-4} M. Se ensayaron al menos seis concentraciones por duplicado para generar curvas individuales de desplazamiento.

Nuestros resultados muestran que los compuestos de la presente invención tiene afinidades para los receptores M3 muscarínicos, preferiblemente los receptores muscarínicos humanos. Los compuestos preferidos de la presente invención tienen un valor de la CI_{50} (nM) para los receptores M3 de menos de 50, preferiblemente menos de 25, más preferiblemente menos 15 y lo más preferiblemente menos de 10, 8 ó 5.

Ensayo de brocoespasmo en cobayas

Los estudios se realizaron de acuerdo con H. Conzett y F. Rössler (1940), *Arch. Exp. Pat. Pharmacol*. 195: 71-74. Las soluciones acuosas de los agentes de ensayo se nebulizaron y se hizo que fueran inhaladas por cobayas machos (Dunkin-Hartley) ventilados y anestesiados. Se determinó antes y después de la administración del fármaco la respuesta bronquial a la inoculación de acetilcolina intravenosa y los cambios en la resistencia pulmonar en diversos momentos expresada como porcentaje de inhibición de broncoespasmos.

Los compuestos de la presente invención inhibieron la respuesta del broncoespasmo a la acetilcolina con alta potencia y una larga duración de la acción.

De los resultados anteriormente descritos una persona con un nivel normal de conocimientos de la técnica puede entender fácilmente que los compuestos de la presente invención tengan excelente actividad muscarínica (M3) y por tanto sean útiles para el tratamiento de enfermedades en las cuales estén implicados los receptores M3 muscarínicos, que incluyen trastornos respiratorios, tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), bronquitis, hiperreactividad bronquial, asma, tos y rinitis; trastornos urológicos, tales como incontinencia urinaria, polakiuria (alta frecuencia de micción), vejiga neurogénica o inestable, cistoespasmo y cistitis crónica; trastornos gastrointestinales, tales como síndrome del intestino irritable, colitis espástica, diverticulitis y úlcera péptica; y trastornos cardiovasculares, tales como bradicardia sinusal inducida vagalmente.

La presente invención proporciona además un compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéuticamente aceptable, que comprende un compuesto de fórmula (I) para uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal para terapia, en particular para el tratamiento de una enfermedad o trastorno respiratorio, urológico o gastrointestinal.

La presente invención proporciona además el uso de un compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéuticamente aceptable, que comprende una compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno respiratorio, urológico o gastrointestinal.

Además, los compuestos de fórmula (I) y las composiciones farmacéuticas que comprende un compuesto de fórmula (I) pueden usarse en un método de tratar una enfermedad o trastorno respiratorio, urológico o gastrointestinal, comprendiendo dicho método administrar a un paciente humano o animal que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz, no tóxica, de un compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I).

Además, los compuestos de fórmula (I) y las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) pueden usarse en combinación con otros fármacos eficaces en el tratamiento de estas enfermedades. Los compuestos de fórmula (I) pueden, por ejemplo combinarse con β_2-agonistas, esteroides, fármacos antialérgicos, inhibidores de fosfodiesterasa IV y/o inhibidores de leucotrieno D4 (LTD4), para uso secuencial, separado o simultáneo, en el tratamiento de una enfermedad respiratoria.

Ejemplos de compuestos de fórmula (I)

Ejemplo 1

Bromuro de (3R)-1-alil-3-(2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y a, a partir del compuesto intermedio I-1. El rendimiento de la etapa final fue 310 mg, 90,9%.

MS $[M\text{-}Br]^+$: 374.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,72-2,07 (m, 4 H), 2,28 (m, 1 H), 3,07-3,56 (m, 5 H), 3,78-3,99 (m, 3 H), 5,19 (m, 1 H), 5,52-5,68 (m, 2 H), 5,89 (s, 1 H), 5,98 (m, 1 H), 7,01 (m, 2 H), 7,12 (m, 2 H), 7,50 (m, 2 H).

Ejemplo 2

Bromuro de (3R)-3-(2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(4-metilpent-3-enil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y a, a partir del compuesto intermedio I-1. El rendimiento de la etapa final fue 270 mg, 72,9%.

p.f.: 163,5-165,1ºC.

MS $[M\text{-}Br]^+$: 416.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,62 (s, 3 H), 1,67 (s, 3 H), 1,73-2,03 (m, 4 H), 2,20-2,43 (m, 3 H), 3,05-3,46 (m, 6 H), 3,52 (m, 1 H), 3,92 (m, 1 H), 4,98 (m, 1 H), 5,18 (m, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 7,01 (m, 2 H), 7,13 (m, 2 H), 7,50 (m, 2 H).

Ejemplo 3

Bromuro de (3R)-1-alil-3-(2,2-ditien-2-ilpropioniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y a, a partir del compuesto intermedio I-2. El rendimiento de la etapa final fue 260 mg, 77,2%.

p.f.: 156-158ºC.

MS $[M\text{-}Br]^+$: 388.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,65 (m, 1 H), 1,80 (m, 1 H), 1,95 (m, 2 H), 2,08 (s, 3 H), 2,28 (m, 1 H), 3,06 (m, 1 H), 3,25-3,52 (m, 4 H), 3,82-4,05 (m, 3 H), 5,20 (m, 1 H), 5,53-5,67 (m, 2 H), 5,97 (m, 1 H), 7,01 (m, 2 H), 7,10 (m, 2 H), 7,51 (m, 2 H).

Ejemplo 4

Bromuro de (3R)-1-(4-metilpent-3-enil)-3-(2,2-ditien-2-ilpropioniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y a, a partir del compuesto intermedio I-2. El rendimiento de la etapa final fue 380 mg, 100%.

p.f.: 130-131ºC.

MS $[M-Br]^+$: 430.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,57-1,82 (m, 2 H), 1,62 (s, 3 H), 1,67(s, 3 H), 1,91 (m, 2 H), 2,07 (s, 3 H), 2,22-2,42 (m, 3 H), 3,10 (m, 1 H), 3,17 (m, 2 H), 3,25-3,42 (m, 3 H), 3,48 (m, 1 H), 3,92 (m, 1 H), 4,98 (m, 1 H), 5,19 (m, 1 H), 7,02 (m, 2 H), 7,09 (m, 2 H), 7,50 (m, 2 H).

Ejemplo 5

Trifluoroacetato de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-isopropil-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y b. El rendimiento de la etapa final fue 21,6 mg, 25,2%.

MS $[M-CF_3COO]^+$: 392.

Ejemplo 6

Trifluoroacetato de (3R)-1- ciclopropilmetil-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y b. El rendimiento de la etapa final fue 5,5 mg, 6,2%.

MS $[M-CF_3COO]^+$: 404.

Ejemplo 7

Trifluoroacetato de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-isobutil-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y b. El rendimiento de la etapa final fue 25,0 mg, 28,3%.

MS $[M-CF_3COO]^+$:406.

