



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 304 538**

51 Int. Cl.:  
**C07D 451/06** (2006.01)  
**A61K 31/46** (2006.01)  
**A61P 11/06** (2006.01)  
**A61P 13/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03782212 .9**  
86 Fecha de presentación : **19.11.2003**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1567526**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **31.08.2005**

54

Título: **Ésteres de ácido carbámico con actividad anticolinérgica.**

30

Prioridad: **26.11.2002 DE 102 55 040**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.10.2008**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.10.2008**

73

Titular/es:  
**Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.**  
**Binger Strasse 173**  
**55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72

Inventor/es: **Grauert, Matthias;**  
**Hoffmann, Matthias;**  
**Pieper, Michael, P.;**  
**Speck, Georg y**  
**Breitfelder, Steffen**

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

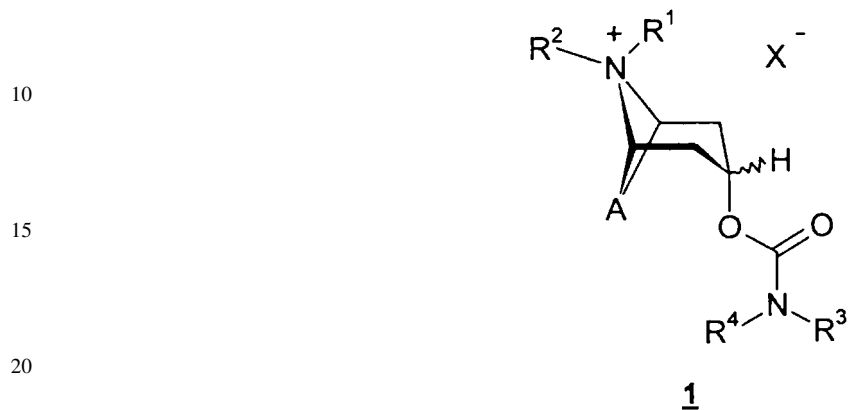
ES 2 304 538 T3

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**

Ésteres de ácido carbámico con actividad anticolinérgica.

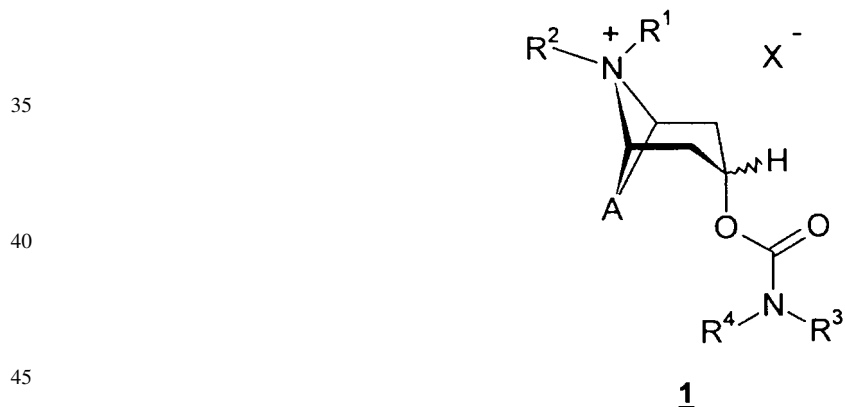
5 La presente invención se refiere a nuevos ésteres del ácido carbámico de la fórmula general 1



25 en la que X<sup>-</sup> y los grupos A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> pueden tener los significados indicados en las reivindicaciones y en la descripción, a procedimientos para su preparación, así como a su uso como medicamentos, en especial como medicamentos con actividad anticolinérgica.

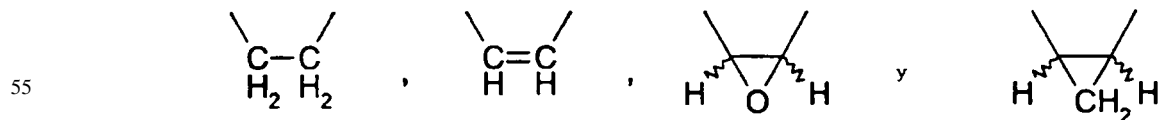
**Descripción de la invención**

30 La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general 1



en la que significan

50 A un resto de doble enlace, seleccionado del grupo compuesto por



60 X<sup>-</sup> un anión con carga negativa simple, preferentemente un anión seleccionado del grupo compuesto por cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metanosulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato y p-toluenosulfonato;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, iguales o diferentes, que puede estar eventualmente sustituido con un resto seleccionado del grupo compuesto por -cicloalquilo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo o halógeno,

65 o

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> forman conjuntamente un puente de alquilenos-C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>;

## ES 2 304 538 T3

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> iguales o diferentes,

hidrógeno, o

5 alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, que puede estar eventualmente sustituido una o múltiples veces con uno o múltiples restos seleccionados del grupo compuesto por hidroxilo, halógeno, CF<sub>3</sub> y -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o

10 un grupo alqueno-C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> o alquino-C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, que puede estar eventualmente sustituido una o múltiples veces con uno o múltiples restos seleccionados del grupo compuesto por hidroxilo, halógeno, CF<sub>3</sub>, -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenilo, y fenilo, que puede estar sustituido una o múltiples veces con metilo, halógeno, hidroxilo, CF<sub>3</sub> o metoxi, o

15 arilo-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, que puede estar eventualmente sustituido con uno o múltiples restos seleccionados del grupo compuesto por alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, halógeno, CF<sub>3</sub>, -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenilo, y fenilo, que puede estar sustituido una o múltiples veces con metilo, halógeno, hidroxilo, CF<sub>3</sub> o metoxi, o

20 arilo-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, que está sustituido con un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, que puede estar eventualmente sustituido una o múltiples veces con metilo, halógeno, hidroxilo, CF<sub>3</sub> o metoxi, o

25 aril-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-alqueno-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que puede estar eventualmente sustituido en el resto arilo con uno o múltiples restos seleccionados del grupo compuesto por alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, halógeno, CF<sub>3</sub>, -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenilo, y fenilo, que puede estar sustituido una o múltiples veces con metilo, halógeno, hidroxilo, CF<sub>3</sub> o metoxi, o

30 aril-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-alqueno-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que está sustituido en el resto arilo con un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, que puede estar eventualmente sustituido una o múltiples veces con metilo, halógeno, hidroxilo, CF<sub>3</sub> o metoxi, o

35 aril-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-alqueno-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que puede estar eventualmente sustituido en el grupo alqueno con uno o múltiples restos seleccionados del grupo compuesto por alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, halógeno, CF<sub>3</sub>, -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y fenilo, o

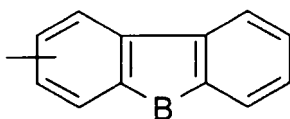
40 un anillo de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, que puede contener uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo compuesto por nitrógeno, oxígeno o azufre, y que puede estar eventualmente sustituido una o múltiples veces con uno o múltiples restos seleccionados del grupo compuesto por alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, halógeno, CF<sub>3</sub>, fenilo, bencilo y -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o

45 un anillo de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, que puede contener uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo compuesto por nitrógeno, oxígeno o azufre, y que está sustituido con un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, que puede estar eventualmente sustituido una o múltiples veces con metilo, halógeno, hidroxilo, CF<sub>3</sub> o metoxi, o

50 cicloalquilo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, que puede estar eventualmente sustituido con uno o múltiples restos seleccionados del grupo compuesto por alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, halógeno, CF<sub>3</sub>, -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenilo, y fenilo, que puede estar sustituido una o múltiples veces con metilo, halógeno, hidroxilo, CF<sub>3</sub> o metoxi, o

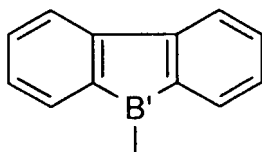
55 cicloalquilo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, que está sustituido con un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, que puede estar eventualmente sustituido una o múltiples veces con metilo, halógeno, hidroxilo, CF<sub>3</sub> o metoxi, o

60 un resto de la fórmula



65 en la que B significa -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -S- u -O-, que puede estar eventualmente sustituido una o múltiples veces con uno o múltiples restos seleccionados del grupo compuesto por alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, halógeno, CF<sub>3</sub> y -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o

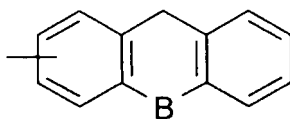
un resto de la fórmula



65 en la que B' significa CH o N, que puede estar eventualmente sustituido una o múltiples veces con uno o múltiples restos seleccionados del grupo compuesto por alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, halógeno, CF<sub>3</sub> y -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o

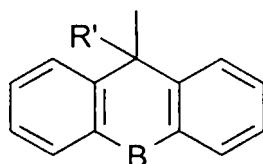
## ES 2 304 538 T3

un resto de la fórmula



en la que B significa -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -S- u -O-, que puede estar eventualmente sustituido una o múltiples veces con uno o múltiples restos seleccionados del grupo compuesto por alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, halógeno, CF<sub>3</sub>, y -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o

un resto de la fórmula



en la que B significa -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -S- u -O-,

R' puede representar hidrógeno, hidroxilo, metilo, hidroximetilo, etilo, -CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub> o halógeno, y que puede estar eventualmente sustituido una o múltiples veces con uno o múltiples restos seleccionados del grupo compuesto por alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, halógeno, CF<sub>3</sub>, y -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o

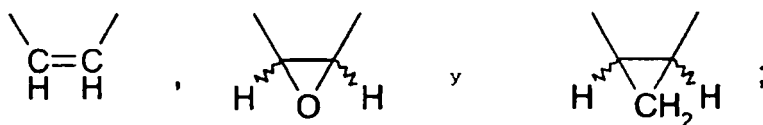
R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> forman junto con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico saturado o insaturado, de 5 ó 6 miembros, que puede contener eventualmente uno o dos heteroátomos adicionales, seleccionados del grupo compuesto por nitrógeno, oxígeno o azufre, y que puede estar eventualmente sustituido una o múltiples veces con uno o múltiples restos seleccionados del grupo compuesto por alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, halógeno, CF<sub>3</sub>, fenilo, bencilo, y -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> forman junto con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico saturado o insaturado, de 5 ó 6 miembros, que está sustituido con un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, que puede estar eventualmente sustituido una o múltiples veces con metilo, halógeno, hidroxilo, CF<sub>3</sub> o metoxi,

eventualmente en forma de los enantiómeros o diastereoisómeros individuales, mezclas de los correspondientes enantiómeros o diastereoisómeros, así como, eventualmente, en forma de los racematos, así como, eventualmente, en forma de sus sales por adición de ácido, solvatos e hidratos farmacológicamente aceptables.

Se prefieren los compuestos de la fórmula general 1, en la que significan

A un resto de doble enlace seleccionado del grupo compuesto por



X<sup>-</sup> un anión con carga negativa simple, preferentemente un anión seleccionado del grupo compuesto por cloruro, bromuro, metanosulfonato y p-toluenosulfonato, preferentemente bromuro;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, iguales o diferentes, que puede estar eventualmente sustituido con un resto seleccionado del grupo compuesto por cicloalquilo-C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, hidroxilo o flúor,

o

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> forman conjuntamente un puente de alquileno-C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son iguales o diferentes,

hidrógeno, o

alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, que puede estar eventualmente sustituido con un resto seleccionado del grupo compuesto por hidroxilo, flúor, CF<sub>3</sub> y metoxi, o

un resto fenilo o naftilo, que puede estar eventualmente sustituido con uno, dos o tres restos seleccionados del grupo compuesto por metilo, etilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, CF<sub>3</sub>, metoxi, fenilo, y fenilo, que puede estar sustituido una, dos o tres veces con metilo, flúor, cloro, bromo, hidroxilo, CF<sub>3</sub> o metoxi, o

## ES 2 304 538 T3

un resto fenilo o naftilo, que está sustituido con un anillo heteroarilo seleccionado del grupo compuesto por furano, tiofeno, pirrol, imidazol, piridina y pirimidina, que puede estar eventualmente sustituido una o dos veces con metilo, flúor, cloro, bromo, hidroxilo,  $\text{CF}_3$  o metoxi, o

5 un resto bencilo o feniletilo, que puede estar eventualmente sustituido en el anillo fenilo con uno, dos o tres restos seleccionados del grupo compuesto por metilo, etilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo,  $\text{CF}_3$ , metoxi, fenilo, y fenilo, que puede estar sustituido una, dos o tres veces con metilo, flúor, cloro, bromo, hidroxilo,  $\text{CF}_3$  o metoxi, o

10 un resto bencilo o feniletilo, que está sustituido en el anillo fenilo con un anillo heteroarilo seleccionado del grupo compuesto por furano, tiofeno, pirrol, imidazol, piridina y pirimidina, que puede estar eventualmente sustituido una o dos veces con metilo, flúor, cloro, bromo, hidroxilo,  $\text{CF}_3$  o metoxi, o

15 un resto bencilo o feniletilo, que puede estar eventualmente sustituido en el puente alquileo con uno o dos, preferentemente un resto seleccionado del grupo compuesto por metilo, etilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo,  $\text{CF}_3$ , metoxi, y fenilo, o

20 un anillo de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, que puede contener uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo compuesto por nitrógeno, oxígeno o azufre, y que puede estar eventualmente sustituido una, dos o tres veces con uno o múltiples restos seleccionados del grupo compuesto por metilo, etilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo,  $\text{CF}_3$ , fenilo, bencilo, y metoxi, o

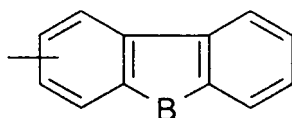
25 un anillo de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, que puede contener uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo compuesto por nitrógeno, oxígeno o azufre, y que está sustituido con un anillo heteroarilo seleccionado del grupo compuesto por furano, tiofeno, pirrol, imidazol, piridina y pirimidina, que puede estar eventualmente sustituido una o dos veces con metilo, flúor, cloro, bromo, hidroxilo,  $\text{CF}_3$  o metoxi, o

30 un resto ciclopentilo o ciclohexilo, que puede estar eventualmente sustituido con uno, dos o tres restos seleccionados del grupo compuesto por metilo, etilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo,  $\text{CF}_3$ , metoxi, fenilo, y fenilo, que puede estar sustituido una, dos o tres veces con metilo, flúor, cloro, bromo, hidroxilo,  $\text{CF}_3$  o metoxi, o

35 un resto ciclopentilo o ciclohexilo, que está sustituido con un anillo heteroarilo seleccionado del grupo compuesto por furano, tiofeno, pirrol, imidazol, piridina y pirimidina, que puede estar eventualmente sustituido una o dos veces con metilo, flúor, cloro, bromo, hidroxilo,  $\text{CF}_3$  o metoxi, o

un resto de la fórmula

35



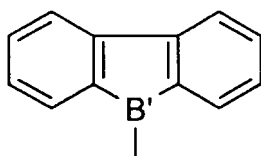
40

en la que B significa  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{S}-$  u  $-\text{O}-$ , que puede estar eventualmente sustituido una, dos o tres veces con uno o múltiples restos seleccionados del grupo compuesto por metilo, flúor, cloro, bromo, hidroxilo,  $\text{CF}_3$  o metoxi, o

