



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 213 703**

51 Int. Cl.:
C07D 453/02 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA

T5

- 96 Número de solicitud europea: **01943553 .6**
96 Fecha de presentación : **25.06.2001**
97 Número de publicación de la solicitud: **1300407**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.04.2003**

54 Título: **Carbamatos derivados de arilalquilaminas.**

30 Prioridad: **27.06.2000 ES 200001661**

45 Fecha de publicación de la mención y de la traducción de patente europea: **01.09.2004**

45 Fecha de la publicación de la mención de la patente europea modificada BOPI: **02.11.2011**

45 Fecha de publicación de la traducción de patente europea modificada: **02.11.2011**

73 Titular/es: **Laboratorios S.A.L.V.A.T., S.A.**
c/ Gall, 30-36
08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona, ES

72 Inventor/es: **Farrerons Gallemi, Carles;**
Catena Ruiz, Juan Lorenzo;
Fernández Serrat, Anna;
Miquel Bono, Ignacio José;
Balsa López, Dolors;
Bonilla Navarro, José Ignacio;
Lagunas Arnal, Carmen;
Salcedo Roca, Carolina y
Fernández García, Andrés

74 Agente: **De Justo Bailey, Mario**

ES 2 213 703 T5

DESCRIPCIÓN

Carbamatos derivados de arilalquilaminas

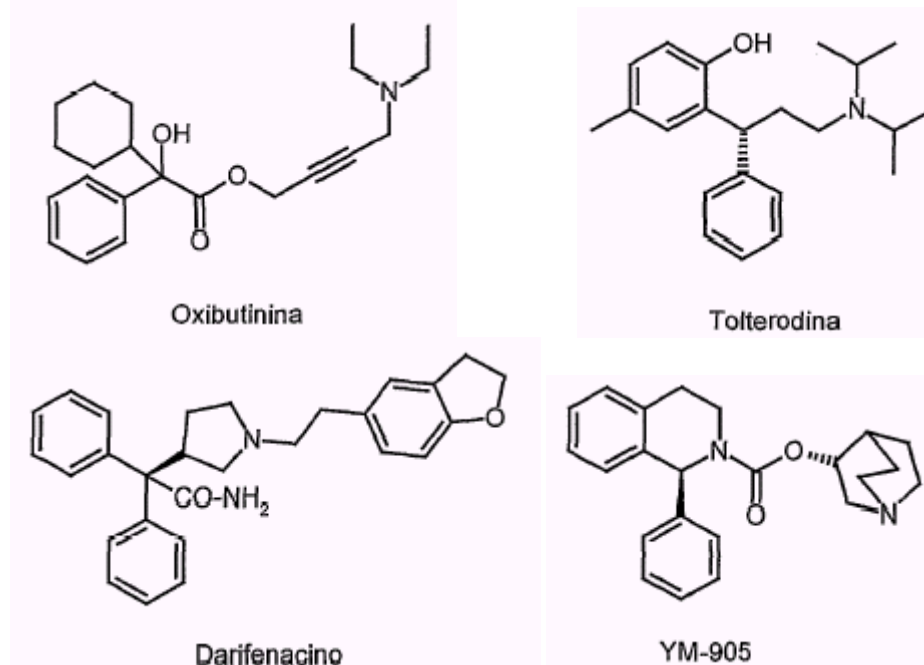
La presente invención se refiere a nuevos compuestos de tipo N-fenil-N-alquil carbamato de quinuclidilo que actúan como antagonistas de los receptores muscarínicos, así como a su preparación y a su uso en la profilaxis y el tratamiento de enfermedades relacionadas con el aparato respiratorio, el aparato digestivo y el sistema urinario.

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

Se sabe que los compuestos que actúan como antagonistas de los receptores muscarínicos tienen efectos broncodilatadores, disminuyen la secreción gástrica y la movilidad gastrointestinal, producen sequedad de boca, midriasis, taquicardia y también reducen las contracciones de la vejiga urinaria.

Entre 1983 y 1993 se produjeron continuos avances en el conocimiento de la farmacología de los receptores muscarínicos. En este período se clonaron y expresaron un total de cinco genes humanos que codificaban subtipos de receptores muscarínicos (m1, m2, m3, m4 y m5), los cuales coinciden con cinco receptores funcionales (M₁, M₂, M₃, M₄ y M₅), el último de los cuales aún tiene incompleta su caracterización, aunque ya es considerado un receptor funcional según los criterios de la NC-IUPHAR Guidelines (M.P. Caulfield et al.; Pharmacol. Rev. 1998, 50, 279-290).

El receptor M₁ es un receptor neuronal postsináptico muy abundante en cerebro y en ganglios parasimpáticos periféricos. En el músculo liso cardíaco existe una población mayoritaria de receptores M₂. El receptor M₃ es el mayoritario en tejidos glandulares exocrinos como las glándulas salivales. Se han descrito poblaciones de M₄ en la corteza cerebral, en el núcleo estriado y en algunas localizaciones periféricas en especies concretas. En el músculo liso de tracto intestinal, vejiga y bronquio coexisten receptores M₂ y M₃. Sin embargo, los datos funcionales comúnmente aceptados indican que el receptor M₃ es el mediador del efecto contráctil del neurotransmisor endógeno en estos últimos tres tejidos. Así pues, resulta interesante obtener compuestos antagonistas selectivos del receptor M₃ para evitar los efectos adversos debidos al bloqueo de otros receptores muscarínicos. Entre los productos comercializados actualmente se encuentran la oxibutinina (Nippon Shinyaku) y la tolterodina (Pharmacia), ambos sin gran selectividad entre los receptores M₂ y M₃. Sin embargo el darifenacino (Pfizer) y el YM-905 (Yamanouchi) son dos compuestos con actividad antagonista M₃ que no muestran una afinidad significativa por el receptor M₂ y que están siendo desarrollados con vistas a su comercialización.