Ejemplo 8

Bromuro de (3R)-1-heptil-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y a. El rendimiento de la etapa final fue 490 mg, 66,6%.

p.f.: 134ºC.

MS $[M-Br]^+$:448.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0,86 (t, 3 H), 1,16-1,32 (m, 8 H), 1,60 (m, 2 H), 1,91 (m, 2 H), 2,05 (m, 2 H), 2,42 (m, 1 H), 3,32-3,48 (m, 2 H), 3,48-3,80 (m, 5 H), 4,24 (m, 1 H), 5,28 (m, 1 H), 5,98 (s, 1 H, OH), 6,95 (m, 2 H), 7,17 (m, 1 H), 7,22-7,28 (m, 3 H).

Ejemplo 9

Trifluoroacetato de (3R)-1-ciclohexilmetil-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azonabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y b. El rendimiento de la etapa final fue 23,4 mg, 24,6%.

MS $[M-CF_3COO]^+$:446.

Ejemplo 10

Trifluoroacetato de (3R)-1-(3-ciclohexilpropil)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y b. El rendimiento de la etapa final fue 12,6 mg, 12,6%.

MS $[M\text{-}CF_3COO]^+$: 474.

Ejemplo 11

Bromuro de (3R)-1-alil-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y a. El rendimiento de la etapa final fue 400 mg, 70,0%.

p.f.: 176ºC.

MS $[M\text{-}Br]^+$: 390.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,77 (m, 2 H), 1,92 (m, 2 H), 2,31 (m, 1 H), 3,15 (m, 1 H), 3,20-3,52 (m, 4 H), 3,81-4,01 (m, 3 H), 5,24 (m, 1 H), 5,53-5,68 (m, 2 H), 5,96 (m, 1 H), 7,02 (m, 2 H), 7,16 (m, 2 H), 7,48 (s, 1 H, OH), 7,53 (m, 2 H).

Ejemplo 12

Bromuro de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(4-metilpent-3-enil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y a. El rendimiento de la etapa final fue 260 mg, 36,0%.

p.f.: 199ºC.

MS $[M\text{-}Br]^+$: 432.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,58 (s, 3 H), 1,64 (m, 3 H), 1,87 (m, 2 H), 2,03 (m, 2 H), 2,26-2,47 (m, 3 H), 3,22-3,45 (m, 2 H), 3,45-3,82 (m, 5 H), 4,23 (m, 1 H), 4,92 (m, 1 H), 5,27 (m, 1 H), 6,07 (s, 1 H, OH), 6,93 (m, 2 H), 7,15 (m, 1 H), 7,24 (m, 3 H).

Ejemplo 13

Trifluoroacetato de (3R)-1-(3,7-dimetilocta-(E)-2,6-dienil)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y b. El rendimiento de la etapa final fue 14,5 mg, 14,2%.

MS $[M\text{-}CF_3COO]^+$: 486.

Ejemplo 14

Trifluoroacetato de (3R)-3-(2-Hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(2-hidroxietil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y b. El rendimiento de la etapa final fue 16,6 mg, 19,3%.

MS $[M\text{-}CF_3COO]^+$: 394.

Ejemplo 15

Trifluoroacetato de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-hidroxipropil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y b. El rendimiento de la etapa final fue 16,0 mg, 18,0%.

MS $[M\text{-}CF_3COO]^+$: 408.

Ejemplo 16

Trifluoroacetato de (3R)-1-(4-hidroxibutil)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y b. El rendimiento de la etapa final fue 6,5 mg, 7,1%.

MS $[M\text{-}CF_3COO]^+$: 422.

Ejemplo 17

Bromuro de (3R)-1-(2-etoxietil)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y a. El rendimiento de la etapa final fue 220 mg, 31,0%.

p.f.: 155ºC.

MS $[M\text{-}Br]^+$: 422.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,15 (t, 3 H), 1,88 (m, 2 H), 2,03 (m, 2 H), 2,46 (m, 1 H), 3,49 (q, 2 H), 3,54-3,96 (m, 8 H), 4,06 (m, 1 H), 4,31 (m, 1 H), 5,27 (m, 1 H), 5,73 (s, 1 H, OH), 6,97 (m, 2 H), 7,20 (m, 1 H), 7,22-7,33 (m, 3 H).

Ejemplo 18

Cloruro de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y a. El rendimiento de la etapa final fue 580 mg, 14,0%.

p.f.: 156ºC.

MS $[M\text{-}Cl]^+$: 438.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,72 (m, 2 H), 1,92 (m, 2 H), 2,27 (m, 1 H), 3,10-3,70 (m, 11 H), 3,79 (m, 2 H), 3,96 (m, 1 H), 4,72 (m, 1 H), 5,21 (m, 1 H), 6,97 (m, 2 H), 7,15 (m, 2 H), 7,51 (m, 3 H).

Ejemplo 19

Bromuro de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y a. El rendimiento de la etapa final fue 260 mg, 35,0%.

MS $[M\text{-}Br]^+$: 452.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,87 (m, 2 H), 2,04 (m, 2 H), 2,44 (m, 1 H), 3,32 (s, 3 H), 3,48 (m, 2 H), 3,54-3,96 (m, 10 H), 3,98-4,08 (m, 1 H), 4,30 (m, 1 H), 5,26 (m, 1 H), 6,0 (s ancho, 1H, OH), 6,97 (m, 2 H), 7,20 (m, 1 H), 7,23-7,32 (m, 3 H).

Ejemplo 20

Bromuro de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-oxiranilmetil-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y a. El rendimiento de la etapa final fue 240 mg, 35,0%.

MS $[M\text{-}Br]^+$: 406.

Ejemplo 21

Trifluoroacetato de (3R)-1-(2-[1,3]dioxolan-2-iletil)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y b. El rendimiento de la etapa final fue 15,7 mg, 16.4%.

MS $[M\text{-}CF_3COO]^+$: 450.

Ejemplo 22

Trifluoroacetato de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-{2-[2-(2-hidroxietoxi)-etoxi]etil}-1-azoniabiciclo [2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y b. El rendimiento de la etapa final fue 7,9 mg, 7.8%.

MS $[M\text{-}CF_3COO]^+$: 482.

Ejemplo 23

Trifluoroacetato de (3R)-1-(3-[1,3]dioxolan-2-ilpropil)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos. El rendimiento de la etapa final fue 17,1 mg, 17,4%.

MS $[M\text{-}CF_3COO]^+$: 464.

Ejemplo 24

Trifluoroacetato de (3R)-1-(3-etoxicarbonilpropil)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-il-acetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y b. El rendimiento de la etapa final fue 15,1 mg, 15,4%.

MS $[M\text{-}CF_3COO]^+$: 464.

Ejemplo 25

Trifluoroacetato de (3R)-1-(4-etoxicarbonilbutil)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y b. El rendimiento de la etapa final fue 15,0 mg, 14,9%.

MS $[M\text{-}CF_3COO]^+$: 478.