45

un resto de la fórmula

50

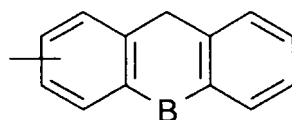


55

en la que B' significa CH o N, que puede estar eventualmente sustituido una, dos o tres veces con uno o múltiples restos seleccionados del grupo compuesto por metilo, flúor, cloro, bromo, hidroxilo,  $\text{CF}_3$  o metoxi, o

un resto de la fórmula

60

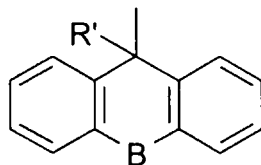


65

en la que B significa  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{S}-$  u  $-\text{O}-$ , que puede estar eventualmente sustituido una, dos o tres veces con uno o múltiples restos seleccionados del grupo compuesto por metilo, flúor, cloro, bromo, hidroxilo,  $\text{CF}_3$  o metoxi, o

## ES 2 304 538 T3

un resto de la fórmula



en la que B significa  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{S}-$  u  $-\text{O}-$ ,

$\text{R}'$  puede representar hidrógeno, hidroxilo, metilo, hidroximetilo, etilo,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{CHF}_2$  o flúor, y que puede estar eventualmente sustituido una, dos o tres veces con uno o múltiples restos seleccionados del grupo compuesto por metilo, flúor, cloro, bromo, hidroxilo,  $\text{CF}_3$  o metoxi, o

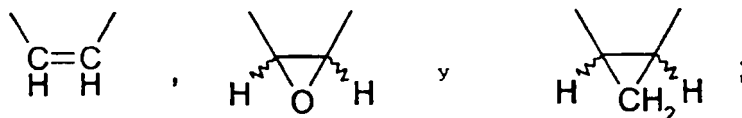
$\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  forman junto con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, que puede contener eventualmente uno o dos heteroátomos adicionales, seleccionados del grupo compuesto por nitrógeno, oxígeno o azufre, y que puede estar eventualmente sustituido una, dos o tres veces con uno o múltiples restos seleccionados del grupo compuesto por metilo, flúor, cloro, bromo, hidroxilo, fenilo,  $\text{CF}_3$  o metoxi, o

$\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  forman junto el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, que puede contener eventualmente uno o dos heteroátomos adicionales, seleccionados del grupo compuesto por nitrógeno, oxígeno o azufre, que está sustituido con un anillo heteroarilo seleccionado del grupo compuesto por furano, tiofeno, pirrol, imidazol, piridina y pirimidina, que puede estar eventualmente sustituido una o dos veces con metilo, flúor, cloro, bromo, hidroxilo,  $\text{CF}_3$  o metoxi,

eventualmente, en forma de los enantiómeros o diastereoisómeros individuales, mezclas de los correspondientes enantiómeros o diastereoisómeros, así como, eventualmente, en forma de los racematos, así como, eventualmente, en forma de sus sales por adición de ácido, solvatos e hidratos farmacológicamente aceptables.

Especialmente preferidos son los compuestos de la fórmula general 1, en la que significan

A un resto de doble enlace seleccionado del grupo compuesto por



$\text{X}^-$  un anión con carga negativa simple, preferentemente un anión seleccionado del grupo compuesto por cloruro, bromuro, metanosulfonato y p-toluenosulfonato, preferentemente bromuro;

$\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  iguales o diferentes, un resto metilo o etilo, que puede estar eventualmente sustituido con ciclopropilo, hidroxilo o flúor, o

$\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  forman, juntos, un puente de alquileo- $\text{C}_3$ - $\text{C}_4$ ;

$\text{R}^3$  hidrógeno o alquilo- $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ , que puede estar eventualmente sustituido con un resto seleccionado del grupo compuesto por hidroxilo, flúor o  $\text{CF}_3$ ;

$\text{R}^4$  alquilo- $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ , que puede estar eventualmente sustituido con un resto seleccionado del grupo compuesto por hidroxilo, flúor o  $\text{CF}_3$ ;

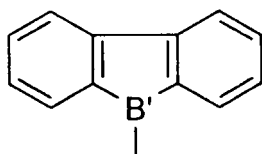
$\text{R}^4$  un resto fenilo, que puede estar eventualmente sustituido con uno o dos, preferentemente un resto seleccionado del grupo compuesto por furilo, tienilo, fenilo, y fenilo, que puede estar sustituido una, dos o tres veces con metilo, flúor, cloro, bromo, hidroxilo,  $\text{CF}_3$  o metoxi, o

$\text{R}^4$  un resto bencilo, que puede estar eventualmente sustituido en el anillo fenilo con uno, dos o tres restos, preferentemente uno, seleccionados del grupo compuesto por metilo, etilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo,  $\text{CF}_3$ , metoxi, furilo, tienilo y fenilo, o

$\text{R}^4$  un resto bencilo, que puede estar eventualmente sustituido en el puente de metileno con uno, dos o tres restos, preferentemente uno, seleccionados del grupo compuesto por metilo, etilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo,  $\text{CF}_3$ , metoxi y fenilo, o

# ES 2 304 538 T3

R<sup>4</sup> un resto de la fórmula



5

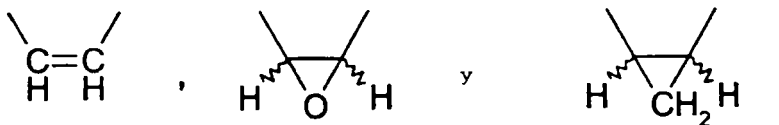
10 en la que B' significa CH, que puede estar eventualmente sustituido una o dos veces con uno o múltiples restos seleccionados del grupo compuesto por metilo, flúor, cloro, bromo, hidroxilo, CF<sub>3</sub> o metoxi,

15 eventualmente en forma de los enantiómeros o diastereoisómeros individuales, mezclas de los correspondientes enantiómeros o diastereoisómeros, así como, eventualmente, en forma de los racematos, así como, eventualmente, en forma de sus sales por adición de ácido, solvatos e hidratos farmacológicamente aceptables.

Adicionalmente, tienen especial interés los compuestos de la fórmula general 1, en los que significan

A un resto de doble enlace, seleccionado del grupo compuesto por

20



25

X<sup>-</sup> un anión con carga negativa simple, seleccionado del grupo compuesto por cloruro, bromuro, metanosulfonato y p-toluenosulfonato, preferentemente bromuro;

30 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> iguales o diferentes, un resto metilo o etilo, que puede estar eventualmente sustituido con ciclopropilo, hidroxilo o flúor,

o

35 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> forman, conjuntamente, un puente de alquilenos-C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>3</sup> hidrógeno o alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que puede estar eventualmente sustituido con un resto seleccionado del grupo compuesto por hidroxilo, flúor o CF<sub>3</sub>;

40 R<sup>4</sup> alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que puede estar eventualmente sustituido con un resto seleccionado del grupo compuesto por hidroxilo, flúor o CF<sub>3</sub>;

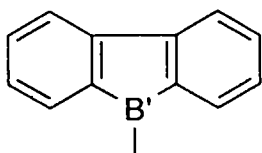
R<sup>4</sup> un resto fenilo, que puede estar eventualmente sustituido con fenilo, que eventualmente puede estar sustituido una o dos veces con metilo, flúor, hidroxilo o CF<sub>3</sub>, o

45 R<sup>4</sup> un resto bencilo, que puede estar eventualmente sustituido en el anillo fenilo con uno o dos restos, preferentemente uno, seleccionados del grupo compuesto por metilo, etilo, hidroxilo, flúor, CF<sub>3</sub> y fenilo, o

R<sup>4</sup> un resto bencilo, que puede estar eventualmente sustituido en el puente de metileno una vez con fenilo, o

50

R<sup>4</sup> un resto de la fórmula



55

60

en la que B' significa CH, que puede estar eventualmente sustituido una o dos veces con uno o múltiples restos, seleccionados del grupo compuesto por metilo, flúor, cloro, bromo, hidroxilo, CF<sub>3</sub> o metoxi,

65 eventualmente, en forma de los enantiómeros o diastereoisómeros individuales, mezclas de los correspondientes enantiómeros o diastereoisómeros, así como, eventualmente, en forma de los racematos, así como, eventualmente, en forma de sus sales por adición de ácido, solvatos e hidratos farmacológicamente aceptables.

## ES 2 304 538 T3

De los compuestos de la fórmula general 1 anteriormente mencionados, tienen especial importancia aquéllos en los que  $X^-$  significa bromuro o metanosulfonato, y de forma especialmente preferida, bromuro, eventualmente en forma de los enantiómeros o diastereoisómeros individuales, mezclas de los correspondientes enantiómeros o diastereoisómeros, así como, eventualmente, en forma de los racematos, así como, eventualmente, en forma de sus sales por adición de ácido, solvatos e hidratos farmacológicamente aceptables.

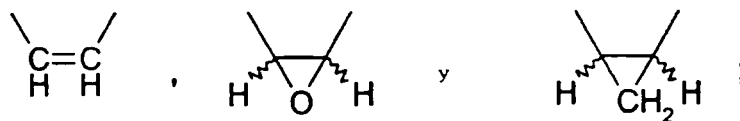
Adicionalmente, son especialmente preferidos según la invención aquellos de los compuestos de la fórmula 1 anteriormente mencionados en los que  $R^1$  y  $R^2$  tienen el mismo significado y representan metilo, eventualmente en forma de los enantiómeros o diastereoisómeros individuales, mezclas de los correspondientes enantiómeros o diastereoisómeros, así como, eventualmente, en forma de los racematos, así como, eventualmente, en forma de sus sales por adición de ácido, solvatos e hidratos farmacológicamente aceptables.

De acuerdo con la invención, son importantes, además, especialmente aquellos de los compuestos de la fórmula 1 anteriormente mencionados, en los que  $R^3$  significa hidrógeno o metilo, eventualmente en forma de los enantiómeros o diastereoisómeros individuales, mezclas de los correspondientes enantiómeros o diastereoisómeros, así como, eventualmente, en forma de los racematos, así como, eventualmente, en forma de sus sales por adición de ácido, solvatos e hidratos farmacológicamente aceptables.

Especial importancia tienen, además, todos los compuestos de la fórmula general 1 en los que el resto  $R^4$  significa bifenilo, benzhidrilo, fluorenilo o bifenilmetilo, eventualmente en forma de los enantiómeros o diastereoisómeros individuales, mezclas de los correspondientes enantiómeros o diastereoisómeros, así como, eventualmente, en forma de los racematos, así como, eventualmente, en forma de sus sales por adición de ácido, solvatos e hidratos farmacológicamente aceptables.

Según la invención, tienen importancia destacada los compuestos de la fórmula general 1, en la que significan

A un resto de doble enlace, seleccionado del grupo compuesto por



$X^-$  un anión con carga negativa simple, preferentemente un anión seleccionado del grupo compuesto por bromuro y metanosulfonato, preferentemente bromuro;

$R^1$  y  $R^2$  metilo;

$R^3$  hidrógeno o metilo;

$R^4$  bifenilo, benzhidrilo, fluorenilo o bifenilmetilo,

eventualmente en forma de los enantiómeros o diastereoisómeros individuales, mezclas de los correspondientes enantiómeros o diastereoisómeros, así como, eventualmente, en forma de los racematos, así como, eventualmente, en forma de sus sales por adición de ácido, solvatos e hidratos farmacológicamente aceptables.

Como grupos alquilo se designan, en tanto no se indique lo contrario, grupos alquilo ramificados y no ramificados con 1 hasta 5 átomos de carbono. Por ejemplo, se citan: metilo, etilo, propilo o butilo. Para la designación de los grupos metilo, etilo, propilo o, también, butilo, se utilizan, eventualmente, las abreviaturas Me, Et, Prop o Bu. En tanto no se describa lo contrario, las definiciones propilo y butilo comprenden todas las formas isómeras concebibles de los respectivos restos. De esta forma, por ejemplo, propilo comprende n-propilo e isopropilo, butilo comprende isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.

Como grupos alquilenos se designan, en tanto no se indique lo contrario, puentes alquilo de doble enlace, ramificados y no ramificados, con 1 hasta 5 átomos de carbono. Por ejemplo, se citan: metileno, etileno, n-propileno o n-butileno.

Como grupos alquilo se designan, en tanto no se indique lo contrario, grupos alquilo ramificados y no ramificados con 1 hasta 4 átomos de carbono, que están acoplados a través de un átomo de oxígeno. Por ejemplo, se citan: metiloxi, etiloxi, propiloxi o butiloxi. Para la designación de los grupos metiloxi, etiloxi, propiloxi o, también, butiloxi, se utilizan, eventualmente, las abreviaturas MeO-, EtO-, PropO- o ButO-. En tanto no se describa lo contrario, las definiciones propiloxi y butiloxi comprenden todas las formas isómeras concebibles de los respectivos restos. De este modo, por ejemplo, propiloxi comprende n-propiloxi e iso-propiloxi, butiloxi comprende iso-butiloxi-

## ES 2 304 538 T3

xi, sec-butiloxi y terc-butiloxi. Eventualmente, en el contexto de la presente invención, en lugar de la designación alquiloxi se utiliza también la denominación alcoxi. Para la designación de los grupos metiloxi, etiloxi, propiloxi o, también, butiloxi se emplean, por consiguiente, eventualmente también las expresiones metoxi, etoxi, propoxi o butoxi.

5

En el contexto de la presente invención, halógeno representa flúor, cloro, bromo o yodo. En tanto no se establezca lo contrario, flúor y bromo son los halógenos preferidos.

Como grupos alqueno se designan grupos hidrocarburo ramificados y no ramificados, con 2 hasta 5 átomos de carbono, preferentemente 2 hasta 3 átomos de carbono, con la condición de que tengan al menos un doble enlace. Como ejemplos se pueden citar vinilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, butadienilo, pentenilo.

Como grupos alquino se designan grupos hidrocarburo con 2 hasta 5 átomos de carbono, con la condición de que tengan al menos un triple enlace, por ejemplo, etinilo, propargilo, butinilo, pentinilo.

15

El término arilo representa un sistema de anillo aromático con 6 hasta 10 átomos de carbono. Restos arilo preferidos son fenilo o naftilo.

Por anillos heteroarilo de 5 ó 6 miembros se entienden, en el contexto de la presente invención, sistemas de anillo aromático que contienen uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo compuesto por oxígeno, nitrógeno y azufre, y que pueden estar eventualmente sustituidos de la forma anteriormente definida. A modo de ejemplo se citan furano, tiofeno, pirrol, pirazol, imidazol, piridina, pirimidina, triazina, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, oxadiazol y pirazolidina, en donde el heterociclo puede estar sustituido como se ha indicado en las definiciones. En el contexto de la presente invención, anillos heterocíclicos de 5 ó 6 miembros especialmente preferidos son furano, tiofeno, pirrol, imidazol, piridina y pirimidina, entre los cuales furano y tiofeno tienen especial importancia.

25

La expresión arilalqueno representa sistemas de anillo aromático con 6 hasta 10 átomos de carbono, que están acoplados a través de un puente de alqueno con 1-4 átomos de carbono. Como restos arilalqueno se pueden citar, por ejemplo, bencilo o feniletilo.

