



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 329 785**

51 Int. Cl.:
C07D 211/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04012859 .7**

96 Fecha de presentación : **07.12.2000**

97 Número de publicación de la solicitud: **1457488**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.09.2004**

54 Título: **Intermedios para uso en la preparación de compuestos de urea que tienen actividad antagonista del receptor muscarínico.**

30 Prioridad: **07.12.1999 US 456170**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2009

73 Titular/es: **Theravance, Inc.**
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, California 94080, US

72 Inventor/es: **Mammen, Mathai y**
Oare, David

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 329 785 T3

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

DESCRIPCIÓN

Intermedios para uso en la preparación de compuestos de urea que tienen actividad antagonista del receptor muscarínico.

Un receptor es una estructura biológica con uno o más dominios de unión que se compleja reversiblemente con uno o más ligandos, en la que la complejación tiene consecuencias biológicas. Los receptores pueden existir completamente fuera de la célula (receptores extracelulares), dentro de la membrana celular (pero presentando secciones del receptor al medio extracelular y el citosol), o totalmente dentro de la célula (receptores intracelulares). También pueden funcionar independientemente de una célula (por ejemplo, formación de coágulos). Los receptores dentro de la membrana celular permiten que una célula se comunique con el espacio fuera de sus fronteras (por ejemplo, señalización) como también que actúe en el transporte de moléculas e iones hacia adentro y hacia afuera de la célula.

Un ligando es una pareja de unión para un receptor específico o familia de receptores. Un ligando puede ser el ligando endógeno para el receptor, o, alternativamente, puede ser un ligando sintético para un receptor, tal como un fármaco, un candidato a fármaco o una herramienta farmacológica.

La superfamilia de siete proteínas transmembránicas (7-TM), denominadas también receptores acoplados a proteínas G (GPCR), representa una de las clases más significativas de receptores unidos a membrana que comunican cambios que se producen fuera de los límites de la célula a su interior, desencadenando una respuesta celular cuando sea apropiado. Las proteínas G, cuando se activan, afectan a una amplia gama de sistemas efectores aguas abajo, tanto positiva como negativamente (por ejemplo, canales de iones, cascadas de proteína cinasas, transcripción, trans migración de proteínas de adhesión, y similares).

Los receptores muscarínicos son miembros de los receptores acoplados a proteínas G que están compuestos por una familia de cinco subtipos de receptor (M_1 , M_2 , M_3 , M_4 y M_5), y son activados por el neurotransmisor acetilcolina. Estos receptores están ampliamente distribuidos en múltiples órganos y tejidos, y son críticos para el mantenimiento de la neurotransmisión colinérgica central y periférica. Se ha documentado la distribución regional de estos subtipos de receptor en el cerebro y otros órganos (Bonner, T.I. y otros, *Science* (Washington D.C.), 1987, 237, 527-532; Goyal, R.K., *J. Med.* 1989, 321, 1022; Hulme, E.C. y otros, *Annu. Rev.armacol. Toxicol.* 1990, 30, 633; y Eglen, R.M. y Hedge, S.S. *Drug News Perspect.* 1997, 10(8), 462-469). Por ejemplo, el músculo liso está compuesto en gran medida por receptores M_2 y M_3 ; el músculo cardíaco está compuesto en gran medida por receptores M_2 , y las glándulas salivares están compuestas en gran medida por receptores M_3 .

Se ha establecido que los receptores muscarínicos están implicados en enfermedades tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, síndrome de intestino irritable, incontinencia urinaria, rinitis, colitis espasmódica, cistitis crónica, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, glaucoma, esquizofrenia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, arritmia cardíaca y síndromes de hipersalivación (Fisher, A., *Invest. Drugs*, 1997, 6(10), 1395-1411; Martel, A.M. y otros, *Drugs Future*, 1997, 22(2), 135-137; Graul, A. y Castaner, J., *Drugs Future*, 1996, 21(11), 1105-1108; y Graul, A. y otros, *Drugs Future*, 1997, 22(7), 733-737).

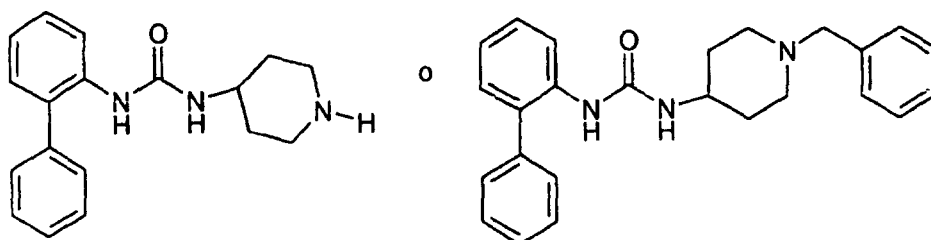
Para el tratamiento de estas enfermedades, se están usando varios compuestos que tienen actividades antagonistas del receptor muscarínico. Por ejemplo, se está usando la oxibutinina para el tratamiento de la incontinencia urinaria urgente, y se está usando la dicitolmina para el tratamiento del síndrome de intestino irritable. Sin embargo, estos fármacos tienen una utilidad limitada, ya que producen efectos secundarios tales como sequedad de boca, visión borrosa y midriasis.

Actualmente existe la necesidad de nuevos antagonistas del receptor muscarínico.

Sumario de la invención

La invención se refiere a intermedios útiles en la preparación de derivados de urea que son antagonistas y agonistas del receptor muscarínico, y que son útiles en el tratamiento y prevención de enfermedades mediadas por receptores muscarínicos (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica, síndrome de intestino irritable, incontinencia urinaria, etc.).

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula

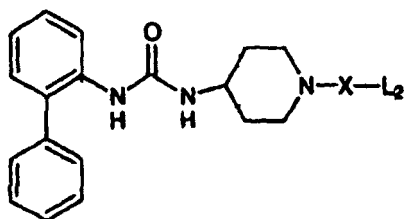


o una sal del mismo.

ES 2 329 785 T3

Los compuestos de la invención son útiles en la preparación de un compuesto de Fórmula (IVa):

5
10

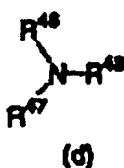


(IVa)

15 en la que:

L₂ es un grupo de la fórmula (d):

20
25



(d)

en la que:

R⁴⁶ es alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido o heterociclo;

30

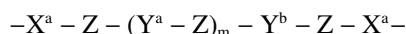
R⁴⁷ es alquilo, alquilo sustituido, arilo, acilo, heterociclo o -COOR⁵⁰, en el que R⁵⁰ es alquilo; o

35 R⁴⁶ y R⁴⁷, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo, heterociclo el cual, además de tener opcionalmente los sustituyentes opcionales definidos aquí más adelante para un heterociclo, opcionalmente también puede estar sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4) grupos alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, o alquinilo sustituido; y

R⁴⁸ es un enlace covalente que une el grupo (d) a X;

40

X es un grupo de fórmula:



45 en la que:

m es un número entero de 0 a 20;

50 X^a, en cada caso separado, se selecciona del grupo que consiste en -O-, -S-, -NR-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NR-, -C(S)-, -C(S)O-, -C(S)NR-, o un enlace covalente, en el que R es como se define más adelante;

Z, en cada caso separado, se selecciona del grupo que consiste en alquileno, alquileno sustituido, cicloalquileno, cicloalquileno sustituido, alquenileno, alquenileno sustituido, alquinileno, alquinileno sustituido, cicloalquenileno, cicloalquenileno sustituido, arileno, heteroarileno, heterociclono, o un enlace covalente;

55 Y^a e Y^b, en cada caso separado, se seleccionan del grupo que consiste en -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -NR-, -S(O)_n-, -C(O)NR'-, -NR'C(O)-, -NR'C(O)NR'-, -NR'C(S)NR'-, -C(=NR')-NR'-, -NR'-C(=NR')-, -OC(O)-NR'-, -NR'-C(O)-O-, -N=C(R'')-NR'-, -NR'-C(R'')=N-, -P(O)(OR')-O-, -O-(P(O)(OR'))-, -S(O)_nCR'R''-, -S(O)_nNR'-, -NR'-S(O)_n-, -S-S-, y un enlace covalente; en los que n es 0, 1 ó 2, y R, R' y R'', en cada caso separado, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, heteroarilo, y heterocíclico (preferentemente, al menos uno de X^a, Y^a, Y^b o Z no es un enlace covalente);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65 Los compuestos de fórmula (IVa) se pueden formular en una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (IVa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención proporciona intermedios sintéticos descritos en la presente memoria.

Los compuestos de fórmula (IVa) son útiles en un método para tratar enfermedades mediadas por un receptor muscarínico en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (IVa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Se ha descubierto que los compuestos de fórmula (IVa) son metabólicamente más estables que los compuestos que carecen de tal funcionalidad de urea. En consecuencia, los compuestos de fórmula (IVa) tienen semividas metabólicas más prolongadas y/o una duración más prolongada de acción *in vivo*, lo que puede reducir la dosis requerida para administración, o puede reducir la probabilidad de que se generen metabolitos indeseados.

10

Descripción detallada de la invención

Los siguientes términos tienen los siguientes significados, salvo que se indique lo contrario. Cualquiera de los términos que no se definen tiene su significado reconocido en la técnica.

15

El término “alquilo” se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada, ramificada o no ramificada, monorradicálica, que tiene preferentemente de 1 a 40 átomos de carbono, más preferentemente 1 a 10 átomos de carbono, y aún más preferentemente 1 a 6 átomos de carbono. Son ejemplos de este término grupos tales como metilo, etilo, *n*-propilo, *isopropilo*, *n*-butilo, *iso*-butilo, *n*-hexilo, *n*-decilo, tetradecilo, y similares.

20

El término “alquilo sustituido” se refiere a un grupo alquilo como se define anteriormente, en el que uno o más átomos de carbono en la cadena de alquilo se han sustituido opcionalmente por un heteroátomo, tal como -O-, -S (O)_n (en el que n es de 0 a 2), -NR- (en el que R es hidrógeno o alquilo), y que tiene de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tioceto, carboxilo, carboxialquilo, tioariloxi, tiorheteroariloxi, tiorheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterocíclico, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxi-amino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo, -SO₂-heteroarilo y -NR^aR^b, en el que R^a y R^b pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquinilo, arilo, heteroarilo y heterocíclico. Son ejemplos de este término grupos tales como hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, 2-sulfonilamidoetilo, 2-carboxietilo, y similares.

25

30

El término “alquilenos” se refiere a un dirradical de una cadena hidrocarbonada saturada, ramificada o no ramificada, que tiene preferentemente de 1 a 40 átomos de carbono, más preferentemente 1 a 10 átomos de carbono, y aún más preferentemente 1 a 6 átomos de carbono. Este término se ejemplifica mediante grupos tales como metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂-CH₂-), los isómeros de propileno (por ejemplo, -CH₂CH₂CH₂- y -CH(CH₃)CH₂-), y similares.

35

El término “alquilenos sustituido” se refiere a un grupo alquilenos como se define anteriormente, que tiene de 1 a 5 sustituyentes, y preferentemente 1 a 3 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tioceto, carboxilo, carboxialquilo, tioariloxi, tiorheteroariloxi, tiorheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterocíclico, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxi-amino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. Además, tales grupos alquilenos sustituido incluyen aquellos en los que dos sustituyentes en el grupo alquilenos están condensados para formar uno o más grupos cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, heterocíclico o heteroarilo condensados al grupo alquilenos. Preferentemente, tales grupos condensados contienen de 1 a 3 estructuras anulares condensadas.

50

El término “alquilaminoalquilo”, “alquilaminoalqueno” y “alquilaminoalquinilo” se refiere a grupos R^aNHR^b en los que R^a es un grupo alquilo como se define anteriormente y R^b es un grupo alquilenos, alquilenos o alquinilos como se define anteriormente. Son ejemplos de tales grupos, 3-metilaminobutilo, 4-etilamino-1,2-dimetilbutin-1-ilo, 4-etil-aminobutin-1-ilo, y similares.

55

El término “alcarilo” o “aralquilo” se refiere a los grupos -alquilenos-arilo y -alquilenos sustituido-arilo, en los que alquilenos, alquilenos sustituido y arilo son como se definen anteriormente. Son ejemplos de tales grupos alcarilo, bencilo, fenetilo, y similares.

60

El término “alcoxi” se refiere a grupos alquilo-O-, alqueno-O-, cicloalquilo-O-, cicloalqueno-O- y alquinilo-O-, en los que alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno y alquinilo son como se definen anteriormente. Son grupos alcoxi preferidos alquilo-O- e incluyen, a título de ejemplo, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *terc*-butoxi, *sec*-butoxi, *n*-pentoxi, *n*-hexoxi, 1,2-dimetilbutoxi, y similares.

65

El término “alcoxi sustituido” se refiere a los grupos alquilo sustituido-O-, alqueno sustituido-O-, cicloalquilo sustituido-O-, cicloalqueno sustituido-O- y alquinilo sustituido-O-, en los que alquilo sustituido, alqueno sustituido, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno sustituido y alquinilo sustituido son como se definen anteriormente.

ES 2 329 785 T3

El término “haloalcoxi” se refiere a los grupos alquilo-O- en los que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo se han sustituido por un grupo halo, e incluyen, a título de ejemplos, grupos tales como trifluorometoxi y similares.

5 El término “alquilalcoxi” se refiere a los grupos -alquileo-O-alquilo, alquileo-O-alquilo sustituido, alquileo sustituido-O-alquilo y alquileo sustituido-O-alquilo sustituido, en los que alquilo, alquilo sustituido, alquileo y alquileo sustituido son como se definen anteriormente. Son grupos alquilalcoxi preferidos, alquileo-O-alquilo e incluyen, a título de ejemplo, metilmetoxi (-CH₂OCH₃), etilmetoxi (-CH₂CH₂OCH₃), *n*-propileno-isopropoxi (-CH₂CH₂CH₂OCH(CH₃)₂), metileno-*t*-butoxi (-CH₂-O-C(CH₃)₃), y similares.

10 El término “alquiltioalcoxi” se refiere al grupo -alquileo-S-alquilo, alquileo-S-alquilo sustituido, alquileo sustituido-S-alquilo y alquileo sustituido-S-alquilo sustituido, en los que alquilo, alquilo sustituido, alquileo y alquileo sustituido son como se definen anteriormente. Son grupos alquiltioalcoxi preferidos, alquileo-S-alquilo e incluyen, a título de ejemplo, metilentiometoxi (-CH₂SCH₃), etilentiometoxi (-CH₂CH₂SCH₃), *n*-propileno-*iso*-tiopropoxi (-CH₂CH₂CH₂SCH(CH₃)₂), metileno-*t*-tiobutoxi (-CH₂SC(CH₃)₃), y similares.

20 El término “alqueno” se refiere a un monorradiado de un grupo hidrocarbonado insaturado, ramificado o no ramificado, que tiene preferentemente de 2 a 40 átomos de carbono, más preferentemente 2 a 10 átomos de carbono, e incluso más preferentemente 2 a 6 átomos de carbono, y que tiene al menos un sitio, y preferentemente de 1 a 6 sitios, de insaturación vinílica. Los grupos alqueno preferidos incluyen etenilo (-CH=CH₂), *n*-propenilo (-CH₂CH=CH₂), *isopropenilo* (-C(CH₃)=CH₂), y similares.

30 El término “alqueno sustituido” se refiere a un grupo alqueno como se define anteriormente, que tiene de 1 a 5 sustituyentes, y preferentemente 1 a 3 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tioceto, carboxilo, carboxialquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterocíclico, heterociclooxi, hidroxiamino, alcóxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo.

El término “alqueno” se refiere a un dirradical de un grupo hidrocarbonado insaturado, ramificado o no ramificado, que tiene preferentemente de 2 a 40 átomos de carbono, más preferentemente 2 a 10 átomos de carbono, e incluso más preferentemente 2 a 6 átomos de carbono, y que tiene al menos 1 sitio, y preferentemente 1 a 6 sitios de insaturación vinílica. Son ejemplos de este término grupos tales como etenileno (-CH=CH-), los isómeros de propenileno (por ejemplo, -CH=CH=CH- o -C(CH₃)=CH-), y similares.

45 El término “alqueno sustituido” se refiere a un grupo alqueno como se define anteriormente, que tiene de 1 a 5 sustituyentes, y preferentemente de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tioceto, carboxilo, carboxialquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterocíclico, heterociclooxi, hidroxiamino, alcóxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo, y -SO₂-heteroarilo. Adicionalmente, tales grupos alqueno sustituido incluyen aquellos en los que 2 sustituyentes en el grupo alqueno se condensan para formar uno o más grupos cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, heterocíclico o heteroarilo condensados al grupo alqueno.

50 El término “alquino” se refiere a un monorradiado de un hidrocarburo insaturado que tiene preferentemente de 2 a 40 átomos de carbono, más preferentemente 2 a 20 átomos de carbono, e incluso más preferentemente 2 a 6 átomos de carbono, y que tiene al menos 1 sitio y, preferentemente, de 1 a 6 sitios de insaturación acetilénica (triple enlace). Los grupos alquino preferidos incluyen etinilo (-C≡CH), propargilo (-CH₂C≡CH), y similares.

55 El término “alquino sustituido” se refiere a un grupo alquino como se define anteriormente, que tiene de 1 a 5 sustituyentes, y preferentemente 1 a 3 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tioceto, carboxilo, carboxialquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterocíclico, heterociclooxi, hidroxiamino, alcóxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo.

60 El término “alquino” se refiere a un dirradical de un hidrocarburo insaturado que tiene preferentemente de 2 a 40 átomos de carbono, más preferentemente 2 a 10 átomos de carbono, e incluso más preferentemente 2 a 6 átomos de carbono, y que tiene al menos 1 sitio, y preferentemente de 1 a 6 sitios de insaturación acetilénica (triple enlace). Los grupos alquino preferidos están incluidos etinileno (-C≡C-), propargileno (-CH₂C≡C-), y similares.

65 El término “alquino sustituido” se refiere a un grupo alquino como se define anteriormente, que tiene de 1 a 5 sustituyentes, y preferentemente 1 a 3 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino,

ES 2 329 785 T3

amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tioceto, carboxilo, carboxialquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterocíclico, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxi-amino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo.

El término “acilo” se refiere a los grupos HC(O)-, alquilo-C(O)-, alquilo sustituido-C(O)-, cicloalquilo-C(O)-, cicloalquilo sustituido-C(O)-, cicloalqueno-C(O)-, cicloalqueno sustituido-C(O)-, arilo-C(O)-, heteroarilo-C(O)- y heterocíclico-C(O)-, en los que alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, heteroarilo y heterocíclico son como se definen anteriormente.

El término “acilamino” o “aminocarbonilo” se refiere al grupo -C(O)NRR, en el que cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo, heterocíclico, o en el que ambos grupos R están unidos para formar un grupo heterocíclico, (por ejemplo, morfolino), en el que alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterocíclico son como se definen anteriormente.

El término “aminoacilo” se refiere al grupo -NRC(O)R, en el que cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo, heterocíclico, en el que alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterocíclico son como se definen anteriormente.

El término “aminoaciloxi” o “alcoxycarbonilamino” se refiere al grupo -NRC(O)OR, en el que cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo, o heterocíclico, en el que alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterocíclico son como se definen anteriormente.

El término “aciloxi” se refiere a los grupos alquilo-C(O)O-, alquilo sustituido-C(O)O-, cicloalquilo-C(O)O-, cicloalquilo sustituido-C(O)O-, arilo-C(O)O-, heteroarilo-C(O)O-, y heterocíclico-C(O)-, en los que alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterocíclico son como se definen anteriormente.

El término “arilo” se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado, que tiene de 6 a 20 átomos de carbono, que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo o antrilo). Los arilos preferidos incluyen fenilo, naftilo, y similares. A no ser que lo impida la definición del sustituyente arilo, tales grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes, preferentemente 1 a 3 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en aciloxi, hidroxilo, tiol, acilo, alquilo, alcoxi, alqueno, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, alquilo sustituido, alcoxi sustituido, alqueno sustituido, alqueno sustituido, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno sustituido, amino, amino sustituido, aminoacilo, acilamino, alcarilo, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, carboxialquilo, ciano, halo, nitro, heteroarilo, heteroariloxi, heterocíclico, heterociclooxi, aminoaciloxi, oxiacilamino, tioalcoxi, tialcoxi sustituido, tioariloxi, tioheteroariloxi, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo, -SO₂-heteroarilo y trihalometilo. Los sustituyentes de arilo preferidos incluyen alquilo, alcoxi, halo, ciano, nitro, trihalometilo y tioalcoxi.

El término “ariloxi” se refiere al grupo arilo-O-, en el que el grupo arilo es como se define anteriormente, que incluye grupos arilo opcionalmente sustituidos como se definen también anteriormente.

El término “arileno” se refiere al dirradical derivados de arilo (incluyendo arilo sustituido) como se define anteriormente, y se ejemplifica mediante 1,2-fenileno, 1,3-fenileno, 1,4-fenileno, 1,2-naftileno, y similares.

El término “amino” se refiere al grupo -NH₂.

El término “amino sustituido” se refiere al grupo -NRR, en el que cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, alqueno, alqueno sustituido, arilo, heteroarilo y heterocíclico, con tal de que ambos R no sean hidrógeno.

El término “carboxialquilo” o “alcoxycarbonilo” se refiere a los grupos “-C(O)O-alquilo”, “-C(O)O-alquilo sustituido”, “-C(O)O-cicloalquilo”, “-C(O)O-cicloalquilo sustituido”, “-C(O)O-alqueno”, “-C(O)O-alqueno sustituido”, “-C(O)O-alqueno” y “-C(O)O-alqueno sustituido”, en los que alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alqueno y alqueno sustituido son como se definen anteriormente.

El término “cicloalquilo” se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 a 20 átomos de carbono, que tienen un solo anillo cíclico o múltiples anillos cíclicos condensados. Tales grupos cicloalquilo incluyen, a título de ejemplo, estructuras anulares individuales, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctil, y similares, o estructuras de múltiples anillos, tales como adamantilo, y similares.

El término “cicloalquilo sustituido” se refiere a grupos cicloalquilo que tienen de 1 a 5 sustituyentes, y preferentemente 1 a 3 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tioceto, carboxilo, carboxialquilo, tioariloxi, tio-

ES 2 329 785 T3

heteroariloxi, tioheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterocíclico, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxi-amino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo.

5 El término “cicloalquenilo” se refiere a grupos alquenilo cíclicos de 4 a 20 átomos de carbono, que tienen un solo anillo cíclico y al menos un punto de insaturación interna. Los ejemplos de grupos cicloalquenilo adecuados incluyen, por ejemplo, ciclobut-2-enilo, ciclopent-3-enilo, ciclooct-3-enilo, y similares.

10 El término “cicloalquenilo sustituido” se refiere a grupos cicloalquenilo que tienen de 1 a 5 sustituyentes, y preferentemente 1 a 3 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tioceto, carboxilo, carboxialquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterocíclico, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxi-amino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo.

El término “halo” o “halógeno” se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

20 El término “heteroarilo” se refiere a un grupo aromático de 1 a 15 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre dentro de al menos un anillo (si hay más de un anillo). A no ser que lo impida la definición del sustituyente de heteroarilo, tales grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes, preferentemente 1 a 3 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en aciloxi, hidroxilo, tiol, acilo, alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alquilo sustituido, alcoxi sustituido, alquenilo sustituido, alquinilo sustituido, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo sustituido, amino, amino sustituido, aminoacilo, acilamino, alquilarilo, arilo, ariloxi, azido, carboxilo, carboxialquilo, ciano, halo, nitro, heteroarilo, heteroariloxi, heterocíclico, heterociclooxi, aminoaciloxi, oxiacilamino, tioalcoxi, tialcoxi sustituido, tioariloxi, tioheteroariloxi, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo, -SO₂-heteroarilo y trihalometilo. Los sustituyentes de arilo preferidos incluyen alquilo, alcoxi, halo, ciano, nitro, trihalometilo y tioalcoxi. Tales grupos heteroarilo pueden tener un solo anillo (por ejemplo, piridilo o furilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, indolizileno o benzotienilo). Los heteroarilos preferidos incluyen piridilo, pirrolilo y furilo.

30 El término “heteroaralquilo” se refiere a los grupos -alquileno-heteroarilo en los que alquileno y heteroarilo son como se definen anteriormente. Son ejemplos de tales grupos heteroaralquilo, piridilmetilo, piridiletilo, indolilmetilo, y similares.

El término “heteroariloxi” se refiere al grupo heteroarilo-O-.

40 El término “heteroarileno” se refiere al grupo dirradicálico derivado de heteroarilo (incluyendo heteroarilo sustituido), como se define anteriormente, y está ejemplificado por los grupos 2,6-piridileno, 2,4-piridileno, 1,2-quinolinileno, 1,8-quinolinileno, 1,4-benzofuranileno, 2,5-piridinileno, 2,5-indolenilo, y similares.

45 El término “heterociclo” o “heterocíclico” se refiere a un grupo monorradicálico saturado o insaturado, que tiene un solo anillo o múltiples anillos condensados, de 1 a 40 átomos de carbono y de 1 a 10 heteroátomos dentro del anillo, preferentemente 1 a 4 heteroátomos, seleccionados de nitrógeno, azufre, fósforo y/u oxígeno. A no ser que lo impida la definición del sustituyente de heterocíclico, tales grupos heterocíclico pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes, y preferentemente 1 a 3 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tioceto, carboxilo, carboxialquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterocíclico, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxi-amino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. Tales grupos heterocíclicos pueden tener un solo anillo o múltiples anillos condensados. Los heterocíclicos preferidos incluyen morfolino, piperidinilo, y similares.