Ejemplo 26

Trifluoroacetato de (3R)-1-(4-acetoxibutil)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y b. El rendimiento de la etapa final fue 10,7 mg, 10,9%.

MS $[M\text{-}CF_3COO]^+$: 464.

Ejemplo 27

Trifluoroacetato de (3R)-1-(3-cianopropil)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y b. El rendimiento de la etapa final fue 14,0 mg, 15,5%.

MS $[M\text{-}CF_3COO]^+$: 417.

Ejemplo 28

Trifluoroacetato de (3R)-1-(4-cianobutil)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y b. El rendimiento de la etapa final fue 16,2 mg, 17,5%.

MS $[M\text{-}CF_3OO]^+$: 431.

Ejemplo 29

Trifluoroacetato de (3R)-1-(6-cianohexil)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y b. El rendimiento de la etapa final fue 19,1 mg, 19,6%.

MS $[M\text{-}CF_3COO]^+$: 459.

Ejemplo 30

Trifluoroacetato de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y b. El rendimiento de la etapa final fue 18,4 mg, 18,8%.

MS $[M\text{-}CF_3COO]^+$: 460.

Ejemplo 31

Bromuro de (3R)-1-alil-3-(2-hidroxi-2-fenil-2-tien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó como una mezcla de diastereoisómeros de acuerdo con métodos f y a. El rendimiento de la etapa final fue 350 mg, 50,0%.

p.f.: 170ºC.

MS $[M\text{-}Br]^+$: 384.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: (mezcla de diastereoisómeros) 1,46-1,79 (m, 2 H), 1,81-2,02 (m, 2 H), 2,28 (m, 1 H), 3,07 (m, 1 H), 3,17-3,46 (m, 4 H), 3,80-4,0 (m, 3 H), 5,23 (m, 1 H), 5,53-5,67 (m, 2 H), 5,96 (m, 1 H), 7,03 (m, 1 H), 7,12 (m, 1 H), 7,20 (s, 1 H, OH), 7,29-7,42 (m, 3 H), 7,42-7,49 (m, 2 H), 7,53 (m, 1 H).

Ejemplo 32

Bromuro de (3R)-1-alil-3-(2-fur-2-il-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó como una mezcla de diastereoisómeros de acuerdo con los métodos c y a. El rendimiento de la etapa final fue 120 mg, 88,8%.

MS $[M-Br]^+$: 368.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: (mezcla de diastereoisómeros) 1,45-1,80 (m, 2 H), 1,80-2,03 (m, 2 H), 2,26 (m, 1 H), 2,95-3,24 (m, 2 H), 3,24-3,47 (m, 3 H), 3,75-3,98 (m, 3 H), 5,20 (m, 1 H), 5,52-5,67 (m, 2 H), 5,96 (m, 1 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,46 (m, 1 H), 6,95 (d, 1 H, OH), 7,31-7,45 (m, 3 H), 7,48 (m, 2 H), 7,68 (m, 1 H).

Ejemplo 33

Bromuro de (3R)-1-alil-3-(2-fur-2-il-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó como una mezcla de diastereoisómeros de acuerdo con los métodos c y a. El rendimiento de la etapa final fue 170 mg, 62,9%.

MS $[M-Br]^+$: 374.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: (mezcla de diastereoisómeros) 1,58-1,83 (m, 2 H), 1,83-2,06 (m, 2 H), 2,28 (m, 1 H), 3,06 (m, 1 H), 3,18 (m, 1 H), 3,25-3,54 (m, 3 H), 3,78-4,02 (m, 3 H), 5,22 (m, 1 H), 5,52-5,68 (m, 2 H), 5,97 (m, 1 H), 6,33 (dd, 1 H), 6,46 (m, 1 H), 7,04 (m, 1 H), 7,15 (m, 1 H), 7,29 (d, 1 H), 7,55 (m, 1 H), 7,69 (m, 1 H).

Ejemplo 34

Bromuro de (3R)-1-alil-3-(9-metil-9H-fluoren-9-carboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y a. El rendimiento de la etapa final fue 180 mg, 88,2%.

p.f.: 75.2-76.8ºC.

MS $[M-Br]^+$: 374.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,54 (m, 1 H), 1,69 (m, 1 H), 1,76 (s, 3 H), 1,87 (m, 2 H), 2,11 (m, 1 H), 3,00 (m, 1 H), 3,16-3,47 (m, 4 H), 3,79 (m, 1 H), 3,91 (m, 2 H), 4,99 (m, 1 H), 5,52-5,66 (m, 2 H), 5,93 (m, 1 H), 7,30-7,50 (m, 4 H), 7,64 (d, 1 H), 7,72 (d, 1 H), 7,90 (d, 2 H).

Ejemplo 35

Bromuro de (3R)-1-alil-3-(9-hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y a, a partir del compuesto intermedio I-3. El rendimiento de la etapa final fue 550 mg, 80,3%.

p.f.: 260ºC.

MS $[M-Br]^+$: 376.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,40 (m, 1 H), 1,64 (m, 1 H), 1,85 (m, 2 H), 2,08 (m, 1 H), 2,77 (m, 1 H), 3,03 (m, 1 H), 3,17-3,41 (m, 3 H), 3,70-3,94 (m, 3 H), 5,03 (m, 1 H), 5,50-5,68 (m, 2 H), 5,90 (m, 1 H), 6,85 (s, 1 H, OH), 7,35 (m, 2 H), 7,46 (m, 2 H), 7,60 (m, 2 H), 7,83 (d, 2 H).

Ejemplo 36

Bromuro de (3R)-3-(9-hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloxi)-1-(4-metilpent-3-enil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y a, a partir del compuesto intermedio I-3. El rendimiento de la etapa final fue 490 mg, 65,5%.

p.f.: 192,4-193.1ºC.

MS $[M-Br]^+$: 418.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,40 (m, 1 H), 1,55-1,72 (m, 1 H), 1,61 (s, 3 H), 1,66 (s, 3 H), 1,84 (m, 2 H), 2,04 (m, 1 H), 2,26 (m, 2 H), 2,76 (m, 1 H), 2,98-3,16 (m, 3 H), 3,18-3,45 (m, 3 H), 3,79 (m, 1 H), 4,95 (m, 1 H), 5,01 (m, 1 H), 6,82 (s, 1 H, OH), 7,33 (m, 2 H), 7,44 (m, 2 H), 7,59 (m, 2 H), 7,82 (d, 2 H).

Ejemplo 37

Bromuro de (3R)-1-Heptil-3-(9-hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y a, a partir del compuesto intermedio I-3. El rendimiento de la etapa final fue 330 mg, 85,5%.

p.f.: 214,9-216,6ºC.

MS $[M-Br]^+$: 434.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 0,88 (t, 3 H), 1,12-1,70 (m, 12 H), 1,70-1,93 (m, 2 H), 2,04 (m, 1 H), 2,78 (m, 1 H), 2,96-3,18 (m, 3 H), 3,18-3,48 (m, 3 H), 3,77 (m, 1 H), 5,01 (m, 1 H), 6,84 (s, 1 H, OH), 7,34 (m, 2 H), 7,45 (m, 2 H), 7,61 (m, 2 H), 7,84 (d, 2 H).