30

Como anillos heterocíclicos de 5 ó 6 miembros, saturados o insaturados, que pueden contener como heteroátomos nitrógeno, oxígeno o azufre, se citan, por ejemplo, furano, tetrahydrofurano, 2-metil-tetrahydrofurano, 2-hidroximetil-furano, tetrahydrofuranona,  $\gamma$ -butirolactona,  $\alpha$ -pirano,  $\gamma$ -pirano, dioxolano, tetrahydropirano, dioxano, tiofeno, dihidro-tiofeno, tiolano, ditiolano, pirrol, pirrolina, pirrolidina, pirazol, pirazolina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, triazol, tetrazol, piridina, piperidina, piridazina, pirimidina, pirazina, piperazina, triazina, tetrazina, morfolina, tiomorfolina, oxazol, isoxazol, oxazina, tiazol, isotiazol, tiadiazol, oxadiazol, pirazolidina, en donde el heterociclo puede estar sustituido como se ha indicado en las definiciones. Anillos heterocíclicos de 5 ó 6 miembros especialmente preferidos, en el contexto de la presente invención, son furano, tiofeno, pirrol, imidazol, piridina, piperidina, pirimidina, morfolina, oxazol y oxadiazol, en donde, según la invención, a los anillos furano, tiofeno, pirrol, imidazol, piridina y piperidina se asigna una importancia especial.

40

Como restos cicloalquilo con 3-6 átomos de carbono se designan, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Como ejemplos de anillos heterocíclicos de 5, 6 ó 7 miembros, saturados o insaturados, que se pueden formar con los restos  $R^3$  y  $R^4$ , junto con el nitrógeno, se citan: pirrol, pirrolina, pirrolidina, 2-metil-pirrolidina, 3-metil-pirrolidina, piperidina, piperazina, N-metilpiperazina, N-etilpiperazina, N-(n-propil)-piperazina, N-bencil-piperazina, morfolina, tiomorfolina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, preferentemente morfolina, N-bencil-piperazina, piperazina y piperidina, en donde los citados heterociclos pueden estar sustituidos de la forma indicada en las definiciones. En este sentido, se mencionan como anillos especialmente preferidos: pirrol, piperidina, piperazina, N-metil-piperazina, N-bencil-piperazina, morfolina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, preferentemente morfolina, N-bencil-piperazina, piperazina y piperidina, en donde los citados heterociclos pueden estar sustituidos del modo indicado en las definiciones.

50

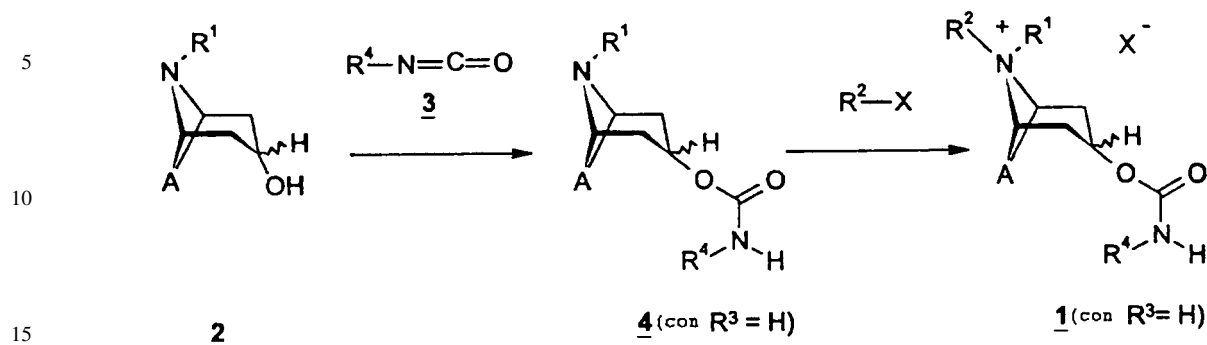
Por sales por adición de ácido farmacológicamente aceptables se entienden, por ejemplo, aquellas sales que se seleccionan del grupo compuesto por hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato e hidro-p-toluenosulfonato, preferentemente hidrocloreuro, hidrobromuro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometanosulfonato.

60

La preparación de los compuestos según la invención puede tener lugar, como se explica más adelante, de forma parcialmente análoga a procedimientos ya conocidos por el estado de la técnica. El esquema 1 ilustra el procedimiento sintético para la producción de compuestos de la fórmula 1, en los que  $R^3$  significa hidrógeno.

65

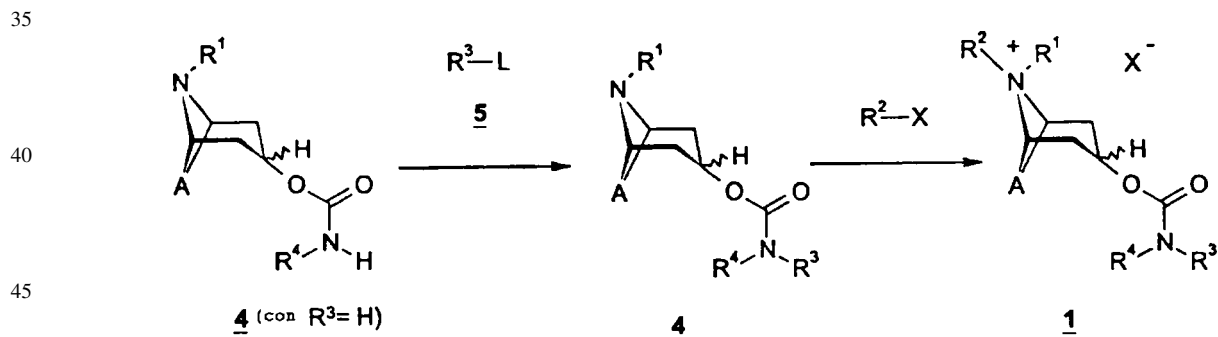
Esquema 1



20 El acceso a estos compuestos tiene lugar a partir de los alcoholes de la fórmula 2, por reacción con los isocianatos de la fórmula 3. Los isocianatos de la fórmula 3 son conocidos en el estado de la técnica, o se pueden obtener por procedimientos de síntesis conocidos en el estado de la técnica. Eventualmente, los isocianatos de la fórmula 3 se generan *in situ* según procedimientos conocidos en el estado de la técnica y se aplican a la reacción sin aislamiento adicional. La reacción de los compuestos 2 con los isocianatos 3 se lleva a cabo, preferentemente, en un disolvente orgánico aprótico, de manera especialmente preferida en un disolvente polar aprótico, seleccionado, por ejemplo, del grupo compuesto por acetonitrilo, tetrahidrofurano y dioxano, preferentemente acetonitrilo, a temperaturas de 0-100°C, preferentemente a aproximadamente 10-50°C y, de manera especialmente preferida a temperatura ambiente (alrededor de 23°C). El procesamiento de la mezcla de reacción y la purificación del producto intermedio 4 tienen lugar según procedimientos habituales. Los compuestos de la fórmula 4, en los que R<sup>3</sup> significa hidrógeno, son parcialmente conocidos en el estado de la técnica. En este sentido, véanse las publicaciones del documento WO 97/34892, de Aberle *et al.* (*Tetrahedron Letters* 42 (2001) 1975-1977)), así como de Polonovski *et al.* (*Bull. Soc. Chim. Fr.* <4> 43, 1928, 596).

30 Los compuestos de la fórmula 1, en los que R<sup>3</sup> no significa hidrógeno, son accesibles según el Esquema 2.

Esquema 2



50 Con este objetivo, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula 4, en la que R<sup>3</sup> significa hidrógeno, en un disolvente orgánico apropiado, en presencia de una base fuerte, con el compuesto 5. En el compuesto 5, R<sup>3</sup> puede tener el significado anteriormente mencionado. L representa un grupo de salida, preferentemente un grupo de salida seleccionado de cloro, bromo, yodo, mesilato, triflato, bencenosulfonato o tosilato. De acuerdo con la invención, se toman en consideración como bases, preferentemente, hidruros alcalinos. Se prefieren los hidruros de sodio, litio y potasio. Disolventes adecuados se seleccionan, preferentemente, de dimetilformamida, dimetilacetamida, cloruro de metileno, y tetrahidrofurano. La reacción de la mezcla se lleva a cabo durante 0,5 a 4 días, preferentemente 1 a 2 días, a temperatura ambiente y, eventualmente, también a temperatura elevada. El procesamiento de la mezcla de reacción y la purificación del producto 4 tienen lugar según procedimientos habituales.

60 Los compuestos de la fórmula 4 obtenidos según el Esquema 1 o el Esquema 2 se pueden convertir en los compuestos diana de la fórmula 1 mediante reacción con los compuestos R<sup>2</sup>-X, en la que R<sup>2</sup> y X pueden tener los significados anteriormente indicados. También la realización de esta etapa de síntesis se puede efectuar de manera análoga a los ejemplos de síntesis que se dan a conocer en el documento WO 92/16528. En el caso en que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> formen conjuntamente un puente de alquileo, no resulta necesaria la adición del reactivo R<sup>2</sup>-X, como será evidente para el experto en la técnica. En este caso, los compuestos de la fórmula 4 tienen un resto R<sup>1</sup> adecuadamente sustituido (alquilen-C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-X), de acuerdo con las definiciones anteriores, y la preparación de los compuestos de la fórmula 1 tiene lugar por la cuaternización intramolecular de la amina.

65 Como se ve en el Esquema 1, los productos intermedios de la fórmula general 4 adquieren una importancia central.

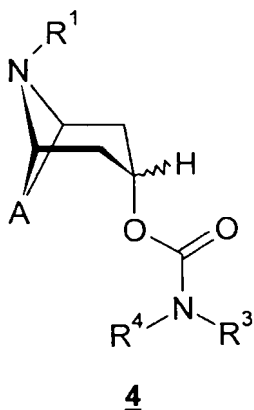
# ES 2 304 538 T3

En consecuencia, un aspecto adicional de la presente invención se dirige a los intermedios de la fórmula 4

5

10

15



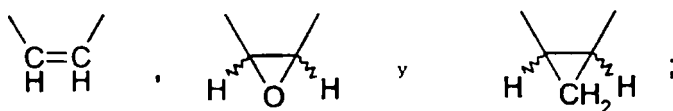
20

en la que significan

25

A un resto de doble enlace, seleccionado del grupo compuesto por

30



R<sup>1</sup> un resto metilo o etilo, que puede estar eventualmente sustituido con ciclopropilo, hidroxilo o flúor, o

35

R<sup>1</sup> alquilen-C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-X, en donde X puede significar cloruro, bromuro, metanosulfonato y p-toluenosulfonato;

R<sup>3</sup> hidrógeno o alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que puede estar eventualmente sustituido con un resto seleccionado del grupo compuesto por hidroxilo, flúor o CF<sub>3</sub>;

40

R<sup>4</sup> alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que puede estar eventualmente sustituido con un resto seleccionado del grupo compuesto por hidroxilo, flúor o CF<sub>3</sub>, o

R<sup>4</sup> un resto fenilo, que está sustituido con fenilo, que puede estar eventualmente sustituido, una o dos veces, con metilo, flúor, hidroxilo o CF<sub>3</sub>, o

45

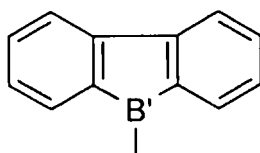
R<sup>4</sup> un resto bencilo, que puede estar eventualmente sustituido en el anillo fenilo con uno o dos restos, preferentemente un resto seleccionado del grupo compuesto por metilo, etilo, hidroxilo, flúor, CF<sub>3</sub> y fenilo, o

50

R<sup>4</sup> un resto bencilo, que puede estar eventualmente sustituido una vez en el puente de metileno con fenilo, o

R<sup>4</sup> un resto de la fórmula

55



60

en la que B' significa CH, que puede estar eventualmente sustituido una o dos veces con uno o múltiples restos seleccionados del grupo compuesto por metilo, flúor, cloro, bromo, hidroxilo, CF<sub>3</sub> o metoxi,

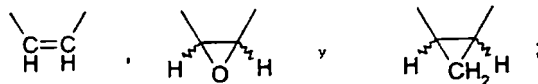
65

eventualmente en forma de los enantiómeros o diastereoisómeros individuales, mezclas de los correspondientes enantiómeros o diastereoisómeros, así como, eventualmente, en forma de los racematos, así como, eventualmente, en forma de sus sales por adición de ácido, solvatos e hidratos

## ES 2 304 538 T3

De acuerdo con la invención, tienen particular importancia los intermedios de la fórmula general 4, en la que significan

A un resto de doble enlace, seleccionado del grupo compuesto por



R<sup>1</sup> metilo;

R<sup>3</sup> hidrógeno o metilo;

R<sup>4</sup> bifenilo, benzhidrilo, fluorenilo o bifenilmetilo,

eventualmente, en forma de los enantiómeros o diastereoisómeros individuales, mezclas de los correspondientes enantiómeros o diastereoisómeros, así como, eventualmente, en forma de los racematos, así como, eventualmente, en forma de sus sales por adición de ácido, solvatos e hidratos.

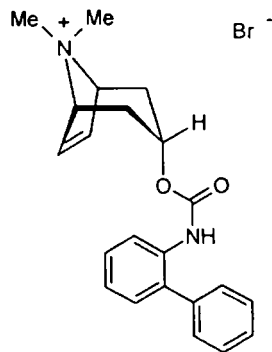
Por sales por adición de ácido se entienden, en este caso, sales seleccionadas del grupo compuesto por hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidroxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluenosulfonato, preferentemente hidrocloruro, hidrobromuro, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometanosulfonato.

Adicionalmente, la presente invención se refiere al uso de los intermedios de la fórmula 4, anteriormente mencionados, para la preparación de compuestos de la fórmula 1.

Los siguientes Ejemplos de síntesis sirven para ilustrar adicionalmente la presente invención.

### Ejemplo 1

#### Metobromuro del éster de tropenol del ácido bifen-2-il-carbámico



#### 1.1.: Éster de tropenol del ácido bifen-2-il-carbámico

En 10 ml de acetonitrilo se depositan 5,0 g (0,026 mol) de 2-bifenil-isocianato, se agrega, gota a gota, una solución de 3,619 g (0,026 mol) de tropenol en 5 ml de acetonitrilo y, a continuación, se agita durante 24 h a temperatura ambiente. La solución se concentra y el residuo se distribuye entre diclorometano y agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra a sequedad.

Rendimiento: 7,4 g de aceite amarillo-anaranjado (= 85% del teórico).

#### 1.2.: Metobromuro del éster de tropenol del ácido bifen-2-il-carbámico

En 70 ml de acetonitrilo se depositan 1,00 g (0,003 mol) de éster de propenilo del ácido bifenil-2-il-carbámico y 1,709 g (0,009 mol) de una solución al 50% de bromuro de metilo, y se deja reposar durante 3 días a temperatura ambiente, cerrada y a oscuras. Se concentra hasta el residuo. La purificación tiene lugar por recristalización, en primer lugar, en etanol/éter dietílico. Rendimiento: 0,38 g de cristales blancos (= 29% del teórico); p.f.: 244°-245°C.