55 Los ejemplos de heteroarilos y heterociclos de nitrógeno incluyen, aunque no limitativamente, pirrol, tiofeno, furano, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, piperidina, piperazina, indolina, morfolina, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofeno, y similares, así como heterociclos que contienen nitrógeno N-alcoxi.

El término “heterociclooxi” se refiere al grupo heterocíclico-O-.

65 El término “tioheterociclooxi” se refiere al grupo heterocíclico-S-.

El término “heterociclono” se refiere al grupo dirradicálico formado a partir de un heterociclo, como se define aquí, y son ejemplos los grupos 2,6-morfolino, 2,5-morfolino, y similares.

ES 2 329 785 T3

“Heteroarilamino” significa un anillo aromático de 5 miembros en el que uno o dos átomos anulares son N y los restantes átomos anulares son C. El anillo de heterocicloamino puede estar condensado con un anillo cicloalquilo, arilo o heteroarilo, y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferentemente uno o dos sustituyentes, seleccionados de alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, halo, ciano, acilo, amino, amino sustituido, acilamino, -OR (en el que R es hidrógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, acilo, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo), o $-S(O)_nR$ [en el que n es un número entero de 0 a 2, y R es hidrógeno (con la condición de que n sea 0), alquilo, alquenilo, cicloalquilo, amino, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo]. Más específicamente, el término heterocicloamino incluye, pero no limitativamente, imidazol, pirazol, bencimidazol y benzopirazol.

“Heterocicloamino” significa un grupo cíclico saturado monovalente de 4 a 8 átomos anulares, en el que al menos un átomo anular es N, y opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos anulares adicionales seleccionados del grupo que consiste en N, O o $S(O)_n$ (en el que n es un número entero de 0 a 2), siendo C los restantes átomos anulares, en el que uno o dos átomos de C pueden estar opcionalmente sustituidos por un grupo carbonilo. El anillo heterocicloamino puede estar condensado a un anillo cicloalquilo, arilo o heteroarilo, y opcionalmente puede estar sustituido con uno o más sustituyentes, preferentemente uno o dos sustituyentes, seleccionados de alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, halo, ciano, acilo, amino, amino sustituido, acilamino, -OR (en el que R es hidrógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, acilo, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo), o $-S(O)_nR$ [en el que n es un número entero de 0 a 2, y R es hidrógeno (con la condición de que n sea 0), alquilo, alquenilo, cicloalquilo, amino, heterociclo, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo]. Más específicamente, el término heterocicloamino incluye, pero no limitativamente, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, indolino o tiomorfolino. El término heterocicloamino incluye también quinuclidina, 1-azabicyclo[2.2.1]heptilo, 1-azabicyclo[3.2.1]octilo y sus derivados.

El término “oxiacilamino” o “aminocarbonilo” se refiere al grupo $-OC(O)NRR$, en el que cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo o heterocíclico, en el que alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo y heterocíclico son como se definen aquí.

La expresión “grupo cicloalquilo unido en espiro” se refiere a un grupo cicloalquilo unido a otro anillo mediante un átomo de carbono común a ambos anillos.

El término “tiol” se refiere al grupo -SH.

El término “tioalcoxi” o “alquiltio” se refiere al grupo -S-alquilo.

El término “tioalcoxi sustituido” se refiere al grupo S-alquilo sustituido.

El término “tioarilo” se refiere al grupo arilo-S, en el que el grupo arilo es como se define anteriormente, incluyendo grupos arilo opcionalmente sustituidos, también definidos anteriormente.

El término “tioheteroarilo” se refiere al grupo heteroarilo-S- en el que el grupo heteroarilo es como se define anteriormente, incluyendo grupos arilo opcionalmente sustituidos, como también se definen anteriormente.

Obviamente, en cuanto a cualquiera de los grupos anteriores que contienen uno o más sustituyentes, ha de entenderse que tales grupos no contienen sustituciones o esquemas de sustitución que sean estéricamente irrealizables y/o no puedan sintetizarse. Además, los compuestos de fórmula (IVa) incluyen todos los isómeros estereoquímicos resultantes de la sustitución de estos compuestos.

A no ser que se especifique lo contrario, todos los intervalos a los que se hace referencia aquí incluyen los valores de los puntos finales señalados.

El término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a sales que retienen la eficacia biológica y no son indeseables biológicamente o de otra forma. En muchos casos, los compuestos de fórmula (IVa) son capaces de formar sales de ácidos y/o de bases en virtud de la presencia de los grupos amino y/o carboxilo o de grupos similares a ellos.

Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de bases inorgánicas u orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, a título de ejemplo, las de sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no limitativamente, las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como alquilaminas, dialquilaminas, trialquilaminas, alquilaminas sustituidas, aminas di(alquil sustituidas), aminas tri(alquil sustituidas), alquenilaminas, dialquenilaminas, trialquenilaminas, alquenilaminas sustituidas, aminas di(alquenil sustituidas), aminas tri(alquenil sustituidas), cicloalquilaminas, di(cicloalquil)aminas, tri(cicloalquil)aminas, cicloalquilaminas sustituidas, cicloalquilaminas disustituidas, cicloalquilaminas trisustituidas, cicloalquenilaminas, di(cicloalquenil)aminas, tri(cicloalquenil)aminas, cicloalquenilaminas sustituidas, cicloalquenilaminas disustituidas, cicloalquenilaminas trisustituidas, arilaminas, diarilaminas, triarilaminas, heteroarilaminas, diheteroarilaminas, triheteroarilaminas, aminas heterocíclicas, aminas diheterocíclicas, aminas triheterocíclicas, di- y triaminas mixtas en las que al menos dos de los sustituyentes en la amina son diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo, heterocíclico y similares. También están incluidas

ES 2 329 785 T3

aminas en las que dos o tres sustituyentes, junto con el nitrógeno amínico, forman un grupo heterocíclico o heteroarilo. Los ejemplos de aminas adecuadas incluyen, a título de ejemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, tri(isopropil)amina, tri(*n*-propilamina), etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, trometamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, N-alquilglucaminas, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, morfolina, N-etilpiperidina, y similares. Ha de entenderse también que, en la práctica de esta invención, serían útiles otros derivados de ácidos carboxílicos, por ejemplo amidas de ácidos carboxílicos, incluyendo carboxamidas, alquilo inferior-carboxamidas, dialquil-carboxamidas, y similares.

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales derivadas a partir de ácidos inorgánicos incluyen las de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Las sales derivadas de ácidos orgánicos incluyen las de los ácidos acético, propiónico, glicólico, pirúvico, oxálico, málico, malónico, succínico, maleico, fumárico, tartárico, cítrico, benzoico, cinámico, mandélico, metanosulfónico, etanosulfónico, *p*-toluenosulfónico, salicílico y similares.

La expresión “catión farmacéuticamente aceptable” se refiere a un catión de una sal farmacéuticamente aceptable.

La expresión “grupo protector” o “grupo bloqueante” se refiere a cualquier grupo que, cuando está unido a uno o más grupos hidroxilo, tiol, amino o carboxilo de los compuestos (incluyendo sus intermedios), impide que se produzcan reacciones en estos grupos, pudiendo eliminarse el grupo protector por etapas convencionales químicas o enzimáticas para restablecer el grupo hidroxilo, tiol, amino o carboxilo. El grupo bloqueante eliminable particular empleado no es crítico, y los grupos bloqueantes de hidroxilo eliminables preferidos incluyen sustituyentes convencionales tales como alilo, bencilo, acetilo, cloroacetilo, tiobencilo, bencilidina, fenazilo, *t*-butildifenilsililo y cualquier otro grupo que se pueda introducir químicamente en una funcionalidad hidroxilo y se pueda eliminar luego por métodos químicos o enzimáticos en condiciones suaves, compatibles con la naturaleza del producto. Los grupos bloqueantes de tiol eliminables preferidos incluyen grupos disulfuro, grupos acilo, grupos bencilo, y similares. Los grupos bloqueantes de amino eliminables preferidos incluyen sustituyentes convencionales tales como *t*-butoxicarbonilo (t-BOC), benciloxicarbonilo (CBZ), fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), aliloxicarbonilo (ALOC) y otros similares, que se pueden eliminar mediante condiciones convencionales compatibles con la naturaleza del producto. Los grupos protectores de carboxilo preferidos incluyen ésteres tales como los de metilo, etilo, propilo, *t*-butilo, etc., que se pueden eliminar mediante condiciones suaves compatibles con la naturaleza del producto.

El término “opcional” u “opcionalmente” significa que el hecho, la circunstancia o el sustituyente descrito posteriormente se puede producir o no, y que la descripción incluye casos en los que se produce dicho hecho o circunstancia, y casos en los que no.

La expresión “disolvente orgánico inerte” significa un disolvente que es inerte en las condiciones de reacción descritas en relación con él, e incluye, a título de ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno, éter dietílico, acetato de etilo, acetona, metiletilcetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, *n*-butanol, dioxano, piridina, y similares. A no ser que se especifique lo contrario, los disolventes usados en las reacciones que se describen aquí son disolventes inertes.

El término “tratamiento” se refiere a cualquier tratamiento de una afección patológica en un mamífero, particularmente un ser humano, e incluye:

- (i) prevenir que se produzca la afección patológica en un sujeto que puede tener predisposición para la afección, pero sin que todavía se le haya diagnosticado tal afección y, en consecuencia, el tratamiento constituye un tratamiento profiláctico para la afección;
- (ii) inhibir la afección patológica, esto es, detener su desarrollo;
- (iii) aliviar la afección patológica, esto es, provocar la regresión de la afección patológica; o
- (iv) aliviar las afecciones mediadas por la afección patológica.

La expresión “afección patológica que se modula por tratamiento con un ligando” cubre todos los estados mórbidos (es decir, afecciones patológicas) que generalmente se conoce en la práctica médica que se tratan útilmente con un ligando para los receptores muscarínicos en general, y los estados mórbidos que se ha encontrado que se tratan útilmente mediante un compuesto de la invención. Tales estados mórbidos incluyen, a título de ejemplo sólo, el tratamiento de un mamífero afectado por la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica, el síndrome de intestino irritable, la incontinencia urinaria, y similares.


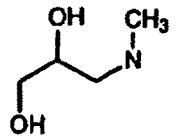
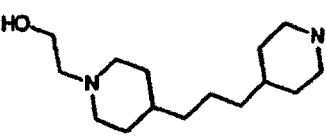
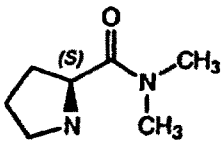
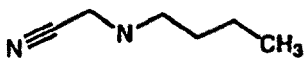
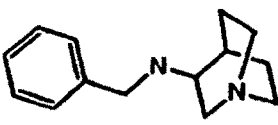
La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad de un compuesto que es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define anteriormente, cuando se administra a un mamífero que necesita de tal tratamiento. La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo del sujeto y la afección que se está tratando, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la afección, el modo de administración y similares, y la puede determinar fácilmente un experto ordinario en la materia.

ES 2 329 785 T3

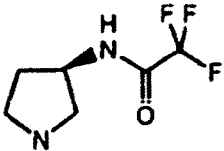
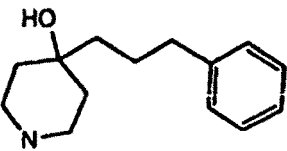
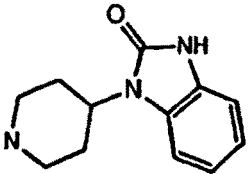
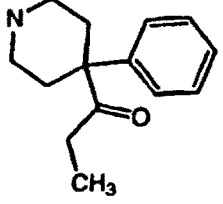

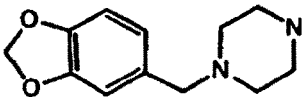
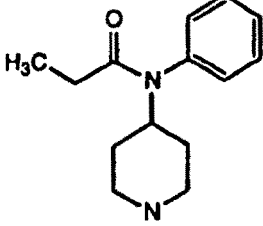
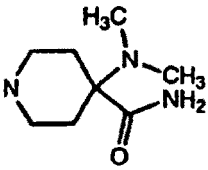
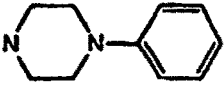
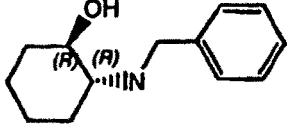
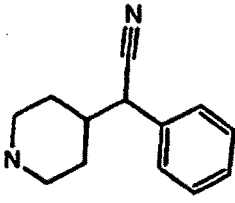
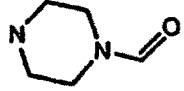
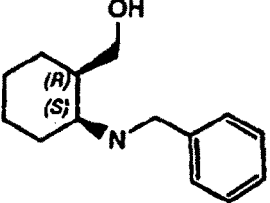
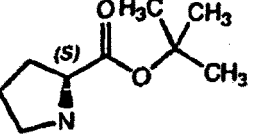
Si bien la definición más amplia de esta invención se presenta en el Sumario de la invención, se pueden preferir ciertos compuestos de Fórmula (I). Los valores específicos y preferidos dados aquí para los radicales, sustituyentes e intervalos son sólo para fines ilustrativos; no excluyen otros valores definidos u otros valores dentro de los intervalos definidos para los radicales y sustituyentes.

5 Preferentemente, L_2 es un grupo de la fórmula (d) en la que: R^{46} es alquilo o alquilo sustituido; R^{47} es alquilo, alquilo sustituido o heterociclo; o R^{46} y R^{47} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo.

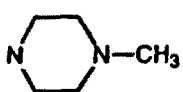
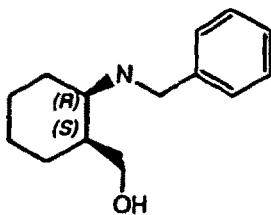
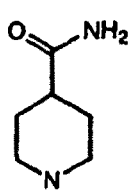
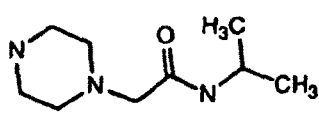
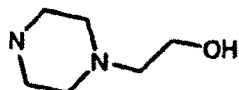
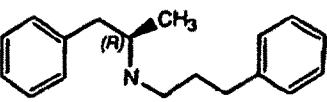
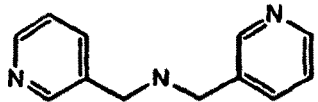
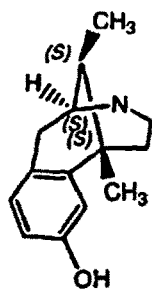
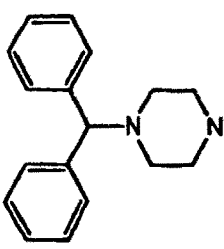
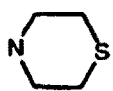
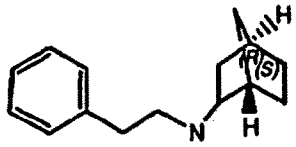
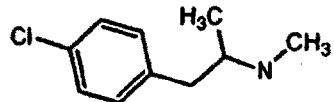
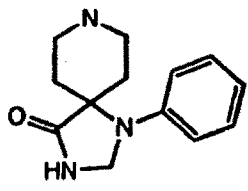
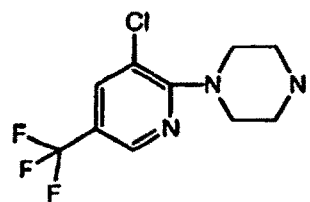
10 Preferentemente, L_2 es un grupo de fórmula A1-A241 como se muestra en la siguiente tabla. Preferentemente, L_2 está unido a X a través de un átomo de nitrógeno no aromático (por ejemplo, un nitrógeno amínico secundario) de L_2 .

n°	L_2	n°	L_2
A1		A2	
A3		A4	
A5		A6	

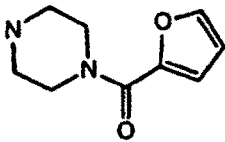

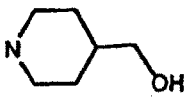
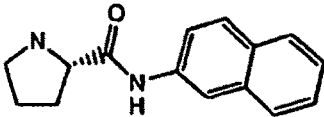
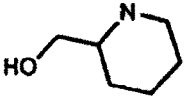
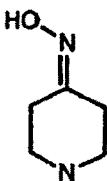

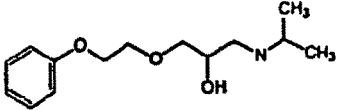

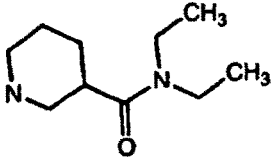
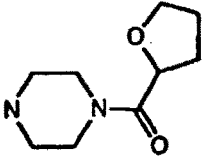
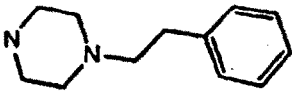
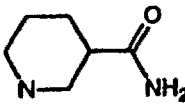
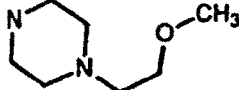
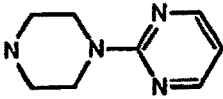
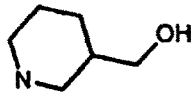
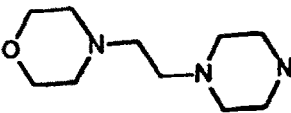
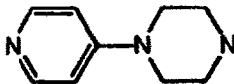
n°	L ₂	n°	L ₂
A7		A8	
A9		A10	
A11		A12	
A13		A14	
A15		A16	
A17		A18	
A19		A20	
A21		A22	

n°	L ₂	n°	L ₂
A23		A24	
A25		A26	
A27		A28	
A29		A30	
A31		A32	
A33		A34	
A35		A36	

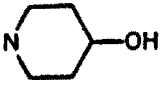
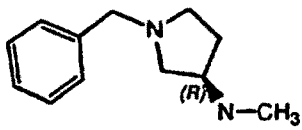

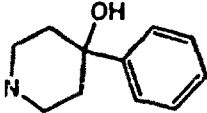
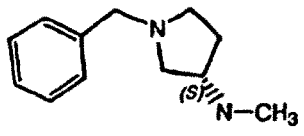
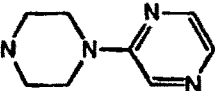
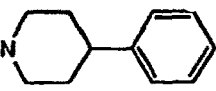
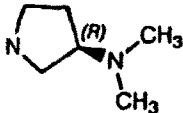
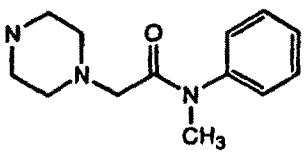
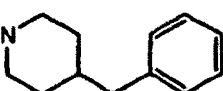
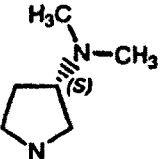

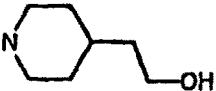
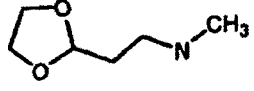
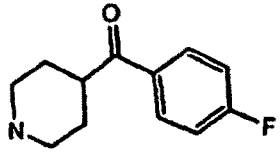
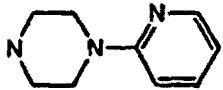
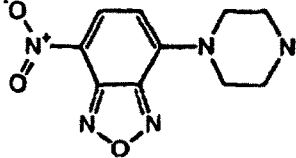
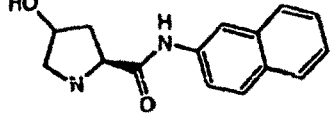
ES 2 329 785 T3

n°	L ₂	n°	L ₂
A37		A38	
A39		A40	
A41		A42	
A43		A44	
A45		A46	
A47		A48	
A49		A50	

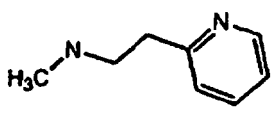
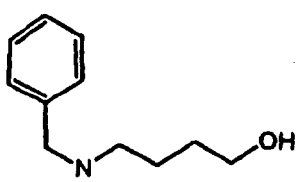
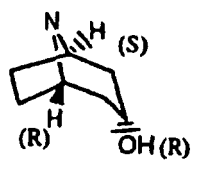
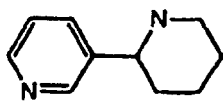

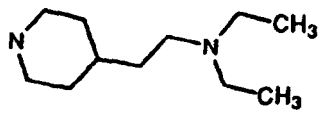
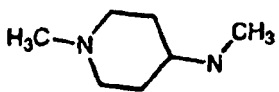
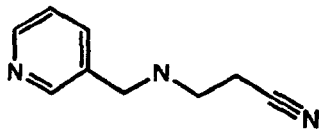

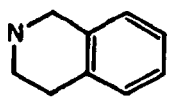
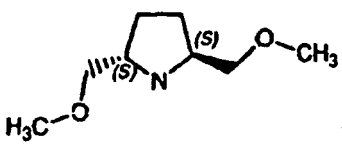
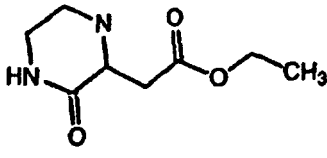

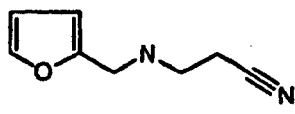
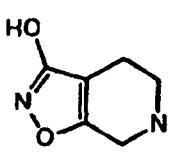
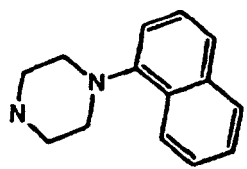
ES 2 329 785 T3

n°	L ₂	n°	L ₂
A51		A52	
A53		A54	
A55		A56	
A57		A58	
A59		A60	
A61		A62	
A63		A64	
A65		A66	
A67		A68	

ES 2 329 785 T3

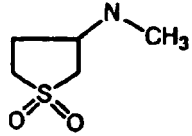
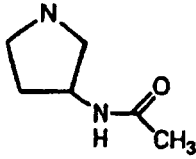
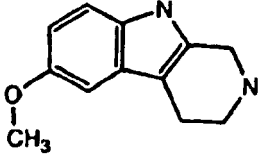
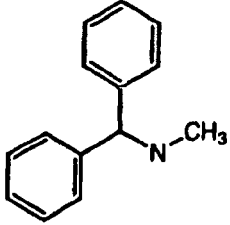
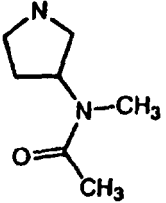
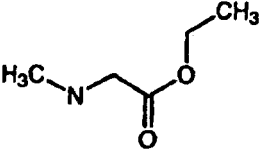
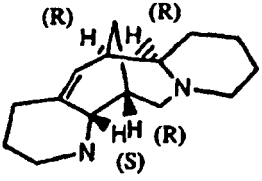
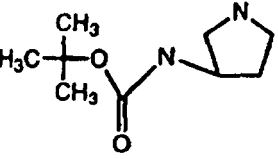
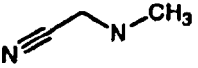
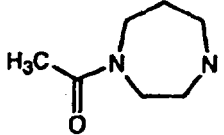
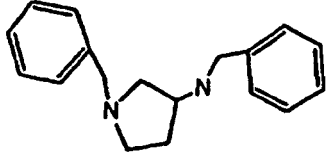
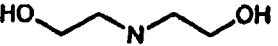
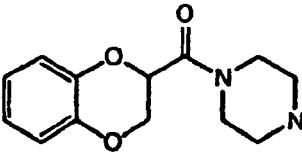
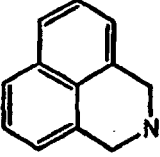
n°	L ₂	n°	L ₂
A69		A70	
A71		A72	
A73		A74	
A75		A76	
A77		A78	
A79		A80	
A81		A82	
A83		A84	
A85		A86	

ES 2 329 785 T3

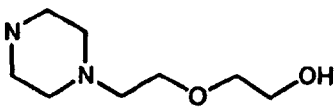
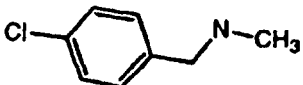
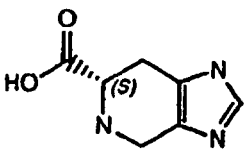
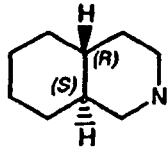
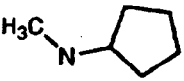
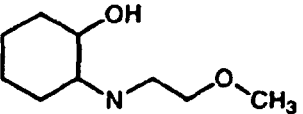
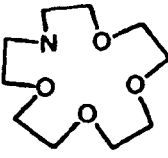
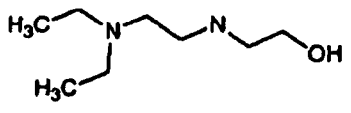
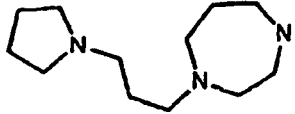
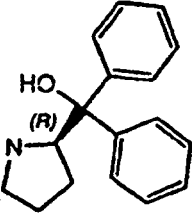
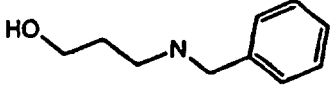
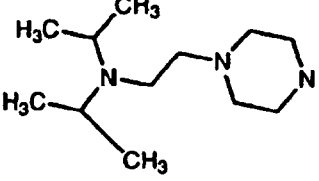
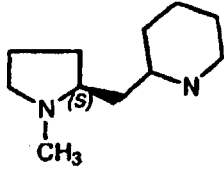
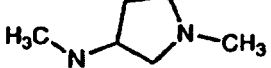
n°	L ₂	n°	L ₂
A87		A88	
A89		A90	
A91		A92	
A93		A94	
A95		A96	
A97		A98	
A99		A100	
A101		A102	

n°	L ₂	n°	L ₂
A 103		A104	
A 105		A106	
A 107		A108	
A 109		A110	
A111		A112	
A113		A114	
A115		A116	
A117		A118	

ES 2 329 785 T3

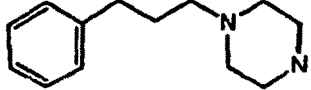
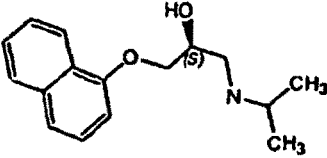