Ejemplo 38

Bromuro de (3R)-3-(9-hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloxi)-1-oxiranilmetil-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y a, a partir del compuesto intermedio I-3. El rendimiento de la etapa final fue 270 mg, 38,0%.

MS $[M-Br]^+$: 392.

Ejemplo 39

Bromuro de (3R)-3-(9-hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloxi)-1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y a, a partir del compuesto intermedio I-3. El rendimiento de la etapa final fue 610 mg, 78,2%.

p.f.: 194ºC.

MS $[M-Br]^+$: 438.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,44 (m, 1 H), 1,64 (m, 1 H), 1,85 (m, 2 H), 2,09 (m, 1 H), 2,93 (m, 1 H), 3,18-3,28 (m, 1 H), 3,26 (s, 3 H), 3,30-3,60 (m, 9 H), 3,73 (m, 2 H), 3,88 (m, 1 H), 5,00 (m, 1 H), 6,83 (s, 1 H, OH), 7,35 (m, 2 H), 7,45 (m, 2 H), 7,61 (m, 2 H), 7,83 (d, 2 H).

Ejemplo 40

Bromuro de (3R)-1-(2-[1,3]dioxolan-2-iletil)-3-(9-hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y a, a partir del compuesto intermedio I-3. El rendimiento de la etapa final fue 660 mg, 85,7%.

p.f.: 62ºC.

MS $[M-Br]^+$: 436.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,43 (m, 1 H), 1,64 (m, 1 H), 1,71-2,15 (m, 5 H), 2,86 (m, 1 H), 3,0-3,64 (m, 8 H), 3,74-3,97 (m, 3 H), 4,89 (m, 1 H), 5,00 (s, 1 H), 7,34 (m, 2 H), 7,45 (m, 2 H), 7,63 (m, 2 H), 7,82 (d, 2 H).

Ejemplo 41

Bromuro de (3R)-1-alil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos d y a. El rendimiento de la etapa final fue 170 mg, 51,5%.

p.f.: 57ºC.

MS $[M-Br]^+$: 376.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,63-2,00 (m, 4 H), 2,17 (m, 1 H), 3,06-3,56 (m, 5 H), 3,77 (m, 1 H), 3,92 (m, 2 H), 5,03 (m, 1 H), 5,30 (s, 1 H), 5,50-5,70 (m, 2 H), 5,94 (m, 1 H), 7,20 (m, 4 H), 7,38 (m, 2 H), 7,50 (m, 2 H).

Ejemplo 42

Bromuro de (3R)-1-(4-metilpent-3-enil)-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos d y a. El rendimiento de la etapa final fue 270 mg, 72,9%.

p.f.: 225ºC.

MS $[M-Br]^+$: 418.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,60-2,0 (m, 4 H), 1,64 (s, 3 H), 1,69 (s, 3 H), 2,16 (m, 1 H), 2,32 (m, 2 H), 3,10-3,46 (m, 6 H), 3,53 (m, 1 H), 3,85 (m, 1 H), 4,93-5,08 (m, 2 H), 5,32 (s, 1 H), 7,19 (m, 4 H), 7,38 (m, 2 H), 7,52 (m, 2 H).

Ejemplo 43

Bromuro de (3R)-1-alil-3-(9-metil-9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y a. El rendimiento de la etapa final fue 1,04 g, 73,8%.

p.f.: 64,3-67,8ºC.

MS $[M-Br]^+$: 390.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,35 (m, 1 H), 1,65 (m, 1 H), 1,73-1,91 (m, 2 H), 1,89 (s, 3 H), 2,11 (m, 1 H), 2,75 (m, 1 H), 3,00 (m, 1 H), 3,15-3,45 (m, 3 H), 3,70-3,90 (m, 3 H), 5,03 (m, 1 H), 5,50-5,65 (m, 2 H), 5,86 (m, 1 H), 7,12-7,19 (m, 4 H), 7,35 (m, 2 H), 7,42 (m, 2 H).

Ejemplo 44

Bromuro de (3R)-1-alil-3-(9-hidroxi-9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y a. El rendimiento de la etapa final fue 270 mg, 67,5%.

p.f.: 232ºC.

MS $[M-Br]^+$: 392.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,29 (m, 1 H), 1,62 (m, 1 H), 1,70-1,94 (m, 2 H), 2,06 (m, 1 H), 2,62 (m, 1 H), 2,79 (m, 1 H), 3,13-3,42 (m, 3 H), 3,64-3,87 (m, 3 H), 5,02 (m, 1 H), 5,47-5,65 (m, 2 H), 5,81 (m, 1 H), 7,18 (s, 1 H, OH), 7,25 (m, 4 H), 7,44 (m, 2 H), 7,65 (m, 2 H).

Ejemplo 45

Bromuro de (3R)-1-(3-Hidroxipropil)-3-(9-hidroxi-9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y a. El rendimiento de la etapa final fue 315 mg, 90,5%.

p.f.: 87,6-89,1ºC.

MS $[M-Br]^+$: 410.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.28 (m, 1 H), 1.50-1.95 (m, 5 H), 2.05 (m, 1 H), 2.63 (m, 1 H), 2.83 (m, 1 H), 3.10-3.50 (m, 7 H), 3.73 (m, 1 H), 4.76 (t, 1 H, OH), 5.0 (m, 1 H), 7.18 (s, 1 H, OH), 7.18-7.30 (m, 4 H), 7.40-7.50 (m, 2 H), 7.60-7.70 (m, 2 H).

Ejemplo 46

Bromuro de (3R)-1-alil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-carboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos d y a, a partir del compuesto intermedio I-4. El rendimiento de la etapa final fue 260 mg, 95,6%.

p.f.: 219,5-220,3ºC.

MS $[M-Br]^+$: 388.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,52 (m, 1 H), 1,71 (m, 1 H), 1,93 (m, 2 H), 2,20 (m, 1 H), 2,79-2,94 (m, 2 H), 3,02 (m, 1 H), 3,11-3,31 (m, 2 H), 3,40-3,52 (m, 1 H), 3,52-3,75 (m, 3 H), 4,06-4,39 (m, 3 H), 5,10 (m, 1 H), 5,21 (s, 1 H), 5,57-5,87 (m, 3 H), 7,16 (m, 6 H), 7,39 (m, 2 H).

Ejemplo 47

Bromuro de (3R)-1-(4-metilpent-3-enil)-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-carboniloxi)-1-azoniabiciclo [2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos d y a, a partir del compuesto intermedio I-4. El rendimiento de la etapa final fue 290 mg, 97,9%.

p.f.: 216ºC.

MS $[M-Br]^+$: 430.