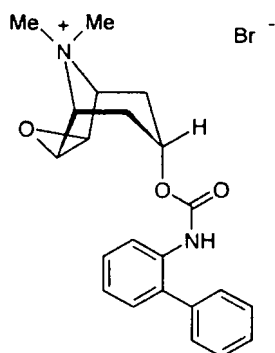
## Ejemplo 2

*Metobromuro del éster de escopina del ácido bifen-2-il-carbámico*

5

10

15



20

2.1.: *Hidrocloruro del éster de escopina del ácido bifen-2-il-carbámico*

25

En 7 ml de acetonitrilo se depositan 2,5 g (0,013 mol) de 2-bifenil-isocianato y se agrega, gota a gota, una solución de 0,99 g (0,013 mol) de escopina en 7 ml de acetonitrilo, a temperatura ambiente. Después de un tiempo de reacción de 3 horas, la solución se concentra y el residuo se distribuye entre diclorometano y agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra a sequedad. El residuo se disuelve en diclorometano, precipita mediante la adición de HCl etérico, seguidamente se disuelve en agua y se lava con éter dietílico. La fase acuosa se basifica mediante una solución al 10% de carbonato sódico y se extrae con diclorometano. A continuación, precipita el hidrocloruro. Rendimiento: 1,57 g (= 31% del teórico); p.f.: 154°-155°C.

30

2.2.: *Metobromuro de éster de escopina del ácido bifen-2-il-carbámico*

35

A partir de 1,56 g (0,004 mol) de hidrocloruro del éster de escopina de ácido bifen-2-il-carbámico se prepara la base libre mediante la mezcla con una solución al 10% de carbonato sódico y subsiguiente extracción con cloruro de metileno. Después de secarla sobre sulfato de magnesio, ésta se concentra a sequedad, se disuelve en 40 ml de acetonitrilo y 20 ml de diclorometano, se mezcla con 3,5 g (0,012 mol) de una solución a aprox. 50% de bromuro metílico en acetonitrilo, y se deja reposar cerrada y a oscuras durante 6 días a temperatura ambiente. La solución se concentra a sequedad. La purificación tiene lugar por recristalización en etanol. Rendimiento: 1,33 g (= 75% del teórico); p.f.: 216°-217°C.

40

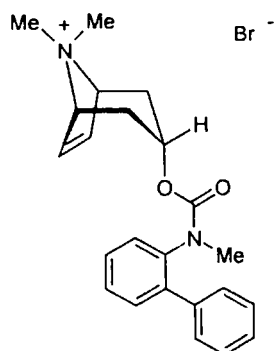
## Ejemplo 3

*Metobromuro de éster de tropenol del ácido bifen-2-il-metil-carbámico*

45

50

55



60

3.1.: *Hidrocloruro de éster de escopina del ácido bifen-2-il-metil-carbámico*

65

Se disuelven 2,5 g (0,007 mol) de éster de tropenol del ácido bifenil-2-il-carbámico, a temperatura ambiente, en 40 ml de tetrahidrofurano, se mezcla con 0,45 g (0,011 mol) de hidruro sódico, y se agita durante 0,5 horas a temperatura ambiente. A continuación, se agregan, gota a gota, 1,06 g (0,007 mol) de yoduro metílico y la mezcla de reacción se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. La suspensión obtenida se concentra a sequedad y se distribuye entre diclorometano y agua. La fase orgánica se lava con agua acética (2 gotas de acético glacinal en 100 ml de agua), se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad. El residuo se disuelve en diclorometano, precipita por medio de HCl etérico y recristaliza en isopropanol/éter dietílico. Rendimiento: 0,23 g (= 9% del teórico); p.f.: 192°-194°C.

## ES 2 304 538 T3

### 3.2.: Metobromuro de éster de escopina del ácido bifenil-2-il-metil-carbámico

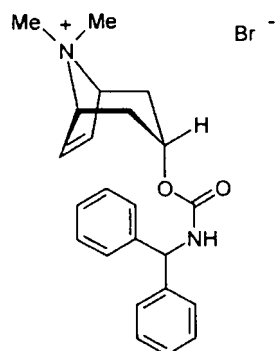
A partir de 0,2 g (0,001 mol) de hidrocloreuro de éster de escopina del ácido bifenil-2-il-metil-carbámico se prepara la base libre por mezcla con una solución al 10% de carbonato sódico y subsiguiente extracción con cloruro de metileno. El residuo se disuelve en 50 ml de acetonitrilo y 30 ml de diclorometano, y se mezcla con 0,596 g (0,003 mol) de una solución a aprox. 50% de bromuro metílico en acetonitrilo. La solución se deja reposar cerrada y a oscuras durante 4 días a temperatura ambiente y, a continuación, se separa el disolvente por destilación bajo presión reducida. La purificación tiene lugar por recristalización en acetonitrilo. Rendimiento: 0,06 g (= 14% del teórico); p.f.: 228°-229°C.

10

#### Ejemplo 4

### Metobromuro de éster de tropenol del ácido benzhidril-carbámico

15



#### 4.1.: Éster de tropenol del ácido benzhidril-carbámico

En 7 ml de acetonitrilo se depositan 2,5 g (0,012 mol) de difenilmetil-isocianato y se agrega, gota a gota, una solución de 1,67 g (0,012 mol) de tropenol en 5 ml de acetonitrilo. La solución se agita a temperatura ambiente durante 24 horas, y después de 10 minutos se forma un precipitado blanco. Tras finalizar el tiempo de reacción, la suspensión se enfría y se aspira con succión el precipitado. Rendimiento: 2,28 g (= 55% del teórico); p.f.: 140°-142°C.

35

#### 4.2.: Metobromuro de éster de tropenol del ácido benzhidril-carbámico

40

Se disuelven 1,2 g (0,003 mol) de éster de tropenol del ácido benzhidril-carbámico en 40 ml de acetonitrilo y 30 ml de diclorometano, se agregan, 1,789 g (0,009 mol) de una solución a aprox. 50% de bromuro metílico en acetonitrilo, y se deja reposar, cerrada, durante 4 días a temperatura ambiente. La solución se concentra y el residuo se recristaliza en acetonitrilo.

45

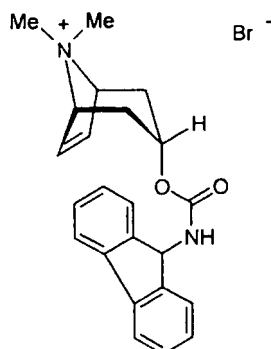
Rendimiento: 0,76 g (= 57% del teórico); p.f.: 243°-244°C.

#### Ejemplo 5

50

### Metobromuro de éster de tropenol del ácido 9H-fluoren-9-il-carbámico

55



## ES 2 304 538 T3

### 5.1.: Éster de tropenol del ácido 9H-fluoren-9-il-carbámico

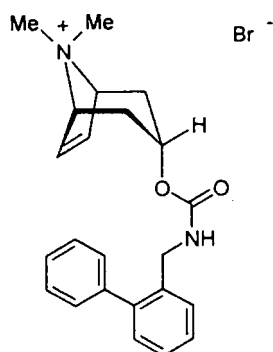
Se suspenden 1,95 g (0,009 mol) de 9-fluoren-9-isocianato en 20 ml de acetonitrilo, se agrega, gota a gota, una solución de 1,253 g (0,009 mol) de tropenol en 4 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente y, a continuación, se agita durante 24 horas a esta temperatura. La mezcla de reacción se concentra al vacío, y se distribuye entre diclorometano y agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad. El residuo se disuelve en diclorometano, precipita mediante la adición de HCl etérico, se disuelve, seguidamente, en agua, y se lava con éter dietílico. El sólido obtenido se disuelve en agua, se mezcla con una solución al 10% de carbonato sódico, se extrae con diclorometano, se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra a sequedad, y recristaliza en acetonitrilo. Rendimiento: 0,32 g (= 10% del teórico); p.f.: 143°-144°C.

### 5.2.: Metobromuro de éster de tropenol del ácido 9H-fluoren-9-il-carbámico

Se disuelven 0,32 g (0,001 mol) de éster de tropenol del ácido 9H-fluoren-9-il-carbámico en 30 ml de acetonitrilo y 50 ml de diclorometano, y se agregan 0,596 g (0,003 mol) de una solución a aprox. 50% de bromuro metílico en acetonitrilo. La solución se deja reposar, cerrada, durante 4 días a temperatura ambiente, entonces se concentra hasta el residuo y se recristaliza en acetonitrilo. Rendimiento: 0,16 g (= 36% del teórico); p.f.: 226°-227°C.

### Ejemplo 6

### Metobromuro de éster de tropenol del ácido bifen-2-il-metil-carbámico



### 6.1.: Éster de tropenol del ácido bifen-2-il-metil-carbámico

Se depositan 3,67 g (0,02 mol) de 2-fenil-bencilamina en 250 ml de una solución saturada de carbonato sódico y 250 ml de diclorometano. A 0°C, se agregan 52,9 ml (0,10 mol) de una solución al 20% de fosgeno-tolueno bajo la superficie de diclorometano. Se agita vigorosamente durante 30 minutos. Se separan las dos fases, la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra a sequedad.

El residuo se disuelve en 20 ml de acetonitrilo y se agregan, gota a gota, 4,18 g (0,03 mol) de tropenol en 10 ml de acetonitrilo, con lo que precipita un sedimento. Se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. El precipitado se aspira con succión, y el agua madre se concentra a sequedad. El residuo se disuelve en diclorometano y se lava con agua, agua acética (2 gotas de acético glacial en 100 ml de agua) y solución al 10% de carbonato sódico. La fase orgánica se seca y se concentra a sequedad. Rendimiento: 2,85 g (= 41% del teórico).

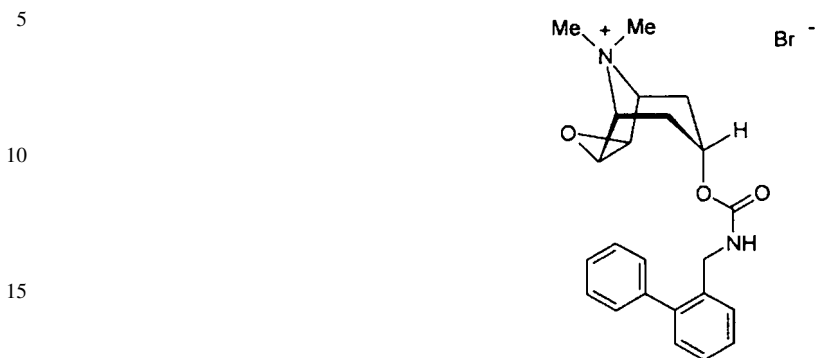
### 6.2.: Metobromuro de éster de tropenol del ácido bifen-2-il-metil-carbámico

Se disuelven 2,8 g (0,008 mol) de éster de tropenol del ácido bifen-2-il-metil-carbámico en 10 ml de acetonitrilo, y se mezcla con 2,27 g (0,024 mol) de una solución al 50% de bromuro metílico. La solución se deja reposar, cerrada y a oscuras, durante 4 días a temperatura ambiente. El disolvente se separa por evaporación y el residuo espumoso se extiende hasta cristalización completa con acetona. Rendimiento: 2,78 g (= 78% del teórico); p.f.: 180°-181°C (desc.).

## ES 2 304 538 T3

### Ejemplo 7

#### Metobromuro de éster de escopina del ácido bifenil-2-il-metil-carbámico



#### 7.1.: Éster de escopina del ácido bifenil-2-il-metil-carbámico

25 Se depositan 3,67 g (0,02 mol) de 2-fenil-bencilamina en 250 ml de solución saturada de bicarbonato sódico y 250 ml de diclorometano. A 0°C se agregan 52,9 ml (0,10 mol) de una solución al 20% de fosgeno-tolueno bajo la superficie de diclorometano. Se agita vigorosamente durante 30 minutos. Se separan las dos fases, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad.

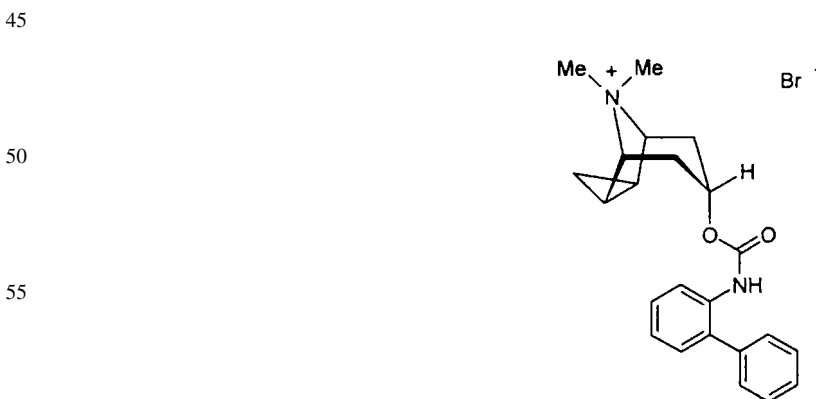
30 El residuo se disuelve en 20 ml de acetonitrilo, y se agregan, gota a gota, 4,66 g (0,03 mol) de escopina en 10 ml de acetonitrilo, con lo que precipita un sedimento. Se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. El residuo se aspira con succión, y el agua madre se concentra a sequedad. El residuo se disuelve en diclorometano, se lava con agua y, seguidamente, se extrae con ácido clorhídrico diluido (aprox. 0,05 mol/l). La fase acuosa ácida se basifica con carbonato sódico y se extrae con diclorometano. La fase orgánica resultante de este proceso se seca sobre sulfato sódico y se concentra a sequedad. Rendimiento: 2,85 g (= 33% del teórico).

#### 7.2.: Metobromuro de éster de escopina del ácido bifenil-2-il-metil-carbámico

35 Se disuelven 1,2 g (0,003 mol) de éster de escopina del ácido bifenil-2-il-metil-carbámico en 5 ml de acetonitrilo, y se mezcla con 1,709 g (0,009 mol) de una solución al 50% de bromuro metílico. La solución se deja reposar, cerrada y a oscuras, durante 4 días a temperatura ambiente. El disolvente se evapora y el residuo espumoso se extiende hasta cristalización completa con acetona. Rendimiento: 1,04 g (= 76% del teórico); p.f.: 175°C-176°C.

### Ejemplo 8

#### Metobromuro de éster de 9-metil-9-aza-triciclo[3.3.1.0\*2,4\*]non-7-ilo del ácido bifenil-2-il-carbámico



#### 8.1.: 9-metil-9-aza-triciclo[3.3.1.0\*2,4\*]nonan-7-ol

65 Se recubrieron 35 ml (0,349 mol) de KOH acuoso al 40% con 100 ml de éter dietílico y se enfrió en un baño de hielo, se agregaron, en porciones, 23,64 g (0,101 mol) de N-metil-N-nitrosourea, y se agitó durante 10 min. A continuación, se decantó la fase etérea, se mezcló nuevamente con éter dietílico, se viró y separó por decantación. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre KOH sólido, bajo refrigeración en un baño de hielo, y la solución obtenida se continuó utilizando.