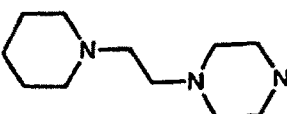
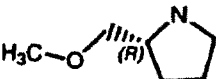
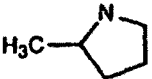
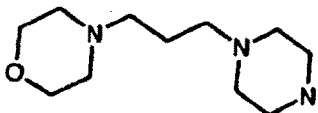
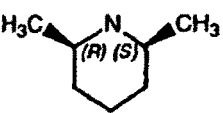
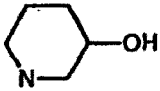
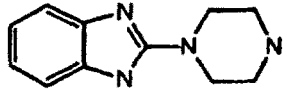
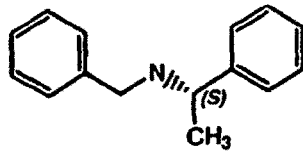
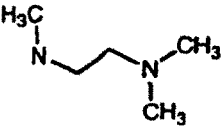
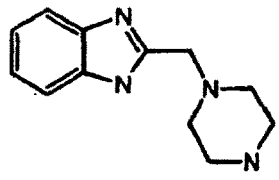
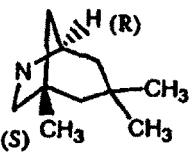
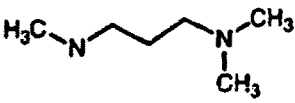
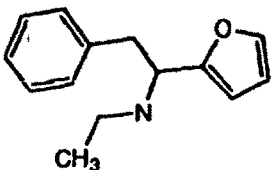
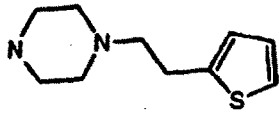
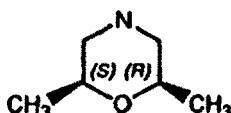
n°	L ₂	n°	L ₂
A119		A120	
A121		A122	
A123		A124	
A125		A126	
A127		A128	
A129		A130	
A131		A132	

ES 2 329 785 T3

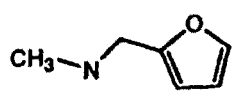
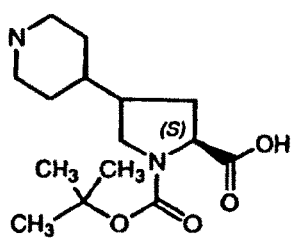
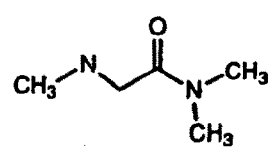
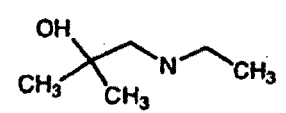

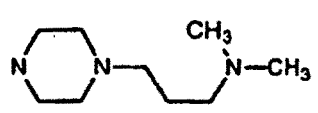
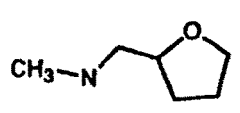
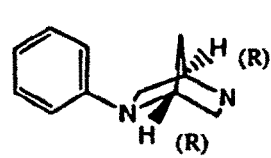
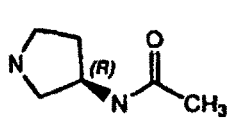
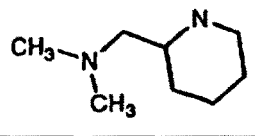
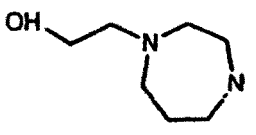
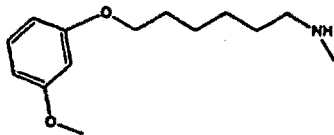
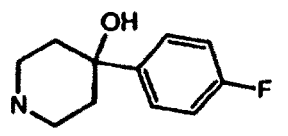
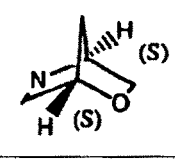
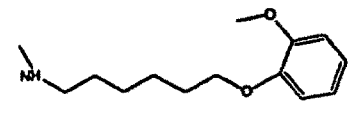
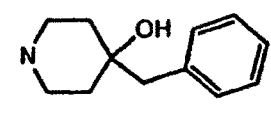
n°	L ₂	n°	L ₂
A147		A148	
A149		A150	
A151		A152	
A153		A154	
A155		A156	
A157		A158	
A159		A160	

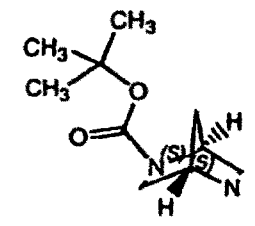
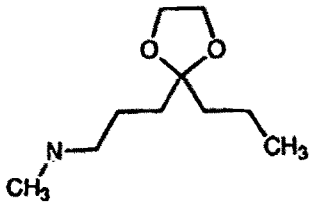
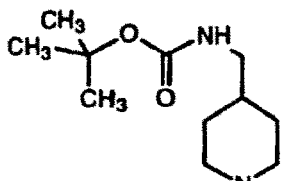

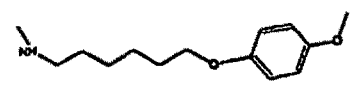
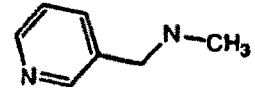
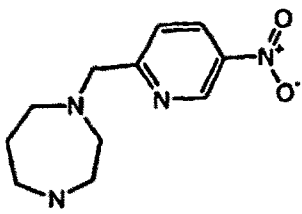
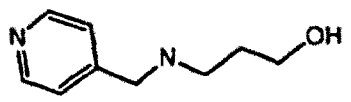
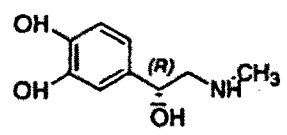
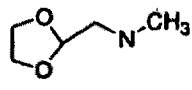
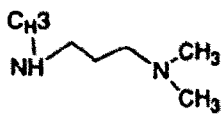
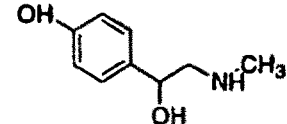
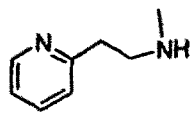
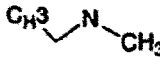
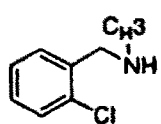
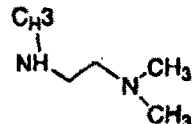
n°	L ₂	n°	L ₂
5 A161		A162	
10 A163		A164	
15 A165		A166	
20 A167		A168	
25 A169		A170	
30 A171		A172	
35 A173		A174	
40 A175		A176	

ES 2 329 785 T3

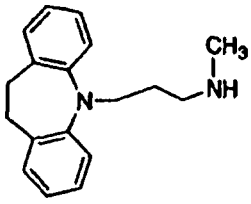
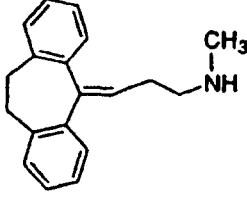
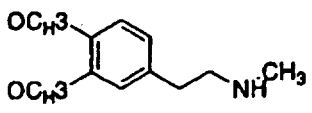
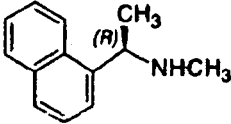
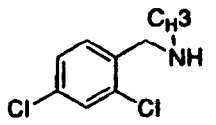
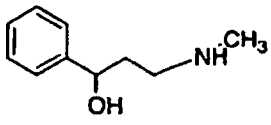
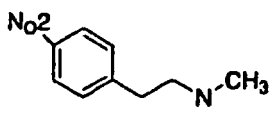
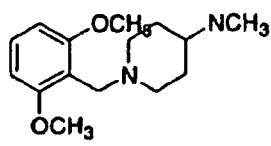
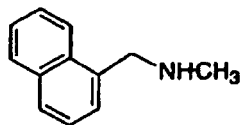
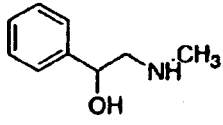
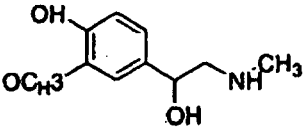
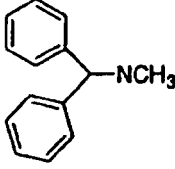

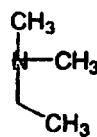
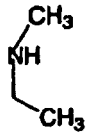
n°	L ₂	n°	L ₂
A 177		A178	
A 179		A180	
A181		A182	
A 183		A184	
A 185		A186	
A 187		A188	
A 189		A190	
A191		A192	
A193		A194	

ES 2 329 785 T3

n°	L ₂	n°	L ₂
A195		A196	
A 197		A198	
A 199		A200	
A201		A202	
A203		A204	
A205		A206	
A207		A208	
A209		A210	

n°	L ₂	n°	L ₂
A211		A212	
A213		A214	
A215		A216	
A217		A218	
A219		A220	
A221		A222	
A223		A224	
A225		A226	

ES 2 329 785 T3

n°	L ₂	n°	L ₂
A227		A228	
A229		A230	
A231		A232	
A233		A234	
A235		A236	
A237		A238	
A239		A240	
A241			

ES 2 329 785 T3

Preferentemente, L_2 también puede ser un grupo de fórmula A301-A439 como se muestra en la siguiente tabla. Preferentemente, L_2 está unido a X a través de un átomo de nitrógeno no aromático (por ejemplo, un nitrógeno amínico secundario) de L_2 .

5

10

15

20

25

30

35

40


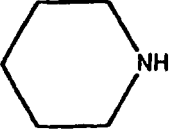

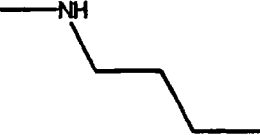
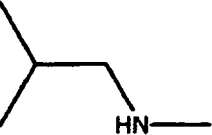
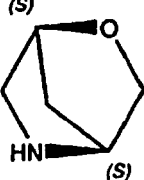
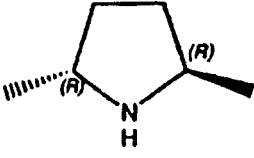
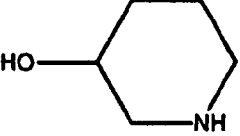
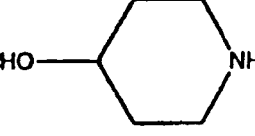
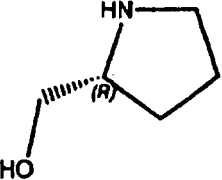
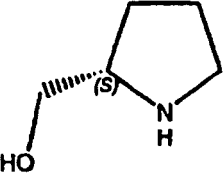
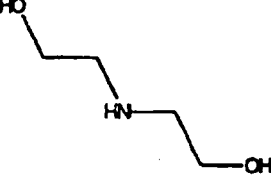
45

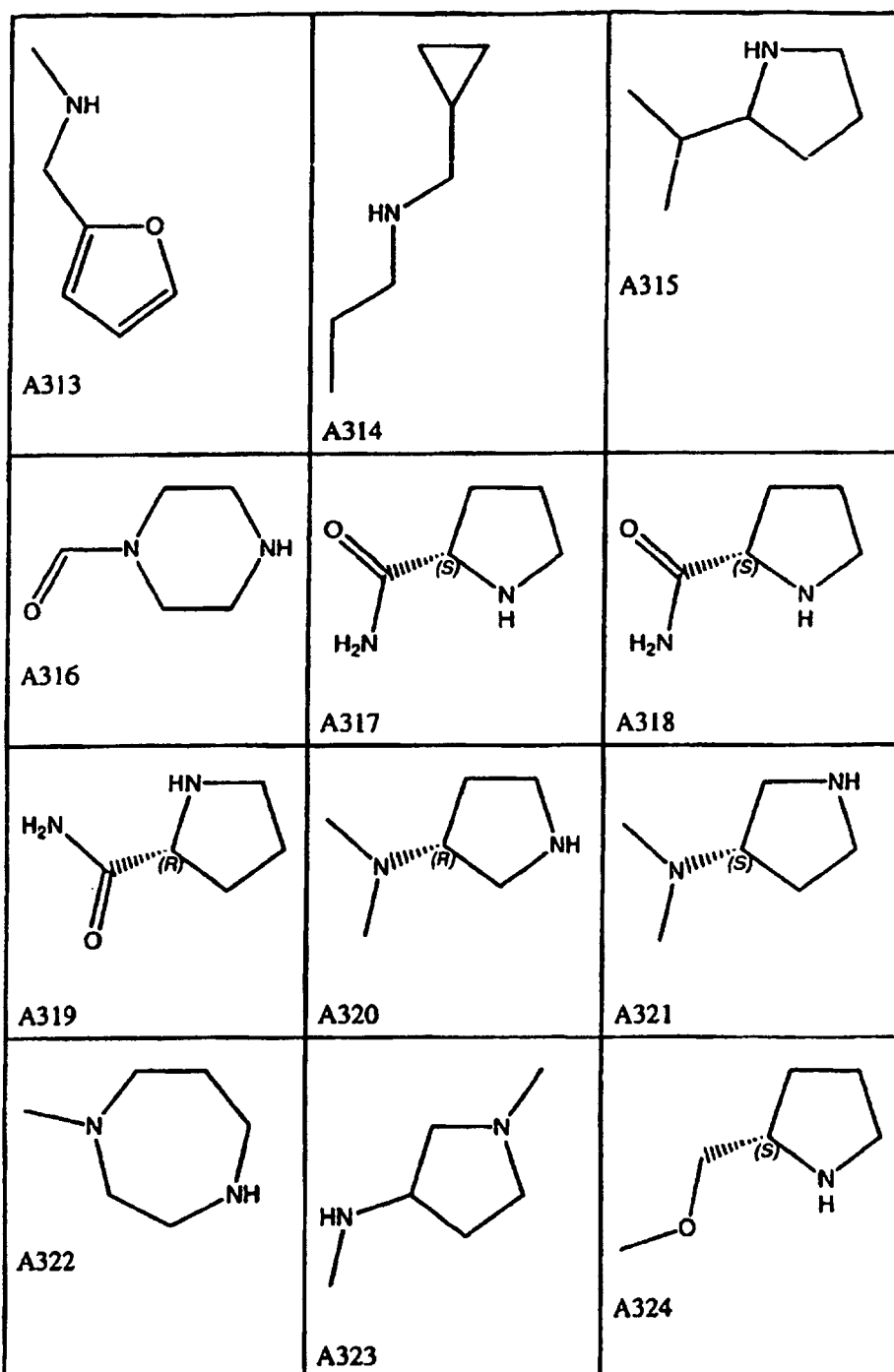
50

55

60

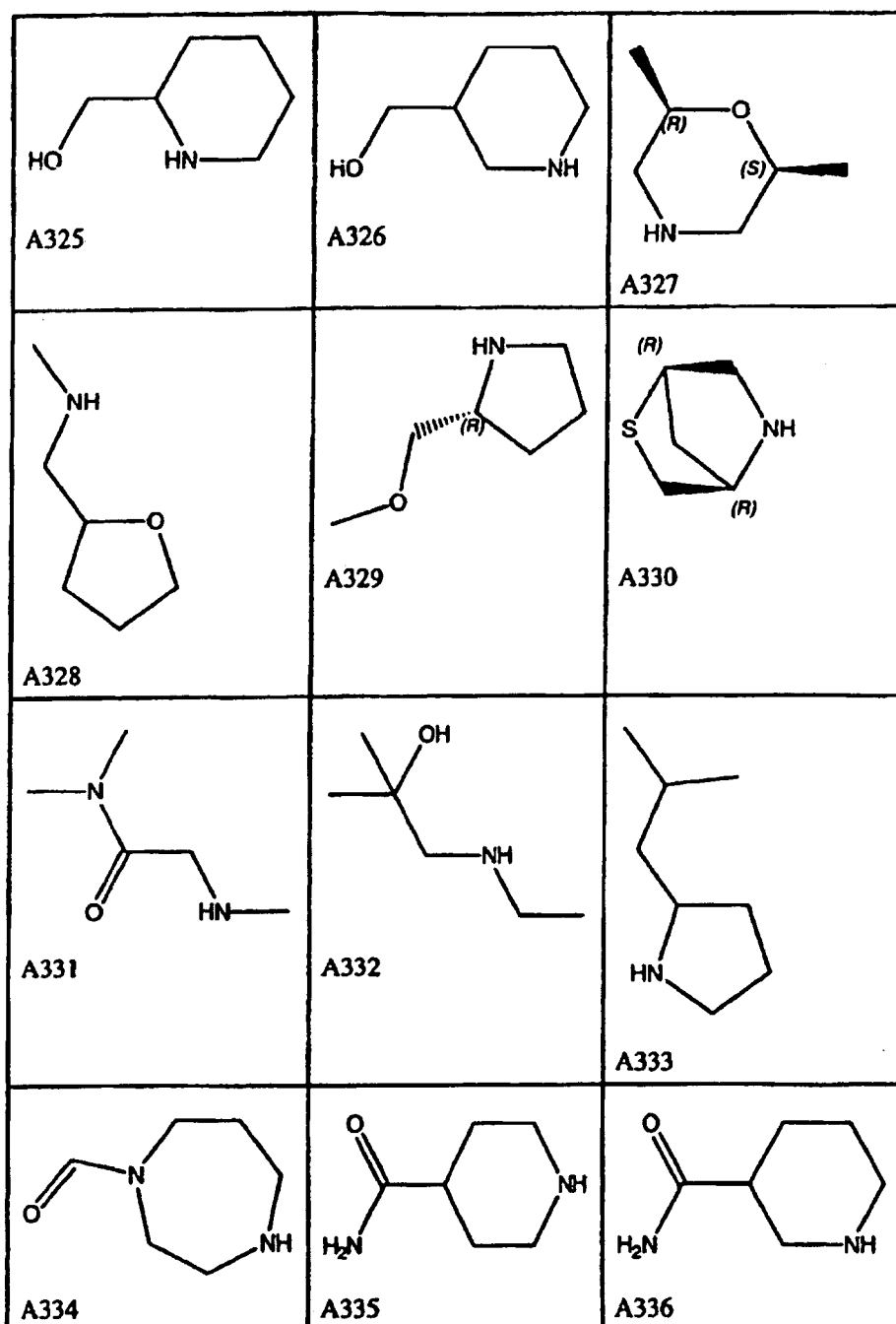
65

 <p>A301</p>	 <p>A302</p>	 <p>A303</p>
 <p>A304</p>	 <p>A305</p>	 <p>A306</p>
 <p>A307</p>	 <p>A308</p>	 <p>A309</p>
 <p>A310</p>	 <p>A311</p>	 <p>A312</p>

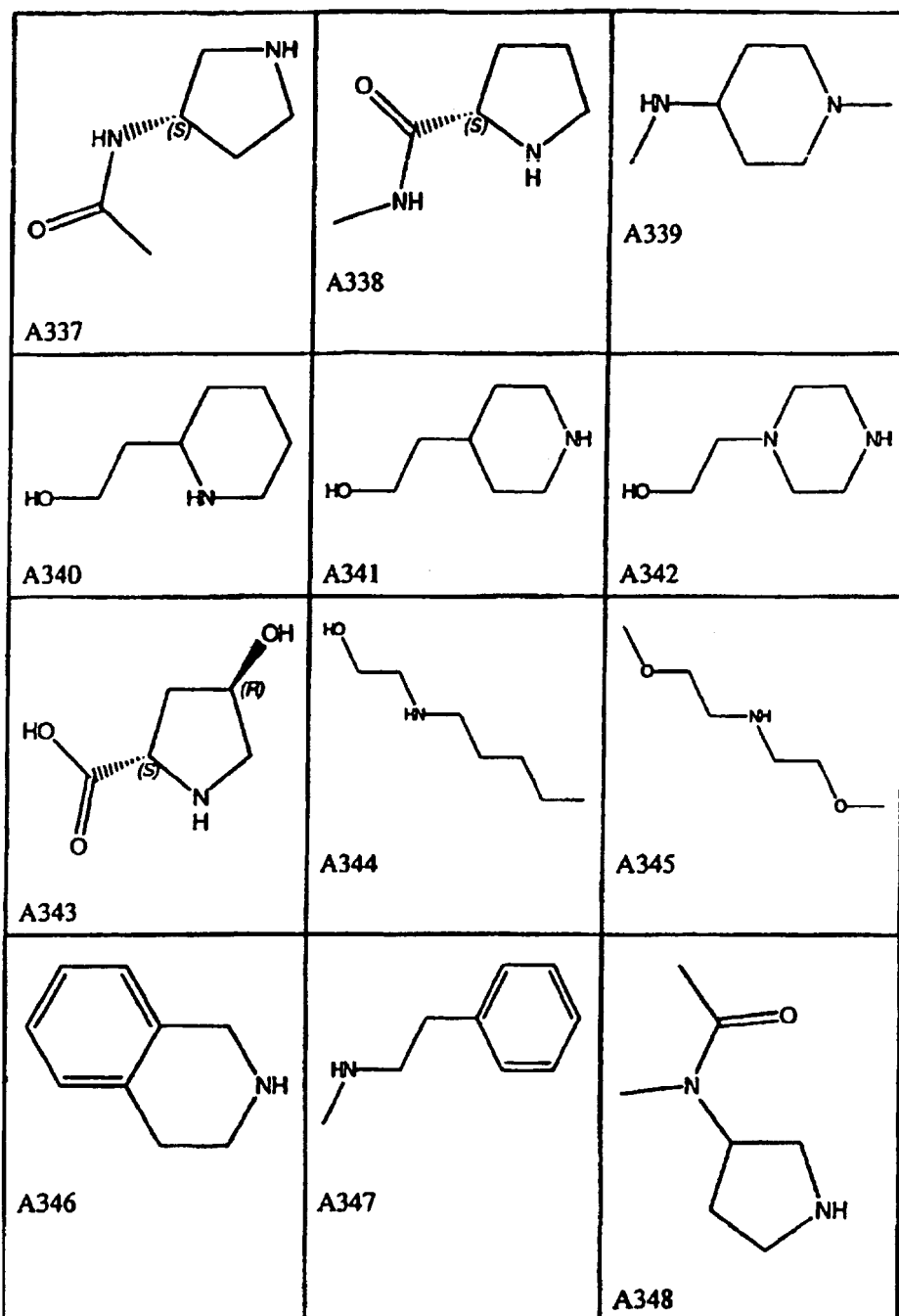


5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

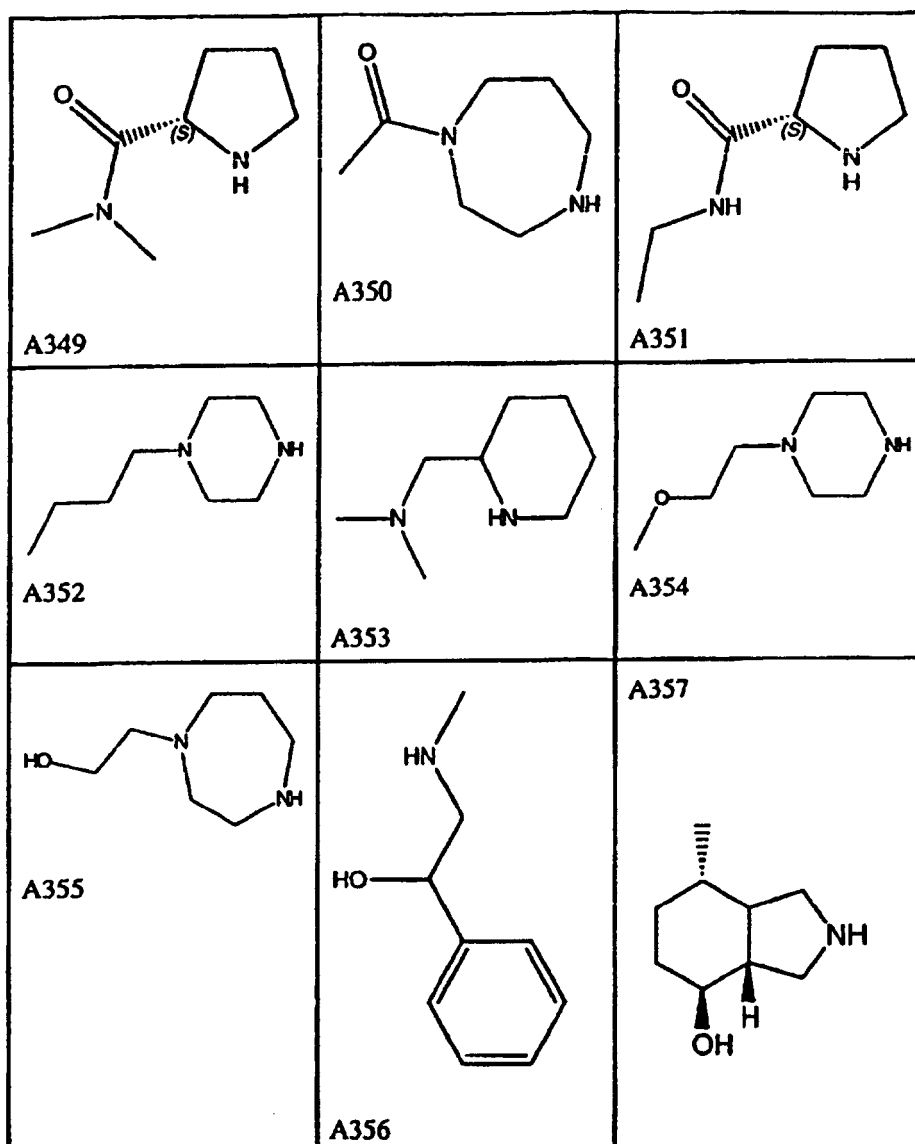
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