^{1}H- NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,53 (m, 1 H), 1,62 (s, 3 H), 1,67 (s, 3 H), 1,81 (m, 1 H), 1,98 (m, 2 H), 2,18-2,35 (m, 3 H), 2,75-2,98 (m, 3 H), 3,11-3,46 (m, 5 H), 3,54-3,76 (m, 3 H), 4,20 (m, 1 H), 4,95 (m, 1 H), 5,14 (s, 1 H), 5,10-5,20 (m, 1 H), 7,19 (m, 6 H), 7,36 (m, 2 H).

Ejemplo 48

Bromuro de (3R)-1-alil-3-[(2)-2-hidroxi-2,3-difenilpropioniloxi]-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano (diastereoisómero 1)*

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos f y a, a partir del compuesto intermedio I-6a. El rendimiento de la etapa final fue 250 mg, 75,7%.

p.f.: 180ºC.

MS $[M-Br]^+$: 392.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,72 (m, 2 H), 1,92 (m, 2 H), 2,21 (m, 1 H), 3,02 (m, 1 H), 3,11 (m, 1 H), 3,18-3,52 (m, 5 H), 3,74 (m, 1 H), 3,84 (m, 2 H), 5,04 (m, 1 H), 5,49-5,64 (m, 2 H), 5,90 (m, 1 H), 6,15 (s, 1 H, OH), 7,14 (m, 5 H), 7,23-7,40 (m, 3 H), 7,53 (m, 2 H).

(*) Configuración no asignada

Ejemplo 49

Bromuro de (3R)-3-[(2)-2-hidroxi-2,3-difenilpropioniloxi)]-1-(4-metilpent-3-enil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano (diastereoisómero 1)*

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos f, y a, a partir del compuesto intermedio I-6a. El rendimiento de la etapa final fue 280 mg, 77,7%.

p.f.: 224ºC.

MS $[M-Br]^+$: 434.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,61 (s, 3 H), 1,67 (s, 3 H), 1,63-1,75 (m, 2 H), 1,75-2,00 (m, 2 H), 2,21 (m, 1 H), 2,28 (m, 2 H), 2,99-3,20 (m, 4 H), 3,20-3,50 (m, 5 H), 3,77 (m, 1 H), 4,97 (m, 1 H), 5,04 (m, 1 H), 6,14 (s, 1 H, OH), 7,14 (m, 5 H), 7,23-7,39 (m, 3 H), 7,54 (m, 2 H).

(*) Configuración no asignada

Ejemplo 50

Bromuro de (3R)-1-alil-3-(2-hidroxi-2-tien-2-ilpent-4-enoiloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó como una mezcla de diastereoisómeros de acuerdo con métodos c y a, El rendimiento de la etapa final fue 210 mg, 61,8%.

p.f.: 62,6-63,9ºC.

MS $[M-Br]^+$: 348.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: (mezcla de diastereoisómeros) 1,68-2,05 (m, 4 H), 2,26 (m, 1 H), 2,76 (m, 1 H), 2,95 (m, 1 H), 3,08-3,53 (m, 5 H), 3,74-4,00 (m, 3 H), 5,02-5,21 (m, 3 H), 5,51-5,67 (m, 2 H), 5,78 (m, 1 H), 5,97 (m, 1 H), 6,49 (d, 1 H, OH), 7,01 (m, 1 H), 7,15 (m, 1 H), 7,48 (m, 1 H).

Ejemplo 51

Bromuro de (3R)-1-(4-metilpent-3-enil)-3-(2-hidroxi-2-tien-2-ilpent-4-enoiloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó como una mezcla de diastereoisómeros de acuerdo con métodos c y a. El rendimiento de la etapa final fue 290 mg, 78,4%.

p.f.: 56,2-57,9ºC.

MS $[M-Br]^+$: 390.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: (mezcla de diastereoisómeros) 1,52-2,06 (m, 4 H), 1,63 (d, 3 H), 1,69 (s, 3 H), 2,16-2,43 (m, 3 H), 2,78 (dd, 1 H), 2,96 (m, 1 H), 3,07-3,59 (m, 7 H), 3,88 (m, 1 H), 4,92-5,23 (m, 4 H), 5,78 (m, 1 H), 6,48 (d, 1 H, OH), 7,01 (m, 1 H), 7,15 (m, 1 H), 7,46 (m, 1 H).

Ejemplo 52

Bromuro de (3R)-1-alil-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi]-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos f y a. El rendimiento de la etapa final fue 180 mg, 78,3%.

p.f.: 68,2-70,1ºC.

MS $[M-Br]^+$: 376.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,26-1,66 (m, 8 H), 1,78-2,08 (m, 4 H), 2,30 (m, 1 H), 2,81 (m, 1 H), 3,14 (m, 1 H), 3,20-3,58 (m, 4 H), 3,78-4,03 (m, 3 H), 5,15 (m, 1 H), 5,52-5,68 (m, 2 H), 5,97 (m, 1 H), 6,18 (s, 1 H, OH), 7,01 (m, 1 H), 7,16 (d, 1 H), 7,45 (d, 1 H).

Ejemplo 53

Bromuro de (3R)-1-(4-metilpent-3-enil)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos f y a. El rendimiento de la etapa final fue 290 mg, 71,7%.

p.f.: 84ºC.

MS $[M-Br]^+$: 418.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,19-1,76 (m, 8 H), 1,63 (s, 3 H), 1,68 (s, 3 H), 1,77-2,05 (m, 4 H), 2,20-2,42 (m, 3 H), 2,81 (m, 1 H), 3,11-3,24 (m, 3 H), 3,24-3,61 (m, 4 H), 3,89 (m, 1 H), 5,01 (m, 1 H), 5,14 (m, 1 H), 6,19 (s, 1 H, OH), 7,00 (m, 1 H), 7,16 (d, 1 H), 7,44 (d, 1 H).

Ejemplo 54

Bromuro de (3R)-1-alil-3-[(2R)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y a. El rendimiento de la etapa final fue 230 mg, 85,2%.

p.f.: 65,3-66,0ºC.

MS $[M-Br]^+$: 376.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: (mezcla de diastereoisómeros (3R,2R):(3R,2S) 72:28) 1,30-1,66 (m, 8 H), 1,67-2,05 (m, 4 H), 2,23 y 2,30 (m, 1 H), 2,83 (m, 1 H), 3,06-3,55 (m, 5 H), 3,74-4,03 (m, 3 H), 5,14 (m, 1 H), 5,53-5,68 (m, 2 H), 5,99 (m, 1 H), 6,18 y 6,19 (s, 1 H, OH), 7,00 (m, 1 H), 7,16 (m, 1 H), 7,44 (m, 1 H).

Ejemplo 55

Bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi]-1-(2-hidroxietil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos f y a. La mezcla bruta se purificó por cromatografía inversa eluyendo el producto con agua. El rendimiento de la etapa final fue 148 mg, 66%.