## ES 2 304 538 T3

A una solución de 4.01 g (0,028 mol) de tropenol en 25 ml de éter dietílico y 5 ml de metanol, se agregaron, bajo refrigeración en un baño de hielo, 25 ml de la solución de diazometano anteriormente preparada y, seguidamente, 53,4 mg (0,000139 mol) de bis-(benzonitrilo)-dicloro-paladio (II). A continuación, se agregaron 8 ml adicionales de la solución de diazometano, una adición en 2 veces de sendos 10 ml de la solución de diazometano después de sendos 30 minutos, y entonces, se agitó durante 30 min. El disolvente se separó por evaporación, se extrajo con hexano caliente, se filtró en caliente, y se concentró a sequedad. Rendimiento: 4,25 g de cristales ligeramente amarillentos (= 96% del teórico).

### 8.2.: *Hidrocioruro de éster de 9-metil-9-aza-triciclo[3.3.1.0\*2,4\*]-non-7-ilo del ácido bifen-2-il-carbámico*

A una solución de 2,5 g de bifenil-2-isocianato en acetonitrilo, se agregaron, gota a gota, 2,15 g de 9-metil-9-aza-triciclo[3.3.1.0\*2,4\*]-nonan-7-ol en acetonitrilo. La solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con 200 ml de diclorometano, y se lavó con agua y agua acética (2 gotas de acético glacial en 100 ml de agua). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se hizo rotar. El aceite amarillo obtenido se disolvió en diclorometano, se transformó en el hidrocioruro mediante la adición de HCl etérico, y se recristalizó en acetonitrilo/éter. Rendimiento; 0,35 g de cristales blancos (= 7% del teórico).

### 8.3.: *Metobromuro de éster de 9-metil-9-aza-triciclo[3.3.1.0\*2,4\*]-non-7-ilo del ácido bifenil-2-il-carbámico*

Se disolvieron en agua 0,35 g del hidrocioruro de éster de 9-metil-9-aza-triciclo[3.3.1.0\*2,4\*]-non-7-ilo del ácido bifenil-2-il-carbámico, se basificó con una solución al 10% de carbonato sódico, y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en 10 ml de acetonitrilo y, tras la adición de 1,2 g de una solución al 50% de bromuro metílico, se agitó en acetonitrilo en un recipiente de presión cerrado durante 30 días a 75°C. La solución se concentró a sequedad, y el residuo recristalizó en acetonitrilo. Rendimiento: 0,16 g de cristales blancos (= 39% del teórico); punto de fusión: 142-144°C.

Como se encontró, los compuestos de la fórmula 1 según la invención constituyen antagonistas del receptor M3 (subtipo 3 del receptor de muscarina 3). Los compuestos según la invención tienen, en relación con la afinidad al receptor M3, valores  $K_i$  menores que 1000 nM. Estos valores se determinaron sobre la base de los procedimientos que se describen a continuación.

### *Productos químicos*

3H-NMS se adquirió en la Compañía Amersham, Braunschweig, con una radiactividad específica de 3071 GBq/mmol (83 Ci/mmol). Todos los restantes reactivos se obtuvieron de Serva, Heidelberg, y Merck, Darmstadt.

### *Membranas celulares*

Los presentes inventores utilizaron membranas celulares de células CHO (ovario del hámster chino), transfectadas con los correspondientes genes de los subtipos hm 1 hasta hm 5 del receptor humano de la muscarina (BONNER). Las membranas celulares del subtipo deseado se descongelaron, se resuspendieron a mano con un homogeneizador de vidrio, y se diluyeron hasta una concentración final de 2-30 mg de proteína/ml con tampón HEPES.

### *Estudios de fijación a receptores*

El ensayo de fijación se llevó a cabo en un volumen final de 200  $\mu$ l y estuvo compuesto por 50  $\mu$ l de sustancia no marcada en diferentes concentraciones, 50  $\mu$ l de radioligando (3H-N-metil-escopolamina 2 nmol/l (3H-NMS)), 100  $\mu$ l de preparación de membrana en tampón TRIS (50 mmol/l de TRIS, 10 mmol/l de  $MgCl_2$ , 100 mmol/l de NaCl, ajustado a pH 7,4 con 1 mol/l de NaOH).

Los presentes inventores determinaron la fijación inespecífica por el desplazamiento con 10  $\mu$ mol/l de atropina. La incubación tuvo lugar a temperatura ambiente durante una hora en placas de microtitulación de 96 pocillos (Beckman, Polystyrol, N° 267001), como doble determinación. La incubación finalizó por filtración por medio del recolector celular Skatron (Tipo IH 110), sobre un filtro GF/C de Whatman. Los filtros se lavaron con 3 ml de tampón TRIS helado. A continuación, se filtros se llevaron a viales de escintilación (Zinsser 5 ml), se mezclaron con 4 ml de líquido de escintilación (Zinsser: Quickszint 2000 o Beckmann Ultima Gold), y se agitaron durante 1 hora de cabeza.

### *Determinación de la radiactividad*

La radiactividad de los filtros se midió en el contador de escintilación (Beckmann o LKB).

### *Evaluación*

Los presentes inventores calcularon los valores  $K_i$  con ecuaciones implícitas, derivadas directamente de la ley de la acción de masas, con el modelo para la reacción de 1 receptor 2 ligandos (Software SysFit, SCHITTKOWSKI).

**Bibliografía**

**BONNER** TI, New subtypes of muscarinic acetylcholine receptors *Trends Pharmacol. Sci.* 10, Suppl.: 11-15 (1989);

**SCHITTKOWSKI** K., Parameter estimation in systems of nonlinear equations *Numer Math.* 68: 129-142 (1994).

Los compuestos de la fórmula 1 según la invención se distinguen por múltiples posibilidades de aplicación en el campo terapéutico.

De acuerdo con la invención, se deben destacar aquellas posibilidades de aplicación en las que los compuestos de la fórmula 1 según la invención se pueden utilizar, de forma preferente, debido a su eficacia farmacéutica como anticolinérgicos. Éstas son, por ejemplo, las terapias del asma y de la EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Adicionalmente, los compuestos de la fórmula general 1 se pueden utilizar en el tratamiento de bradicardias sinusales de origen vagal y para el tratamiento de alteraciones del ritmo cardíaco. En general, los compuestos según la invención se pueden utilizar, adicionalmente, para el tratamiento de espasmos, por ejemplo, del tracto gastrointestinal, con beneficio terapéutico. Además, se les puede usar en el tratamiento de espasmos de las vías urinarias, así como, por ejemplo, en trastornos de la menstruación.

De los campos de indicaciones anteriormente mencionados a modo de ejemplos, tiene especial importancia la terapia del asma y de la EPOC por medio de los compuestos de la fórmula 1 según la invención.

Los compuestos de la fórmula general 1 se pueden utilizar solos o en combinación con otros principios activos de la fórmula 1 según la invención. Eventualmente, los compuestos de la fórmula general 1 se pueden usar también en combinación con otros principios farmacológicamente activos adicionales.

En este caso, se trata en particular de betamiméticos, antialérgicos, antagonistas de PAF, inhibidores de PDE-IV, antagonistas de leucotrienos, inhibidores de la p38-quinasa, inhibidores de la EGFR-quinasa, y corticosteroides, así como combinaciones de dichos principios activos.

Como ejemplos de betamiméticos que, de acuerdo con la invención, se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la fórmula 1, se pueden citar compuestos seleccionados del grupo formado por bambuterol, carbuterol, clenbuterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, pirbuterol, procaterol, reproterol, salmeterol, sulfonoterol, terbutalina, tolubuterol, 4-hidroxi-7-[2-{[3-(2-feniletoksi)-propil]-sulfonil}-etil]-amino}-etil]-2-(3H)-benzotiazolona, 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-benzimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[3-(4-metoxibencil-amino)-4-hidroxi-fenil]-2-[4-(1-benzimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propil-amino]-etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[4-[3-(4-metoxi-fenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino]etanol, 5-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-isopropil-amino-butil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-terc-butilamino]etanol y 1-(4-etoxi-carbonilamino-3-ciano-5-fluoro-fenil)-2-(terc-butil-amino)-etanol, eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, así como, eventualmente, sus sales por adición de ácido farmacológicamente aceptables, sus solvatos y/o sus hidratos. De forma especialmente preferida, se utilizan como betamiméticos aquellos principios activos, en combinación con los compuestos de la fórmula 1 según la invención, que se seleccionan del grupo formado por formoterol, salmeterol, 1-[3-(4-metoxibencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-benzimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino]etanol, eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, así como, eventualmente, sus sales por adición de ácido e hidratos farmacológicamente aceptables. De los betamiméticos anteriormente mencionados, tienen especial importancia los compuestos formoterol y salmeterol, eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, así como, eventualmente, sus sales por adición de ácido e hidratos farmacológicamente aceptables.

De acuerdo con la invención, se prefieren las sales por adición de ácido de los betamiméticos, seleccionadas, por ejemplo, del grupo compuesto por hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfato, fosfato, fumarato, metanosulfonato y xinafoato. Especialmente preferidas son las sales, en el caso de salmeterol, seleccionadas de hidrocloreuro, sulfato y xinafoato, de las cuales xinafoato es especialmente preferido. En el caso de formoterol, se prefieren especialmente las sales seleccionadas de hidrocloreuro, sulfato y fumarato, de las cuales hidrocloreuro y fumarato son especialmente preferidos. De acuerdo con la invención, el fumarato de formoterol tiene una importancia destacada.

En el contexto de la presente invención, entre los corticosteroides que se pueden utilizar, eventualmente, en combinación con los compuestos de la fórmula 1, se entienden los compuestos seleccionados del grupo formado por flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, rofleponida, GW 215864, KSR 592, ST-126 y dexametasona. En el marco de la presente invención, se prefieren los corticosteroides seleccionados del grupo formado por flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida y dexametasona, en donde budesonida, fluticasona, mometasona y ciclesonida y, en particular, budesonida y fluticasona,

5 tienen una especial importancia. Eventualmente, en el marco de la presente solicitud de patente, se utiliza en lugar de la denominación corticosteroides, sólo la de esteroides. La referencia a esteroides incluye, en el contexto de la presente invención, referencias a sales o derivados que se pueden formar a partir de los esteroides. Como sales o derivados posibles, se citan, por ejemplo: sales sódicas, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrógeno-fosfatos, palmitatos, pivalatos o furoatos. Eventualmente, los corticosteroides pueden estar presentes también en forma de sus hidratos.

10 Como ejemplo de los inhibidores de PDE-IV, que se pueden utilizar en combinación con el compuesto de la fórmula 1, se pueden citar compuestos seleccionados del grupo formado por enprofilina, roflumilast, ariflo, Bay-198004, CP-325.366, BY343, D-4396 (Sch-351591), V-11294A y AWD-12-281. Los inhibidores de PDE-IV preferidos se seleccionan del grupo formado por enprofilina, roflumilast, ariflo y AWD-12-281, siendo especialmente preferido como miembro para la combinación con el compuesto de la fórmula 1 según la invención AWD-12-281. En el marco de la presente invención, toda referencia a los inhibidores de PDE-IV anteriormente mencionados incluye referencias a sus sales por adición de ácido farmacológicamente aceptables y eventualmente existentes. Entre las sales por adición de ácido que se pueden formar a partir de los inhibidores de PDE-IV anteriormente mencionados, se entienden, de acuerdo con la invención, sales farmacológicamente aceptables seleccionadas de sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico. De acuerdo con la invención, se prefieren en este contexto las sales seleccionadas del grupo compuesto por acetato, hidrocloreto, hidrobromuro, sulfato, fosfato y metanosulfonato.

20 En el marco de la presente invención, se entienden por la expresión agonistas de la dopamina que, eventualmente, se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la fórmula 1, compuestos seleccionados del grupo formado por bromocriptina, cabergolina, alfa-dihidro-ergocriptina, lisurida, pergolida, pramipexol, roxindol, ropirinol, talipexol, tergurida y vioxan. Preferentemente, en el marco de la presente invención, se utilizan agonistas de la dopamina como miembros de combinación con los compuestos de la fórmula 1, que se seleccionan del grupo formado por pramipexol, talipexol y vioxan, teniendo pramipexol una importancia especial. En el contexto de la presente invención, una referencia a los agonistas de la dopamina anteriormente mencionados incluye referencias a sus sales por adición de ácido farmacológicamente aceptables, eventualmente existentes y, eventualmente, a sus hidratos. Entre las sales por adición de ácido fisiológicamente aceptables, que se pueden formar a partir de los agonistas de la dopamina anteriormente mencionados, se entienden, por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables, seleccionadas de las sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico y ácido maleico.

35 Como ejemplos de los antialérgicos que, de acuerdo con la invención, se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la fórmula 1, cabe citar epinastina, cetirizina, azelastina, fexofenadina, levocabastina, loratadina, mizolastina, ketotifeno, emedastina, dimetinden, clemastina, bamipina, cex-clorofeniramina, feniramina, doxilamina, cloro-fenoxamina, dimenhidrinato, difenhidramina, prometazina, ebastina, desloratidina y meclozina. Antialérgicos preferidos que, en el marco de la presente invención, se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la fórmula 1 según la invención, se seleccionan del grupo formado por epinastina, cetirizina, azelastina, fexofenadina, levocabastina, loratadina, ebastina, desloratidina y mizolastina, siendo especialmente preferidos epinastina y desloratidina. Una referencia a los antialérgicos anteriormente mencionados incluye, en el contexto de la presente invención, referencias a sus sales por adición de ácido farmacológicamente aceptables, eventualmente existentes.

45 Como ejemplos de antagonistas de PAF que, de acuerdo con la invención, se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la fórmula 1, cabe citar 4-(2-clorofenil)-9-metil-2-[3(4-morfolinil)-3-propanon-1-il]-6H-tieno-[3,2-f] [1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina, 6-(2-clorofenil)-8,9-dihidro-1-metil-8-[(4-morfolinil)-carbonil]-4H,7H-ciclo-penta-[4,5]tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina.

50 Como ejemplos de inhibidores de la EGFR-quinasa, que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la fórmula 1 según la invención, se pueden citar como especialmente preferidos 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)-amino]-7-[4-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahidrofuran-5-il)carbonil]-piperazin-1-il}-etoxi)-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quina-zolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[(4-[N-[2-(etoxicarbonil)-etil]-N-[(etoxi-carbonil)-metil]-amino]-1-oxo-2-buten-1-il)amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)-amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropil-metoxi-quinazolina y 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[3-(morfolin-4-il)-propilo-xi]-7-metoxi-quinazolina.

60 Cualquier referencia a los inhibidores de la EGFR-quinasa anteriormente mencionados incluye, en el marco de la presente invención, una referencia a sus sales por adición de ácido farmacológicamente aceptables, eventualmente existentes. Entre las sales por adición de ácido fisiológica o farmacológicamente aceptables que se pueden formar a partir de los inhibidores de la EGFR-quinasa, se entienden, de acuerdo con la invención, sales farmacéuticamente aceptables, seleccionadas de las sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico. Según la invención, se prefieren las sales de los inhibidores de la EGFR-quinasa seleccionadas de las sales del ácido acético, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido metanosulfónico.