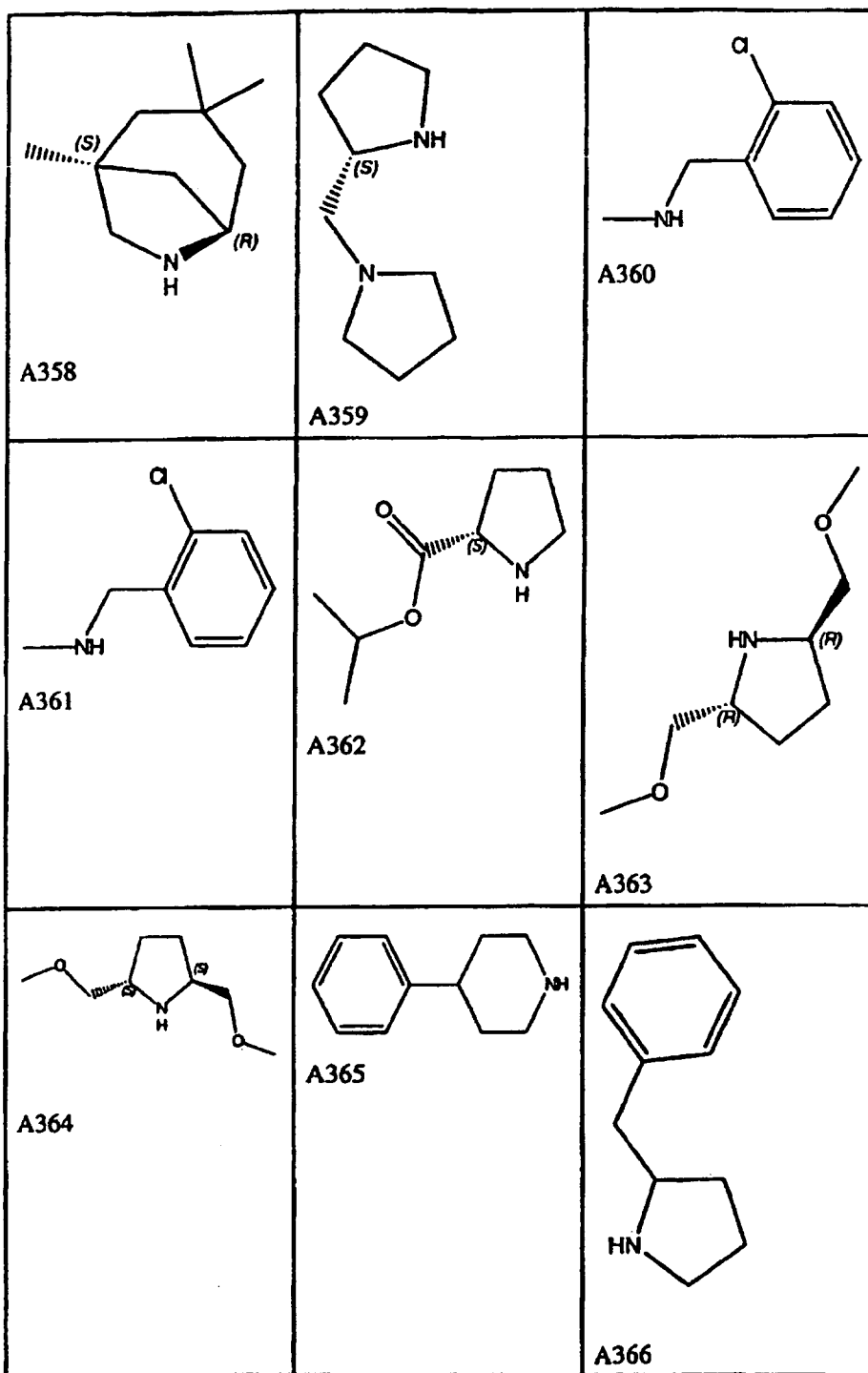


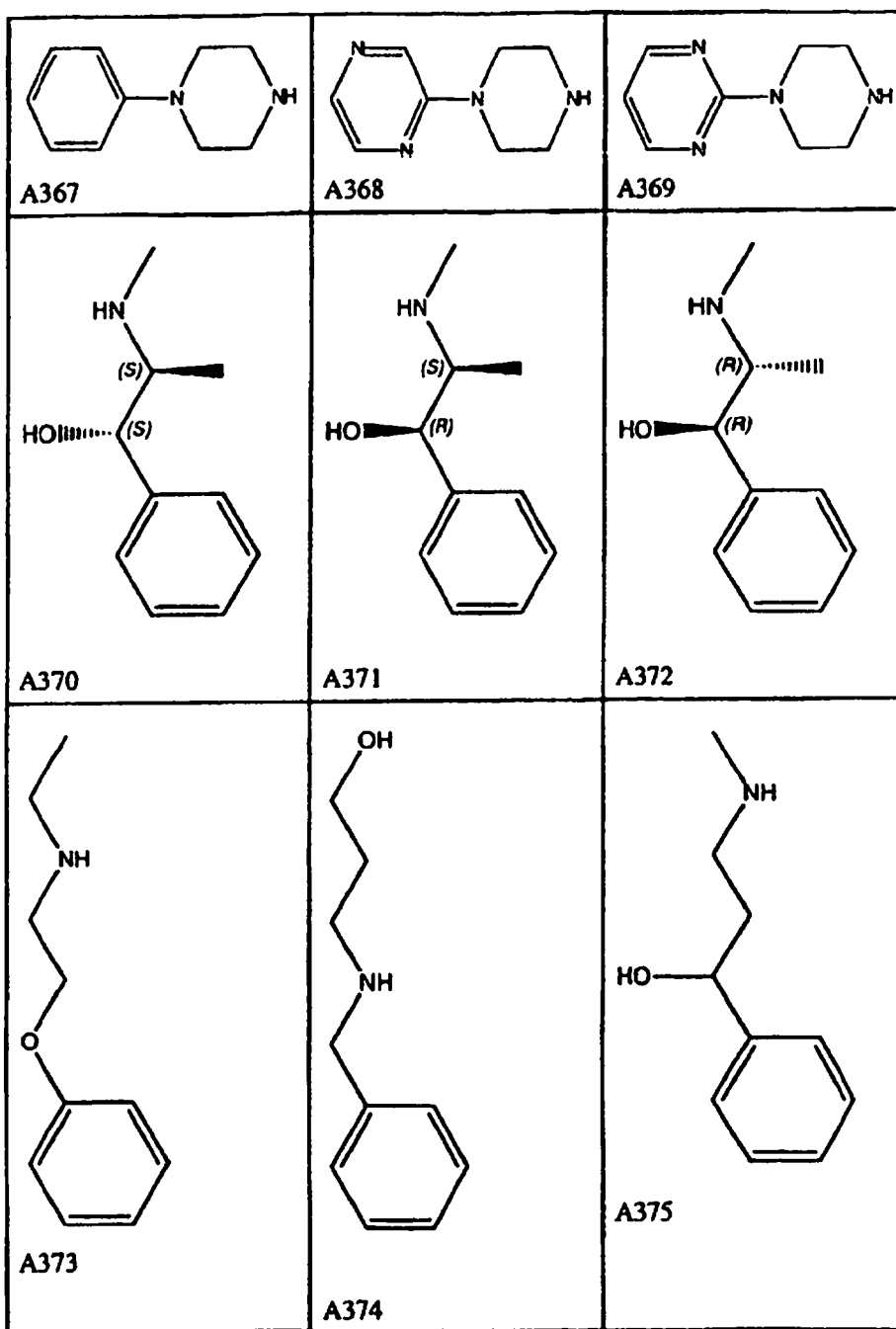
55
60
65



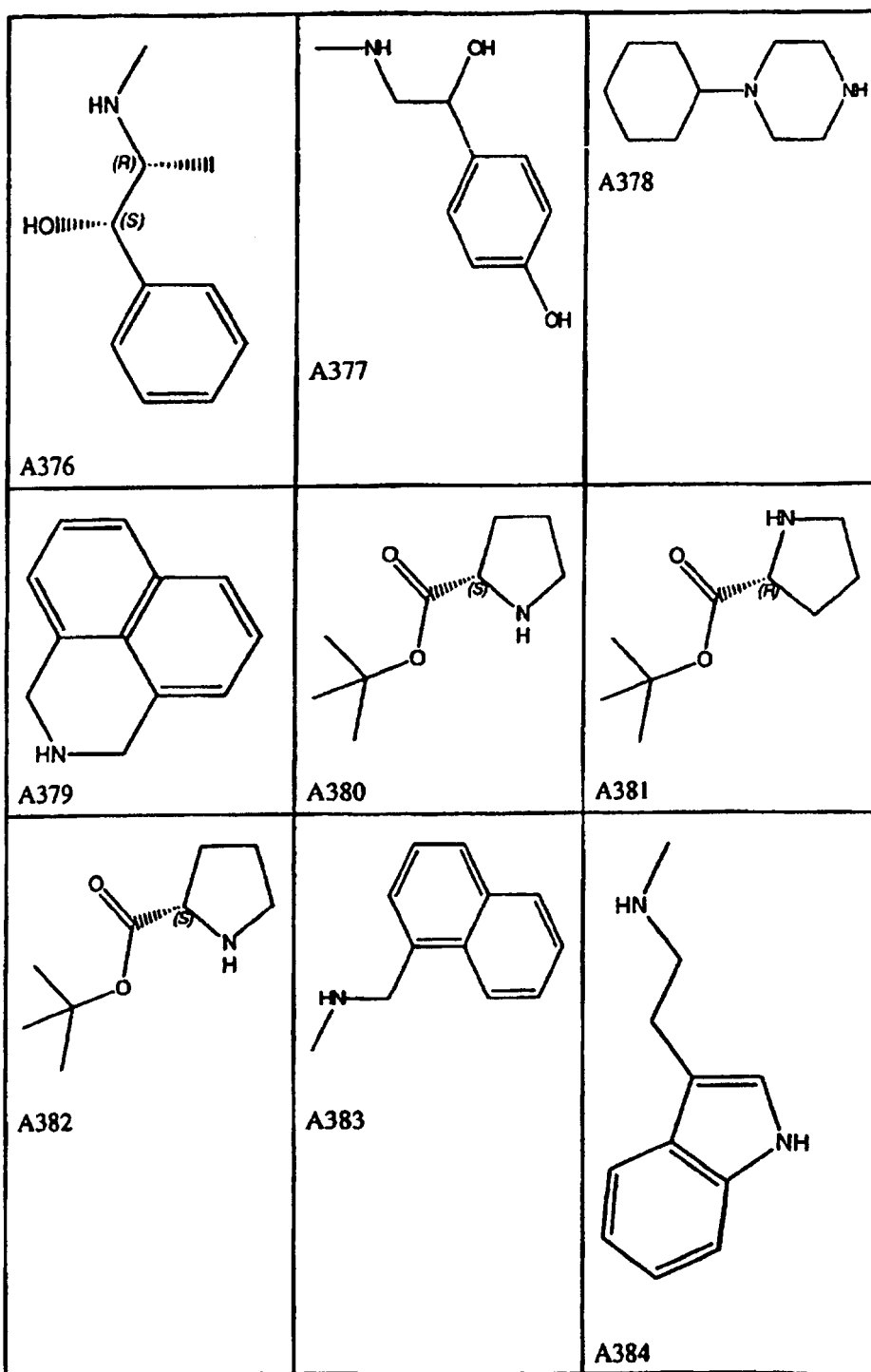
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65







5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

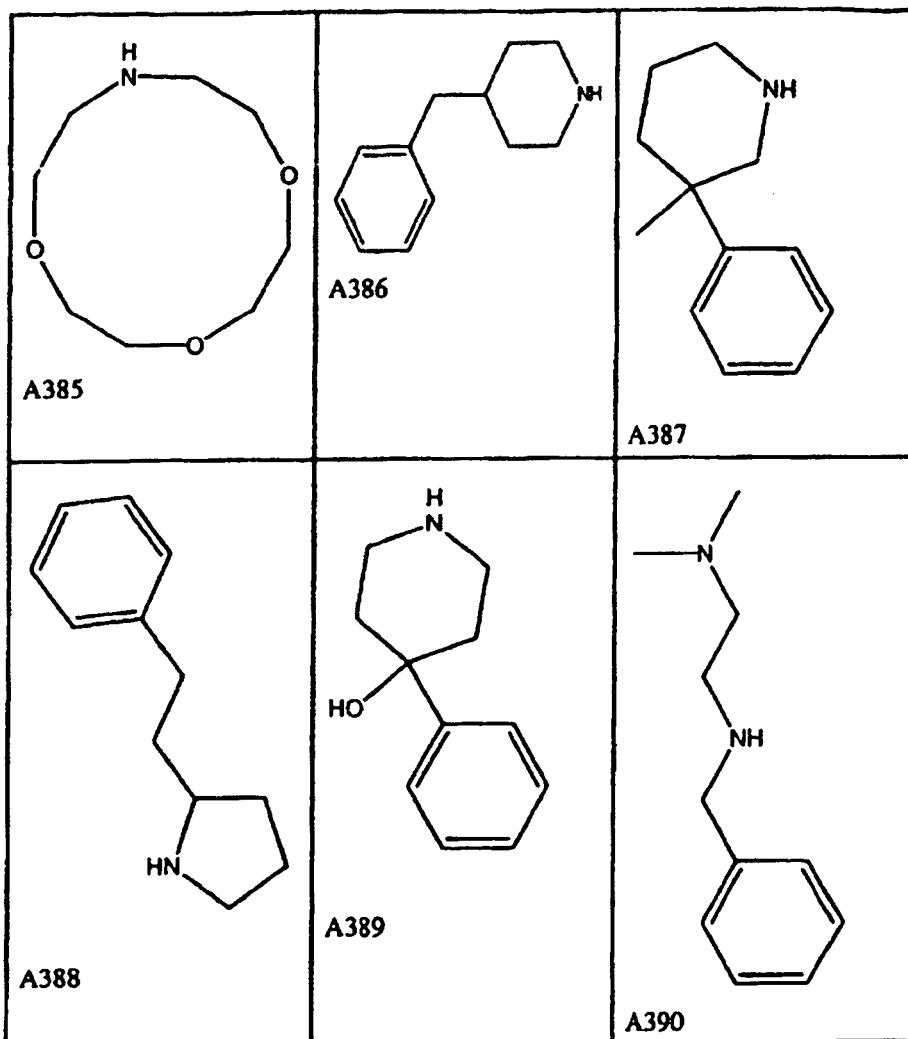


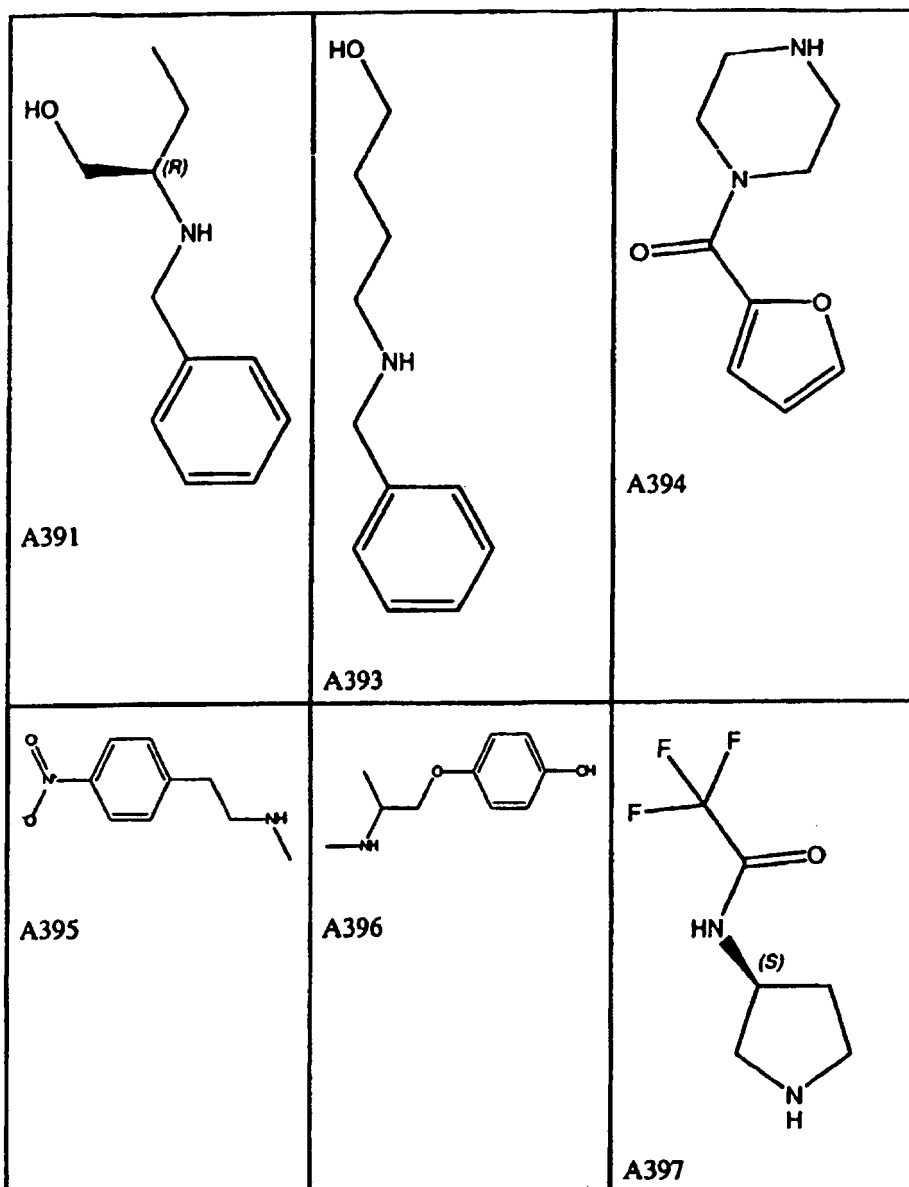
55

60

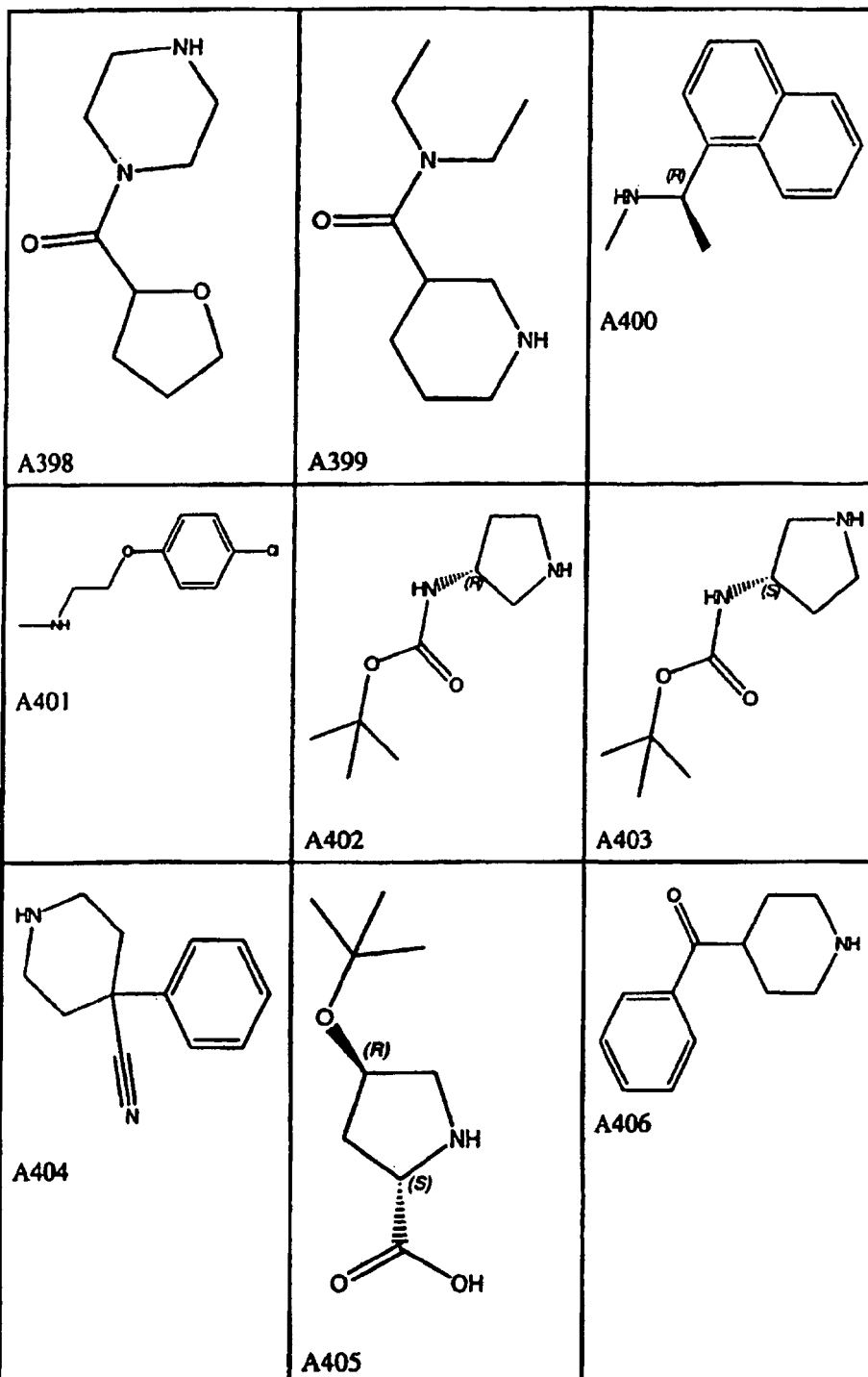
65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