MS $[M-Br]^+$: 380.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,25-1,99 (m, 12H), 2,29 (m, 1H), 2,75-2,85 (m, 1H), 3,30-3,60 (m, 7H), 5,13 (m, 1H), 5,29-5,32 (t, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,98-7,01 (dd, 1H), 7,13-7,15 (dd, 1H), 7,42-7,44 (dd, 1H).

Ejemplo 56

Bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi]-1-(3-hidroxipropil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos f y a. La mezcla bruta se purificó por cromatografía inversa eluyendo el producto con agua. El rendimiento de la etapa final fue 145 mg, 53%.

MS $[M-Br]^+$: 394.

Ejemplo 57

Bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi]-1-(4-hidroxibutil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos f y a. La mezcla bruta se purificó por cromatografía inversa eluyendo el producto con agua. El rendimiento de la etapa final fue 40 mg, 20%.

MS $[M-Br]^+$: 408.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,25-1,93 (m, 18H), 2,29 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 3,08-3,48 (m, 5H), 3,75-3,90 (m, 1H), 4,61-4,64 (tm 1H), 5,10-5,20 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,99-7,02 (t, 1H), 7,14-7,16 (m, 1H), 7,43-7,45 (d, 1H).

Ejemplo 58

Bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi]-1-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-azoniabiciclo[2.2.2] octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos f y a. La mezcla bruta se purificó por cromatografía inversa eluyendo el producto con agua. El rendimiento de la etapa final fue 110 mg, 37%.

MS $[M-Br]^+$: 424.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,10-1,53 (m, 14H), 1,82-2,04 (m, 3H), 2,17-2,37 (m, 1H), 2,76-2,87 (m, 1H), 3,23-3,51 (m, 5H), 3,79-3,95 (m, 2H), 4,67-4,71 (t, 1H), 5,09-5,19 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,99-7,01 (dd, 1H), 7,14-7,16 (m, 1H), 7,42-7,44 (dd, 1H).

Ejemplo 59

Bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi]-1-(6-hidroxihexil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos f y a. La mezcla bruta se purificó por cromatografía inversa eluyendo el producto con agua. El rendimiento de la etapa final fue 90 mg, 35%.

MS $[M-Br]^+$: 436.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,20-2,00 (m, 20H), 2,28 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 3,10-3,50 (m, 9H), 3,81 (m, 1H), 4,38-4,41 (t, 1H), 5,12 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,69-7,02 (t, 1H), 7,14-7,15 (m, 1H), 7,43-7,46 (m, 1H).

Los siguientes ejemplos ilustran composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención y métodos para su preparación.

Ejemplo 60

Preparación de una composición farmacéutica: comprimidos

Formulación:	
Compuesto de la presente invención	5,0 mg
Lactosa	113,6 mg
Celulosa microcristalina	28,4 mg
Anhídrido silícico ligero	1,5 mg
Estearato de magnesio	1.5 mg

Empleando una máquina mezcladora, se mezclan 15 g del compuesto de la presente invención con 340,8 g de lactosa y 85,2 g de celulosa microcristalina. La mezcla se sometió a moldeo por compresión empleando un compactador de rodillos para dar un material comprimido similar a una lámina. El material comprimido similar a una lámina se pulverizó empleando un molino de martillos, y el material pulverizado se tamizó a través de un tamiz de malla 20. Al material tamizado se añadieron una porción de 4,5 g anhídrido silícico ligero y 4,5 g de estearato de magnesio y se mezcló. El producto del mezclador se sometió a la acción de una máquina formadora de comprimidos equipada con un sistema de troquel/punzón de 7,5 mm de diámetro, obteniéndose de este modo 3,000 comprimidos, cada uno de los cuales tenía un peso de 150 mg.

Ejemplo 61

Preparación de una composición farmacéutica: comprimidos revestidos

Formulación:	
Compuesto de la presente invención	5,0 mg
Lactosa	95,2 mg
Almidón de maíz	40,8 mg
Polivinilpirrolidona K25	7,5 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg
Hidroxipropilcelulosa	2.3 mg
Polietilenglicol 6000	0,4 mg
Dióxido de titanio	1,1 mg
Talco purificado	0,7 mg

Usando una máquina granuladora de lecho fluidizado, se mezclaron 15 g del compuesto de la presente invención con 285,6 g de lactosa y 122,4 g de almidón de maíz. Separadamente, se disolvieron 22,5 g de polivinilpirrolidona en 127,5 g de agua para preparar una solución de fijación. Usando una máquina granuladora de lecho fluidizado, la solución de fijación se pulverizó sobre la mezcla anterior para dar granulados. A los granulados obtenidos se añadió una porción de 4,5 g de estearato de magnesio y se mezcló. La mezcla obtenida se sometió a la acción de una máquina formadora de comprimidos equipada con un sistema de troquel/punzón de 6,5 mm de diámetro, obteniéndose de este modo 3.000 comprimidos, cada uno de los cuales tenía un peso de 150 mg.

Separadamente se preparó una solución de revestimiento poniendo en suspensión 6,9 g de hidroxipropilmetilcelulosa 2910, 1,2 g de polietilenglicol 6000, 3,3 g de óxido de titano y 2,1 g de talco purificado en 72,6 g de agua. Usando un dispositivo denominado *High Coated*, los 3.000 comprimidos preparados anteriormente se revistieron con la solución de revestimiento para dar comprimidos revestidos con película, cada uno de los cuales tenía un peso de 154,5 mg.

Ejemplo 62

Preparación de una composición farmacéutica: líquido para inhalación

Formulación:	
Compuesto de la presente invención	400 μg
Solución salina fisiológica	1 ml

Una porción de 40 mg del compuesto de la presente invención se disolvió en 90 ml de solución salina fisiológica, y la solución se ajustó hasta un volumen total de 100 ml con la misma solución salina, se dispensó en porciones de 1 ml en ampollas de 1 ml de capacitad y luego se esterilizó a 115ºC durante 30 minutos para dar el líquido para inhalación.

Ejemplo 63

Preparación de una composición farmacéutica: polvo para inhalación

Formulación:	
Compuesto de la presente invención	200 μg
Lactosa	4.000 μg

Una porción de 20 g del compuesto de la presente invención se mezcló uniformemente con 400 g de lactosa, y una porción de 200 mg de la mezcla se envasó en un dispositivo de inhalación de polvo de uso exclusivo para producir un polvo para inhalación.