## ES 2 304 538 T3

Como ejemplo de los inhibidores de la p38-quinasa, que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la fórmula 1 según la invención, se prefieren especialmente 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalin-1-il]-urea; 1-[5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(1-oxotio-morfolin-4-il)etoxi)-naftalin-1-il]-urea; 1-[5-*terc*-butil-2-(2-metilpiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-piridin-4-il-etoxi)naftalin-1-il]-urea; 1-[5-*terc*-butil-2-(2-metoxipiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalin-1-il]-urea o 1-[5-*terc*-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea. En el marco de la presente invención, toda referencia a los inhibidores de la p38-quinasa incluye referencias a sus sales por adición de ácido fisiológica o farmacológicamente aceptables, eventualmente existentes. Entre las sales por adición de ácido fisiológica o farmacológicamente aceptables que se pueden formar con los inhibidores de la p38-quinasa, se entienden, según la invención, sales farmacéuticamente aceptables, seleccionadas de las sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico.

De las clases de compuestos anteriormente mencionadas, si los compuestos de la fórmula 1 se utilizan en combinación con otros principios activos, es especialmente preferida la combinación con esteroides, inhibidores de PDE IV o betamiméticos. La combinación con betamiméticos, en particular, con betamiméticos de acción prolongada, adquiere, en este caso, una importancia especial. Se considera especialmente preferida la combinación de los compuestos de la fórmula 1 según la invención con salmeterol o formoterol.

Formas de administración adecuadas para suministrar los compuestos de la fórmula 1 son, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, supositorios, soluciones, etc.

De acuerdo con la invención, reviste especial importancia (sobre todo, en el tratamiento del asma o de la EPOC) la administración por inhalación de los compuestos según la invención. La fracción del o de los compuestos farmacéuticamente activos debe encontrarse, respectivamente, en el intervalo de 0,05 hasta 90% en peso, preferentemente 0,1 hasta 50% en peso de la composición total. Los correspondientes comprimidos se pueden obtener, por ejemplo, mezclando el o los principios activos con coadyuvantes conocidos, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, dispersantes tales como almidón de maíz o ácido algínico, aglutinantes tales como almidón o gelatina, lubricantes tales como estearato de magnesio o talco, y/o agentes para conseguir un efecto depot, tales como carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, o poli(acetato de vinilo). Los comprimidos pueden estar compuestos, también, por varias capas.

De forma correspondiente, se pueden preparar grageas por medio del recubrimiento de núcleos fabricados de manera análoga a los comprimidos, con agentes utilizados habitualmente en el recubrimiento de grageas, por ejemplo, colidón o "shellac", goma arábica, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para conseguir un efecto depot, o para evitar incompatibilidades, el núcleo también puede estar formado por múltiples capas. De manera similar, también la cubierta de la gragea puede estar compuesta por varias capas para alcanzar un efecto depot, en donde se pueden utilizar los coadyuvantes anteriormente mencionados para los comprimidos. Los jarabes de los principios activos según la invención o, respectivamente, de las combinaciones de principios activos, pueden contener, adicionalmente, un edulcorante tal como sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar, así como un agente para mejorar el sabor, por ejemplo, aromatizantes tales como vainillina o extracto de naranja. Adicionalmente, pueden contener coadyuvantes para la suspensión o espesantes tales como carboximetilcelulosa sódica, reticulantes, por ejemplo, productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o agentes protectores tales como p-hidroxibenzoato.

Las soluciones se preparan de la forma habitual, por ejemplo, con la adición de elementos isotónicos, conservantes tales como p-hidroxibenzoatos, o estabilizadores tales como sales alcalinas del ácido etilendiamin-tetraacético, utilizando eventualmente emulsionantes y/o dispersantes, en donde se pueden usar, por ejemplo, con el empleo de agua como diluyente, eventualmente disolventes orgánicos como mediadores de la disolución o disolventes auxiliares, y se envasan en viales para inyección o ampollas, o viales para infusión.

Las cápsulas que contienen uno o múltiples principios activos o, respectivamente, combinaciones de principios activos, se pueden fabricar, por ejemplo, mezclando los principios activos con vehículos inertes tales como lactosa o sorbita, y encapsulando en cápsulas de gelatina.

Supositorios adecuados se pueden fabricar, por ejemplo, mezclando con los vehículos previstos para este fin, tales como grasas neutras o polietilenglicol o, respectivamente, sus derivados.

Como coadyuvantes se pueden mencionar, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables tales como parafinas (por ejemplo, fracciones de petróleo), aceites de origen vegetal (por ejemplo, aceite de cacahuete o de sésamo), alcoholes mono- o polifuncionales (por ejemplo, etanol o glicerina), vehículos tales como, por ejemplo, harinas minerales (por ejemplo, caolín, óxido de aluminio, talco, greda), harinas minerales sintéticas (por ejemplo, ácido silícico altamente disperso y silicatos), azúcar (por ejemplo, azúcar de caña, lactosa y dextrosa), emulsionantes (por ejemplo, lignina, lejía sulfúrica de desecho, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona), y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y laurilsulfato sódico).

En caso de administración oral, los comprimidos pueden contener, evidentemente, además de los vehículos mencionados, aditivos tales como, por ejemplo, citrato sódico, carbonato de calcio y fosfato dicálcico, junto con diversos áridos tales como almidón, preferentemente almidón de patata, gelatina y similares. Adicionalmente, se pueden co-

## ES 2 304 538 T3

utilizar lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco para formar los comprimidos. En el caso de suspensiones acuosas, los principios activos se pueden mezclar con diferentes mejoradores del sabor o colorantes, además de los coadyuvantes anteriormente mencionados.

5 En la administración, preferida según la invención, de los compuestos de la fórmula 1 para el tratamiento del asma o de la EPOC, se utilizan, de forma especialmente preferida, formas de administración o formulaciones farmacéuticas aplicables por inhalación. Como formas de administración inhalables se toman en consideración polvos para inhalación, aerosoles de dosificación que contienen gases propelentes o soluciones inhalables libres de gases propelentes. En el marco de la presente invención, la expresión soluciones inhalables libres de gases propelentes comprende también  
10 concentrados o soluciones inhalables estériles, listas para usar. Las formas de administración que se utilizan en el marco de la presente invención se describirán de manera detallada en la sección siguiente de la memoria.

Los polvos inhalables que se utilizan según la invención pueden contener 1 solo o mezclado con coadyuvantes fisiológicamente aceptables adecuados. Si los principios activos 1 están contenidos en mezcla con coadyuvantes fisiológicamente aceptables, para la preparación de estos polvos inhalables según la invención se pueden usar los siguientes  
15 coadyuvantes fisiológicamente aceptables: monosacáridos (por ejemplo, glucosa o arabinosa), disacáridos (por ejemplo, lactosa, sacarosa, maltosa), oligo- y polisacáridos (por ejemplo, dextranos), polialcoholes (por ejemplo, sorbita, manita, xilita), sales (por ejemplo, cloruro sódico, carbonato de calcio), o mezclas de estos coadyuvantes entre sí. Es preferible la utilización de mono- o disacáridos, siendo especial, pero no exclusivamente preferido el uso de lactosa o glucosa en forma de sus hidratos. En el sentido de la invención, es especialmente preferido el uso de lactosa y, de  
20 manera muy preferida, de lactosa monohidrato como coadyuvante.

En el contexto de los polvos inhalables según la invención, los coadyuvantes tienen un tamaño de partícula máximo de hasta 250  $\mu\text{m}$ , preferentemente entre 10 y 150  $\mu\text{m}$  y, de forma especialmente preferida, entre 15 y 80  $\mu\text{m}$ .  
25 Eventualmente, puede ser conveniente mezclar los coadyuvantes anteriormente mencionados en fracciones más finas de coadyuvantes, de 1 hasta 9  $\mu\text{m}$ . Estos coadyuvantes más finos citados previamente se seleccionan también del grupo anteriormente mencionado de coadyuvantes utilizables. Por último, para la fabricación de los polvos inhalables según la invención se mezcla principio activo 1 micronizado, preferentemente con un tamaño medio de partícula de 0,5 hasta 10  $\mu\text{m}$  y, de forma especialmente preferida, de 1 hasta 5  $\mu\text{m}$  con la mezcla de coadyuvantes. Los procedimientos para  
30 la preparación de los polvos inhalables según la invención, por molienda y micronización, así como por la subsiguiente mezcla de los componentes, son conocidos del estado de la técnica.

Los polvos inhalables según la invención se pueden administrar a través de inhaladores conocidos del estado de la técnica.  
35

Los aerosoles de inhalación que contienen gases propelentes, según la invención, pueden contener 1 disuelto en el gas propelente, o en forma dispersa. En este caso, los componentes de 1 pueden estar contenidos en formas de administración separadas o en una forma de administración conjunta, en donde los componentes de 1 pueden estar los  
40 dos disueltos, los dos dispersados, o sólo un componente disuelto y el otro, dispersado.

Los gases propelentes que se utilizan para la fabricación de los aerosoles de inhalación son conocidos del estado de la técnica. Gases propelentes adecuados se seleccionan del grupo formado por hidrocarburos tales como p-propano, n-butano o isobutano, e hidrocarburos halogenados tales como derivados fluorados de metano, etano, propano, butano, ciclopropano o ciclobutano. Los gases propelentes anteriormente mencionados se pueden utilizar solos o en mezclas de  
45 los mismos. Gases propelentes especialmente preferidos son derivados de alcano fluorados, seleccionados de TG134a y TG227, y sus mezclas.

Los aerosoles de inhalación que contienen gases propelentes pueden contener, además, componentes adicionales tales como co-disolventes, estabilizadores, tensioactivos, antioxidantes, lubricantes, así como agentes para ajustar el  
50 valor de pH. Todos estos componentes son conocidos del estado de la técnica.

Los aerosoles de inhalación que contienen gases propelentes anteriormente mencionados se pueden aplicar mediante inhaladores (MDI = metered dose inhalers) conocidos del estado de la técnica.

55 Adicionalmente, la administración de los principios activos 1 según la invención se puede llevar a cabo en forma de soluciones y suspensiones de inhalación libres de gases propelentes. Como disolventes se toman en consideración, en estos casos, soluciones acuosas o alcohólicas, preferentemente soluciones etanólicas. El disolvente puede ser exclusivamente agua, o una mezcla de agua y etanol. La fracción relativa de etanol con respecto al agua no está limitada, sin bien, preferentemente, el límite máximo es de hasta 70 por ciento en volumen, en especial de hasta 60 por ciento  
60 en volumen y, de manera especialmente preferida, de hasta 30 por ciento en volumen. Los restantes porcentajes en volumen corresponden a agua. Las soluciones o suspensiones que contienen 1 se ajustan a un valor de pH de 2 hasta 7, preferentemente de 2 hasta 5, con ácidos apropiados. Para el ajuste a este valor de pH se pueden utilizar ácidos seleccionados de ácidos inorgánicos u orgánicos. Ejemplos de ácidos inorgánicos especialmente adecuados son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y/o ácido fosfórico. Ejemplos de ácidos orgánicos  
65 especialmente apropiados son: ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico y/o ácido propiónico, y otros. Ácidos inorgánicos preferidos son ácido clorhídrico, ácido sulfúrico. También se pueden utilizar los ácidos que forman con el principio activo ya una sal por adición de ácido. Entre los ácidos orgánicos, se prefieren el ácido ascórbico, ácido fumárico y ácido cítrico.

## ES 2 304 538 T3

Eventualmente, se pueden usar mezclas de los citados ácidos, en particular en los casos de ácidos que, además de sus propiedades acidificantes, poseen también otras propiedades adicionales, por ejemplo, como agentes saborizantes, antioxidantes o formadores de complejos, tales como, por ejemplo, ácido cítrico o ácido ascórbico. De acuerdo con la invención, se prefiere en especial el ácido clorhídrico para ajustar el valor de pH.

En estas formulaciones, se puede renunciar a la adición de ácido editénico (EDTA), o de algunas de las sales conocidas del mismo, edetato sódico, como estabilizador o formador de complejos. Otras formas de realización contienen este o estos compuestos. En una de estas formas de realización preferidas, el contenido referido a edetato sódico es menor que 100 mg/100 ml, preferentemente menor que 50 mg/100 ml y, de forma especialmente preferida, menor a 20 mg/100 ml. En general, se prefieren aquellas soluciones de inhalación en las que el contenido en edetato sódico se encuentra en el intervalo entre 0 hasta 10 mg/100 ml.

A las soluciones de inhalación libres de gases propelentes se pueden agregar co-disolventes y/u otros coadyuvantes adicionales. Co-disolventes preferidos son aquellos que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo, alcoholes, en especial, alcohol isopropílico, glicoles, en especial propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, éter glicólico, glicerol, alcoholes polioxietilénicos y ésteres de ácidos grasos de polioxietileno. En este contexto, se entiende por coadyuvantes y aditivos cualquier sustancia farmacológicamente aceptable que no sea un principio activo, pero que se pueda formular junto con el o los principios activos en el disolvente farmacológicamente adecuado para mejorar las propiedades cualitativas de la formulación de principios activos. Preferentemente, estas sustancias no desarrollan o, en el contexto de la terapia a la que se aspira, ningún efecto farmacológico digno de mención o, por lo menos, indeseado. A los coadyuvantes y aditivos pertenecen, por ejemplo, sustancias tensioactivas tales como, por ejemplo, lecitina de soja, ácido oleico, ésteres de sorbitano tales como polisorbatos, polivinilpirrolidona, estabilizadores adicionales, formadores de complejos, antioxidantes y/o conservantes, que garantizan o prolongan la duración de uso de la formulación medicamentosa terminada, saborizantes, vitaminas y/u otros aditivos conocidos del estado de la técnica. A los aditivos pertenecen también sales farmacológicamente aceptables tales como, por ejemplo, cloruro sódico, como agentes isotónicos.

Entre los coadyuvantes preferidos se incluyen los antioxidantes tales como, por ejemplo, ácido ascórbico, con la condición de que no se le haya utilizado ya para ajustar el valor de pH, vitamina A, vitamina E, tocoferoles y vitaminas o provitaminas similares presentes en el organismo humano.

Se pueden utilizar conservantes para proteger la formulación contra la contaminación por cepas. Como conservantes son adecuados los conocidos del estado de la técnica, en particular cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio o ácido benzoico o benzoatos, tales como benzoato sódico, en las concentraciones conocidas del estado de la técnica. Los conservantes anteriormente mencionados están contenidos, preferentemente, en concentraciones de hasta 50 mg/100 ml y, de forma especialmente preferida, entre 5 y 20 mg/100 ml.

Las formulaciones preferidas contienen, además del disolvente agua y del principio activo 1, sólo cloruro de benzalconio y edetato sódico.

En una forma de realización preferida adicional, se prescinde del edetato sódico.

Lógicamente, la dosificación de los compuestos según la invención depende, en gran medida, del tipo de administración y de la enfermedad a tratar. En la administración por inhalación, los compuestos de la fórmula 1 se distinguen por una elevada eficacia ya a dosis en el intervalo de  $\mu\text{g}$ . Por encima del intervalo de  $\mu\text{g}$ , los compuestos de la fórmula 1 también se pueden utilizar de manera conveniente. En este caso, la dosificación puede encontrarse en el intervalo de gramos. Sobre todo en la administración diferente de la inhalación, los compuestos según la invención se pueden administrar en dosificaciones mayores (por ejemplo, pero sin ser una limitación, en el intervalo de 1 hasta 1.000 mg).