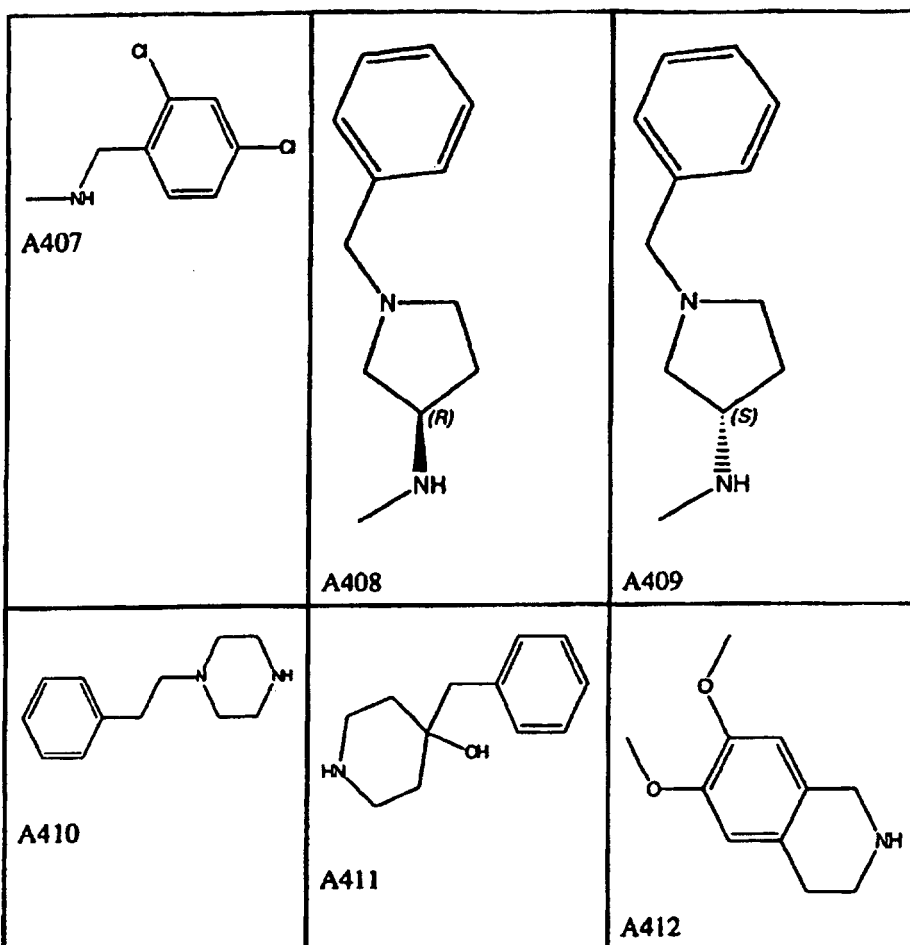




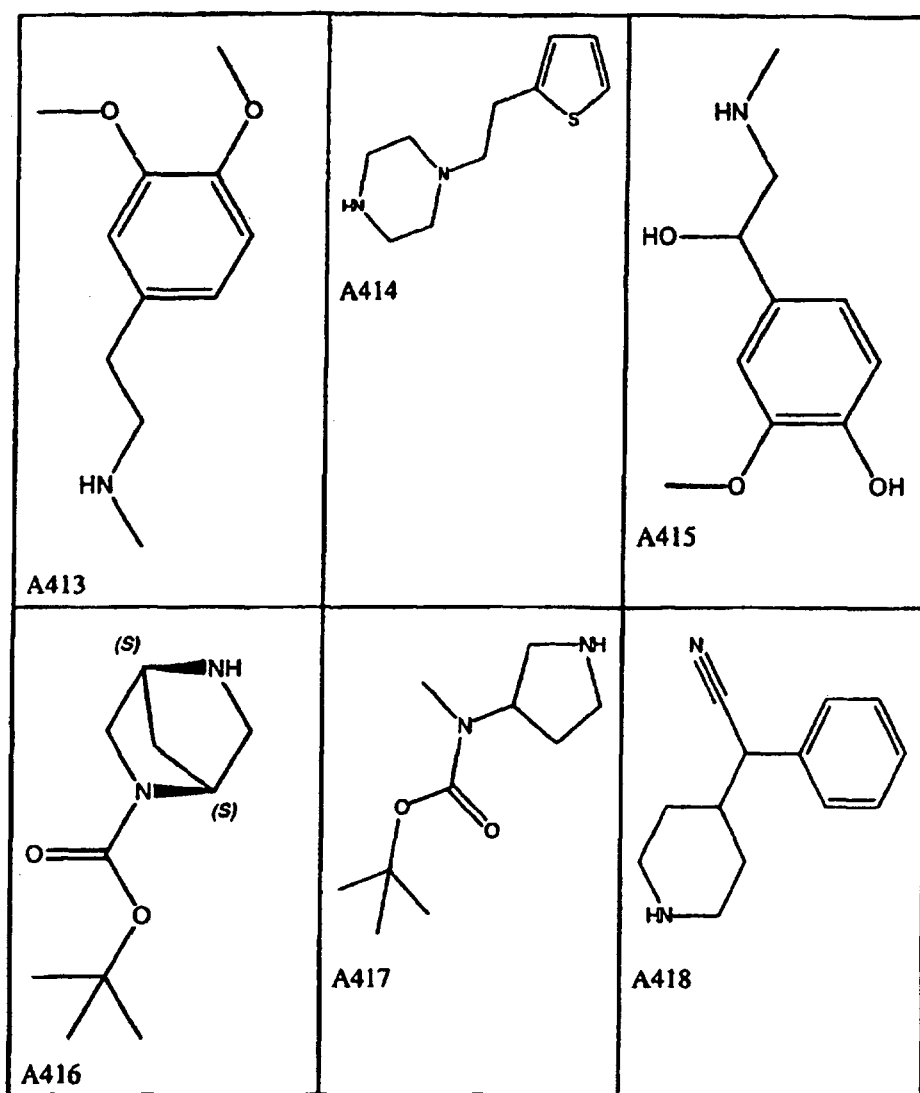
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

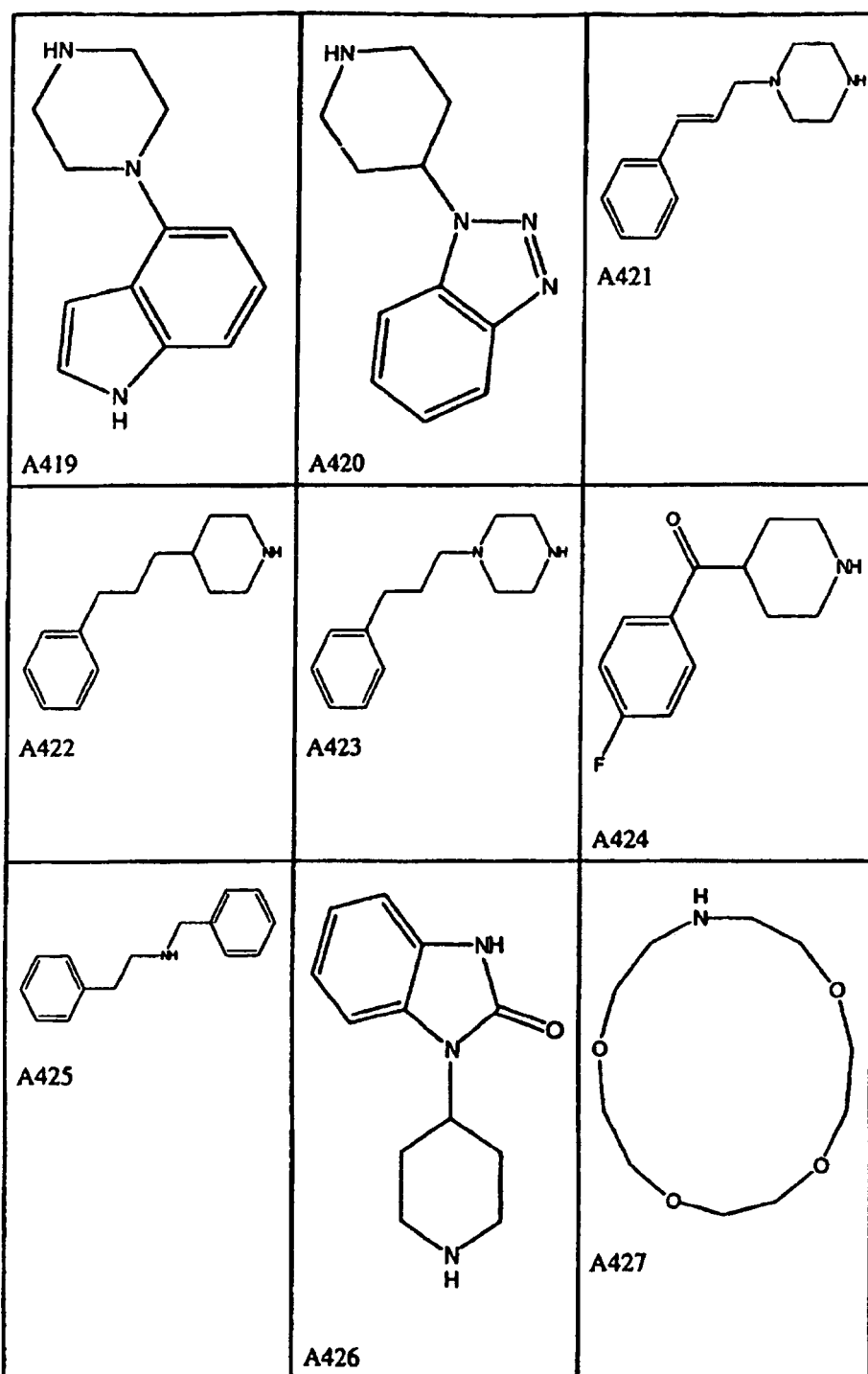


5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

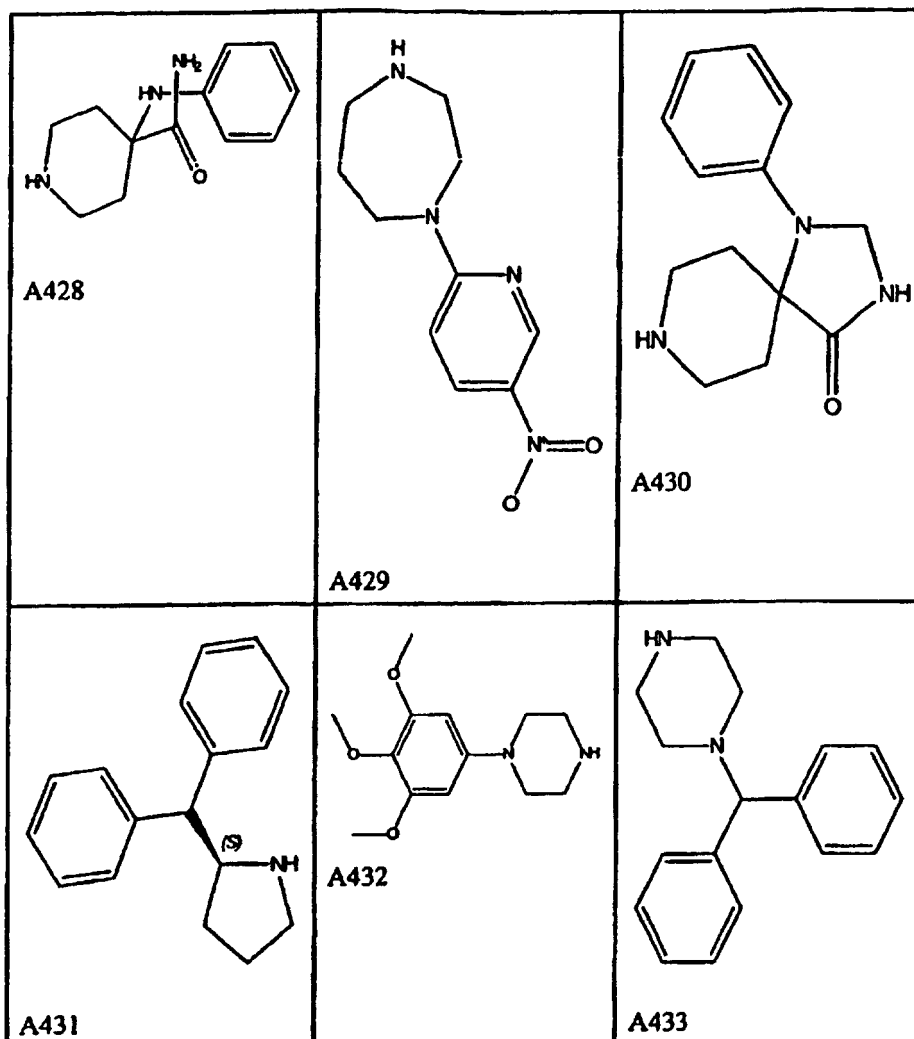


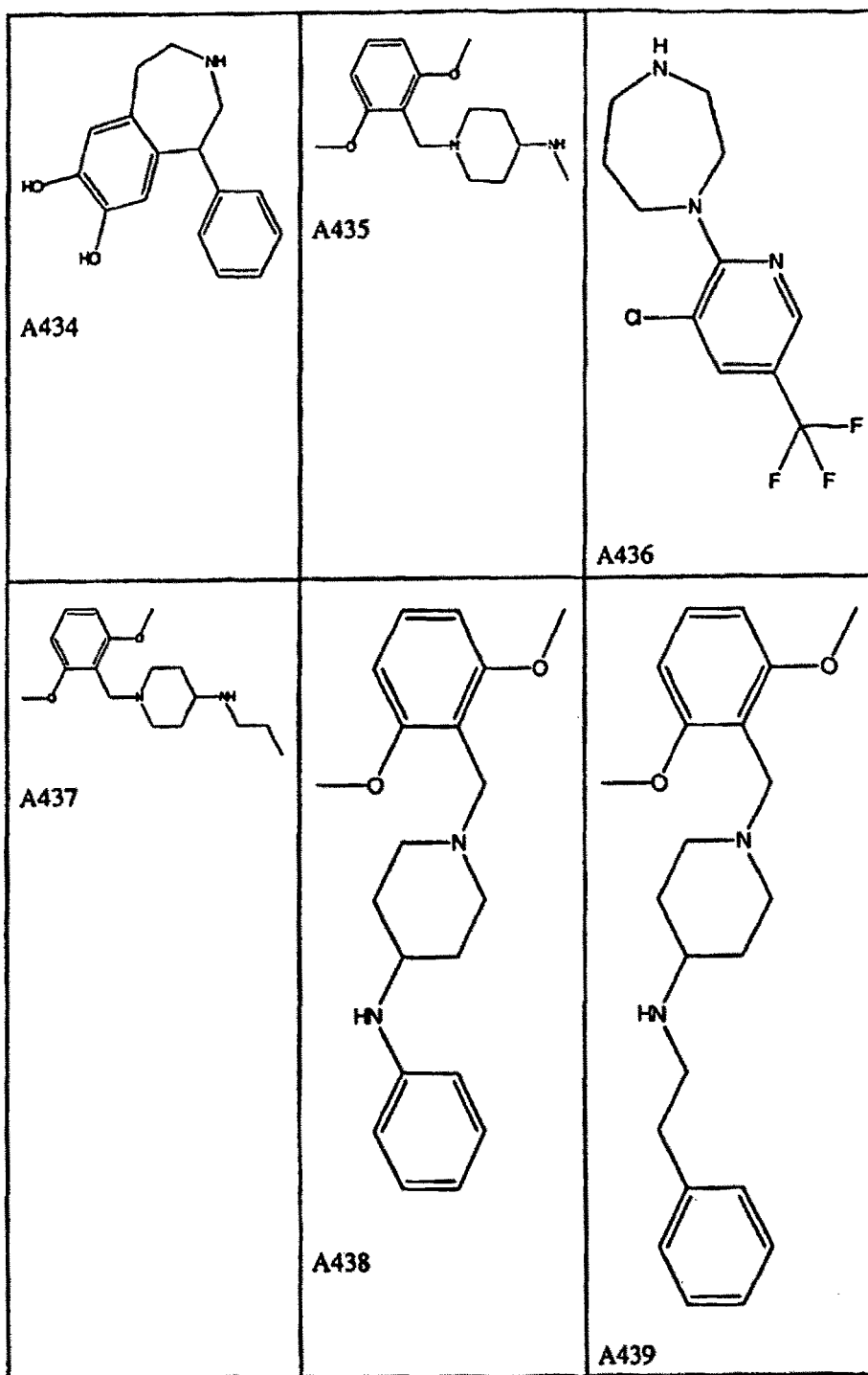
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65





5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



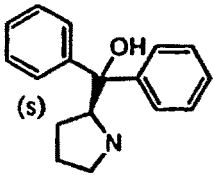
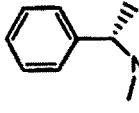
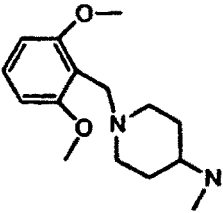
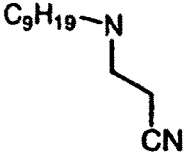
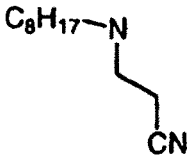
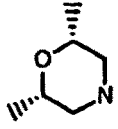
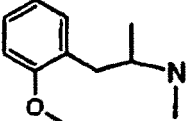
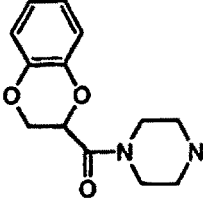
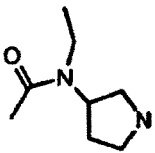
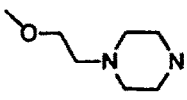
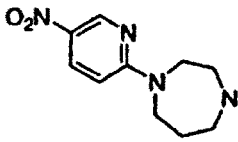
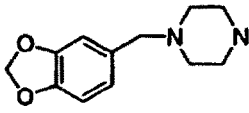
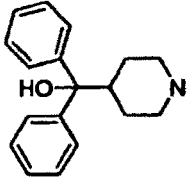
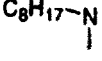

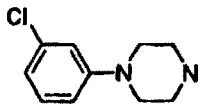


ES 2 329 785 T3

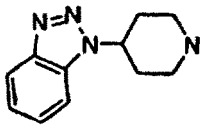
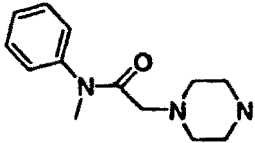
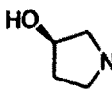
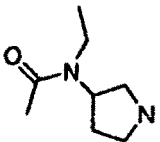
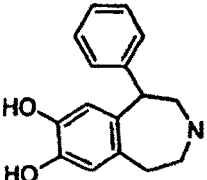
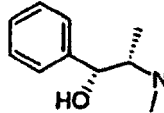
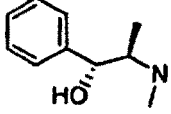
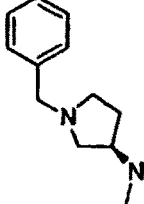
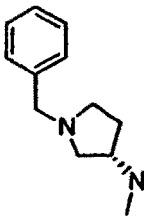
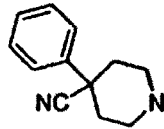
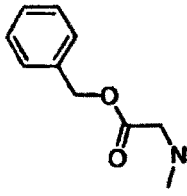
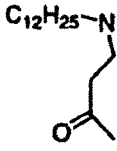
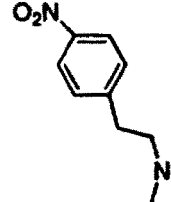
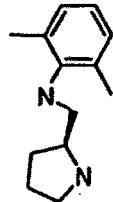
Preferentemente, L₂ también puede ser un grupo de fórmula A501-A523 como se muestra en la siguiente tabla. Preferentemente, L₂ está unido a X a través de un átomo de nitrógeno no aromático de L₂.

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

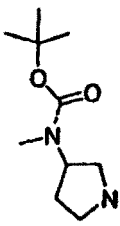
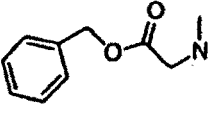
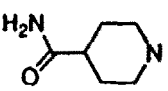
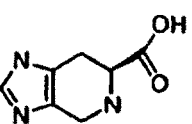
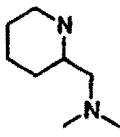
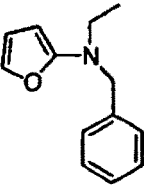
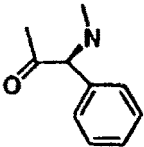

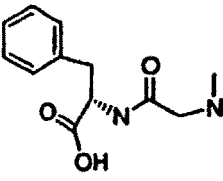
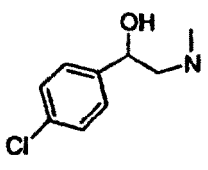
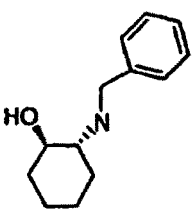
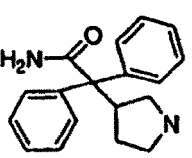
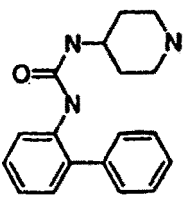
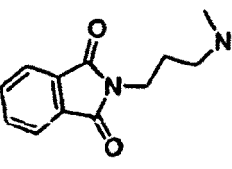
n°	L ₂	n°	L ₂
A501		A502	
A503		A504	
A505		A506	
A507		A508	
A509		A510	
A511		A512	
A513		A514	

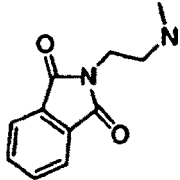
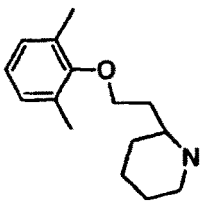
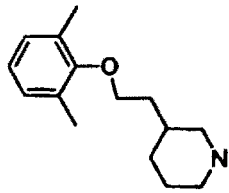
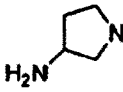
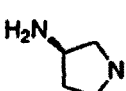
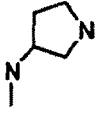
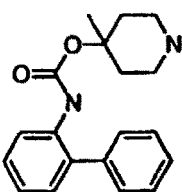
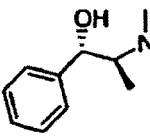
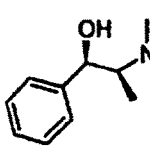
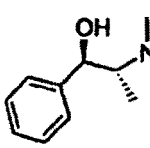
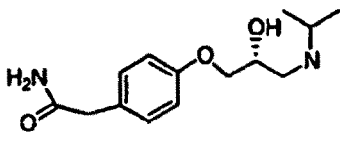
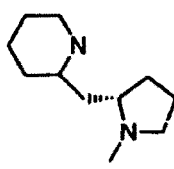
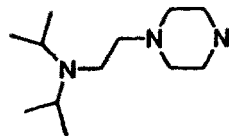
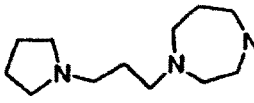
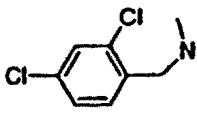
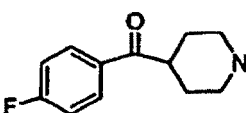
n°	L ₂	n°	L ₂
A515		A516	
A517		A518	
A519		A520	
A521		A522	
A523		A524	
A525		A526	
A527		A528	
A529		A530	

ES 2 329 785 T3

n°	L ₂	n°	L ₂
A531		A532	
A533		A534	
A535		A536	
A537		A538	
A539		A540	
A541		A542	
A543		A544	

ES 2 329 785 T3

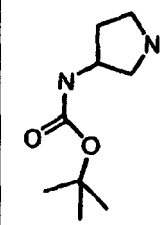
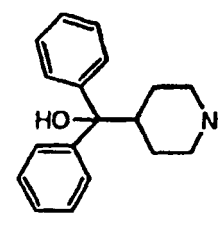
n°	L ₂	n°	L ₂
A545		A546	
A547		A548	
A549		A550	
A551		A552	
A553		A554	
A555		A556	
A557		A558	

n°	L ₂	n°	L ₂
A559		A560	
A561		A562	
A563		A564	
A565		A566	
A567		A568	
A569		A570	
A571		A572	
A573		A574	

ES 2 329 785 T3

n°	L ₂	n°	L ₂
A575		A576	
A577		A578	
A579		A580	
A581		A582	
A583		A584	
A585		A586	
A587		A588	

ES 2 329 785 T3

n°	L ₂	n°	L ₂
A589		A590	

Un valor más preferido para L₂ es A234, A363, A364, A153, A28, A324, A329, A562, A87 o A239.

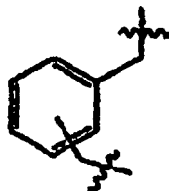
Un valor preferido para X es alquileo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos hidroxilo, alquileo en el que uno, dos o tres átomos de carbono han sido sustituidos por un átomo de oxígeno, -alquileo-fenileno-alquileo en el que el anillo de fenileno está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos cloro o fluoro.

Otro valor preferido para X es un grupo alquileo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono; en el que uno o más átomos de carbono (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4) en el grupo alquileo están sustituidos opcionalmente por -O-; y en el que la cadena está opcionalmente sustituida en carbono con uno o más hidroxilos (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4).

Otro valor preferido para X es un grupo alquileo que tiene de 6 a 15 átomos de carbono; en el que uno o más átomos de carbono (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4) en el grupo alquileo están opcionalmente sustituidos por -O-; y en el que la cadena está opcionalmente sustituida en carbono con uno o más hidroxilos (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4).

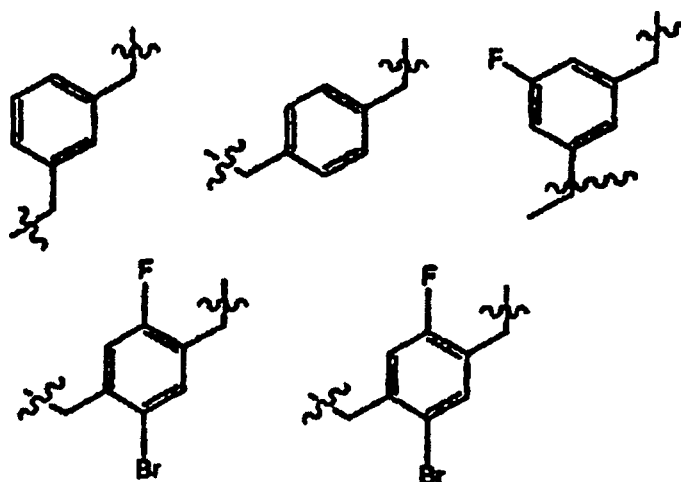
Otro valor preferido para X es nonano-1,9-diilo, octano-1,8-diilo, propano-1,3-diilo, 2-hidroxipropan-1,3-diilo o 5-oxa-nonan-1,9-diilo.

Otro valor preferido para X es un grupo que tiene la siguiente fórmula:



en la que el anillo fenílico está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos fluoro.

Otro valor preferido para X es un grupo que tiene una de las fórmulas siguientes:



Un grupo preferido de compuestos es el de los compuestos de la fórmula (IVa) en la que R⁴⁶ es alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, o heterociclo; R⁴⁷ es alquilo, alquilo sustituido, arilo, acilo, heterociclo o -COOR⁵⁰, en el que R⁵⁰ es alquilo; o R⁴⁶ y R⁴⁷, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo.

ES 2 329 785 T3

Un grupo preferido de compuestos es el de los compuestos de la fórmula (IVa) en la que L_2 es un grupo de la fórmula (d) en la que R^{46} y R^{47} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo que está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tioceto, carboxilo, carboxialquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterocíclico, heterociclooxi, hidroxiamino, alcóxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo, -SO₂-heteroarilo, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo y alquinilo sustituido.