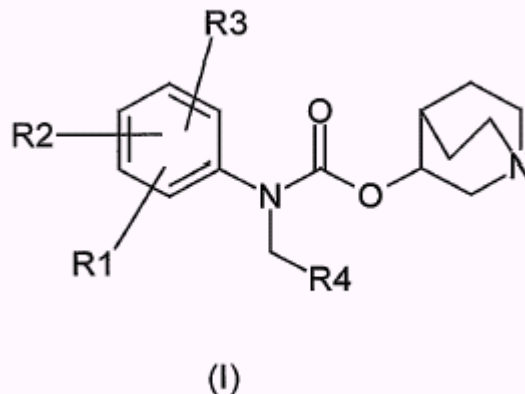


Las siguientes son solicitudes de patente que reivindican compuestos con estructuras carbámicas como antagonistas selectivos del receptor M₃, JP 04/95071-A, WO 95/06635-A, EP 747.355-A Y EP 801.067-A. En todas ellas se describen carbamatos distintos a los de la presente invención. El documento Acta Pharm. Suecica 5 (1968), págs. 71-76, se refiere a carbamatos quinuclidilos anticolinérgicos y describe los estructuralmente más próximos a los que aquí se reivindican.

Se comprende, pues que tiene gran interés el proporcionar nuevos agentes terapéuticos que sean antagonistas selectivos del receptor M₃.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

Un aspecto de la presente invención es proporcionar los nuevos carbamatos de estructura general (I)



Donde R1, R2 y R3 son radicales iguales o diferentes entre sí, unidos al anillo benzénico en cualquiera de las posibles posiciones, y se seleccionan entre el grupo que consiste en H, OH, SH, CN, F, Cl, Br, I, alquiltio-(C₁-C₄), alcoxilo-(C₁-C₄), alcoxilo-(C₁-C₄) sustituido por uno o varios radicales F, carbamoilamino, alquilo-(C₁-C₄) y alquilo-(C₁-C₄) sustituido por uno o varios radicales F o OH; alternativamente, o bien R1 y R2, o bien R2 y R3 pueden estar unidos formando un birradical seleccionado entre el grupo que consiste en -CH₂-CH₂-CH₂- y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂, y

R4 es un radical seleccionado entre el grupo que consiste en ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilo; ciclohexenilo; norbornenilo; biciclo [2.2.1]heptanilo; 2-,3-,4-piridilo; 1-,2-naftilo; 1-,2-benzodioxolanilo; 1-,2-benzodioxanilo y fenilo sustituido por uno o varios radicales seleccionados entre el grupo que consiste en OH, SH, CN, F, Cl, Br, I, carbamoilamino, hidroxicarbonilo, alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, alquiltio-(C₁-C₄), alquilo-(C₁-C₄), alcoxilo-(C₁-C₄), alquilo-(C₁-C₄) sustituido por uno o varios radicales F u OH, y alcoxilo-(C₁-C₄) sustituido por uno o varios radicales F;

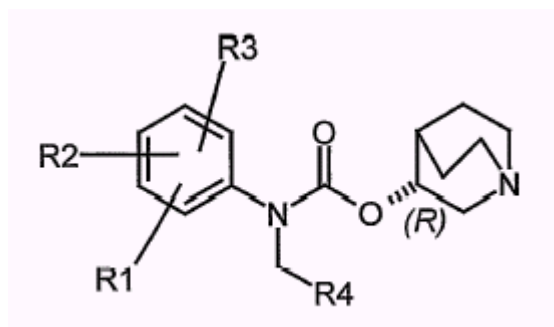
Y sus sales de alquilamonio-(C₁-C₄) farmacéuticamente aceptables sobre el nitrógeno del quinuclidilo, y sus N-óxidos sobre el nitrógeno de quinuclidilo, así como sus estereoisómeros, sus mezclas de estereoisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también se refiere a hidrocloreto de N-bencil-N-fenilcarbamato de 3-quinuclidilo; hidrocloreto de N-bencil-N-fenilcarbamato de (R)-3-quinuclidilo; yoduro de (R)-3-(N-bencil-N-fenilcarbamoiloxi)-1-metilquinuclidinio; N-óxido del carbamato de N-fenil-N-bencil-3-quinuclidilo; carbamato de N-bencil-N-(2-fluorofenil) de (R)-3-quinuclidilo; carbamato de N-bencil-N-(3-clorofenil) de (R)-3-quinuclidilo; carbamato de N-bencil-N-(3-bromofenil) de (R)-3-quinuclidilo; carbamato de N-bencil-N-(2,6-difluorofenil) de (R)-3-quinuclidilo; carbamato de N-bencil-N-(3,4-difluorofenil) de (R)-3-quinuclidilo; carbamato de N-bencil-N-(m-tolil) de (R)-3-quinuclidilo; carbamato de N-bencil-N-(2,6-dimetilfenil) de (R)-3-quinuclidilo; carbamato de N-bencil-N-(4-cianofenil) de (R)-3-quinuclidilo; carbamato de N-bencil-N-(2-hidroxifenil) de (R)-3-quinuclidilo; yoduro de (R)-3-[N-bencil-N-(o-tolil)carbamoiloxi]-1-metilquinuclidinio; yoduro de (R)-3-[N-bencil-N-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-metilquinuclidinio.

En una realización particular, R4 es un radical fenilo o fenilo sustituido por uno o varios radicales seleccionados entre el grupo que consiste en: OH, SH, CN, F, Cl, Br, I, carbamoilamino, hidroxicarbonilo, alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, alquiltio-(C₁-C₄), alquilo-(C₁-C₄), alcoxilo-(C₁-C₄), alquilo-(C₁-C₄) sustituido por uno o varios radicales F u OH, y alcoxilo-(C₁-C₄) sustituido por uno o varios radicales F. En otra realización particular, R4 es un radical seleccionado entre el grupo que consiste en ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilo; ciclohexenilo; norbornenilo; biciclo[2.2.1]heptanilo; 2-,3-tienilo, 2-,3-furilo; 2-,3-,4-piridilo; 1-,2-naftilo; 1-,2-benzodioxolanilo; 1-,2-benzodioxanilo.

El átomo de nitrógeno del quinuclidilo puede estar en forma oxidada (N—óxido) o en forma de sal de alquilamonio cuaternario farmacéuticamente aceptable, donde la cadena alquímica puede ser lineal o ramificada, de entre 1 y 4 átomos de carbono.

Son especialmente preferidos los compuestos de fórmula (I) donde el estereocentro en la posición 3 del anillo de quinuclidina es (R), que tienen entonces la fórmula:



En los casos en los que los compuestos (I) tienen un átomo de carbono asimétrico, sus mezclas racémicas pueden ser resueltas en sus enantiómeros por métodos convencionales, tales como la separación mediante cromatografía con fase estacionaria quiral o la cristalización fraccionada de sus sales diastereoisoméricas. Estas últimas se pueden preparar reacción con ácidos enantioméricamente puros. Asimismo, los compuestos (I) quirales también pueden obtenerse por síntesis enantioselectiva utilizando precursores quirales.