Los siguientes ejemplos de formulación ilustran la presente invención, pero sin limitar su alcance:

### *Ejemplos de formulación farmacéutica*

A)	<u>Comprimidos</u>	<u>por comprimido</u>
	Principio activo 1	100 mg
	Lactosa	140 mg
	Almidón de maíz	240 mg
	Polivinilpirrolidona	15 mg
	Estearato de magnesio	5 mg
		<hr/> <hr/> 500 mg

## ES 2 304 538 T3

Se mezclan entre sí el principio activo finamente molido, la lactosa y una parte del almidón de maíz. La mezcla se tamiza, tras lo cual se humedece con una solución de polivinilpirrolidona en agua, se amasa, se granula en húmedo y se seca. Se tamizan el granulado, el resto del almidón de maíz y el estearato de magnesio, y se les mezcla entre sí. La mezcla se comprime para producir comprimidos de forma y tamaño adecuados.

5

B)	<u>Comprimidos</u>	<u>por comprimido</u>
10	Principio activo <u>1</u>	80 mg
	Lactosa	55 mg
15	Almidón de maíz	190 mg
	Celulosa microcristalina	35 mg
	Polivinilpirrolidona	15 mg
20	Carboximetil-almidón sódico	23 mg
	Estearato de magnesio	2 mg
25		<hr/> <hr/> 400 mg

30 Se mezclan entre sí el principio activo finamente molido, una parte del almidón de maíz, la lactosa, la celulosa microcristalina y la polivinilpirrolidona, la mezcla se tamiza y se procesa con el resto de almidón de maíz y agua, hasta formar un granulado, que se seca y se tamiza. Se agrega al carboximetil-almidón sódico y el estearato de magnesio, se mezcla y se comprime la mezcla para formar comprimidos del tamaño apropiado.

35

C)	<u>Solución en ampollas</u>	
40	Principio activo <u>1</u>	50 mg
	Cloruro sódico	50 mg
45	Agua para inyección	5 ml

50 El principio activo se disuelve en agua a su propio pH o, eventualmente, a pH 5,5 hasta 6,5, y se mezcla con cloruro sódico como agente isotónico. La solución obtenida se filtra hasta ausencia de pirógenos, y el filtrado se envasa, bajo condiciones asépticas, en ampollas que, a continuación, se esterilizan y se cierran por fusión. Las ampollas contienen 5 mg, 25 mg y 50 mg de principio activo.

55

D)	<u>Aerosol de dosificación</u>	
60	Principio activo <u>1</u>	0,005
	Trioleato de sorbitano	0,1
65	Monofluorotriclorometano y difluorodichlorometano 2 : 3	hasta 100

## ES 2 304 538 T3

La suspensión se envasa en un recipiente de aerosol habitual, equipado con una válvula de dosificación. Por accionamiento, se liberan, preferentemente, 50  $\mu$ l de suspensión. En caso deseado, el principio activo se puede administrar en una dosificación mayor (por ejemplo, 0,02% en peso).

5

E)	<u>Soluciones (en mg/100ml)</u>	
	Principio activo <u>1</u>	333,3 mg
10	Fumarato de formoterol	333,3 mg
	Cloruro de benzalconio	10,0 mg
	EDTA	50,0 mg
15	HCl (1n)	hasta pH 3,4

20

Esta solución se puede preparar de manera habitual.

25

F)	<u>Polvo para inhalación</u>	
	Principio activo <u>1</u>	8 $\mu$ g
	Fumarato de formoterol	6 $\mu$ g
30	Lactosa monohidrato	hasta 25 mg

30

La preparación del polvo para inhalación tiene lugar de manera habitual, mezclando los componentes individuales.

35

G)	<u>Polvo para inhalación</u>	
	Principio activo <u>1</u>	9 $\mu$ g
40	Lactosa monohidrato	hasta 5 mg

40

45

50

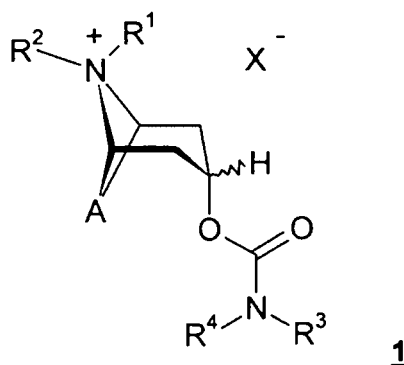
55

60

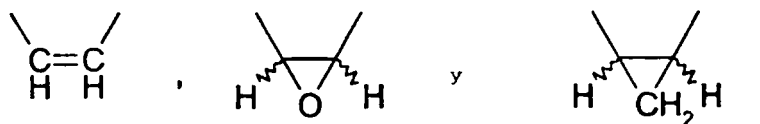
65

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos de la fórmula general 1



en los que significan



A un resto de doble enlace, seleccionado del grupo compuesto por

X<sup>-</sup> un anión de carga negativa simple;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> iguales o diferentes, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, que puede estar eventualmente sustituido con un resto seleccionado del grupo compuesto por -cicloalquilo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo o halógeno,

o

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> forman, conjuntamente, un puente de alquilenilo-C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> iguales o diferentes,

hidrógeno, o

alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, que puede estar eventualmente sustituido una o múltiples veces con uno o múltiples restos seleccionados del grupo compuesto por hidroxilo, halógeno, CF<sub>3</sub>, y -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o

un grupo alquilenilo-C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> o alquilenilo-C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, que puede estar eventualmente sustituido una o múltiples veces con uno o múltiples restos seleccionados del grupo compuesto por hidroxilo, halógeno, CF<sub>3</sub>, -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenilo, y fenilo, que puede estar sustituido una o múltiples veces con metilo, halógeno, hidroxilo, CF<sub>3</sub> o metoxi, o

arilo-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, que puede estar eventualmente sustituido con uno o múltiples restos seleccionados del grupo compuesto por alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, halógeno, CF<sub>3</sub>, -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenilo, y fenilo, que puede estar sustituido una o múltiples veces con metilo, halógeno, hidroxilo, CF<sub>3</sub> o metoxi, o

arilo-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, que está sustituido con un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, que puede estar eventualmente sustituido una o múltiples veces con metilo, halógeno, hidroxilo, CF<sub>3</sub> o metoxi, o

aril-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-alquilenilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que puede estar eventualmente sustituido en el resto arilo con uno o múltiples restos seleccionados del grupo compuesto por alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, halógeno, CF<sub>3</sub>, -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenilo, y fenilo, que puede estar sustituido una o múltiples veces con metilo, halógeno, hidroxilo, CF<sub>3</sub> o metoxi, o

aril-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-alquilenilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que está sustituido en el resto arilo con un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, que puede estar eventualmente sustituido una o múltiples veces con metilo, halógeno, hidroxilo, CF<sub>3</sub> o metoxi, o

aril-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-alquilenilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que puede estar eventualmente sustituido en el grupo alquilenilo con uno o múltiples restos seleccionados del grupo compuesto por alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, halógeno, CF<sub>3</sub>, -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y fenilo, o

## ES 2 304 538 T3

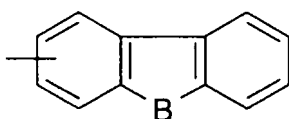
un anillo de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, que puede contener uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo compuesto por nitrógeno, oxígeno o azufre, y que puede estar eventualmente sustituido una o múltiples veces con uno o múltiples restos seleccionados del grupo compuesto por alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, halógeno, CF<sub>3</sub>, fenilo, bencilo y -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o

un anillo de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, que puede contener uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo compuesto por nitrógeno, oxígeno o azufre, y que está sustituido con un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, que puede estar eventualmente sustituido una o múltiples veces con metilo, halógeno, hidroxilo, CF<sub>3</sub> o metoxi, o

cicloalquilo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, que puede estar eventualmente sustituido con uno o múltiples restos seleccionados del grupo compuesto por alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, halógeno, CF<sub>3</sub>, -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenilo, y fenilo, que puede estar sustituido una o múltiples veces con metilo, halógeno, hidroxilo, CF<sub>3</sub> o metoxi, o

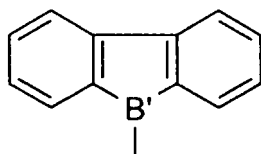
cicloalquilo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, que está sustituido con un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, que puede estar eventualmente sustituido una o múltiples veces con metilo, halógeno, hidroxilo, CF<sub>3</sub> o metoxi, o

un resto de la fórmula



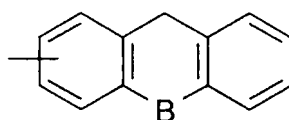
en la que B significa -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -S- u -O-, que puede estar eventualmente sustituido una o múltiples veces con uno o múltiples restos seleccionados del grupo compuesto por alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, halógeno, CF<sub>3</sub> y -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o

un resto de la fórmula



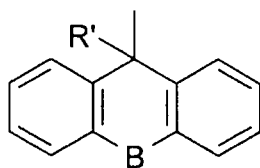
en la que B' significa CH o N, que puede estar eventualmente sustituido una o múltiples veces con uno o múltiples restos seleccionados del grupo compuesto por alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, halógeno, CF<sub>3</sub> y -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o

un resto de la fórmula



en la que B significa -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -S- u -O-, que puede estar eventualmente sustituido una o múltiples veces con uno o múltiples restos seleccionados del grupo compuesto por alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, halógeno, CF<sub>3</sub>, y -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o

un resto de la fórmula



en la que B significa -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -S- u -O-,

R<sup>1</sup> puede representar hidrógeno, hidroxilo, metilo, hidroximetilo, etilo, -CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub> o halógeno, y que puede estar eventualmente sustituido una o múltiples veces con uno o múltiples restos seleccionados del grupo compuesto por alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, halógeno, CF<sub>3</sub>, y -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o

## ES 2 304 538 T3

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> forman junto con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, que puede contener eventualmente uno o dos heteroátomos adicionales, seleccionados del grupo compuesto por nitrógeno, oxígeno o azufre, y que puede estar eventualmente sustituido una o múltiples veces con uno o múltiples restos seleccionados del grupo compuesto por alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, halógeno, CF<sub>3</sub>, fenilo, bencilo, y -O-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> forman junto con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, que está sustituido con un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, que puede estar eventualmente sustituido una o múltiples veces con metilo, halógeno, hidroxilo, CF<sub>3</sub>, o metoxi,

eventualmente, en forma de los enantiómeros o diastereoisómeros individuales, mezclas de los correspondientes enantiómeros o diastereoisómeros, así como, eventualmente, en forma de los racematos, así como, eventualmente, en forma de sus sales por adición de ácido, solvatos e hidratos farmacológicamente aceptables.

2. Compuestos de la fórmula general 1, según la reivindicación 1,

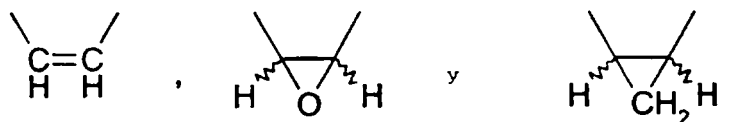
en los que

X<sup>-</sup> es un anión seleccionado del grupo compuesto por cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metanosulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato y p-toluenosulfonato.

3. Compuestos de la fórmula general 1, según la reivindicación 1,

en los que significan

A un resto de doble enlace, seleccionado del grupo compuesto por



X<sup>-</sup> un anión seleccionado del grupo compuesto por cloruro, bromuro, metanosulfonato y p-toluenosulfonato, preferentemente bromuro;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> iguales o diferentes, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que puede estar eventualmente sustituido con un resto seleccionado del grupo compuesto por cicloalquilo-C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, hidroxilo o flúor,

o

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> forman, conjuntamente, un puente de alquileno-C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> iguales o diferentes,

hidrógeno, o

alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, que puede estar eventualmente sustituido con un resto seleccionado del grupo compuesto por hidroxilo, flúor, CF<sub>3</sub> y metoxi, o

un resto fenilo o naftilo, que puede estar eventualmente sustituido con uno, dos o tres restos, seleccionados del grupo compuesto por metilo, etilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, CF<sub>3</sub>, metoxi, fenilo, y fenilo, que puede estar sustituido una, dos o tres veces con metilo, flúor, cloro, bromo, hidroxilo, CF<sub>3</sub> o metoxi, o

un resto fenilo o naftilo, que está sustituido con un anillo heteroarilo seleccionado del grupo compuesto por furano, tiofeno, pirrol, imidazol, piridina y pirimidina, que puede estar eventualmente sustituido una o dos veces con metilo, flúor, cloro, bromo, hidroxilo, CF<sub>3</sub> o metoxi, o

un resto bencilo o feniletilo, que puede estar eventualmente sustituido en el anillo fenilo con uno, dos o tres restos seleccionados del grupo compuesto por metilo, etilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, CF<sub>3</sub>, metoxi, fenilo, y fenilo, que puede estar sustituido una, dos o tres veces con metilo, flúor, cloro, bromo, hidroxilo, CF<sub>3</sub> o metoxi, o

un resto bencilo o feniletilo, que está sustituido en el anillo fenilo con un anillo heteroarilo seleccionado del grupo compuesto por furano, tiofeno, pirrol, imidazol, piridina y pirimidina, que puede estar eventualmente sustituido una o dos veces con metilo, flúor, cloro, bromo, hidroxilo, CF<sub>3</sub> o metoxi, o

un resto bencilo o feniletilo, que puede estar eventualmente sustituido en el puente de alquileno con uno o dos restos, preferentemente un resto, seleccionados del grupo compuesto por metilo, etilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, CF<sub>3</sub>, metoxi y fenilo, o

## ES 2 304 538 T3

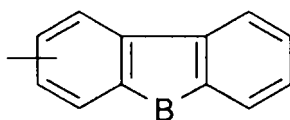
un anillo de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, que puede contener uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo compuesto por nitrógeno, oxígeno o azufre, y que puede estar eventualmente sustituido una, dos o tres veces con uno o múltiples restos seleccionados del grupo compuesto por metilo, etilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, CF<sub>3</sub>, fenilo, bencilo y metoxi, o

un anillo de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, que puede contener uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo compuesto por nitrógeno, oxígeno o azufre, y que está sustituido con un anillo heteroarilo seleccionado del grupo compuesto por furano, tiofeno, pirrol, imidazol, piridina y pirimidina, que puede estar eventualmente sustituido una o dos veces con metilo, flúor, cloro, bromo, hidroxilo, CF<sub>3</sub> o metoxi, o

un resto ciclopentilo o ciclohexilo, que puede estar eventualmente sustituido con uno, dos o tres restos seleccionados del grupo compuesto por metilo, etilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, CF<sub>3</sub>, metoxi, fenilo, y fenilo, que puede estar sustituido una, dos o tres veces con metilo, flúor, cloro, bromo, hidroxilo, CF<sub>3</sub> o metoxi, o