Un grupo más preferido de compuestos es el de los compuestos de fórmula (IVa) en la que L_2 es un grupo de fórmula (d) en la que R^{46} y R^{47} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo que está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tioceto, carboxilo, carboxialquilo, hidroxiamino, alcóxiamino, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo y alquinilo sustituido.

Un grupo preferido de compuestos es el de los compuestos de la fórmula (IVa) en la que L_2 es un grupo de la fórmula (d) en la que R^{46} y R^{47} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo que está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo y alquinilo sustituido.

Un grupo preferido de compuestos es el de los compuestos de la fórmula (IVa) en la que L_2 es un grupo de la fórmula (d) en la que al menos uno de R^{46} y R^{47} individualmente, o R^{46} y R^{47} juntos, es un grupo que comprende un átomo de nitrógeno básico (por ejemplo, un átomo de nitrógeno con un pKa de preferentemente al menos alrededor de 5, más preferentemente al menos alrededor de 6, o lo más preferible al menos alrededor de 7).

Un grupo preferido de compuestos es el de los compuestos de la fórmula (IVa) en la que L_2 es un grupo de fórmula (d) en el que R^{46} es un heterociclo, opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo y alquinilo sustituido; y R^{47} es alquilo, alquilo sustituido, acilo o -COOR⁵⁰.

Un grupo preferido de compuestos es el de los compuestos de la fórmula (IVa) en la que L_2 es un grupo de la fórmula (d) en la que R^{46} es alquilo que está sustituido con un grupo que comprende un átomo de nitrógeno básico (por ejemplo, un átomo de nitrógeno con un pKa de al menos alrededor de 5, más preferentemente al menos alrededor de 6, o lo más preferible al menos alrededor de 7).

Un grupo preferido de compuestos es el de los compuestos de la fórmula (IVa) en la que L_2 es un grupo de la fórmula (d) en la que R^{46} es alquilo que está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tioceto, carboxialquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, heterocíclico, heterociclooxi, hidroxiamino, alcóxiamino, NR^aR^b, en el que R^a y R^b pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquinilo y heterocíclico.

Un grupo preferido de compuestos es el de los compuestos de la fórmula (IVa) en la que L_2 es un grupo de la fórmula (d) en la que R^{46} es un heterociclo que está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tioceto, carboxilo, carboxialquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterocíclico, heterociclooxi, hidroxiamino, alcóxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo, -SO₂-heteroarilo, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo y alquinilo sustituido.

Un grupo preferido de compuestos es el de los compuestos de la fórmula (IVa) en la que L_2 es un grupo de la fórmula (d) en la que R^{46} es 3-piperidinilo, 4-piperidinilo o 3-pirrolidinilo, R^{46} el cual está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tioceto, carboxialquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, heterocíclico, heterociclooxi, hidroxiamino, alcóxiamino, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo y alquinilo sustituido.

Un grupo preferido de compuestos es el de los compuestos de la fórmula (IVa) en la que R^{46} y R^{47} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de piperidina o pirrolidina, anillo el cual está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino

ES 2 329 785 T3

sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tioceto, carboxialquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, heterocíclico, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxi-amino, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo y alquinilo sustituido.

- 5 Un grupo preferido de compuestos es el de los compuestos de la fórmula (IVa) en la que R⁴⁶ y R⁴⁷, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo que es un éter aza-corona (por ejemplo, 1-aza-12-corona-4, 1-aza-15-corona-5, o 1-aza-18-corona-6).

10 *Esquemas generales de síntesis*

Los compuestos de fórmula (IVa) se pueden obtener por los métodos representados en los esquemas de reacción mostrados más abajo.

- 15 Los materiales de partida y reactivos usados para preparar estos compuestos son adquiribles de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA), Bachem (Torrance, California, USA), Emka-Chemie, o Sigma (St. Louis, Missouri, USA), o se preparan por métodos conocidos por los expertos en la materia siguiendo procedimientos expuestos en referencias tales como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, volúmenes 1-15 (John Wiley and Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, volúmenes 1-5 y Suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989), Organic Reactions, volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry (John Wiley and Sons, 4ª edición) y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

- 25 Los materiales de partida y los intermedios de la reacción se pueden aislar y purificar, si se desea, usando técnicas convencionales, incluyendo, aunque no únicamente, filtración, destilación, cristalización, cromatografía, y similares. Tales materiales se pueden caracterizar usando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

- 30 Además, se apreciará que, cuando se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (esto es, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de agentes reaccionantes, disolventes, presiones, etc.), también se pueden usar otras condiciones, a no ser que se indique lo contrario. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los agentes reaccionantes o el disolvente particular usados, pero tales condiciones pueden ser determinadas por un experto en la materia mediante procedimientos habituales de optimización.

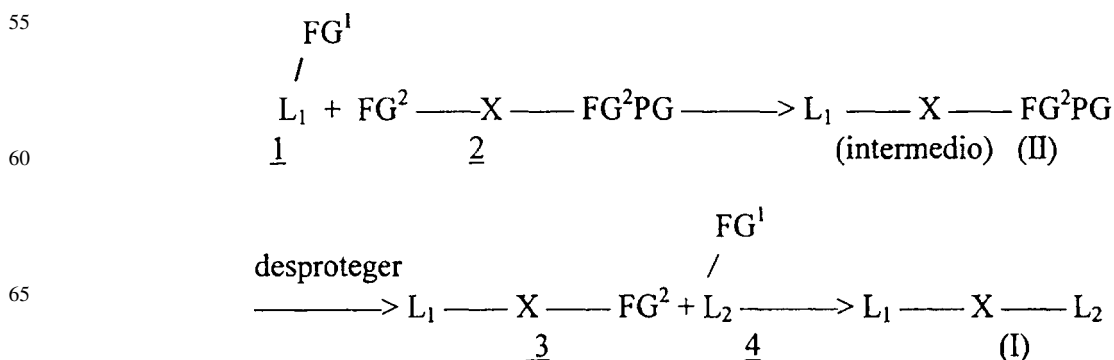
- 35 Además, como lo apreciarán los expertos en la materia, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para impedir que ciertos grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un determinado grupo funcional, así como las condiciones adecuadas para la protección y desprotección, son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, en Protecting Groups in Organic Synthesis, de T.W. Greene y G. M. Wuts, 2ª Edición (Wiley, New York, 1991) y en las referencias que se citan en esa obra, se describen numerosos grupos protectores y su introducción y eliminación.

- 45 Estos esquemas son meramente ilustrativos de algunos métodos con los que se pueden sintetizar los compuestos de la presente invención, y se pueden hacer diversas modificaciones a estos esquemas, que identificará un experto en la materia a la vista de esta descripción.

Preparación de un compuesto de fórmula (IVa)

- 50 En general, los compuestos de Fórmula (IVa) se pueden preparar como se ilustra y describe en el Esquema A, en el que L₁ en la fórmula (I) corresponde al resto unido a -X-L₂ en la fórmula (IVa).

Esquema A



ES 2 329 785 T3

Un compuesto de Fórmula (I) se prepara uniendo covalentemente un equivalente de un compuesto de la fórmula 1 con un compuesto de fórmula 2, en el que X es un enlazador según lo definido aquí, FG¹ es un grupo funcional, FG² es un grupo funcional que es complementario de FG¹, PG es un grupo protector y FG²PG es un grupo funcional protegido, para dar un intermedio de fórmula (II). La desprotección del grupo funcional en el enlazador, seguida de la reacción del compuesto 3 resultante con un equivalente del compuesto 4, proporciona entonces un compuesto de Fórmula (I). Las condiciones de reacción usadas para enlazar los compuestos 1 y 4 al compuesto 2 y 3 dependen de la naturaleza de los grupos funcionales de los compuestos 1, 2, 3 y 4, que a su vez dependen del tipo de enlace deseado. Seguidamente se describen ejemplos de los grupos funcionales y las condiciones de reacción que se pueden usar para generar un enlace específico.

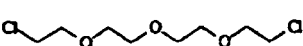
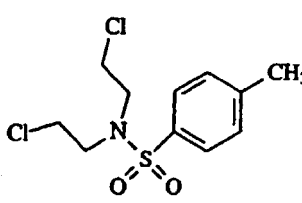
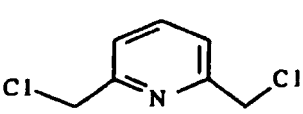
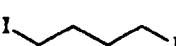
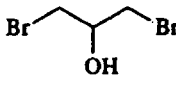
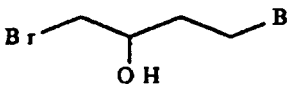
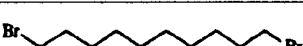
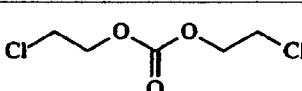
TABLA I

Químicas de unión complementaria representativas

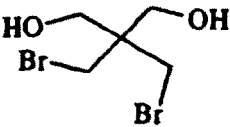
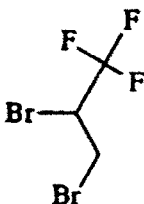


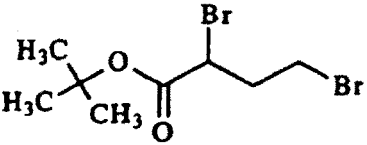
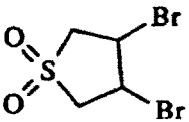
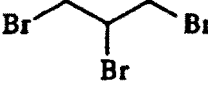
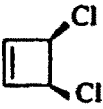

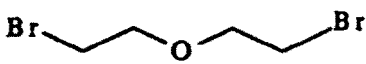
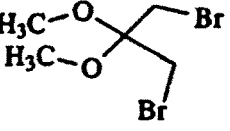
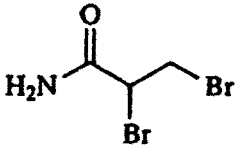
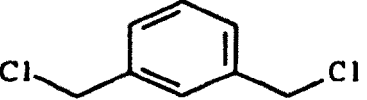
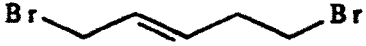

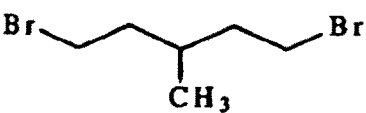
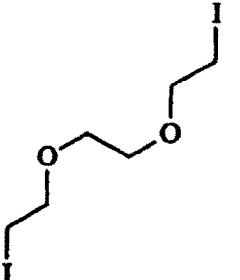
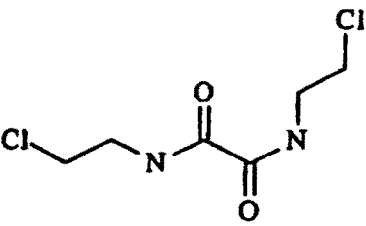
Primer grupo reactivo	Segundo grupo reactivo	Enlace
Carboxilo	Amina	Amida
Haluro de sulfonilo	Amina	Sulfonamida
Hidroxilo	Haluro de alquilo/arilo	Éter
Hidroxilo	Isocianato	Uretano
Amina	Epóxido	β-hidroxiamina
Amina	Haluro de alquilo/arilo	Alquilamina
Hidroxilo	Carboxilo	Éster

La reacción entre un ácido carboxílico del enlazador o el ligando y una amina primaria o secundaria del ligando o el enlazador, en presencia de agentes activantes adecuados, bien conocidos, tales como dicitclohexilcarbodiimida, da como resultado la formación de un enlace de amida que une covalentemente el ligando al enlazador; la reacción entre un grupo amina del enlazador o el ligando y un haluro de sulfonilo del ligando o el enlazador, en presencia de una base tal como trietilamina, piridina, y similar, da como resultado la formación de un enlace de sulfonamida que une covalentemente el ligando al enlazador; y la reacción entre un grupo alcohol o fenol del enlazador o el ligando y un haluro de alquilo o arilo del ligando o el enlazador, en presencia de una base tal como trietilamina, piridina, y similar, da como resultado la formación de un enlace de éter que une covalentemente el ligando al enlazador.

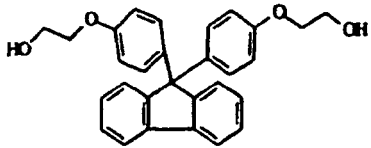


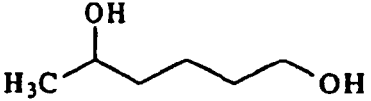
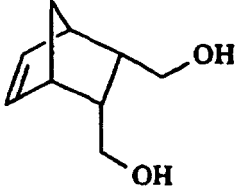
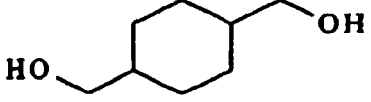
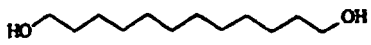
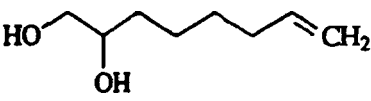
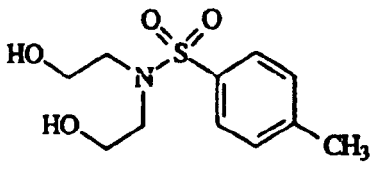

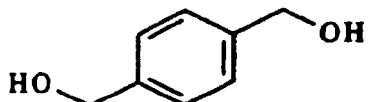
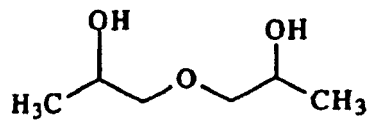
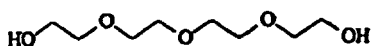
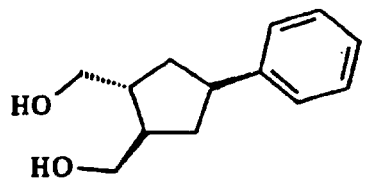

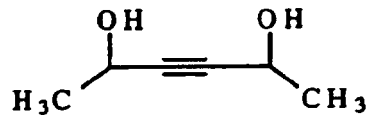
En la tabla siguiente se muestran materiales de partida de dihidroxilo y dihalo adecuados, útiles para incorporar un grupo X en un compuesto de la invención. Preferentemente, se hace reaccionar un alcohol con un ligando que tiene un grupo saliente, para que resulte un enlace de éter, mientras que se hace reaccionar preferentemente un compuesto dihalo con una amina del ligando para formar una amina sustituida.

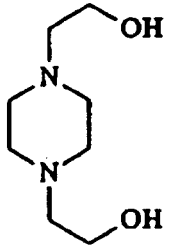
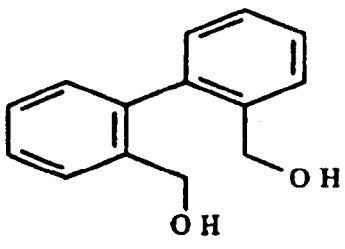
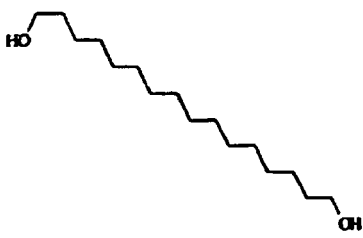
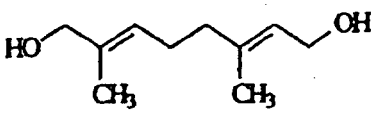

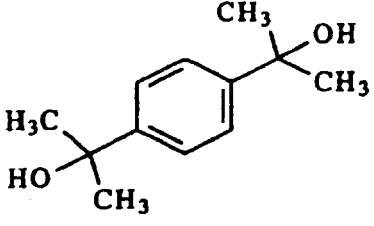
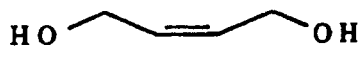
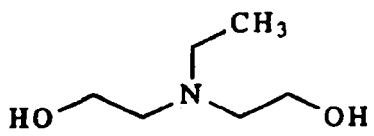
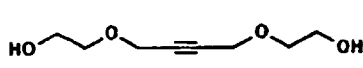
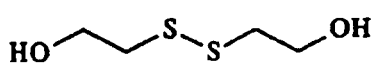
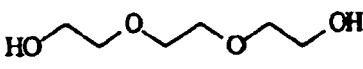
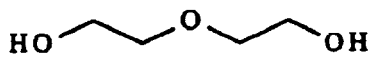
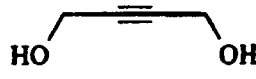
nº	X	nº	X
X1		X2	
X3		X4	
X5		X6	
X7		X8	

n°	X	n°	X
X9		X10	
X11		X12	
X13		X14	
X15		X16	
X17		X18	
X19		X20	
X21		X22	

n°	X	n°	X
X23		X24	
X25		X26	
X27		X28	
X29		X30	
X31		X32	
X33		X34	
X35		X36	
X37		X38	
X39		X40	

n°	X	n°	X
X53		X54	
X55	$\text{HOCH}_2(\text{CF}_2)_8\text{CH}_2\text{OH}$	X56	
X57		X58	
X59		X60	
X61		X62	
X63		X64	
X65		X66	
X67		X68	
X69	$\text{HOCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{OH}$	X70	

n°	X	n°	X
X71		X72	
X73		X74	
X75		X76	
X77		X78	
X79		X80	
X81		X82	
X83		X84	
X85		X86	

n°	X	n°	X
X87		X88	
X89		X90	
X91		X92	
X93		X94	
X95		X96	
X97		X98	
X99		X100	HOCH ₂ (CF ₂) ₃ CH ₂ OH

Típicamente, un compuesto seleccionado para uso como ligando tendrá al menos un grupo funcional, tal como un grupo amino, hidroxilo, tiol o carboxilo y similar, que permita que el compuesto se acople fácilmente al enlazador. Los compuestos que tienen tal funcionalidad son conocidos en la técnica o se pueden preparar mediante modificación normal de compuestos conocidos usando reactivos y procedimientos convencionales.

Un compuesto de partida se puede preparar como se describe en la patente EP 747 355 y como lo describen Naito, R. y otros, Chem. Pharm. Bull., 1998, 46(8), 1286.

ES 2 329 785 T3

Esquema B



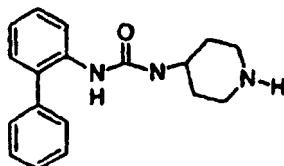
5

10 Un compuesto de la fórmula (I), en la que L_1 comprende un nitrógeno que está unido a X, se puede preparar alquilando un compuesto correspondiente de fórmula L_1-H , en la que -H está unido al nitrógeno, con un compuesto correspondiente de R_a-X-L_2 , en la que X y L_2 tienen cualquiera de los valores definidos en esta memoria y R_a es un grupo saliente adecuado. En la técnica se conocen grupos salientes y condiciones adecuados para la alquilación de una amina (véase, por ejemplo, *Advanced Organic Chemistry, Reaction Mechanisms and Structure*, 4ª edición, 1992, Jerry March, John Wiley & Sons, New York). Por ejemplo, R_a puede ser halo (por ejemplo, cloro, bromo o yodo), metilsulfonilo, 4-tolilsulfonilo, mesilo o trifluorometilsulfonilo.

15 En consecuencia, un compuesto de la invención es útil en un método para preparar un compuesto de fórmula (IVa) en la que L_1 comprende un nitrógeno que está enlazado a X, que comprende alquilar un compuesto correspondiente de fórmula L_1-H con un compuesto correspondiente de R_a-X-L_2 , en la que X y L_2 tienen cualquiera de los valores definidos en esta memoria y R_a es un grupo saliente adecuado.

20 La invención proporciona el siguiente compuesto de fórmula L_1-H :

25



30

35 El compuesto de fórmula L_2-H también se puede alquilar mediante tratamiento con un aldehído de fórmula $L_2-V-CHO$ (en el que $-V-CH_2-$ es equivalente a $-X-$), en condiciones de alquilación reductora. Los reactivos y las condiciones adecuados para efectuar la alquilación reductora de una amina son conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, *Advanced Organic Chemistry, Reaction Mechanisms and Structure*, 4ª edición, 1992, Jerry March, John Wiley & Sons, New York).

40 En consecuencia, un compuesto de la invención es útil en un método para preparar un compuesto de fórmula (I) en la que L_1 comprende un nitrógeno que está enlazado a X, que comprende alquilar un compuesto correspondiente de fórmula L_1-H con un compuesto de fórmula



45 (en la que $-V-CH_2-$ tiene cualquiera de los valores para $-X-$ descritos aquí).

Síntesis combinatoria

50 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar convenientemente usando métodos de síntesis combinatoria (por ejemplo, métodos de síntesis combinatoria en fase sólida y en fase de disolución) que son conocidos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar usando métodos combinatorios similares a los descritos en la Publicación de la Solicitud de patente internacional número WO 99/64043.

55

Utilidad, ensayo y administración

Utilidad

60 Los compuestos de fórmula (IVa) son antagonistas o agonistas del receptor muscarínico. Un subgrupo preferido de compuestos de la invención es el de los antagonistas del receptor muscarínico M_2 . En consecuencia, los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención son útiles en el tratamiento y prevención de enfermedades mediadas por estos receptores, tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, síndrome de intestino irritable, incontinencia urinaria, rinitis, colitis espasmódica, cistitis crónica, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, glaucoma, esquizofrenia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, arritmia cardíaca, síndromes de hipersalivación, y similares.

65

Ensayo

La capacidad de los compuestos de fórmula (IVa) para inhibir un receptor muscarínico (por ejemplo, el subtipo M_2 o M_3) se puede demostrar usando una variedad de ensayos *in vitro* y ensayos *in vivo* conocidos en el campo, o se puede demostrar usando un ensayo descrito en los ejemplos biológicos 1 a 6 más adelante.

Formulaciones farmacéuticas

Cuando los compuestos de la presente invención se usan como fármacos, habitualmente se administran en forma de composiciones farmacéuticas. Estos compuestos se pueden administrar por varias vías, incluyendo las vías oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intravesicular e intranasal. Estos compuestos son eficaces tanto como composiciones inyectables como orales. Tales composiciones se preparan de manera bien conocida en farmacia galénica, y comprenden al menos un compuesto activo.

Los compuestos de fórmula (IVa) se pueden formular en composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, uno o más de los compuestos descritos en la memoria asociados con vehículos farmacéuticamente aceptables. Al preparar las composiciones de la presente invención, el ingrediente activo se mezcla habitualmente con un excipiente, se diluye con un excipiente o se encierra dentro de un vehículo, que puede estar en forma de una cápsula, saquito, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente actúa como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, excipiente o medio para el ingrediente activo. Así, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, tabletas, saquitos, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, disoluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blandas y duras, supositorios, disoluciones inyectables estériles, y polvos empaquetados estériles.

Al preparar una formulación, puede ser necesario moler el compuesto activo para que tenga el tamaño de partículas apropiado antes de combinarlo con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, normalmente se muele hasta un tamaño de partículas de malla menor que 200. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partículas se ajusta normalmente por molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, malla de alrededor de 40.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato cálcico, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato cálcico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua esterilizada, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato magnésico y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes tales como hidroxibenzoatos de metilo y propilo; agentes edulcorantes; y agentes saborizantes. Mediante procedimientos conocidos en la técnica, las composiciones de la invención se pueden formular para que proporcionen una liberación rápida, sostenida o demorada del ingrediente activo después de su administración al paciente.

Preferentemente, las composiciones se formulan en una forma farmacéutica unitaria, conteniendo cada dosis desde alrededor de 0,001 hasta alrededor de 1 g, habitualmente alrededor de 0,1 a alrededor de 500 mg, más habitualmente alrededor de 1 a alrededor de 50 mg, del ingrediente activo. La expresión "formas farmacéuticas unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como monodosis para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéuticamente adecuado. Preferentemente, el compuesto de Fórmula (IVa) anterior se emplea en una proporción de no más de alrededor de 20 por ciento en peso de la composición farmacéutica, más preferentemente de no más de alrededor de 15 por ciento en peso, siendo el resto vehículo(s) farmacéuticamente inerte(s).

El compuesto activo es eficaz en un amplio intervalo de dosificación, y generalmente se administra en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Ha de tenerse en cuenta, sin embargo, que la cantidad del compuesto a administrar realmente será determinada por el médico que atiende al paciente, a la vista de las circunstancias relevantes, entre las que está incluida la afección a tratar, la vía de administración escogida, el compuesto concreto a administrar y su actividad relativa, la edad, peso y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

Para preparar composiciones sólidas, tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se hace referencia a que estas composiciones de preformulación son homogéneas, ha de entenderse que el ingrediente activo está dispersado uniformemente en la masa de la composición, de manera que la composición puede subdividirse fácilmente en formas farmacéuticas unitarias igualmente eficaces, tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide luego en formas farmacéuticas unitarias del tipo descrito anteriormente que contiene, por ejemplo, 0,1 a alrededor de 500 mg del ingrediente activo de la presente invención.