La presente invención se refiere también a las sales fisiológicamente aceptables de los carbamatos de estructura general (I), en particular a las sales por adición de ácidos minerales tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, sulfúrico y fosfórico; y de ácidos orgánicos tales como ácidos oxálico, succínico, fumárico, tartárico y maleico.

La presente invención se refiere también a los N-óxidos de los carbamatos de estructura general (I) y a las sales de alquilamonio-(C₁-C₄) cuaternario de dichos carbamatos con aniones farmacéuticamente aceptables.

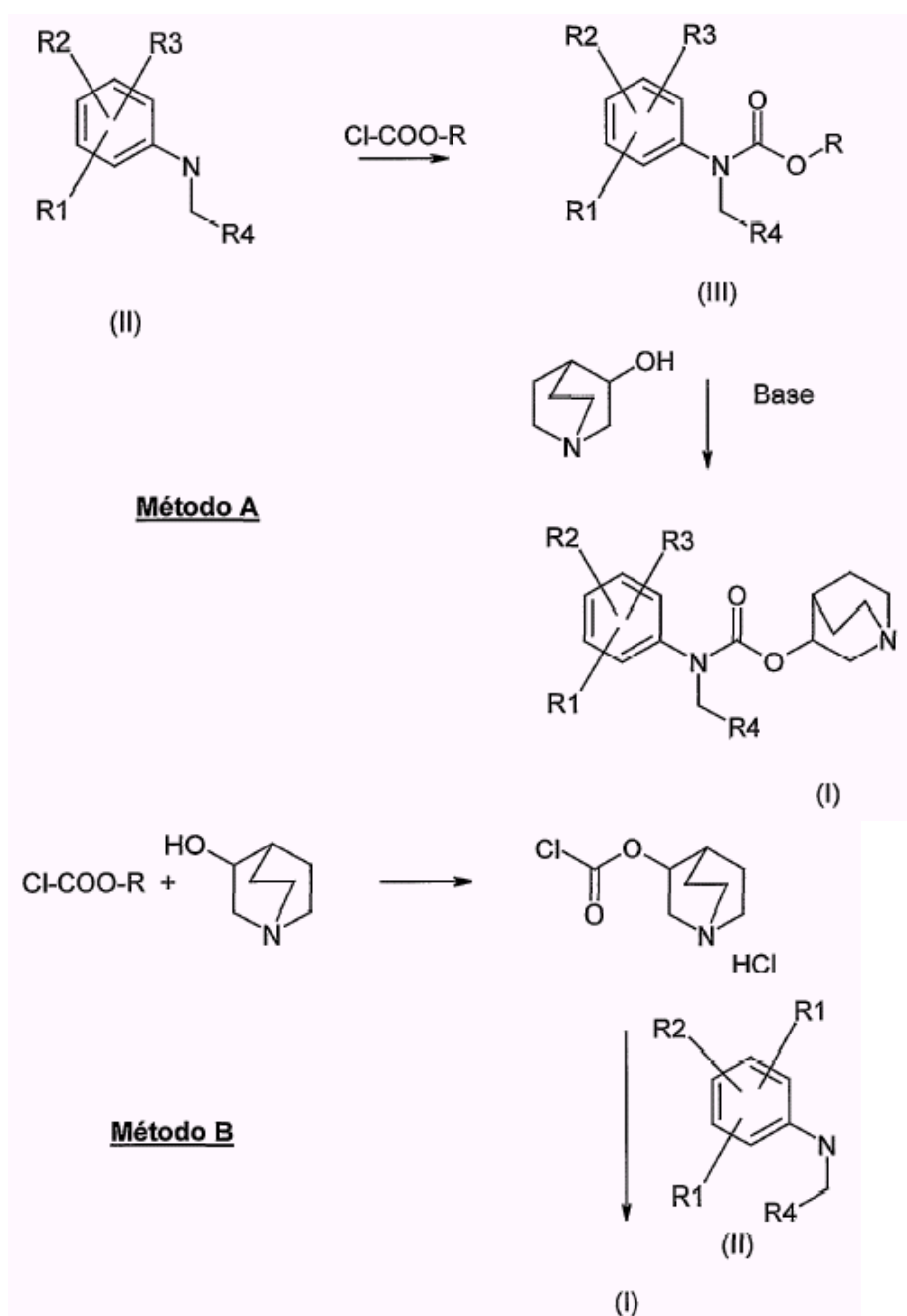
Los compuestos de estructura general (I) pueden prepararse por dos métodos generales (A y B) que se representan en el esquema adjunto. Las arilalquilaminas de partida (II), o bien están disponibles en el comercio, o bien son susceptibles de ser obtenidas por métodos conocidos, tales como la alquilación de anilinas, la aminación reductiva o la reducción de anilidas.

Según el Método A, inicialmente se produce la acilación de la arilalquilamina (II) mediante un cloroformiato (p. ej. de metilo, etilo o 4-nitrofelino), en un disolvente inerte (p. ej. dimetilformamida, CH₂Cl₂, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano o tolueno) y en un intervalo de temperaturas que abarca desde los 0°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente. En algunos casos conviene llevar a cabo la reacción utilizando el cloroformiato correspondiente como disolvente, o utilizando una base de tipo amina terciaria o carbonato potásico. A continuación se introduce el resto alcoxílico mediante una reacción de transesterificación entre el carbamato intermedio (III) y el 3-quinuclidol, utilizando una base tal como sodio metal, hidruro sódico o metóxido sódico. La reacción puede llevarse a cabo en un intervalo de temperaturas que abarca desde los 20°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente utilizado.

Según el Método B se hace reaccionar inicialmente el 3-quinuclidol con un cloroformiato (p. ej. de triclorometilo) en un disolvente inerte (p. ej. dimetilformamida, CH₂Cl₂, 1,2-dicloroetano) a la temperatura de reflujo del disolvente a fin de obtener el correspondiente hidrocloreuro del cloroformiato de quinuclidol. A continuación se acila la arilalquilamina (II) mediante el cloroformiato de quinuclidinol. La reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte (p. ej. dimetilformamida, CH₂Cl₂, CHCl₃, 1,2-dicloroetano) a una temperatura entre 20°C y la temperatura de reflujo del disolvente.