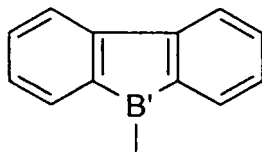
un resto ciclopentilo o ciclohexilo, que está sustituido con un anillo heteroarilo seleccionado del grupo compuesto por furano, tiofeno, pirrol, imidazol, piridina y pirimidina, que puede estar eventualmente sustituido una o dos veces con metilo, flúor, cloro, bromo, hidroxilo, CF<sub>3</sub> o metoxi, o

un resto de la fórmula



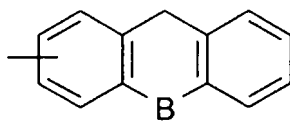
en la que B significa -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -S- u -O-, que puede estar eventualmente sustituido una, dos o tres veces con uno o múltiples restos seleccionados del grupo compuesto por metilo, flúor, cloro, bromo, hidroxilo, CF<sub>3</sub> o metoxi, o

un resto de la fórmula



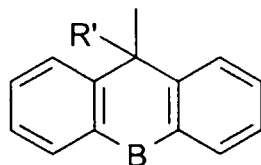
en la que B' significa CH o N, que puede estar eventualmente sustituido una, dos o tres veces con uno o múltiples restos seleccionados del grupo compuesto por metilo, flúor, cloro, bromo, hidroxilo, CF<sub>3</sub> o metoxi, o

un resto de la fórmula



en la que B significa -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -S- u -O-, que puede estar eventualmente sustituido una, dos o tres veces con uno o múltiples restos seleccionados del grupo compuesto por metilo, flúor, cloro, bromo, hidroxilo, CF<sub>3</sub> o metoxi, o

un resto de la fórmula



en la que B significa -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -S- u -O-,

R' representa hidrógeno, hidroxilo, metilo, hidroximetilo, etilo, -CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub> o flúor, y que puede estar eventualmente sustituido una, dos o tres veces con uno o múltiples restos seleccionados del grupo compuesto por metilo, flúor, cloro, bromo, hidroxilo, CF<sub>3</sub> o metoxi, o

## ES 2 304 538 T3

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> forman junto con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, que puede contener eventualmente uno o dos heteroátomos adicionales, seleccionados del grupo compuesto por nitrógeno, oxígeno o azufre, y que puede estar eventualmente sustituido una, dos o tres veces con uno o múltiples restos seleccionados del grupo compuesto por metilo, flúor, cloro, bromo, hidroxilo, fenilo, CF<sub>3</sub> o metoxi, o

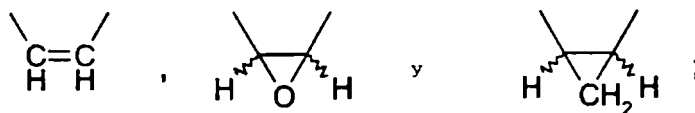
R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> forman junto con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, que puede contener eventualmente uno o dos heteroátomos adicionales, seleccionados del grupo compuesto por nitrógeno, oxígeno o azufre, que está sustituido con un anillo heteroarilo seleccionado del grupo compuesto por furano, tiofeno, pirrol, imidazol, piridina y pirimidina, que puede estar eventualmente sustituido una o dos veces con metilo, flúor, cloro, bromo, hidroxilo, CF<sub>3</sub> o metoxi,

eventualmente, en forma de los enantiómeros o diastereoisómeros individuales, mezclas de los correspondientes enantiómeros o diastereoisómeros, así como, eventualmente, en forma de los racematos, así como, eventualmente, en forma de sus sales por adición de ácido, solvatos e hidratos farmacológicamente aceptables.

4. Compuestos de la fórmula general 1 según una de las reivindicaciones 1 a 3,

en los que significan

A un resto de doble enlace, seleccionado del grupo compuesto por



X<sup>-</sup> un anión seleccionado del grupo compuesto por cloruro, bromuro, metanosulfonato y p-toluenosulfonato, preferentemente bromuro;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> iguales o diferentes, un resto metilo o etilo, que puede estar eventualmente sustituido con ciclopropilo, hidroxilo o flúor, o

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> forman, conjuntamente, un puente de alqueno-C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>3</sup> hidrógeno o alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que puede estar eventualmente sustituido con un resto seleccionado del grupo compuesto por hidroxilo, flúor o CF<sub>3</sub>;

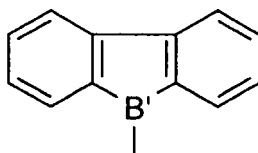
R<sup>4</sup> alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que puede estar eventualmente sustituido con un resto seleccionado del grupo compuesto por hidroxilo, flúor o CF<sub>3</sub>;

R<sup>4</sup> un resto fenilo, que puede estar eventualmente sustituido con uno o dos restos, preferentemente uno, seleccionados del grupo compuesto por furilo, tienilo, fenilo, y fenilo, que puede estar sustituido una, dos o tres veces con metilo, flúor, cloro, bromo, hidroxilo, CF<sub>3</sub> o metoxi, o

R<sup>4</sup> un resto bencilo, que puede estar eventualmente sustituido en el anillo fenilo con uno, dos o tres restos, preferentemente un resto, seleccionados del grupo compuesto por metilo, etilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, CF<sub>3</sub>, metoxi, furilo, tienilo y fenilo, o

R<sup>4</sup> un resto bencilo, que puede estar eventualmente sustituido en el puente de metileno con uno, dos o tres restos, preferentemente un resto, seleccionados del grupo compuesto por metilo, etilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, CF<sub>3</sub>, metoxi y fenilo, o

R<sup>4</sup> un resto de la fórmula



en la que B' significa CH, que puede estar eventualmente sustituido una o dos veces con uno o múltiples restos seleccionados del grupo compuesto por metilo, flúor, cloro, bromo, hidroxilo, CF<sub>3</sub> o metoxi,

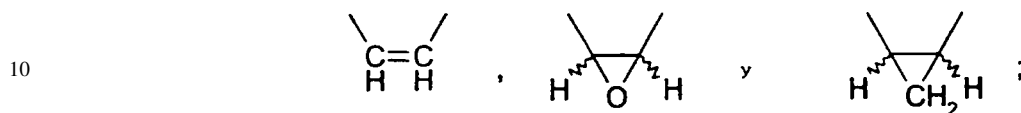
eventualmente, en forma de los enantiómeros o diastereoisómeros individuales, mezclas de los correspondientes enantiómeros o diastereoisómeros, así como, eventualmente, en forma de los racematos, así como, eventualmente, en forma de sus sales por adición de ácido, solvatos e hidratos farmacológicamente aceptables.

## ES 2 304 538 T3

5. Compuestos de la fórmula general 1 según una de las reivindicaciones 1 a 4,

en los que significan

5 A un resto de doble enlace, seleccionado del grupo compuesto por



15  $X^-$  un anión de carga negativa simple, seleccionado del grupo compuesto por cloruro, bromuro, metanosulfonato y p-toluenosulfonato, preferentemente bromuro;

$R^1$  y  $R^2$  iguales o diferentes, un resto metilo o etilo, que puede estar eventualmente sustituido con ciclopropilo, hidroxilo o flúor, o

20  $R^1$  y  $R^2$  forman, conjuntamente, un puente de alquileo- $C_3$ - $C_4$ ;

$R^3$  hidrógeno o alquilo- $C_1$ - $C_3$ , que puede estar eventualmente sustituido con un resto seleccionado del grupo compuesto por hidroxilo, flúor o  $CF_3$ ;

25  $R^4$  alquilo- $C_1$ - $C_3$ , que puede estar eventualmente sustituido con un resto seleccionado del grupo compuesto por hidroxilo, flúor o  $CF_3$ ;

30  $R^4$  un resto fenilo, que puede estar eventualmente sustituido con fenilo, que puede estar eventualmente sustituido una o dos veces con metilo, flúor, hidroxilo o  $CF_3$ , o

$R^4$  un resto bencilo, que puede estar eventualmente sustituido en el anillo fenilo con uno o dos restos, preferentemente uno, seleccionados del grupo compuesto por metilo, etilo, hidroxilo, flúor,  $CF_3$  y fenilo, o

35  $R^4$  un resto bencilo, que puede estar eventualmente sustituido una vez en el puente de metileno con fenilo, o

$R^4$  un resto de la fórmula



45 en la que  $B'$  significa CH, que puede estar eventualmente sustituido una o dos veces con uno o múltiples restos seleccionados del grupo compuesto por metilo, flúor, cloro, bromo, hidroxilo,  $CF_3$  o metoxi,

50 eventualmente, en forma de los enantiómeros o diastereoisómeros individuales, mezclas de los correspondientes enantiómeros o diastereoisómeros, así como, eventualmente, en forma de los racematos, así como, eventualmente, en forma de sus sales por adición de ácido, solvatos e hidratos farmacológicamente aceptables.

55 6. Compuestos de la fórmula general 1 según una de las reivindicaciones 1 a 5, en los que  $X^-$  significa bromuro o metanosulfonato, eventualmente en forma de los enantiómeros o diastereoisómeros individuales, mezclas de los correspondientes enantiómeros o diastereoisómeros, así como, eventualmente, en forma de los racematos, así como, eventualmente, en forma de sus sales por adición de ácido, solvatos e hidratos farmacológicamente aceptables.

60 7. Compuestos de la fórmula general 1 según una de las reivindicaciones 1 a 6, en los que  $R^1$  y  $R^2$  significan metilo, eventualmente en forma de los enantiómeros o diastereoisómeros individuales, mezclas de los correspondientes enantiómeros o diastereoisómeros, así como, eventualmente, en forma de los racematos, así como, eventualmente, en forma de sus sales por adición de ácido, solvatos e hidratos farmacológicamente aceptables.

65 8. Compuestos de la fórmula general 1 según una de las reivindicaciones 1 a 7, en los que  $R^3$  significa hidrógeno o metilo, eventualmente en forma de los enantiómeros o diastereoisómeros individuales, mezclas de los correspondientes enantiómeros o diastereoisómeros, así como, eventualmente, en forma de los racematos, así como, eventualmente, en forma de sus sales por adición de ácido, solvatos e hidratos farmacológicamente aceptables.

## ES 2 304 538 T3

9. Compuestos de la fórmula general 1 según una de las reivindicaciones 1 a 8, en los que R<sup>4</sup> significa bifenilo, benzhidrido, fluorenilo o bifenilmetilo, eventualmente en forma de los enantiómeros o diastereoisómeros individuales, mezclas de los correspondientes enantiómeros o diastereoisómeros, así como, eventualmente, en forma de los racematos, así como, eventualmente, en forma de sus sales por adición de ácido, solvatos e hidratos farmacológicamente aceptables.

10. Compuesto de la fórmula general 1 según una de las reivindicaciones 1 a 9, como medicamento.

11. Uso de un compuesto de la fórmula general 1 según una de las reivindicaciones 1 a 9, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de asma, EPOC, bradicardias sinusales de origen vagal, trastornos del ritmo cardíaco, espasmos del tracto gastrointestinal, espasmos de las vías urinarias o molestias de la menstruación.

12. Preparaciones farmacéuticas, que contienen como principio activo uno o múltiples compuestos de la fórmula general 1 según una de las reivindicaciones 1 a 9, o sus sales fisiológicamente aceptables, eventualmente en combinación con coadyuvantes y/o vehículos habituales.

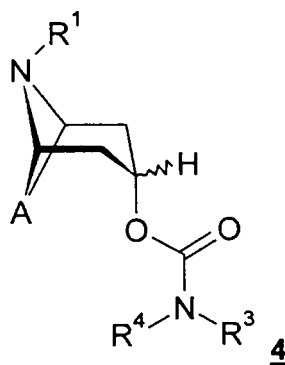
13. Preparaciones farmacéuticas según la reivindicación 12, **caracterizadas** porque, además de uno o múltiples compuestos de la fórmula 1, contienen al menos un principio activo adicional, seleccionado del grupo de los beta-miméticos, antialérgicos, antagonistas de PAF, inhibidores de PDE-IV, antagonistas de leucotrienos, inhibidores de la p38-quinasa, inhibidores de la EGFR-quinasa, y corticosteroides.

14. Productos intermedios de la fórmula 4

25

30

35

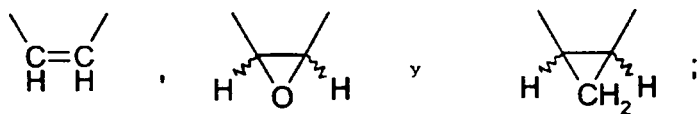


en la que significan

40

A un resto de doble enlace, seleccionado del grupo compuesto por

45



50

R<sup>1</sup> un resto metilo o etilo, que puede estar eventualmente sustituido con ciclopropilo, hidroxilo o flúor, o

R<sup>1</sup> alquilo-C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-X, en donde X puede significar cloruro, bromuro, metanosulfonato y p-toluenosulfonato;

55

R<sup>3</sup> hidrógeno o alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que puede estar eventualmente sustituido con un resto seleccionado del grupo compuesto por hidroxilo, flúor o CF<sub>3</sub>;

R<sup>4</sup> alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que puede estar eventualmente sustituido con un resto seleccionado del grupo compuesto por hidroxilo, flúor o CF<sub>3</sub>, o

60

R<sup>4</sup> un resto fenilo, que está sustituido con fenilo, que puede estar sustituido una o dos veces con metilo, flúor, hidroxilo o CF<sub>3</sub>, o

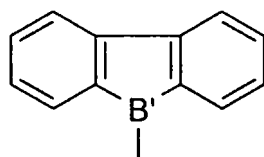
65

R<sup>4</sup> un resto bencilo, que puede estar eventualmente sustituido en el anillo fenilo con uno o dos restos, preferentemente un resto, seleccionados del grupo compuesto por metilo, etilo, hidroxilo, flúor, CF<sub>3</sub> y fenilo, o

R<sup>4</sup> un resto bencilo, que puede estar eventualmente sustituido en el puente de metileno con fenilo, o

R<sup>4</sup> un resto de la fórmula

5



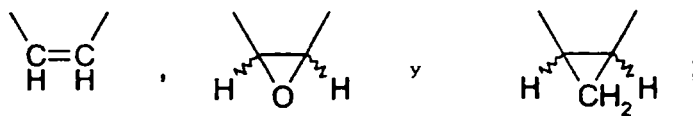
10 en la que B' significa CH, que puede estar eventualmente sustituido una o dos veces con uno o múltiples restos seleccionados del grupo compuesto por metilo, flúor, cloro, bromo, hidroxilo, CF<sub>3</sub> o metoxi,

15 eventualmente en forma de los enantiómeros o diastereoisómeros individuales, mezclas de los correspondientes enantiómeros o diastereoisómeros, así como, eventualmente, en forma de los racematos, así como, eventualmente, en forma de sus sales por adición de ácido, solvatos e hidratos.

15. Productos intermedios de la fórmula 4 según la reivindicación 14, en los que significan

20 A un resto de doble enlace, seleccionado del grupo compuesto por

20



25

R<sup>1</sup> metilo;

R<sup>3</sup> hidrógeno o metilo;

30 R<sup>4</sup> bifenilo, benzhidrilo, fluorenilo o bifenilmetilo,

35 eventualmente, en forma de los enantiómeros o diastereoisómeros individuales, mezclas de los correspondientes enantiómeros o diastereoisómeros, así como, eventualmente, en forma de los racematos, así como, eventualmente, en forma de sus sales por adición de ácido, solvatos e hidratos.

40

45

50

55

60

65