Ejemplo 64

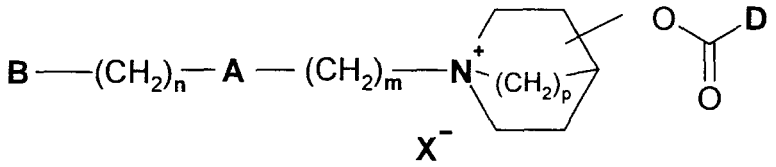
Preparación de una composición farmacéutica: aerosol para inhalación

Formulación:	
Compuesto de la presente invención	200 μg
Alcohol etílico deshidratado (absoluto) USP	8.400 μg
1,1,1,2-Tetrafluoroetano (HFC-134A)	46.810 μg

El concentrado de ingrediente activo se prepara disolviendo 0,0480 g del compuesto de la presente invención en 2,0160 g de alcohol etílico. El concentrado se añade a un aparato de carga apropiado. El concentrado de ingrediente activo se distribuye a un envase para aerosol, cuyo espacio de cabeza se purga con nitrógeno o vapor de HFC-134A (los ingredientes de purga no deben contener más de 1 ppm de oxígeno) y se sella con una válvula. Luego se presurizan 11,2344 g del agente propulsor HFC-134A en el envase herméticamente cerrado.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

en donde B representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de -R^1, -OR^1, hidroxi, -$O(CO)R^1$, ciano y un heterociclilo no aromático opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos, en donde

R^1 se selecciona del grupo que consiste en átomos de hidrógeno, alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_8 opcionalmente sustituido y cicloalquilo C_3- C_8 opcionalmente sustituido

n es un número entero de 0 a 4;

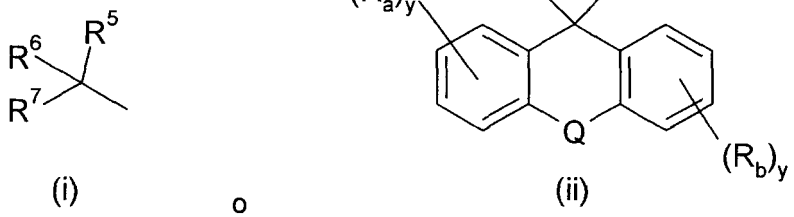
A representa un grupo seleccionado de -CH_2-, -CH=CR^3-, -CR^3=CH-, -CR^3R^4-, -O-, -CO-, -O-$(CH_2)_2$-O- en donde R^3 y R^4 cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o a grupo alquilo C_{1-8};

m es un número entero de 0 a 8;

p es un número entero de 1 a 2

y la sustitución en el anillo azonia-bicíclico puede estar en la posición 2, 3 ó 4 incluyendo todas las configuraciones posibles de los centros asimétricos;

D es un grupo seleccionado de:



(i) o (ii)

en donde R^5 representa un grupo seleccionado de fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furanilo, 3-furanilo, pudiendo dicho grupo estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R_a;

R^6 representa un grupo seleccionado de 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furanilo, 3-furanilo, cicloalquilo C_3-C_8, cicloalquenilo C_3-C_8, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, bencilo y feniletilo, pudiendo dicho grupo estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R_b;

R^7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado de hidroxilo, hidroximetilo y metilo;

Q representa un enlace sencillo o un grupo seleccionado de -CH_2-, -CH_2CH_2-, -O-, -O-CH_2-, -S-, -S-CH_2-, y -CH=CH-;

R_a y R_b independientemente representan un grupo seleccionado de átomos de halógeno, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_8 opcionalmente sustituido, hidroxi, trifluorometilo, nitro, ciano, -$COOR^8$, -NR^8R^9 en donde R^8 y R^9 independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-8}.

y es un número entero de 0 a 3,

X^- representa un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido monovalente o polivalente;

con la condición de que el grupo B-$(CH_2)_n$-A-$(CH_2)_m$- no es un grupo alquilo lineal C_{1-4}

y con la condición adicional de que el compuesto no uno de:

1-Aliloxicarbonilmetil-3-(2-hidroxi-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi)-1-azoniabiciclo-[2.2.2]octano; y

1-carboximetil-3-(2-hidroxi-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi)-1-azoniabiciclo-[2.2.2]octano.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde B se selecciona del grupo que consiste en átomos de hidrógenos, grupos hidroxi, alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_8 opcionalmente sustituido, grupos cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido y grupos heterociclilo no aromáticos sustituido con al menos un grupo hidroxi.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el grupo azoniabiciclo está sustituido en el átomo de nitrógeno con un grupo seleccionado de alilo, 4-metilpent-3-enilo, isopropilo, ciclopropilmetilo, isobutilo, heptilo, ciclohexilmetilo, 3-ciclohexilpropilo, 3,7-dimetilocta-(E)-2,6-dienilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 5-hidroxipentilo, 6-hidroxihexilo, 2-etoxietilo, 2-(2-hidroxietoxi)etilo, 2-(2-metoxietoxi)etilo, oxiranilmetilo, 2-[1,3]dioxolan-2-iletilo, 2-[2-(2-hidroxietoxi)-etoxi]etilo, 3-[1,3]dioxolan-2-ilpropilo, 2-etoxicarboniletilo, 3-etoxicarbonilpropilo, 4-etoxicarbonilbutilo, 4-acetoxibutilo, 3-acetilsulfanilpropilo, 2-carbamoiletilo, 2-cianoetilo, 3-cianopropilo, 4-cianobutilo, 6-cianohexilo, 4,4,4-trifluorobutilo y 3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propilo y 4-(4-hidroxipiperidin-1-il)butilo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el grupo azoniabiciclo está sustituido en el átomo de nitrógeno con un grupo seleccionado de alilo, 4-metilpent-3-enilo, isopropilo, ciclopropilmetilo, isobutilo, heptilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 5-hidroxipentilo, 6-hidroxihexilo, 2-(2-metoxietoxi)etilo, 2-(2-hidroxietoxi)etilo, 4-etoxicarbonilbutilo, 4-acetoxibutilo, 3-cianopropilo y 4-cianobutilo.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde p es 2.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde la sustitución en el anillo azoniabicíclico está en la posición 3, incluyendo todas las posibles configuraciones del carbono asimétrico.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el átomo de carbono de la posición 3 del grupo azoniabicíclico tiene configuración R.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el átomo de carbono de la posición 3 del grupo azoniabicíclico tiene configuración S.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde D representa un grupo de fórmula (i) y R^5 representa un grupo fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo o 3-furilo no sustituidos.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde D representa un grupo de fórmula (i) y R^6 representa un grupo 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, 3-furilo o ciclopentilo.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde D representa un grupo de fórmula (i) y en donde el grupo -O-CO-C(R^5)(R^6)(R^7) representa un grupo seleccionado de 2,2-ditien-2-ilacetoxi, 2,2-ditien-2-ilpropioniloxi, 2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi, 2-hidroxi-2-fenil-2-tien-2-ilacetoxi, 2-fur-2-il-2-hidroxi-2-fenilacetoxi, 2-fur-2-il-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi, (2*)-2-hidroxi-2,3-difenilpropioniloxi, 2-hidroxi-2-tien-2-ilpent-4-enoiloxi, (2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi y (2R)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el grupo -O-CO-C(R^5)(R^6)(R^7) representa un grupo seleccionado de 2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi; 2,2-ditien-2-ilacetoxi, 2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi, 2,2-ditien-2-ilpropioniloxi; 2-hidroxi-2-fenil-2-tien-2-ilacetoxi, 2-fur-2-il-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi y 2-fur-2-il-2-hidroxi-2-fenilacetoxi.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde D representa un grupo de fórmula (ii) y en donde el grupo D-COO- representa un grupo seleccionado de 9-metil-9H-fluoren-9-carboniloxi, 9-hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloxi, 9H-xanten-9-carboniloxi, 9-metil-9H-xanten-9-carboniloxi, 9-hidroxi-9H-xanten-9-carboniloxi 9,10-dihidroantracen-9-carboniloxi y 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-carboniloxi.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el grupo D-COO- representa un grupo seleccionado de 9-metil-9H-fluoren-9-carboniloxi, 9-hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloxi, 9H-xanten-9-carboniloxi, 9-metil-9H-xanten-9-carboniloxi y 9-hidroxi-9H-xanten-9-carboniloxi.