ES 2 329 785 T3

Los comprimidos o píldoras de la presente invención se pueden revestir o componer de otra forma para proporcionar una forma de dosificación que presente la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, estando este último en forma de un envoltorio sobre el primero. Los dos componentes se pueden separar mediante una capa entérica que sirva para resistir la desintegración en el estómago, y que permita que el componente interno pase intacto al duodeno o que se libere de manera demorada. Para tales capas o revestimientos entéricos se pueden usar varios materiales, incluyendo dichos materiales un número de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que se pueden incorporar las nuevas composiciones de la presente invención para administración oral o por inyección incluyen disoluciones acuosas, jarabes adecuadamente saboreados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones saboreadas con aceites comestibles tales como aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen disoluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o sus mezclas, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se describen *más arriba*. Preferentemente, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones en disolventes preferentemente farmacéuticamente aceptables se pueden nebulizar usando gases inertes. Las disoluciones nebulizadas se pueden inhalar directamente del dispositivo nebulizador, o el dispositivo nebulizador se puede acoplar a una mascarilla o a una máquina de respiración intermitente de presión positiva. Las composiciones en forma de disolución, suspensión o polvo se pueden administrar preferentemente de forma oral o nasal con dispositivos que suministran la formulación de forma apropiada.

Ejemplos

Las preparaciones y ejemplos siguientes se dan para que los expertos en la materia entiendan más claramente la invención y la lleven a práctica. No deben considerar que limitan el alcance de la invención, sino que son meramente ilustrativos y representativos de la invención.

En los ejemplos más abajo, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. A no ser que se indique lo contrario, todas las temperaturas están en grados Celsius. Si no se define una abreviatura, tiene el significado generalmente aceptado.

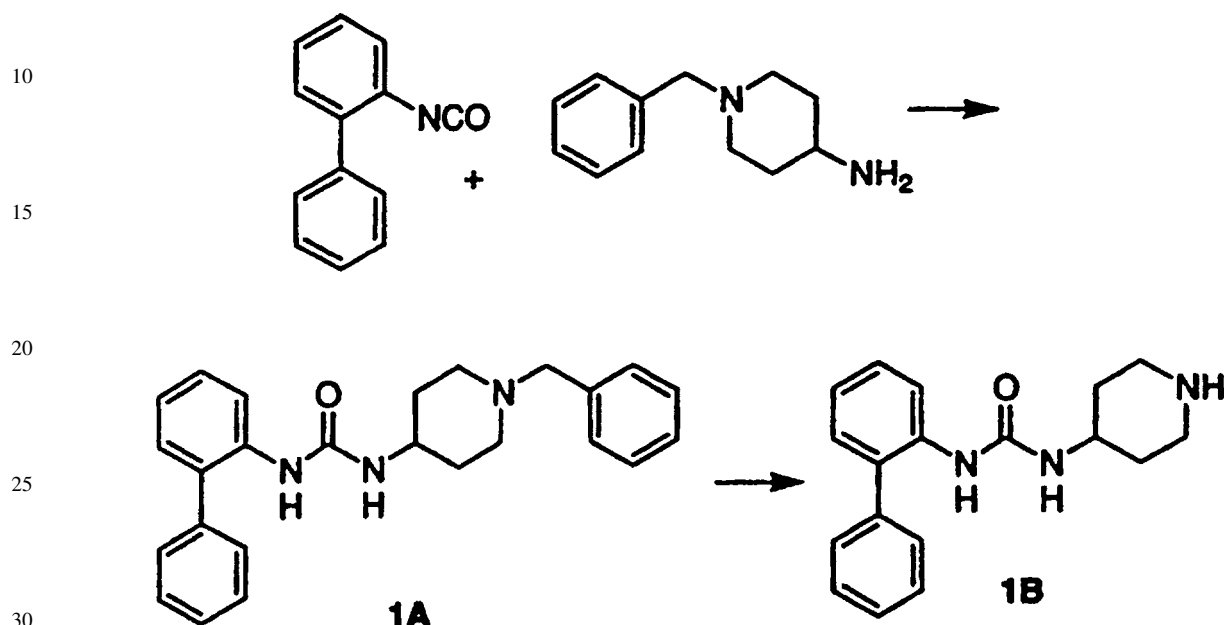
g	gramo
mg	miligramo
min	minuto
ml	mililitro
mmol	milimol

(Esquema pasa a página siguiente)

Ejemplos de síntesis

Ejemplo 1

5 El compuesto intermedio de fórmula 1B se preparó según lo siguiente.



35 Se disolvió 2-isocianato de bifenilo (50 g, 256 mmoles) en 400 ml de acetonitrilo anhidro en matraz de fondo redondo de 2 l a temperatura ambiente. Después de enfriar hasta 0°C usando un baño de hielo, se añadió a lo largo de 5 min una disolución de 4-amino-N-bencilpiperidina (48,8 g, 256 mmoles) disuelta en 400 ml de acetonitrilo anhidro. Se observó inmediatamente un precipitado. Después de 15 min, se añadieron 600 ml más de acetonitrilo anhidro, para poder agitar la disolución viscosa durante 12 h a 35°C. Los sólidos se separaron por filtración, se lavaron con acetonitrilo frío y luego se secaron a vacío, obteniéndose un sólido incoloro (100 g, 98%). Este material se caracterizó mediante RMN ¹H, RMN ¹³C y MS.

40 El compuesto 1A (20 g, 52 mmoles) se disolvió en 800 ml de una mezcla 3:1 de metanol anhidro a DMF anhidro. Se añadió HCl acuoso (0,75 ml de disolución conc. al 37%, 7,6 mmoles), y se hizo burbujear vigorosamente gas nitrógeno a través de la disolución durante 20 min. Se añadió Pd(OH)₂ (catalizador de Pearlman, 5 g) en una corriente de nitrógeno. Se colocó un balón grande que contenía gas hidrógeno, y la disolución se agitó durante 4 d. La disolución se hizo pasar dos veces a través de almohadillas de celita, para eliminar el catalizador, y la disolución se evaporó hasta sequedad a vacío, obteniéndose un sólido incoloro (13 g, 85%). Este material se caracterizó por RMN ¹H, RMN ¹³C y MS.

50 Siguiendo los procedimientos descritos anteriormente, pero sustituyendo los materiales de partida apropiados, se prepararon los compuestos de la invención (fórmula (VI)) presentados en la Tabla A a continuación. A no ser que se indique lo contrario, para los compuestos de las Tablas A-F, L₂ está unido a X a través de la amina secundaria no aromática de L₂.

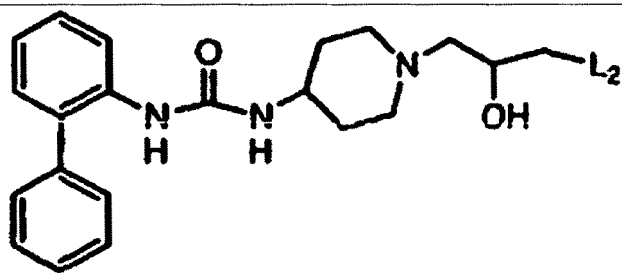
55

60

65

ES 2 329 785 T3

TABLA A



(VI)

Compuesto	L2	Espectro de masas encontrado
1	A224	411,6
2	A87	488,6
3	A172	517,7
4	A90	514,7
5	A141	607,8
6	A169	517,7
7	A164	517,78
8	A208	451,6
9	A199	467,6
10	A23	534,6
11	A70	542,7
12	A73	542,7
13	A156	605,8
14	A95	511,7
15	A115	467,6
16	A156	605,8
17	A516	487,7
18	A364	511,7
19	A96	485,6
20	A508	537,7
21	A509	537,7
22	A190	505,7
23	(135)	616,8
24	A51	532,7
25	A524	496,7
26	A410	542,7
27	A368	516,7
28	A84	515,7
29	A65	516,7

ES 2 329 785 T3

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Compuesto	L2	Espectro de masas encontrado
30	A193	548,8
31	A142	604,8
32	A177	556,8
33	A68	515,7
34	A501	529,7
35	A525	574,7
36	A168	554,7
37	A437	604,8
38	A61	536,7
39	A117	480,6
40	A166	542,7
41	78	520,7
42	A49	583,7
43	A367	514,7
44	A526	572,7
45	A229	547,7
46	A239	427,6
47	A179	483,7
48	A182	437,6
49	A55	457,6
50	A510	514,7
51	A502	502,7
52	A43	551,7
53	A218	518,7
54	A123	494,6
55	A126	538,7
56	A134	534,6
57	A120	480,6
58	A157	517,7
59	A396	533,7
60	A25	569,7
61	A83	559,7
62	A161	469,6
63	A11*	571,1
64	A420	554,7
65	A135	541,7
66	A411	543,7
67	A88	531,7
68	A386	527,7
69	A404	538,7
70	A72	529,7
71	A26	569,8
72	A75	513,7
73	A419	553,7
74	A375	517,7

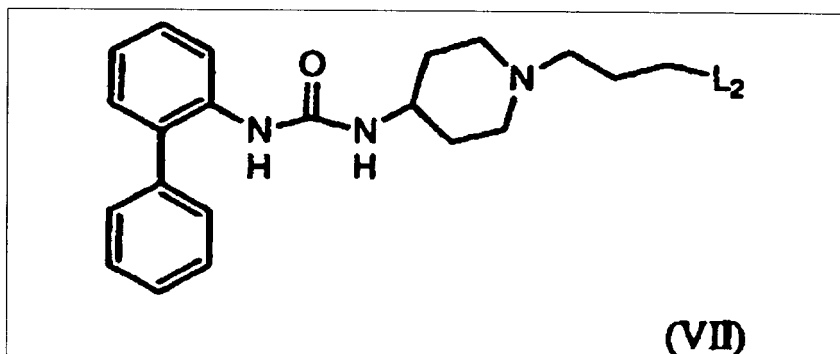
ES 2 329 785 T3

Compuesto	L2	Espectro de masas encontrado
75	A20	527,7
76	A427	571,7
77	A527	619,8
78	A9	485,6
79	A520	467,6
80	A19	453,6
81	A513	551,7
82	A10	517,7
83	A110	466,6
84	A4	494,6
85	A19	453,6
86	A103	530,7
87	A60	536,7
88	A131	600,7
89	A114	440,6
90	A197	468,6
91	A151	451,6
92	A195	463,6
93	A528	495,7
94	A347	487,7
95	A328	467,6
96	A22	526,7
97	A336	480,6
98	A77	585,8
99	A145	452,6
100	A211	550,7

ES 2 329 785 T3

Siguiendo los procedimientos descritos anteriormente, pero sustituyendo los materiales de partida apropiados, se prepararon los compuestos de la invención (fórmula (VII)) enumerados en la Tabla B a continuación.

TABLA B



Compuesto	L2	Espectro de masas encontrado
101	A224	395,6
102	A87	472,6
103	A529	381,5
104	A530	533,1
105	A172	501,7
106	A141	591,8
107	A164	501,7
108	A199	451,6
109	A70	526,7
110	A73	526,7
111	A156	589,8
112	A230	521,7
113	A391	515,7
114	A95	495,7
115	A156	589,8
116	A516	471,7
117	A97	495,7
118	A96	469,6
119	A508	521,7
120	A509	521,7
121	A190	489,7
122	A435	600,8
123	A410	526,7
124	A84	499,7
125	A193	532,8
126	A142	588,8
127	A177	540,8
128	A68	499,7
129	A433	588,8
130	A166	526,7
131	A31	498,7
132	A526	556,7
133	A436	616,1
134	A50	602,1

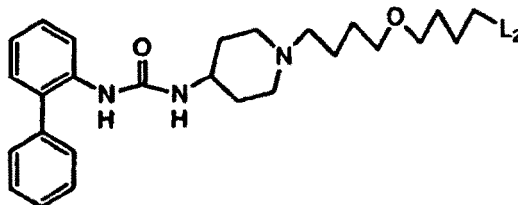
ES 2 329 785 T3

Compuesto	L2	Espectro de masas encontrado
135	A132	505,7
136	A231	526,5
137	A229	531,7
138	A401	522,1
139	A373	501,7
140	A90	498,7
141	A502	486,7
142	A43	535,7
143	A43*	536,7
144	A576	522,7
145	A374	501,7
146	A17	511,7
147	A21	517,7
148	A83	543,7
149	A531	538,7
150	A125	525,7
151	A210	527,7
152	A88	515,7
153	A78	511,7
154	A404	522,7
155	A72	513,7
156	A26	553,8
157	A75	497,7
158	A419	537,7
159	A527	603,8
160	A520	451,6
161	A513	535,7
162	A164	501,7
163	A4	478,7
164	A521	515,7
165	A60	520,7
166	A522	584,7
167	A192	551,7
168	A122	533,7
169	A109	499,7
170	A383	507,7
171	A395	516,7
172	A503	594,8
173	A528	479,7
174	A99	471,7
175	A22	510,7
176	A532	569,8

ES 2 329 785 T3

Siguiendo los procedimientos descritos anteriormente, pero sustituyendo los materiales de partida apropiados, se prepararon los compuestos de la invención (fórmula (VIII)) enumerados en la Tabla C a continuación.

TABLA C



(VIII)

Compuesto	L2	Espectro de masas encontrado
177	A508	607,8
178	A509	607,8
179	A501	599,8
180	A90	584,8
181	A502	572,8
182	A43	621,8
183	A513	621,8
184	A503	681,0
185	A87	558,8
186	A164	587,8
187	A90	584,8
188	A90*	585,8
189	A10	587,8
190	A172	587,8
191	A208	521,7
192	A330	537,8
193	A70	612,9
194	A73	612,9
195	A8	601,8
196	A95	581,8
197	A115	537,8
198	A516	557,8
199	A97	581,8
200	A96	555,8
201	A358	575,9
202	A517	687,0
203	A62	612,9
204	A74	586,8
205	A84	585,8
206	A65	586,8
207	A193	618,9
208	A142	674,9
209	A177	626,9
210	A501	585,8
211	A217	644,8
212	A168	624,9

ES 2 329 785 T3

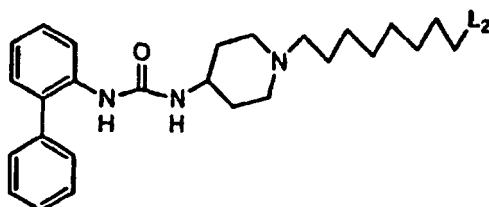
	Compuesto	L2	Espectro de masas encontrado
	213	A166	612,9
5	214	A31	584,8
	215	A28	642,9
	216	A104	702,3
	217	A144	608,2
10	218	A373	587,8
	219	A90*	585,8
	220	A43*	622,8
	221	A576	608,8
15	222	A374	587,8
	223	A17	597,9
	224	A396	603,8
20	225	A214	625,9
	226	A83	629,8
	227	A418	622,9
	228	A135	611,6
25	229	A210	613,9
	230	A88	601,8
	231	A404	608,8
	232	A121	624,8
30	233	A520	537,8
	234	A164	587,8
	235	A4	564,8
	236	A521	601,8
35	237	A60	606,9
	238	A522	670,9
	239	A109	585,8
40	240	A22	596,8
	241	A532	655,9
	242	A397	604,7
	243	A120	550,8
45	244	A533	509,7
	245	A505*	626,9
	246	A506	598,8
	247	A431	659,9
50	248	A388	597,9
	249	A366	583,8
	250	A534	578,8
	251	A417	622,9
55	252	A577	575,8
	253	A319	536,7
	254	A381	593,8
	255	A338	550,8
60	256	A329	537,8
	257	A403	608,8
	258	A333	549,8

65

ES 2 329 785 T3

Siguiendo los procedimientos descritos anteriormente, pero sustituyendo los materiales de partida apropiados, se prepararon los compuestos de la invención (fórmula (IX)) enumerados en la Tabla D a continuación.

TABLA D



(IX)		
Compuesto	L2	Espectro de masas encontrado
259	A508	591,8
260	A509	591,8
261	A501	583,8
262	A510	568,8
263	A502	556,8
264	A43	605,8
265	A512	581,8
266	A513	605,8
267	A503	665,0
268	A223	542,8
269	A224	465,7
272	A535	661,9
273	A536	571,8
274	A537	571,8
275	A306	505,7
276	A580	521,8
277	A578	588,7
278	A538	596,9
279	A539	596,9
280	A321	520,8
281	A156	659,9
282	A400	591,9
283	A8	585,8
284	A363	565,8
285	A359	560,8
286	A324	521,8
287	A156	659,9
288	A516	541,8
289	A364	565,8
290	A346	539,8
291	A581	559,9
292	A517	671,0

ES 2 329 785 T3

Compuesto	L2	Espectro de masas encontrado
293	A394	586,8
294	A410	596,9
295	A368	570,8
296	A84	569,8
297	A369	570,8
298	A193	602,9
299	A432	658,9
300	A423	610,9
301	A68	569,8
302	A525	628,8
303	A168	608,9
304	A45	658,9
305	A398	590,8
306	A117	534,8
307	A166	596,9
308	A378	574,9
309	A198	523,8
310	A137	534,8
311	A316	520,7
312	A339	534,8
313	A322	520,8
314	A352	548,8
315	A430	637,9
316	A384	568,8
317	A28	626,9
318	A436	686,3
319	A50	672,2
320	A132	575,8
321	A205	550,8
322	A154	566,8
323	A413	601,8
324	A144	592,2
325	A301	481,7
326	A344	537,8
327	A182	491,7
328	A373	571,18
329	A340	535,8
330	A325	521,8
331	A94	567,8
332	A218	572,8
333	A348	548,8
334	A519	588,9
335	A126	592,8
336	A397	588,7
337	A155	571,18

ES 2 329 785 T3

Compuesto	L2	Espectro de masas encontrado
338	A308	507,7
339	A387	581,9
340	A311	521,8
341	A21	587,8
342	A426	623,9
343	A422	609,9
344	A424	613,8
345	A418	606,9
346	A161	523,7
347	A11	625,9
348	A420	608,8
349	A406	595,8
350	A210	597,9
351	A374	585,8
352	A386	581,9
353	A540	592,8
354	A72	583,8
355	A26	623,9
356	A365	567,8
357	A419	607,9
358	A341	535,8
359	A412	599,8
360	A121	608,8
361	A375	571,8
362	A385	581,8
363	A427	625,9
364	A527	674,0
365	A345	539,8
366	A327	521,8
367	A583	507,7
368	A227	673,0
369	A312	511,7
370	A4115	603,8
371	A376	571,8
372	A98	592,8
373	A317	520,7
374	A4	548,8
375	A165	535,7
376	A380	577,8
377	A541	585,8
378	A584	589,8
379	A311	507,7
380	A521	585,8
381	A390	584,9
382	A399	590,9

ES 2 329 785 T3

	Compuesto	L2	Espectro de masas encontrado
	383	A131	654,9
5	384	A27	495,7
	385	A204	548,8
	386	A122	603,9
	387	A350	548,8
10	388	A425	617,9
	389	A109	569,8
	390	A542	664,0
	391	A114	494,7
15	392	A331	522,7
	393	A235	577,8
	394	A543	586,8
	395	A151	505,8
20	396	A313	517,7
	397	A528	549,9
	398	A99	541,8
25	399	A328	521,8
	400	A384	580,8
	401	A314	519,8
	402	A335	534,8
30	403	A360	562,2
	404	A77	639,9
	405	A145	506,7
	406	A71	563,8
35	407	A124	523,7
	408	A377	573,8
	409	A416	604,8
40	410	A329	521,8
	411	A43	606,8
	412	A307	505,8
	413	A397	588,7
45	414	A337#	534,8
	415	A303	493,7
	416	A544	610,9
	417	A506	582,8
50	418	A431	643,9
	419	A388	581,9
	420	A366	567,8
	421	A523	562,8
55	422	A545	606,9
	423	A577	559,8
	424	A319	520,7
	425	A381	577,8
60	426	A351	548,8
	427	A338	534,8

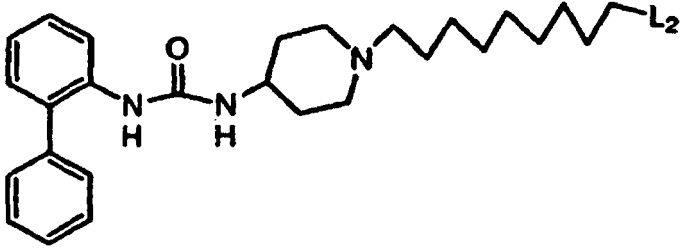
65

ES 2 329 785 T3

Compuesto	L2	Espectro de masas encontrado
428	A362	563,8
429	A507	477,7
430	A402	592,8
431	A403	592,8
432	A315	519,8
433	A333	533,8

Seguindo los procedimientos descritos anteriormente, pero sustituyendo los materiales de partida apropiados, se prepararon los compuestos de la invención (fórmula (X)) enumerados en la Tabla E a continuación.

TABLA E



(X)

Compuesto	L2	Espectro de masas encontrado
434	A130	525,7
435	A105	521,8
436	A356	571,8
437	A415	617,8
438	A579	585,8
439	A98	606,8
440	A317	534,8
441	A349	562,8
442	A465	549,8
443	A380	591,8
444	A546	599,8
445	A547	548,8
446	A548	587,8
447	A386	676,9
448	A311	521,8
449	A521	599,9
450	A127	490,7
451	A390	598,9
452	A399	604,9
453	A342	550,8
454	A27	509,7
455	A549	562,9
456	A550	635,9

ES 2 329 785 T3

	Compuesto	L2	Espectro de masas encontrado
5	457	A238	617,9
	458	A350	562,8
	459	A425	631,9
	460	A109	583,9
10	461	A114	508,7
	462	A331	536,8
	463	A551	585,8
	464	A235	591,9
15	465	A395	600,8
	466	A13	615,8
	467	A552	507,8
	468	A151	519,8
20	469	A313	531,8
	470	A35	507,8
	471	A99	555,8
	472	A328	535,8
25	473	A22	594,9
	474	A314	533,8
	475	A336	548,8
	476	A228	684,0
30	477	A360	576,2
	478	A145	520,7
	479	A302	505,8
	480	A71	577,8
35	481	A553	656,9
	482	A124	537,8
	483	A554	587,8
40	484	A416	618,9
	485	A555	625,9
	486	A556	701,0
	487	A557	716,0
45	488	A558	638,9
	489	A559	624,8
	490	A560	654,0
	491	A561	654,0
50	492	A508	605,8
	493	A509	605,8
	494	A501	597,9
	495	A510	582,8
55	496	A502	570,8
	497	A43	619,9
	498	A512	595,8
60	499	A513	619,9
	500	A503	679,0
	501	A504	556,8

65

ES 2 329 785 T3

Compuesto	L2	Espectro de masas encontrado
502	A514	613,9
503	A402	606,9
504	A403	606,9
505	A397	602,8
506	A337	548,8
507	A303	507,7
508	A505	624,9
509	A506	596,9
510	A431	658,0
511	A388	595,9
512	A366	581,9
513	A523	576,8
514	A417	620,9
515	A577	573,8
516	A319	534,8
517	A381	591,8
518	A351	562,8
519	A338	548,8
520	A362	577,8
521	A507	491,7
522	A324	535,8
523	A315	533,8
524	A333	547,8
525	A427	718,8
526	A402	685,8
527	A562	506,7
528	A563	506,7
529	A564	520,8
530	A565	731,0
531	A370	585,8
532	A371	585,8
533	A372	585,8
534	A587	519,7
535	A330	535,8
536	A320	534,8
537	A578	602,8
538	A588	548,8
539	A538	610,9
540	A539	610,9
541	A321	534,8
542	A156	674,0
543	A141	675,9
544	A569	687,0
545	A400	605,9
546	A391	599,9

ES 2 329 785 T3

	Compuesto	L2	Espectro de masas encontrado
	547	A363	579,8
5	548	A359	574,9
	549	A311	535,8
	550	A570	602,9
	551	A515	674,0
10	552	A178	680,0
	553	A364	579,8
	554	A346	553,8
	555	A358	573,9
15	556	A517	685,0
	557	A571	634,0
	558	A51	600,8
	559	A64	564,8
20	560	A67	619,9
	561	A62	610,9
	562	A180	617,9
25	563	A74	584,8
	564	A84	583,8
	565	A65	584,8
	566	A193	616,9
30	567	A432	672,9
	568	A200	591,9
	569	A177	624,9
	570	A572	632,0
35	571	A174	603,9
	572	A68	583,8
	573	A525	642,9
	574	A168	622,9
40	575	A45	673,0
	576	A61	604,8
	577	A117	548,8
45	578	A166	610,9
	579	A378	588,9
	580	A137	548,8
	581	A34	534,8
50	582	A93	548,8
	583	A59	562,9
	584	A585	651,9
	585	A31	582,8
55	586	A28	640,9
	587	A436	700,3
	588	A50	686,3
	589	A3	675,0
60	590	A379	589,8
	591	A573	610,7

65

ES 2 329 785 T3

	Compuesto	L2	Espectro de masas encontrado
	592	A355	564,8
5	593	A413	615,9
	594	A401	606,3
	595	A301	495,7
	596	A179	551,8
10	597	A82	551,8
	598	A12	585,8
	599	A55	535,8
	600	A133	607,9
15	601	A94	581,8
	602	A100	570,8
	603	A123	562,8
20	604	A589	606,9
	605	A134	602,8
	606	A203	548,8
	607	A17	595,9
25	608	A66	535,8
	609	A214	623,9
	610	A574	627,9
	611	A154	585,8
30	612	A6	636,9
	613	A185	521,8
	614	A2	525,7
	615	A119	569,8
35	616	A21	601,8
	617	A25	637,9
	618	A33	620,9
	619	A161	537,8
40	620	A11*	639,9
	621	A420	622,9
	622	A135	609,9
	623	A210	611,9
45	624	A88	599,9
	625	A72	597,9
	626	A69	521,8
50	627	A26	637,9
	628	A365	581,9
	629	A171	621,9
	630	A81	549,8
55	631	A412	613,9
	632	A121	622,9
	633	A18	663,9
	634	A232	585,8
60	635	A575	670,0
	636	A20	595,8

65

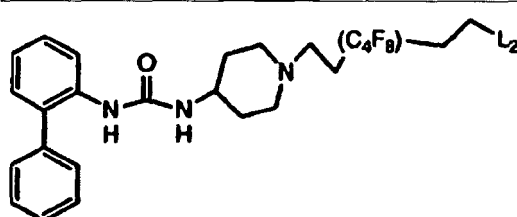
ES 2 329 785 T3

Compuesto	L2	Espectro de masas encontrado
637	A153	639,9
638	A590	688,0
639	A91	477,7
640	A9	553,8
641	A194	535,8
642	A310	521,8
643	A227	687,0

Siguiendo los procedimientos descritos anteriormente, pero sustituyendo los materiales de partida apropiados, se prepararon los compuestos de la invención (fórmula (XI)) enumerados en la Tabla F a continuación.

TABLA F

Compuesto	L2	Espectro de masas encontrado
270	A224	609,6
271	A87	686,7



(XI)

En las tablas anteriores, * significa que L₂ está unido a X a través del nitrógeno piperidínico de L₂; y # significa que L₂ está unido a X a través del nitrógeno pirrolidínico de L₂.

Ejemplos de formulación

Ejemplo 1

Se preparan cápsulas de gelatina duras que contienen los siguientes ingredientes:

Ingrediente	Cantidad (mg/cápsula)
Ingrediente activo	30,0
Almidón	305,0
Estearato magnésico	5,0

Los ingredientes anteriores se mezclan y se llenan cápsulas de gelatina duras en cantidad de 340 mg.

Ejemplo 2

Se prepara una fórmula en comprimidos usando los ingredientes a continuación:

Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)
Ingrediente activo	25,0
Celulosa microcristalina	200,0
Dióxido de silicio coloidal	10,0
Ácido esteárico	5,0

Los componentes se mezclan y se comprimen para formar comprimidos, cada uno con un peso de 240 mg.

ES 2 329 785 T3

Ejemplo 3

Se prepara una formulación de polvo seco para inhalador, que contiene los siguientes ingredientes:

5	Ingrediente	% en peso
	Ingrediente activo	5
	Lactosa	95

10 El ingrediente activo se mezcla con la lactosa, y la mezcla se añade a un dispositivo inhalador de polvo seco.

Ejemplo 4

15 Se preparan como sigue comprimidos que contienen cada uno 30 mg de ingrediente activo:

	Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)
20	Ingrediente activo	30,0 mg
	Almidón	45,0 mg
	Celulosa microcristalina	35,0 mg
	Polivinilpirrolidona (como disolución al 10% en agua estéril)	4,0 mg
25	Carboximetilalmidón sódico	4,5 mg
	Estearato magnésico	0,5 mg
	Talco	1,0 mg
30	Total	120,0 mg

El ingrediente activo, el almidón y la celulosa se hacen pasar a través de un tamiz de malla US n°. 20 y se mezclan a conciencia. La disolución de polivinilpirrolidona se mezcla con los polvos resultantes, que luego se hacen pasar a través de un tamiz de malla US n°. 16. Los gránulos así producidos se secan a 50-60°C y se hacen pasar a través de un tamiz de malla US n°. 16. Se añaden luego el carboximetilalmidón sódico, el estearato magnésico y el talco, que previamente se han hecho pasar a través de un tamiz de malla US n°. 30, a los gránulos que, después del mezclamiento, se comprimen en una máquina compresora para obtener comprimidos de un peso de 120 mg cada uno.

40 Ejemplo 5

Se preparan como sigue cápsulas, conteniendo cada una 40 mg de medicamento:

	Ingrediente	Cantidad (mg/cápsula)
45	Ingrediente activo	40,0 mg
	Almidón	109,0 mg
	Estearato magnésico	1,0 mg
50	Total	150,0 mg

El ingrediente activo, el almidón y el estearato de magnesio se mezclan, se hacen pasar a través de un tamiz de malla US n°. 20, y se introducen en cápsulas de gelatina duras, en cantidades de 150 mg.

55

Ejemplo 6

Se preparan supositorios como sigue, conteniendo cada uno 25 mg de ingrediente activo:

60	Ingrediente	Cantidad
	Ingrediente activo	25 mg
	Glicéridos de ácidos grasos saturados, hasta	2.000 mg

65 El ingrediente activo se hace pasar a través de un tamiz de malla US n°. 60, y se suspende en los glicéridos de ácidos grasos saturados previamente fundidos usando el calor mínimo necesario. La mezcla se vierte luego en un molde para supositorios con una capacidad nominal de 2,0 g, y se deja enfriar.

ES 2 329 785 T3

Ejemplo 7

Se preparan como sigue suspensiones, conteniendo cada una 50 mg de medicamento por dosis de 5,0 ml:

	Ingrediente	Cantidad
5	Ingrediente activo	50,0 mg
	Goma de xantano	4,0 mg
	Carboximetilcelulosa sódica (11%)	
10	Celulosa microcristalina (89%)	50,0 mg
	Sacarosa	1,75 mg
	Benzoato sódico	10,0 mg
	Sabor y color	s. a.
15	Agua purificada, hasta	5,0 ml

El ingrediente activo, la sacarosa y la goma de xantano se mezclan, se hacen pasar a través de un tamiz de malla US n°. 10, y luego se mezclan con una disolución, previamente preparada, de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica en agua. El benzoato sódico, el sabor y el color se diluyen con algo de agua y se añaden mientras que se agita. Entonces se añade suficiente agua para producir el volumen requerido.

Ejemplo 8

Se puede preparar una formulación como sigue:

	Ingrediente	Cantidad
30	Ingrediente activo	(mg/cápsula)
	Almidón	15,0 mg
	Estearato magnésico	407,0 mg
35	Total	3,0 mg
		425,0 mg

El ingrediente activo, el almidón y el estearato magnésico se mezclan y se hacen pasar a través de un tamiz de malla US n°. 20, y se introducen en cápsulas de gelatina duras en cantidades de 425,0 mg.

Ejemplo 9

Una formulación se puede preparar según lo siguiente:

	Ingrediente	Cantidad
45	Ingrediente activo	5,0 mg
	Aceite de maíz	1,0 ml

Otra formulación preferida empleada en los métodos de la presente invención emplea dispositivos de suministro transdérmico ("parches"). Tales dispositivos transdérmicos se pueden usar para proporcionar una infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y uso de parches transdérmicos para el suministro de agentes farmacéuticos son bien conocidos por los expertos en la materia. Véase, por ejemplo, la patente US n° 5.023.252, presentada el 11 de junio de 1991, incorporada aquí en su totalidad como referencia. Tales parches se pueden construir para el suministro continuo, pulsátil o según demanda de agentes farmacéuticos.

Se pueden encontrar otras formulaciones adecuadas para uso en la presente invención en Remington's Pharmaceutical Sciences, editado por E.W. Martin (Mack Publishing Company, 18ª edición, 1990).

65

ES 2 329 785 T3

Ejemplos biológicos

Ejemplo 1

5 *Ensayo de unión in vitro al receptor muscarínico M₂*

La actividad de unión al receptor muscarínico M₂ de compuestos de la invención se ensayó según lo siguiente.

Se obtuvieron de NEN (Boston, MA) membranas de células SF9 que contenían el receptor muscarínico M₂ humano. Se prepararon con el compuesto a ensayar ocho diluciones de 5 veces en serie en placas de microtitulación de 96 pocillos; la concentración más alta fue típicamente 4 pM (4x la concentración final). A 100 µl de la dilución de compuesto se añadieron 150 µl de preparación de membrana que contiene el receptor M₃ en PBS/1,0 mM de MgCl₂/pH 7,4. Se añadieron 50 µl de radioligando 3H-N-metilescopolamina 3,2 nM. El volumen total en cada pocillo fue de 300 µl. La placa de filtración se prebloqueo usando PEI al 0,3% durante al menos 15 minutos, y después se lavó dos veces con 200 µl de PBS. La placa de ensayo se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente mientras se agitaba suavemente. Los contenidos de la placa de ensayo se transfirieron después a la placa de filtración, y se lavaron tres veces con 200 µl de PBS. A cada pocillo se añadieron alrededor de 40 µl de agente de centelleo, y luego la placa se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 2 h y después se hizo el recuento usando un aparato Packard Topcount NXT. Típicamente, el recuento se llevó a cabo durante 1 minuto por pocillo usando un protocolo estándar en un contador Packard Topcounter. Los datos en bruto se ajustaron a una ecuación estándar de 4 parámetros, que se da seguidamente, y se obtuvo un valor de IC₅₀.

$$Y = (a - d)/(1 + (x/c)^b) + d,$$

25 en la que

30 $Y = \text{cpm}$ $a = \text{unión total}$ $b = \text{pendiente}$
 $c = \text{IC}_{50}$ $x = [\text{compuesto}]$ $d = \text{unión no específica}$

Se encontró que los compuestos representativos de la invención tenían valores de pK_b mayores que 6, y valores de IC₅₀ menores que alrededor de 50 µM.

35 Se usó un protocolo similar para medir la actividad de los receptores muscarínicos humanos M1, M3, M4 y M5.

Ejemplo 2

40 *Ensayo de unión in vitro al receptor muscarínico de corazón de rata*

La actividad de unión al receptor muscarínico de tejido (corazón de rata) de los compuestos de la invención se ensayó según lo siguiente.

45 Se aislaron de corazones enteros (Pelfreeze Laboratories) membranas enriquecidas en receptor muscarínico. El tejido de corazón de rata se preparó típicamente según lo siguiente. Se añadieron a un tubo Oak Ridge 25 µl de tampón enfriado en hielo (HEPES 20 mM, NaCl 100 mM/MgCl₂ 10 mM a pH 7,5 con un cóctel de inhibidor de proteasa "completo" adquirido de Boehringer Mannheim). Después se añadieron al tubo 2 g de corazón de rata (adquirida de Harlam). Los contenidos del tubo se transfirieron entonces a una probeta de vidrio Wheaton y se homogeneizaron usando un homogeneizador Polytron (ajuste 22, 15 segundos x2), y después se transfirieron nuevamente al tubo Oak Ridge y se centrifugaron durante 10 minutos a 1500 g. El sobrenadante se eliminó y después se centrifugó a 45000 g durante 20 minutos. El sobrenadante se eliminó y el pelete se resuspendió en 5 ml de tampón y se transfirió a una probeta de vidrio Wheaton. Este material se homogeneizó entonces usando un homogeneizador de vidrio-teflón de tipo Potter con 7-8 pasadas. El material se transfirió entonces a un tubo Oak Ridge, y el volumen total se llevó a 25 ml. Este material se centrifugó entonces durante 20 minutos a 45000 g, y el pelete se resuspendió en 2 ml de tampón usando 2 pasadas de un homogeneizador de teflón, y se almacenó a -80°C hasta que se usó.

Se usó un protocolo similar al usado para unión a receptores clonados. Se prepararon ocho diluciones de cinco veces en serie con el compuesto a ensayar; la concentración más elevada fue típicamente 4 µM (4x la concentración final). A 50 µl de la dilución de compuesto en una placa de ensayo de 96 pocillos se añadió una cantidad apropiada de membrana de corazón de rata (habitualmente 12,5 µl de preparación de membrana en 87,5 µl de HEPES 20 mM, NaCl 100 mM/MgCl₂ 10 mM a pH 7,5). La cantidad de membrana añadida depende en general de los resultados de optimización de la señal, y oscila desde 6,25 hasta 12,5 µl. Finalmente, se añadieron 50 µl de radioligando 3H-N-metilescopolamina 2,12 nM. El volumen total en cada pocillo fue 200 µl. La placa de filtración se prebloqueo usando PEI al 3% durante al menos 15 min, y luego se lavó dos veces con 200 µl de PBS. La placa de ensayo se incubó durante 1 h a temperatura ambiente con agitación suave. Los contenidos de la placa de ensayo se transfirieron entonces a la placa de filtración, y se lavaron tres veces usando 200 µl de PBS. A cada pocillo se añadieron alrededor de 40 µl de agente de centelleo, y entonces la placa se dejó en reposo durante 18 h a temperatura ambiente y luego se hizo el

ES 2 329 785 T3

recuento usando un contador Packard Topcount NXT. El recuento se llevó a cabo típicamente durante 1 min por pocillo usando un protocolo estándar en el contador Packard. Los datos se ajustaron a isothermas normales, y se extrajeron los valores para las constantes de inhibición. Se encontró que los compuestos representativos de la invención tenían valores de pK_b de más de 6, y valores de IC_{50} de menos de alrededor de $50 \mu\text{M}$.

5

Se usó un procedimiento similar para medir la unión a receptores muscarínicos en glándula submaxiliar de rata, vejiga de rata, glándula submandibular de rata, corazón de cobaya, glándula submaxilar de cobaya, vejiga de cobaya y glándula submandibular de rata, así como en tejidos humanos similares.

10 Ejemplo 3

Ensayo de unión in vitro a M_3 de vejiga de rata

15 La vejiga contenía tanto receptores muscarínicos M_2 como M_3 . La relación fue típicamente 4:1 de $M_2:M_3$. Con el fin de medir la unión de los compuesto de ensayo a uno de M_2 o M_3 , la otra se bloqueó con un ligando reversible que se une selectivamente a ese receptor. El siguiente ejemplo ilustra el procedimiento para la unión a M_3 de vejiga.

20 Las membranas de vejiga de rata se prepararon de manera similar a la usada para aislar la membrana de corazón anterior. Se prepararon ocho diluciones de cinco veces en serie con el compuesto a ensayar en un tampón de dilución de compuesto (HEPES 20 mM/NaCl 100 mM/MgCl₂ 10 mM/metocramina 4 μM); la concentración más alta fue típicamente 4 μM (4x la concentración final). La concentración de metocramina fue suficiente para bloquear más de 99% del receptor M_2 de la vejiga, pero menos de 40% del receptor M_3 de la vejiga. A 50 μl de dilución del compuesto en una placa de ensayo de 96 pocillos se añadió una cantidad apropiada de membrana de corazón de rata (habitualmente 25 μl de preparación de membrana en 75 μl de HEPES 20 mM/NaCl 100 mM/MgCl₂ 10 mM a pH 7.5).
25 La cantidad de membrana añadida dependía en general de los resultados de optimización de la señal, y oscilaban de 12,5 a 25 μl . Finalmente, se añadieron 50 μl de radioligando 3H-N-metilescopolamina 2,12 nM en tampón de dilución de compuesto. El volumen total en cada pocillo fue 200 μl . La concentración final de metocramina fue 2 μM . La placa de filtración se prebloqueó usando PEI al 0,3% durante al menos 15 min, y luego se lavó dos veces con 200 μl de PBS. La placa de ensayo se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente con agitación suave. Los contenidos de la placa
30 de ensayo se transfirieron entonces a la placa de filtración y se lavaron tres veces con 200 μl de PBS. A cada pocillo se añadieron alrededor de 40 μl de agente de centelleo, la placa se dejó reposar durante 18 h a temperatura ambiente y luego se hizo el recuento usando un contador Packard Topcount NXT. El recuento se llevó a cabo típicamente durante 1 min por pocillo usando un protocolo estándar en el contador Packard. Los datos se ajustaron a isothermas normales, y se extrajeron los valores para las constantes de inhibición. Se encontró que los compuestos representativos de la
35 invención tenían valores de IC_{50} de menos de alrededor de 500 μM .

Se usó un procedimiento similar para medir la unión a M_2 de vejiga, pero en este caso se usó Darifenacina 2 μM para bloquear más de 99% del receptor M_2 , pero mínimamente el receptor M_3 .

40 Ejemplo 4

Ensayo de contracción de vejiga de rata ex vivo

45 La capacidad del compuesto de ensayo para inhibir la contracción de vejiga estimulada colinérgicamente se ensayó según lo siguiente.

Se sacrificaron por sobredosis de CO₂ ratas macho Sprague-Dawley que pesan 250-300 g. Se extrajo la vejiga y se colocó en una cápsula de Petri que contenía disolución de Krebs-Hanseleit a temperatura ambiente. Se desecharon el ápice y las zonas de la bóveda de la vejiga, y el tejido restante se cortó en tiras longitudinales (4 de cada rata).
50 Las tiras se montaron en un baño para órganos que contenía disolución de Krebs-Hanseleit a 37°C, sometidas a una tensión de reposo de 0,5 g. Se dejó que los tejidos se equilibraran durante 60 min (lavados a 0, 30 y 60 min). Si era necesario, la tensión se reajustó a 1 g. Para cada tejido se construyó una curva de respuesta frente a la concentración acumulativa de carbacol (10-8 M a 10-5 M (por ejemplo) en incrementos de 3 veces). Los tejidos se lavaron entonces cada 5 min, durante 30 min, y la tensión se reajustó a 1 g. Después de 30 min adicionales, se añadió antagonista muscarínico (típicamente 1×10^{-7} M) o vehículo. Treinta minutos después de haber añadido antagonista o vehículo,
55 se construyó una curva de respuesta frente a la concentración acumulativa de carbacol (por ejemplo, 10-8 M a 10-3 M). Los datos de cada curva de respuesta frente a la concentración se expresaron como un porcentaje de la contracción máxima al carbacol. Se calcularon los valores de EC_{50} . Las relaciones de concentración se calcularon teniendo en cuenta cualquier desplazamiento espontáneo en el tejido de control. Para antagonistas competitivos, el valor de pK_b
60 se calculó usando la siguiente ecuación:

$$pK_b = -\log \left[\frac{\text{concentración de antagonista}}{CR-1} \right]$$

65

Se encontró que los compuestos representativos de la invención tenían valores de pK_b de más de 5.

ES 2 329 785 T3

Ejemplo 5

Ensayo de salivación de rata in vivo

5 Se anestesiaron con pentobarbital (60 mg/kg i.p.) ratas macho Sprague-Dawley de 250-300 g de peso. Las ratas se colocaron sobre una manta calefactada, con una inclinación de 20 grados. Se puso un algodón en la boca de la rata. Se administró i.v., en la vena de la cola, el antagonista muscarínico o el vehículo. Después de 5 min, se administró subcutáneamente oxotremorina (0,3 mg/kg). Se desechó el algodón y se sustituyó por un algodón de pesado previamente. Entonces se recogió la saliva durante 15 min. Después 15 min, el algodón se pesó y la diferencia de peso se usó para calcular la potencia antisecretora de los antagonistas. Los datos se ajustaron a isotermas normales, y se extrajeron los valores de ID₅₀.

Ejemplo 6

Ensayo de vejiga in vivo

15 Se anestesiaron con uretano (1,3 g/kg, i.p.), inactina (25 mg/kg, i.p.) y xilazina (4 mg, i.p) ratas macho Sprague-Dawley de 250-300 g de peso. La vena yugular (o femoral) se aisló y se ligó, y se hizo una pequeña incisión en la vena, distal a la ligadura. Se insertó en la vena un catéter (tubo micro-Renathane (diám. inter. de 0,014 mm x 0,033 mm de diám. ext.) lleno con disolución salina, y se mantuvo en esa posición con hilo de sutura. La tráquea se aisló y se colocó en un pequeño orificio entre dos de los anillos. Se insertó un tubo (d.i. de 1,57 mm, d.e. de 2,08 mm) en la tráquea, y se mantuvo en esa posición con hilo de sutura. La incisión se cerró, dejando expuesto el tubo. La traqueotomía era para impedir que el animal se asfixiara por su propia saliva después de administrar la oxotremorina. Se afeitó el estómago y después se limpió con etanol. Se realizó una incisión sagital central en la piel y las capas de músculo del estómago inferior. La vejiga se expuso y se insertó una cánula llena con disolución salina (aguja de calibre 22 unida a un transductor de presión con tubo de PE 90) en el ápice de la vejiga hacia la parte más distal de la vejiga. La vejiga se colocó nuevamente en la cavidad peritoneal. La vejiga se vació a mano desconectando la cánula y dejando que los contenidos salieran hasta que la vejiga tuviera un diámetro de aproximadamente 1 cm. La incisión se cerró con hilo de sutura, primeramente la capa de músculo, luego la piel, con el fin de mantener la vejiga húmeda y caliente. La porción de la cánula expuesta a la superficie de la piel se suturó con el fin de mantenerla en su posición. Después de 15 min, se inyectó oxotremorina (0,3 mg/kg, s.c., peso base). Después de 10 min (o de que se estabilizara la referencia), se inyectó un compuesto de ensayo o un patrón de referencia con una dosis equivalente a 0,005-0,01 mg/kg, i.v., de peso base de atropina, que producía una disminución de 30-70% de la presión intraluminal. Después de 5 min, se inyectó i.v. una dosis elevada de atropina, 0,1 mg/kg, para establecer el punto real de 100% de inhibición.

Para el análisis de datos, la respuesta a la oxotremorina (inhibición cero) se determinó midiendo la presión media 1 minuto antes de la inyección del antagonista. Después, para evaluar la inhibición del antagonista, se midió la presión media empezando en el minuto 1 y terminando 2 minutos después de la administración del antagonista. Si la presión no se había igualado después de 1 minuto, se inició una espera hasta que se estabilizó y después se tomó una muestra a 1 minuto de la media. Finalmente, para determinar el punto real de 100% de inhibición, se midió la presión media empezando 1 minuto y terminando 2 minutos después de la provocación con la dosis elevada de atropina. La porcentaje de inhibición por el antagonista se puede determinar mediante la relación de la disminución desde los valores de cero a 100%.

45 La fórmula es:

$$\frac{\text{media de oxotremorina-media de tratamiento} * 100}{\text{media de oxotremorina-media de atropina}}$$

Además, la actividad de un compuesto de la invención en otros tejidos se puede determinar usando protocolos de exploración que son conocidos en la técnica. Por ejemplo, se puede realizar una evaluación de la actividad locomotora incrementada (ensayo para determinar la penetración del SNC) como lo describen Sipos ML y otros, (1999) Psychopharmacology 147 (3):250-256; se puede realizar una evaluación de los efectos de un compuesto sobre la movilidad gastrointestinal como lo describe Macht DI y Barba-Gose J (1931) J Am Pharm Assoc 20:558-564; se puede realizar una evaluación de los efectos de un compuesto sobre el diámetro de la pupila (midriasis), como lo describe Parry M, Heathcote BV (1982) Life Sci 31:1465-1471, y se puede realizar una evaluación de los efectos de compuestos sobre la vejiga urinaria en perros, como lo describen Newgreen DT y otros (1996) J. Urol 155:600A.

Los compuestos preferidos de la invención pueden presentar selectividad a favor de uno más tejidos respecto a otros tejidos. Por ejemplo, los compuestos de la invención que son útiles para tratar la incontinencia urinaria pueden presentar una actividad más alta en el ensayo del Ejemplo 6 que en el ensayo del Ejemplo 5.

65 Los compuestos preferidos útiles para el tratamiento de la incontinencia urinaria y el síndrome de intestino irritable tienen una actividad antagonista mayor en el receptor M₂ que en el receptor M₃ u otros receptores muscarínicos.

ES 2 329 785 T3

Los compuestos preferidos útiles para el tratamiento de una salivación no deseada tienen una actividad antagonista mayor en el receptor M_3 que en el receptor M_2 u otros receptores muscarínicos.

5 La presente invención se ha descrito con cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo, con fines de claridad y facilidad de comprensión. Para un experto en la materia será obvio que se pueden realizar cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones anejas. Por lo tanto, se ha de entender que la descripción anterior tiene carácter ilustrativo, y no restrictivo. El alcance de la invención debería estar determinado, por lo tanto, no con referencia a la descripción anterior, sino que en su lugar debería estar determinado con referencia a las siguientes reivindicaciones anejas, junto con todo el alcance de equivalentes al que dan derecho tales reivindicaciones.

10 Todas las patentes, solicitudes de patentes y publicaciones citadas en la presente solicitud se incorporan en su totalidad como referencia, a todos los fines, en el mismo grado como si cada patente, solicitud de patente o publicación individual fuera señalada individualmente.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

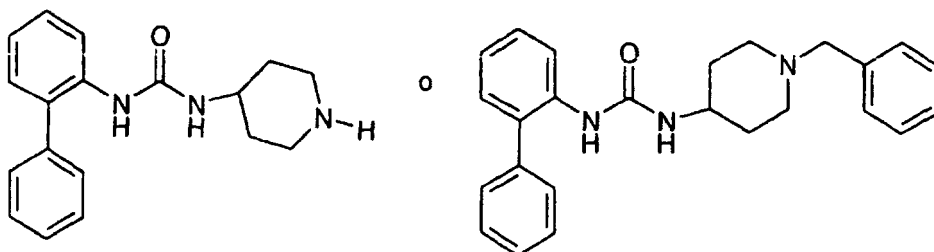
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula

5

10

15



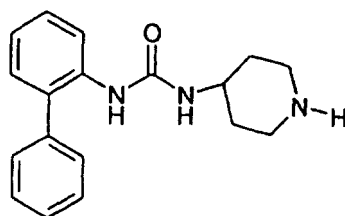
o una sal del mismo.

20

2. Compuesto según la reivindicación 1, que es

25

30



3. Compuesto según la reivindicación 1, que es

35

40

45

50

55

60

65