Como se ilustra en los ensayos adjuntos de unión a receptores muscarínicos humanos, los compuestos de la presente invención son antagonistas del receptor M₃, y lo son de forma selectiva frente al receptor M₂. Por ello, pueden ser utilizados para el tratamiento de la incontinencia urinaria (en particular la debida a inestabilidad vesical), para el tratamiento del síndrome de irritación intestinal, y para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias (en particular la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica, asma, enfisema y rinitis), así como para intervenciones oftálmicas.

Así pues, otro aspecto de la presente invención es el uso de los carbamatos de estructura general (I) para la preparación de medicamentos para el tratamiento de las siguientes enfermedades: incontinencia urinaria, especialmente cuando la incontinencia urinaria está ocasionada por inestabilidad vesical; síndrome de irritación intestinal; enfermedades de las vías respiratorias, especialmente enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica, asma, enfisema y rinitis. También forma parte de este aspecto de la invención el uso para la preparación de un medicamento para intervenciones oftálmicas.



Ensayo de unión a receptores muscarínicos M_2 y M_3 humanos

5 Los ensayos siguientes ilustran la actividad antagonista M_3 de los productos de fórmula (I) y su selectividad hacia el receptor M_2 . Se presentan los valores obtenidos en los ensayos de afinidad por receptores muscarínicos M_2 y M_3 clonados humanos y se describe la metodología utilizada.

10 Se usan membranas de células CHO-K1 transfectadas con los receptores M_2 o M_3 de origen humano (Receptor Biology). El procedimiento experimental resumido para los dos receptores es el siguiente: las membranas (15-20 μg) se incuban con [^3H]-NMS (0,3-0,5 nM), durante 60 min. a 25°C, en presencia o ausencia de los antagonistas. La incubación se realiza en microplacas de poliestireno de 96 pocillos en un volumen total de incubación de 0,2 mL de PBS pH 7,4. La fijación inespecífica se determina en ensayos paralelos en presencia de atropina (5 μM). Las muestras se filtran a través de filtros de fibra de vidrio de tipo GF/C, previamente preincubados con PEI 0,3%. Los filtros se lavan 3-4 veces con Tris-HCl 50 nM, NaCl 0,9%, pH 7,4 a 4°C, y se secan a 50°C durante 45 min. La radiactividad retenida en el filtro se cuantifica mediante centelleo líquido.

20 Las curvas de desplazamiento se analizan mediante regresión no lineal (GraphPad Prism), para el cálculo de la constante de inhibición (K_i). La constante de disociación (K_D) de [^3H]-NMS para cada receptor, se obtiene a partir de las curvas de saturación realizadas en las mismas condiciones que los experimentos con los antagonistas. Los

resultados obtenidos se muestran en la tabla adjunta, expresados como la media de dos experimentos independientes, en donde cada punto de las curvas se ensaya por duplicado. Los valores M_2/M_3 mayores de uno indican actividad antagonista selectiva frente a los M_3 .

La invención se ilustra a continuación mediante ejemplos que no deben considerarse limitativos.

EJEMPLOS

Intermedio 1: Hidrocloruro de cloroformiato de (R)-3-quinuclidilo

A una solución de 8,7 mL (74,8 mmol) de cloroformiato de triclorometilo en 240 mL de diclorometano se añade gota a gota, a 0°C, bajo atmósfera inerte y con constante agitación, una disolución de 4,75 g (37,4 mmol) de (R)-3-quinuclidol en 240 mL de diclorometano. Se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 24 h y, a continuación, se elimina el disolvente por destilación a presión reducida. Se obtienen 8,46 g (37,4 mmol) de un sólido blanco que corresponde al producto del título. IR (KBr, cm^{-1}): 3380, 2650-2500, 1776.

Ejemplo 1: Hidrocloruro de N-bencil-N-fenilcarbamato de 3-quinuclidilo

Método A

A una disolución formada por 5,1 g (20 mmol) de N-bencil-N-fenilcarbamato de etilo (Dannley, L. J. Org. Chem. 1957, 22, 268) y 7,63 g (60 mmol) de 3-quinuclidol en 120 mL de tolueno, se adicionan 800 mg (20 mmol) de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite) y se lleva la mezcla a ebullición durante tres horas. Durante este periodo se va adicionando tolueno para reponer el volumen destilado. El producto en bruto de la reacción se deja enfriar, se diluye con tolueno (250 mL), se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El aceite resultante se trata a temperatura ambiente con etanol saturado de cloruro de hidrógeno, se elimina el disolvente, y el sólido obtenido se disgrega con una mezcla 1:1 de acetato de etilo y éter dietílico para proporcionar 230 mg (0,6 mmol) de un sólido blanco que corresponde al producto del título (p.f.: 54°C).

Método B

A una suspensión de 750 mg (2,5 mmol de hidrocloruro) de cloroformiato de 3-quinuclidilo en 20 mL de 1,2-dicloroetano, se adiciona lentamente una disolución formada por 395 mg (2,15 mmol) de N-fenilbencilamina en 5 mL de 1,2-dicloroetano. Acabada la adición se lleva la mezcla a ebullición durante tres horas. El producto en bruto de la reacción se deja enfriar y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica mediante columna cromatográfica (eluyente cloroformio-metanol (10:1)) rindiendo 720 mg (1,95 mmol) de una espuma higroscópica que corresponde al producto del título. IR (KBr, cm^{-1}): 3400-3200, 2700-2300, 1700 cm^{-1} . ^1H -RMN (δ_{TMS} , CDCl_3 , ppm): 12,30 (1H, sD), 7,20-6,90 (10H, m), 5,10 (1H, m), 4,83 (2H, m), 3,52 (1H, m), 3,18 (4H, m), 2,80 (1H, m), 2,34 (1H, s), 1,92 (2H, m), 1,60 (2H, m).

Ejemplo 2: Hidrocloruro de N-bencil-N-fenilcarbamato de (R)-3-quinuclidilo

Este compuesto se obtiene siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1 (método A) y partiendo de 390 mg (1,5 mmol) de N-bencil-N-fenilcarbamato de etilo 587 mg (4,6 mmol) de (R)-3-quinuclidol y 61 mg (1,5 mmol) de hidruro sódico. El residuo obtenido se purifica mediante columna cromatográfica (eluyente cloroformio:metanol 5:1) y el aceite aislado se trata a temperatura ambiente con etanol saturado de cloruro de hidrógeno y se elimina el disolvente. Seguidamente el sólido obtenido se disgrega con éter dietílico y se seca a vacío a 40°C para proporcionar 310 mg (0,8 mmol) de un sólido blanco que corresponde al hidrocloruro del título. p.f.: 50°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: -26,5 (c=1,0, H_2O). IR (KBr, cm^{-1}): 2700-2300, 1700. ^1H -RMN (δ_{TMS} , CDCl_3 , ppm): 12,30 (1H, sD), 7,20-6,90 (10H, m), 5,10 (1H, m), 4,83 (2H, m), 3,50 (1H, m), 3,18 (4H, m), 2,80 (1H, m), 2,35 (1H, s), 1,99 (2H, m), 1,61 (2H, m).

Ejemplo 3: Yoduro de (R)-3-(N-bencil-N-fenilcarbamoiloxi)-1-metilquinuclidinio

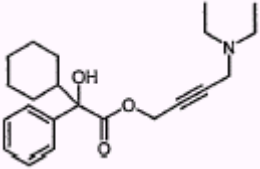
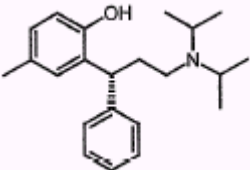
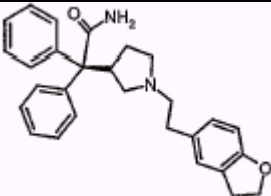
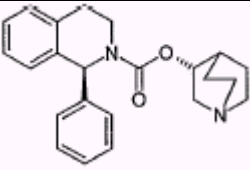
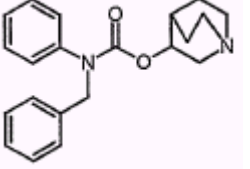
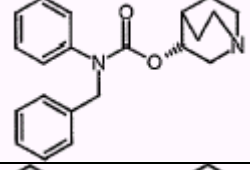
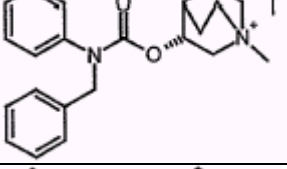
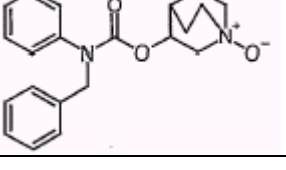
Una disolución formada por 300 mg (0,89 mmol) de N-bencil-N-fenilcarbamato de (R)-3-quinuclidilo (ejemplo 2), 60 μL de yoduro de metilo (0,98 mmol) y 9 mL de acetona, se calienta a ebullición 2h. El producto en bruto se deja enfriar a temperatura ambiente y se elimina el disolvente a presión reducida. El sólido obtenido se disgrega con éter dietílico y se seca a vacío a 40°C para proporcionar 480 mg (0,89 mmol) de un sólido blanco higroscópico que corresponde al producto del título. IR (film, cm^{-1}): 1690.

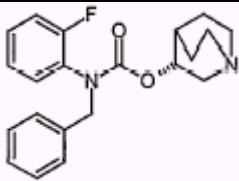
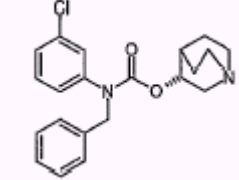
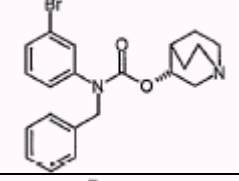
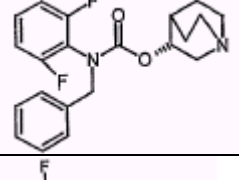
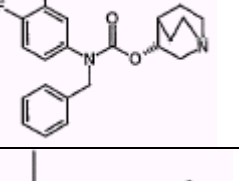
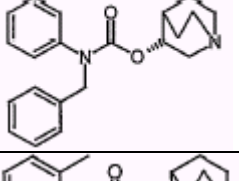
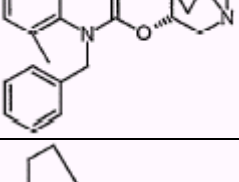
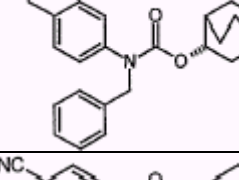
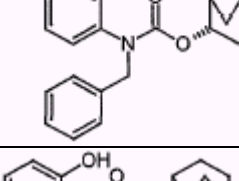
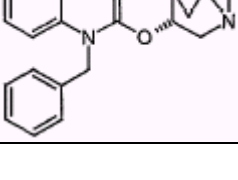
Ejemplo 4: N-óxido del carbamato de N-fenil-N-bencil-3-quinuclidilo

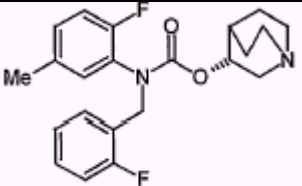
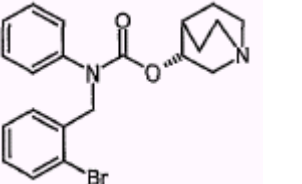
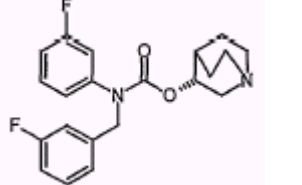
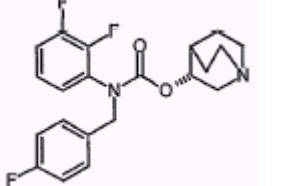
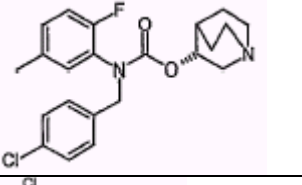
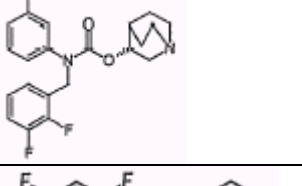
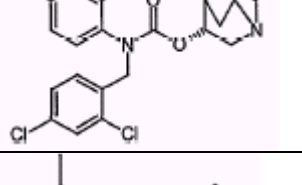
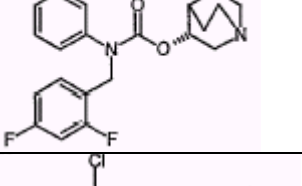
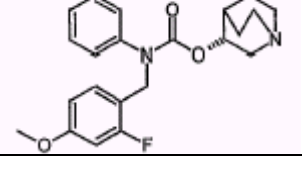
Una suspensión de 300 mg (0,9 mmol) del carbamato de N-fenil-N-bencil-3-quinuclidilo en 20 mL de diclorometano, y 95 mg (1,1 mmol) de bicarbonato sódico, se enfría a 0°C, y se añaden a continuación 567 mg (1,1 mmol) de ácido m-cloroperoxibenzoico (70% pureza). La mezcla de reacción se deja que alcance la temperatura ambiente mientras se agita durante una hora. A continuación se lava la fase orgánica con una solución al 5% de tiosulfato sódico, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se elimina el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante columna cromatográfica utilizando como eluyente cloroformio:metanol (5:1). Se

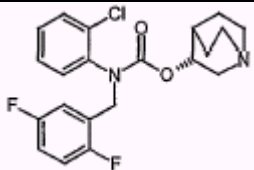
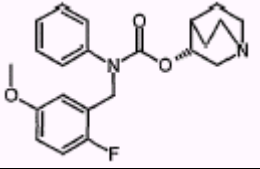
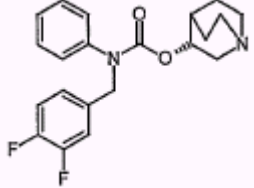
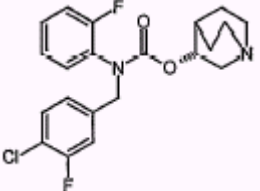
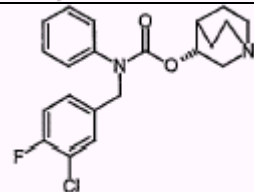
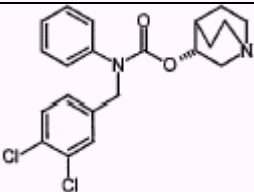
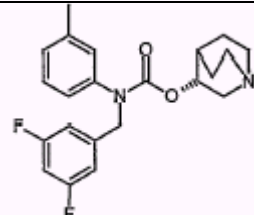
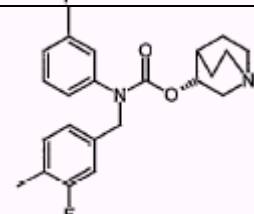
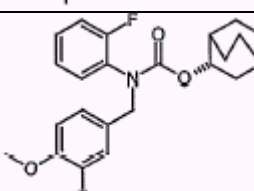
obtienen 289 mg (0,82 mmol) de un aceite incoloro que corresponde con el producto del título. IR (film, cm^{-1}): 1702.

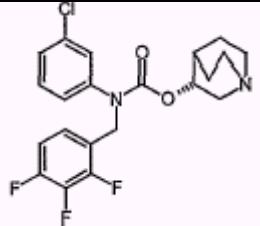
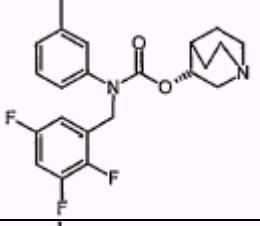
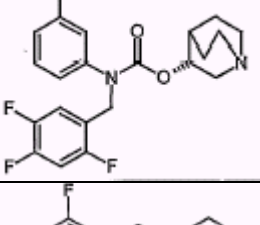
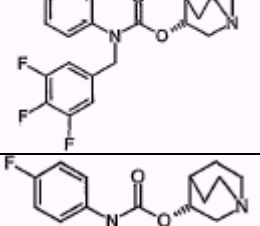
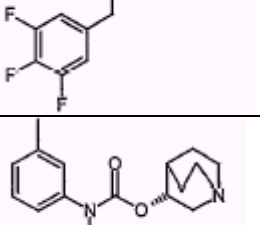
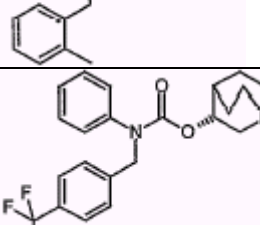
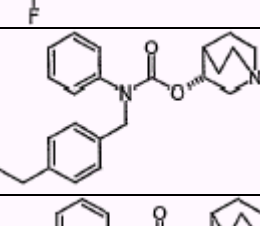
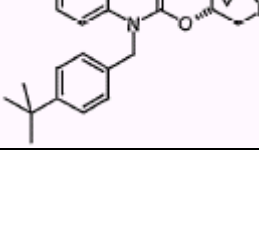

La siguiente tabla contiene otros ejemplos que se han preparado de manera análoga a los anteriores, comprensible por cualquier experto en la materia. En la columna denominada M_3 de la tabla se indican los valores de actividad antagonista (expresada como constante de afinidad K_i (nM)). En la columna denominada M_2/M_3 se indica la relación entre las afinidades para los receptores M_2 y M_3 , siendo un valor superior a 1 indicativo de selectividad hacia el receptor M_3 .

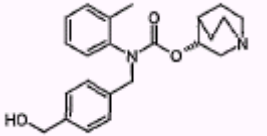
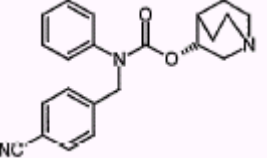
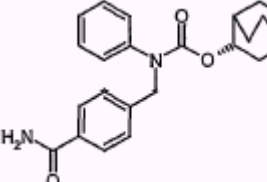
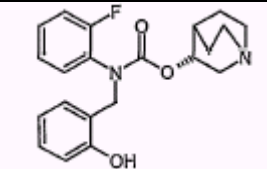
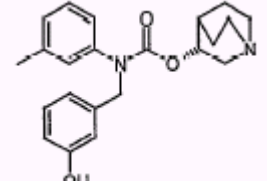
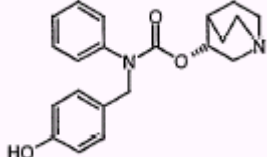
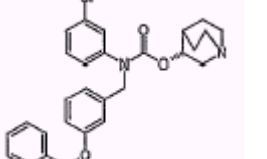
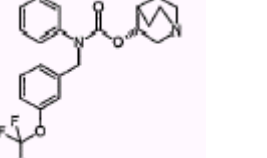
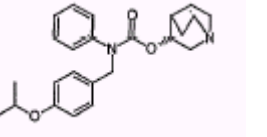
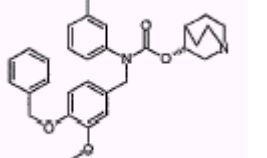
Ej.		M_3	M_2/M_3	IR(cm^{-1})
OXIBUTININA		1,29	14	-
TOLTERODINA		47,5	1	-
DARIFENACINO		2,23	28	-
YM-905		1,72	24	-
1		0,45	10	1700,0
2		0,31	5	1700,0
3		2,6	7	1690,9
4		-	-	1702,3

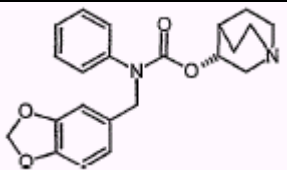
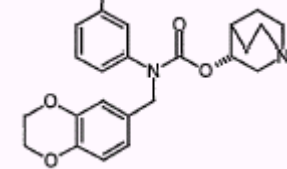
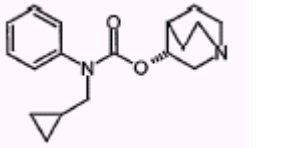
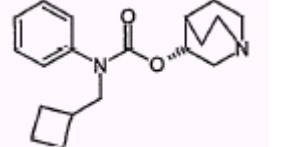
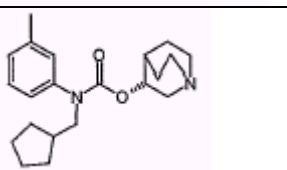
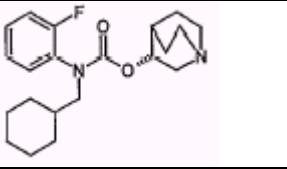
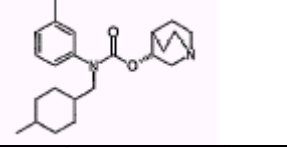
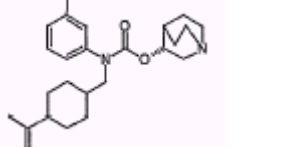
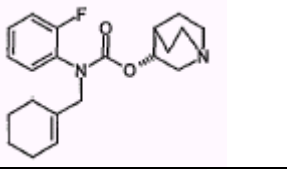
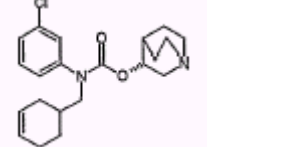
5		0,047	47	1706,1
6		0,21	87	1704,1
7		2,05	19	-
8		0,2	11	1712,7
9		19,6	9	1713,6
10		0,14	44	1693,8
11		6,12	11	1697,7
12		30,7	6	1687,9
13		4,31	17	1702,3 2229,8
14		0,31	21	1702,0 3460,5

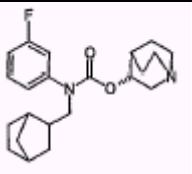
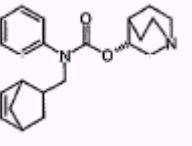
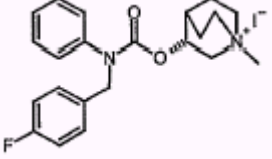
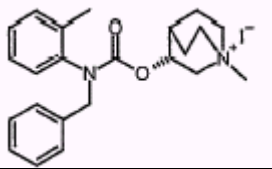
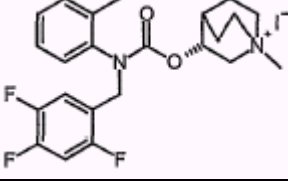
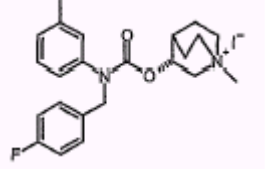
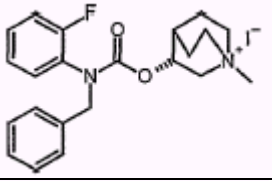
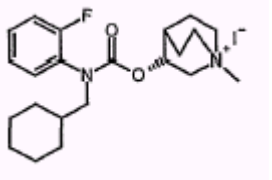
15		0,53	21	1702,2
16		4,23	13	1712,0
17		0,054	196	1704,1
18		0,92	154	-
19		1,2	23	1707,6
20		0,33	149	1706,1
21		104,5	5	1714,0
22		0,51	21	1700,0
23		0,73	118	1694,1

24		0,48	33	1707,9
25		1,7	19	1693,6
26		0,1	50	1697,8
27		0,37	92	1704,1
28		1,5	35	1693,6
29		1,4	50	1715,3
30		0,09	74	1694,1
31		0,32	52	1698,2
32		3,3	19	-

33		0,4	142	1701,3
34		0,3	90	1693,5
35		0,031	839	1699,7
36		0,04	545	1698,0
37		0,66	134	1703,8
38		0,23	40	1702,5
39		0,32	84	1701,8
40		0,066	92	1700,3
41		0,11	271	1701,9

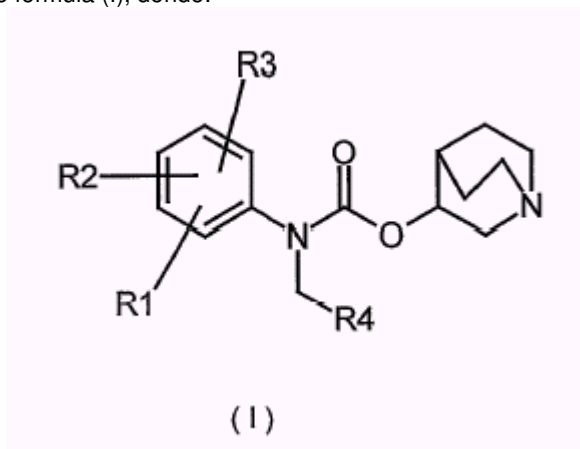
42		1,17	38	1697,7 3360,0
43		0,9	31	1698,2 2226,0
44		7,7	6	-
45		0,18	37	1706,2 3000-3400
46		0,15	33	1693,8 3420
47		5,7	33	1692,6 3270,3
48*		0,43	24	1704,1
49		10,1	7	1701,5
50		0,84	26	1698,0
51*		51,9	3	-

52*		1,2	25	1708,4
53*		1,25	26	1701,7
54		0,6	32	1696,0
55		0,35	110	1698,6
56		0,75	37	1693,6
57		0,025	300	1705,1
58*		0,088	93	1704,1
59*		0,77	90	-
60		0,02	48	1710,6
61		0,35	74	1704,5

62		0,22	115	1707,6
63		0,06	64	1696,3
64		3,6	30	-
65		14,3	13	1694,0
66		4,7	18	1702,5
67		3,8	19	1698,1
68		9,9	5	1706,9
69		14,1	8	1715,5
* Ejemplo de Referencia				

REIVINDICACIONES

1.- Compuesto de fórmula (I), donde:



R1, R2 Y R3 son radicales iguales o distintos entre sí, unidos al anillo bencénico en cualquiera de sus posiciones posibles y se seleccionan entre el grupo formado por H, OH, SH, CN, F, Cl, Br, I, alquiltio-(C₁-C₄), alcoxilo-(C₁-C₄), alcoxilo-(C₁-C₄) sustituido por uno o varios radicales F, carbamoilamino, alquilo-(C₁-C₄) y alquilo-(C₁-C₄) sustituido por uno o varios radicales F u OH; alternatively, o bien R1 y R2, o bien R2 y R3, están unidos formando un birradical seleccionado entre el grupo que consiste en -CH₂-CH₂-CH₂ y -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-; y R4 es un radical seleccionado entre el grupo que consiste en ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilo; ciclohexenilo; norbornenilo; biciclo[2.2.1]heptanilo; 2-,3-,4- piridilo; 1-,2-naftilo; 1-,2-benzodioxolanilo; 1-,2-benzodioxanilo y fenilo sustituidos por uno o varios radicales seleccionados entre el grupo que consiste en OH, SH, CN, F, Cl, Br, I, carbamoilamino, hidroxicarbonilo, alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, alquiltio-(C₁-C₄), alquilo-(C₁-C₄), alcoxilo-(C₁-C₄), alquilo-(C₁-C₄) sustituido por uno o varios radicales F u OH, y alcoxilo-(C₁-C₄) sustituido por uno o varios radicales F; y sus sales de alquilamonio-(C₁-C₄) farmacéuticamente aceptables sobre el nitrógeno de quinuclidina y sus N-óxidos sobre el nitrógeno de quinuclidilo, así como sus estereoisómeros, sus mezclas de estereoisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

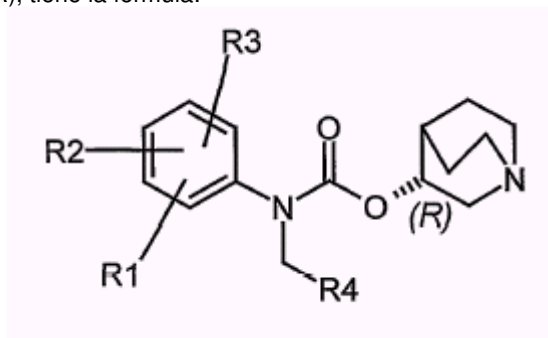
2.- Compuesto según la reivindicación 1, donde R4 es un radical fenilo o fenilo sustituido por uno o varios radicales seleccionados entre el grupo que consiste en: OH, SH, CN, F, Cl, Br, I, carbamoilamino, hidroxicarbonilo, alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, alquiltio-(C₁-C₄), alquilo-(C₁-C₄), alcoxilo-(C₁-C₄), alquilo-(C₁-C₄) sustituido por uno o varios radicales F u OH, y alcoxilo-(C₁-C₄) sustituido por uno o varios radicales F.

3.- Compuesto según la reivindicación 1, donde R4 es un radical seleccionado entre el grupo que consiste en ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilo; ciclohexenilo; norbornenilo; biciclo[2.2.1]heptanilo; 2-,3-,4-piridilo; 1-,2-naftilo; 1-,2-benzodioxolanilo; y 1-,2-benzodioxanilo.

4.- Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el nitrógeno del anillo de quinuclidina está formando sales de alquilamonio-(C₁-C₄) farmacéuticamente aceptables.

5.- Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el nitrógeno del anillo de quinuclidina está formando un N-óxido.

6.- Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el estereocentro en la posición 3 del anillo de quinuclidina es (R), tiene la fórmula:



7.- Hidrocloruro de N-bencil-N-fenilcarbamato de 3-quinuclidilo; hidrocloruro de N-bencil-N-fenilcarbamato de (R)-3-

5 quinuclidilo; yoduro de (R)-3-(N-bencil-N-fenilcarbamoiloxi)-1-metilquinuclidinio; N-óxido del carbamato de N-fenil-N-bencil-3-quinuclidilo; carbamato de N-bencil-N-(2-fluorofenil) de (R)-3-quinuclidilo; carbamato de N-bencil-N-(3-clorofenil) de (R)-3-quinuclidilo; carbamato de N-bencil-N-(3-bromofenil) de (R)-3-quinuclidilo; carbamato de N-bencil-N-(2,6-difluorofenil) de (R)-3-quinuclidilo; carbamato de N-bencil-N-(3,4-difluorofenil) de (R)-3-quinuclidilo; carbamato de N-bencil-N-(m-tolil) de (R)-3-quinuclidilo; carbamato de N-bencil-N-(2,6-dimetilfenil) de (R)-3-quinuclidilo; carbamato de N-bencil-N-(5-indanil) de (R)-3-quinuclidilo; carbamato de N-bencil-N-(4-cianofenil) de (R)-3-quinuclidilo; carbamato de N-bencil-N-(2-hidroxifenil) de (R)-3-quinuclidilo; yoduro de (R)-3-[N-bencil-N-(o-tolil)carbamoiloxi]-1-metilquinuclidinio; yoduro de (R)-3-[N-bencil-N-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-metilquinuclidinio.

10 8.- Uso del compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la incontinencia urinaria.

9.- Uso según la reivindicación 8, donde la incontinencia urinaria está ocasionada por inestabilidad vesical.

15 10.- Uso del compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del síndrome de irritación intestinal.

11.- Uso del compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias.

20 12.- Uso según la reivindicación 10, donde la enfermedad se selecciona entre el grupo consistente en la enfermedad de obstrucción pulmonar crónica, bronquitis crónica, asma, enfisema y rinitis.

25 13.- Uso del compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la preparación de un medicamento para intervenciones oftálmicas.