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el carbono sustituido con R^5, R^6 y R^7 tiene configuración R.

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera reivindicaciones precedentes 1 a 14, en donde el carbono sustituido con R^5, R^6 y R^7 tiene la configuración S.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

Bromuro de (3R)-1-alil-3-(2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-3-(2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(4-metilpent-3-enil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-alil-3-(2,2-ditien-2-ilpropioniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-(4-metilpent-3-enil)-3-(2,2-ditien-2-ilpropioniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Trifluoroacetato de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-isopropil-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Trifluoroacetato de (3R)-1-ciclopropilmetil-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Trifluoroacetato de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-isobutil-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-heptil-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Trifluoroacetato de (3R)-1-ciclohexilmetil-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azonabiciclo[2.2.2]octano

Trifluoroacetato de (3R)-1-(3-ciclohexilpropil)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-alil-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(4-metilpent-3-enil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Trifluoroacetato de (3R)-1-(3,7-dimetilocta-(E)-2,6-dienil)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo [2.2.2]octano

Trifluoroacetato de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(2-hidroxietil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Trifluoroacetato de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-hidroxipropil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Trifluoroacetato de (3R)-1-(4-hidroxibutil)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-(2-etoxietil)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Cloruro de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-il-acetoxi)-1-oxiranilmetil-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Trifluoroacetato de (3R)-1-(2-[1,3]dioxolan-2-iletil)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Trifluoroacetato de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-{2-[2-(2-hidroxietoxi)-etoxi]etil}-1-azoniabiciclo [2.2.2]octano

Trifluoroacetato de (3R)-1-(3-[1,3]dioxolan-2-ilpropil)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2] octano

Trifluoroacetato de (3R)-1-(3-etoxicarbonilpropil)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Trifluoroacetato de (3R)-1-(4-etoxicarbonilbutil)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Trifluoroacetato de (3R)-1-(4-acetoxibutil)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Trifluoroacetato de (3R)-1-(3-cianopropil)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Trifluoroacetato de (3R)-1-(4-cianobutil)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Trifluoroacetato de (3R)-1-(6-cianohexil)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Trifluoroacetato de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-alil-3-(2-hidroxi-2-fenil-2-tien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-alil-3-(2-fur-2-il-2-hidroxi-2-fenilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-alil-3-(2-fur-2-il-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-alil-3-(9-metil-9H-fluoren-9-carboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-alil-3-(9-hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-3-(9-hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloxi)-1-(4-metilpent-3-enil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-heptil-3-(9-hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-3-(9-hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloxi)-1-oxiranilmetil-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-3-(9-hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloxi)-1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-(2-[1,3]dioxolan-2-iletil)-3-(9-hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-alil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-(4-metilpent-3-enil)-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-alil-3-(9-metil-9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-alil-3-(9-hidroxi-9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-(3-hidroxipropil)-3-(9-hidroxi-9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-alil-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-carboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-(4-metilpent-3-enil)-3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-carboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-alil-3-[(2*)-2-hidroxi-2,3-difenilpropioniloxi]-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-3-[(2*)-2-hidroxi-2,3-difenilpropioniloxi)]-1-(4-metilpent-3-enil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-alil-3-(2-hidroxi-2-tien-2-ilpent-4-enoiloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-(4-metilpent-3-enil)-3-(2-Hidroxi-2-tien-2-ilpent-4-enoiloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-alil-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi]-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-(4-metilpent-3-enil)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-alil-3-[(2R)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi]-1-(2-hidroxietil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi]-1-(3-hidroxipropil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi]-1-(4-hidroxibutil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi]-1-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi]-1-(6-hidroxihexil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi]-1-(5-hidroxipentil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi]-1-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propil]-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetoxi]-1-[4-(4-hidroxipiperidin-1-il)butil]-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-3-(9,10-dihidroantracen-9-carboniloxi)-1-(2-hidroxietil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

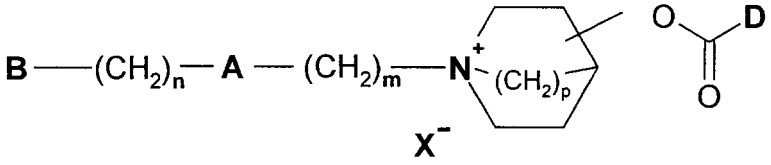
Bromuro de (3R)-1-(2-hidroxietil)-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-(2-hidroxietil)-3-(9-hidroxi-9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-(2-hidroxietil)-3-(9-hidroxi-9H-fluoren-9-carboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano y

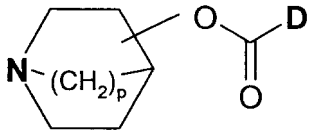
Bromuro de (3R)-1-(2-hidroxietil)-3-(9-metil-9H-fluoren-9-carboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano.

18. Un proceso para producir compuestos de fórmula (I).



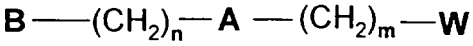
(I)

en donde B, n, A, m, p, y D son como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, comprendiendo dicho proceso cuaternizar el átomo de nitrógeno del anillo azabicíclico de un compuesto de fórmula (III):



(III)

en donde p y D son como se han definido antes, con un agente alquilante de fórmula (II):



(II)

en donde B, n, A y m son como se han definido antes, y W representa un grupo saliente.

19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 mezclado con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

20. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19, para uso terapéutico en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal.

21. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno respiratorio, urológico o gastrointestinal.

22. Uso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis, hiperreactividad bronquial, asma, tos, rinitis, incontinencia urinaria, polakiuria (alta frecuencia de micción), vejiga neurogénica o inestable, cistitis cistoespásmica y crónica, síndrome del intestino irritable, colitis espástica, diverticulitis y úlcera péptica.

23. Una combinación de productos, que comprende:

(i) un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17; y

(ii) otro compuesto eficaz en el tratamiento de una enfermedad o trastorno respiratorio, urológico o gastrointestinal

para uso simultáneo, separado o secuencial.

24. Una combinación de productos de acuerdo con la reivindicación 23, que comprende:

(i) un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17; y

(ii) un β_2-agonista, esteroide, fármaco antialérgico, inhibidor de fosfodiesterasa IV y/o antagonista de leucotrieno D4 (LTD4),

para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria.