



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 269 977**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03704440 .1**
86 Fecha de presentación : **21.01.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1472249**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **03.11.2004**

54 Título: **Ésteres de ácido xanteno-carboxílicos de tropenol y escopina como antagonistas M3, método para su obtención y utilización de los mismos como medicamentos.**

30 Prioridad: **31.01.2002 DE 102 03 753**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2007

73 Titular/es:
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.
Binger Strasse 172
55216 Ingelheim am Rhein, DE

72 Inventor/es: **Pestel, Sabine;**
Reichl, Richard;
Meissner, Helmut;
Pohl, Gerald;
Pieper, Michael, P.;
Germeyer, Sabine;
Speck, Georg y
Morschhäuser, Gerd

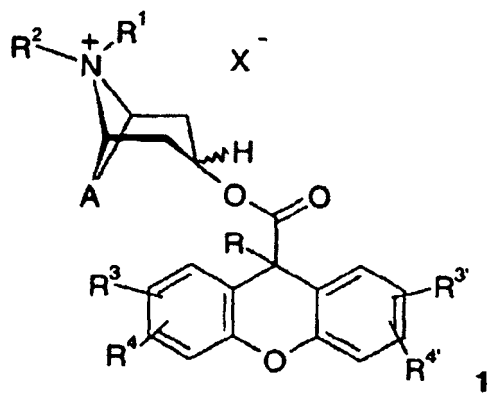
74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

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 xanteno-carboxílicos de tropenol y escopina como antagonistas M3, método para su obtención y utilización de los mismos como medicamentos.

La presente invención se refiere a nuevos xantenocarboxilatos de la fórmula general 1

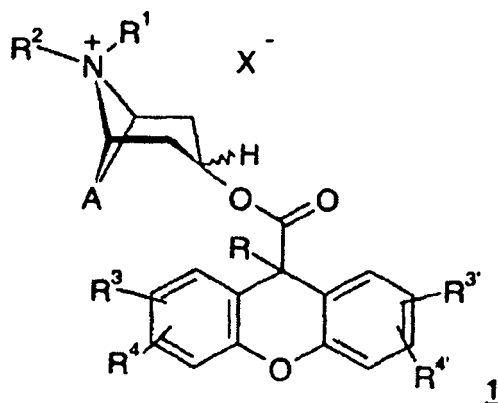


en la que X^- y los grupos A, R, R^1 , R^2 , R^3 , $R^{3'}$, R^4 y $R^{4'}$ tienen los significados indicados en las reivindicaciones y en la descripción, a un procedimiento para su obtención así como a su utilización como medicamentos.

En el documento WO 92/16528 ya se describen anticolinérgicos estructuralmente similares para el tratamiento de la bronquitis obstructiva crónica, del asma y para el tratamiento de sinobradicardias de origen vagal.

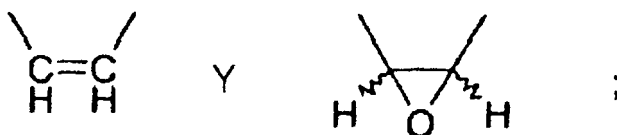
Descripción de la invención

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



en la que

A es un resto bivalente, elegido entre el grupo formado por:



X^- es un anión que tiene una carga negativa y es con preferencia un anión elegido entre el grupo formado por: cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metanosulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato y p-toluenosulfonato;

R es hidroxilo, metilo, hidroximetilo, etilo, $-CF_3$, CHF_2 o flúor;

ES 2 269 977 T3

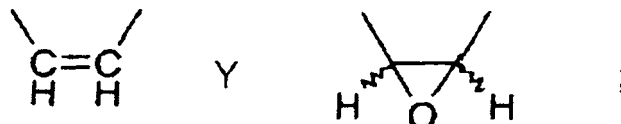
R¹ y R² son iguales o distintos y significan alquilo C₁-C₅, que puede estar eventualmente sustituido por cicloalquilo C₃-C₆, hidroxilo o halógeno; o bien

R¹ y R² juntos forman un eslabón alquilenos C₃-C₅;

R³, R⁴, R^{3'} y R^{4'} son iguales o distintos y significan hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, hidroxilo, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂ o halógeno.

Son preferidos los compuestos de la fórmula general 1, en la que

A es un resto bivalente, elegido entre el grupo formado por:



X⁻ es un anión que tiene una carga negativa y es con preferencia un anión elegido entre el grupo formado por: cloruro, bromuro, 4-toluenosulfonato y metanosulfonato; con preferencia el bromuro;

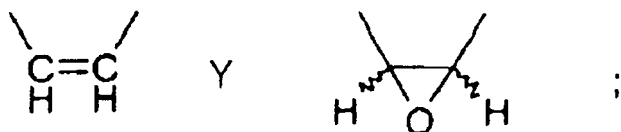
R es hidroxilo, metilo, hidroximetilo, etilo o CHF₂; con preferencia el hidroxilo o el metilo;

R¹ y R² son iguales o distintos y significan metilo, etilo o fluoretilo;

R³, R⁴, R^{3'} y R^{4'} son iguales o distintos y significan hidrógeno, metilo, metiloxi, hidroxilo, -CF₃, -CHF₂ o flúor.

Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula general 1, en la que

A es un resto bivalente, elegido entre el grupo formado por:



X⁻ es un anión que tiene una carga negativa y que se elige entre el grupo formado por: cloruro, bromuro y metanosulfonato; con preferencia el bromuro;

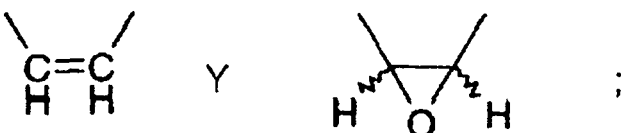
R es hidroxilo o metilo;

R¹ y R² son iguales o distintos y significan metilo o etilo, con preferencia metilo;

R³, R⁴, R^{3'} y R^{4'} son iguales o distintos y significan hidrógeno, -CF₃, -CHF₂ o flúor; con preferencia hidrógeno o flúor.

Según la invención son especialmente importantes los compuestos de la fórmula general 1, en la que

A es un resto bivalente, elegido entre el grupo formado por:



X⁻ es bromuro;

R es hidroxilo o metilo; con preferencia el metilo;

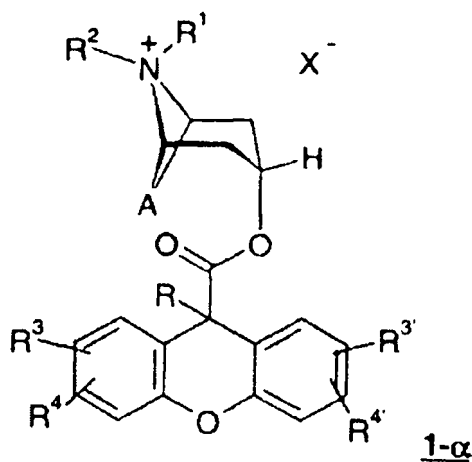
R¹ y R² son iguales o distintos y significan metilo o etilo, con preferencia el metilo;

R³, R⁴, R^{3'} y R^{4'} son iguales o distintos y significan hidrógeno o flúor.

Son objeto de la invención los correspondientes compuestos de la fórmula 1, eventualmente en forma de sus distintos isómeros ópticos, mezclas de isómeros individuales o racematos.

En los compuestos de la fórmula general 1, los restos R^3 , R^4 , $R^{3'}$ y $R^{4'}$, en el supuesto de que no signifiquen hidrógeno, están dispuestos en cada caso en posición orto, meta o para con respecto al enlace del grupo -C-R. En el supuesto de ninguno de los restos R^3 , R^4 , $R^{3'}$ y $R^{4'}$ signifique hidrógeno, R^3 y $R^{3'}$ ocupan con preferencia una posición para y R^4 y $R^{4'}$ ocupan con preferencia una posición orto o meta, pero con preferencia especial ocupan una posición meta. En el supuesto de que uno de los restos R^3 y R^4 y uno de los restos $R^{3'}$ y $R^{4'}$ signifique hidrógeno, entonces el otro resto ocupará en cada caso una posición meta o para, con preferencia especial ocupará una posición para. En el supuesto de ninguno de los restos R^3 , R^4 , $R^{3'}$ y $R^{4'}$ signifique hidrógeno, entonces serán preferidos en especial según la invención los compuestos de la fórmula general 1, en los que R^3 , R^4 , $R^{3'}$ y $R^{4'}$ tienen el mismo significado.

Son también especialmente preferidos según la invención aquellos compuestos de la fórmula general 1, en los que el sustituyente éster del biciclo nitrogenado tiene una configuración α . Estos compuestos se ajustan a la fórmula general 1- α



Los siguientes compuestos son especialmente importantes según la invención:

- metobromuro del 9-hidroxi-xanteno-9-carboxilato de tropenol;
- metobromuro del 9-hidroxi-xanteno-9-carboxilato de escopina;
- metobromuro del 9-metil-xanteno-9-carboxilato de tropenol;
- metobromuro del 9-metil-xanteno-9-carboxilato de escopina;
- metobromuro del 9-etil-xanteno-9-carboxilato de tropenol;
- metobromuro del 9-difluormetil-xanteno-9-carboxilato de tropenol;
- metobromuro del 9-hidroximetil-xanteno-9-carboxilato de escopina.

A menos que se indique otra cosa, se entiende por grupos alquilo los grupos alquilo ramificados o sin ramificar que tienen de 1 a 5 átomos de carbono. A título de ejemplo cabe mencionar: el metilo, etilo, propilo o butilo. Para designar los grupos metilo, etilo, propilo y butilo se pueden emplear eventualmente las abreviaturas Me, Et, Prop y Bu. A menos que se indique lo contrario, las definiciones de propilo y butilo abarcan todos isómeros imaginables de dichos restos. Por ejemplo, el propilo abarca el n-propilo e isopropilo; el butilo abarca el n-butilo, isobutilo, sec-butilo y tert-butilo, etc.

Los grupos alquileo, a menos que se indique lo contrario, comprenden los eslabones alquilo bivalentes ramificados o sin ramificar, que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Como ejemplos cabe mencionar el metileno, etileno, propileno y butileno.

A menos que se indique lo contrario, como grupos halógeno-alquileo se entienden los eslabones alquilo bivalentes ramificados o sin ramificar que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y están sustituidos por halógeno una, dos o tres veces, con preferencia dos veces. De igual manera, a menos que se indique lo contrario, se entiende por grupos -OH-alquileo los eslabones alquilo bivalentes ramificados o sin ramificar que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y están sustituidos por hidroxilo una, dos o tres veces, con preferencia una vez.

A menos que se indique lo contrario, se denominan grupos alquilo los grupos alquilo ramificados o sin ramificar que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y están unidos a través de un átomo de oxígeno. A título de ejemplo cabe mencionar el metiloxi, etiloxi, propiloxi y butiloxi. Para designar a los grupos metiloxi, etiloxi, propiloxi y butiloxi se

emplean también las abreviaturas MeO-, EtO-, PropO- y BuO-. A menos que se indique lo contrario, las definiciones de propiloxi y butiloxi abarcan también todos los isómeros imaginables de los restos en cuestión. Por ejemplo, el propiloxi abarca el n-propiloxi y el isopropiloxi; el butiloxi abarca al n-butiloxi, isobutiloxi, sec-butiloxi y tert-butiloxi, etc. En el marco de la presente invención, en lugar de alquiloxi puede utilizarse también la denominación alcoxi. Para denominar los grupos metiloxi, etiloxi, propiloxi y butiloxi pueden utilizarse, pues, los términos metoxi, etoxi, propoxi y butoxi.

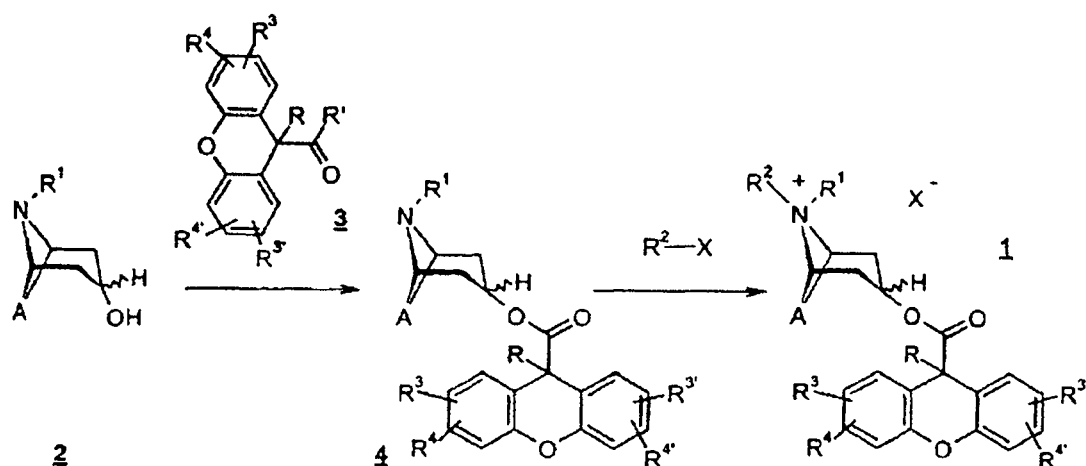
Los grupos alquilenalquiloxi, a menos que se indique lo contrario, significan eslabones alquilo bivalentes ramificados o sin ramificar que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y están sustituidos por un grupo alquilo una, dos o tres veces, con preferencia una vez.

A menos que se indique lo contrario, como grupos -O-CO-alquilo se entienden los grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, ramificados o sin ramificar, que están unidos a través de un grupo éster. Los grupos alquilo están unidos directamente al carbono del carbonilo del grupo éster. De igual manera deberá entenderse la denominación -O-CO-alquilo-halógeno. El grupo -O-CO-CF₃ significa trifluoracetato.

En el marco de la presente invención, halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo. A menos que se indique lo contrario, flúor y bromo son los halógenos preferidos. El grupo CO significa un grupo carbonilo.

La obtención de los compuestos de la invención puede realizarse, tal como se indica a continuación, en parte de modo similar a los procedimientos ya conocidos del estado de la técnica (esquema 1). Los derivados de ácidos carboxílicos de la fórmula 3 son conocidos por el estado de la técnica o pueden obtenerse por procedimientos de síntesis ya conocidos del estado de la técnica. Si por el estado de la técnica se conocen ya los ácidos carboxílicos sustituidos idóneos, entonces los compuestos de la fórmula 3 podrán obtenerse directamente a partir de ellos por una esterificación catalizada por ácidos o por bases con los alcoholes correspondientes o por halogenación con los correspondientes reactivos halogenantes.

Esquema 1



Tal como se desprende del esquema 1, como productos de partida para la síntesis de los compuestos de la fórmula 1 pueden utilizarse los compuestos de la fórmula 2. Estos compuestos son conocidos por el estado de la técnica.

Partiendo de los compuestos de la fórmula 2 se pueden obtener los ésteres de la fórmula general 4 por reacción con los derivados ácido carboxílico de la fórmula 3, en los que R' significa por ejemplo cloro o un resto alquiloxi C₁-C₄. En el caso de que R' sea igual a alquiloxi C₁-C₄, esta reacción puede realizarse por ejemplo en una masa fundida sódica a temperatura elevada, con preferencia entre 50 y 150°C, con preferencia especial entre 90 y 100°C, a presión reducida, con preferencia por debajo de 500 mbar, con preferencia especial por debajo de 75 mbar. Como alternativa, en lugar de los derivados 3, en los que R' significa alquiloxi C₁-C₄, pueden utilizarse también los correspondientes cloruros de ácidos (R igual a Cl).

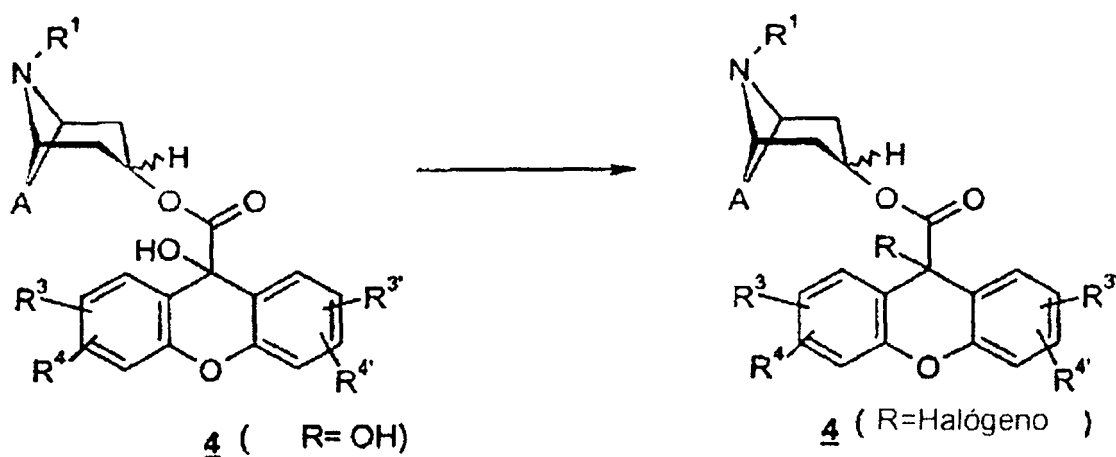
Los compuestos resultantes de la fórmula 4 pueden convertirse en los compuestos deseados de la fórmula 1 por reacción con los compuestos R²-X, en los que R² y X tienen los significados definidos anteriormente. También la realización de este paso de síntesis puede efectuarse de modo similar a los ejemplos de síntesis publicados en el documento WO 92/16528. En el caso de que R¹ y R² formen, juntos, un eslabón alquilenalquilo, no es necesaria la adición del reactivo R²-X, como los expertos podrán comprender fácilmente. En este caso, los compuestos de la fórmula 4 presentan un resto R¹ oportunamente sustituido (por ejemplo halógeno-alquilenalquilo C₃-C₅), con arreglo a las definiciones mencionadas antes y la síntesis de los compuestos de la fórmula 1 se efectúa por cuaternización intramolecular de la amina.

Como alternativa al procedimiento de síntesis representado en el esquema 1 para obtener los compuestos de la fórmula 4, los derivados 4, en los que el bicyclo nitrogenado es un derivado escopina, pueden obtenerse por oxidación (epoxidación) de los compuestos de la fórmula 4, en los que el bicyclo nitrogenado es un resto tropenilo. Para ello, según la invención puede procederse del modo siguiente.

Se suspende el compuesto 4, en el que A significa $-\text{CH}=\text{CH}-$, en un disolvente orgánico polar, con preferencia en un disolvente elegido entre el grupo formado por la N-metil-2-pirrolidona (NMP), la dimetilacetamida y la dimetilformamida, con preferencia en la dimetilformamida, y después se calienta a una temperatura de 30 a 90°C, con preferencia de 40 a 70°C. A continuación se añade un oxidante idóneo y se agita a temperatura constante de 2 a 8 horas, con preferencia de 3 a 6 horas. Como oxidante se toma en consideración con preferencia el pentóxido de vanadio mezclado con H_2O_2 , con preferencia un complejo de H_2O_2 -urea combinado con pentóxido de vanadio. El aislamiento se realiza del modo habitual. En función de la tendencia a la cristalización de los productos, para la purificación de los mismos se puede recurrir, a la cristalización o a la cromatografía.

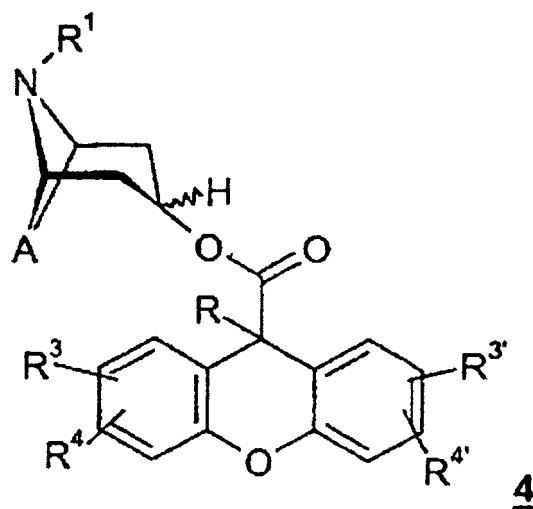
Como alternativa, los compuestos de la fórmula 4, en la que R significa halógeno, pueden obtenerse también por el método representado en el esquema 2.

Esquema 2



Para ello se convierten los compuestos de la fórmula 4, en la que R es hidroxilo, empleando reactivos halogenantes apropiados, en los compuestos de la fórmula 4, en la que R significa halógeno. La realización de las reacciones de halogenación del esquema 2 es bien conocida por el estado de la técnica.

Tal como se desprende del esquema 1, los productos intermedios de la fórmula general 4 tienen una importancia fundamental. Por consiguiente, otro aspecto de la presente invención se refiere a los productos intermedios de la fórmula 4

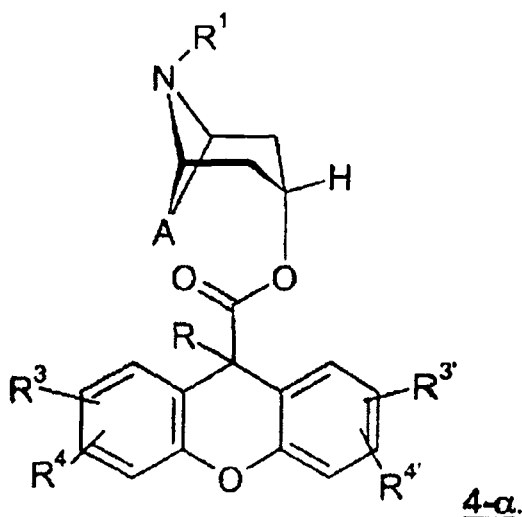


en la que los restos A, R, R^1 , R^3 , $\text{R}^{3'}$, R^4 y $\text{R}^{4'}$ pueden tener los significados indicados anteriormente, eventualmente en forma de sus sales de adición de ácido. Se entiende por sales de adición de ácido las sales elegidas entre el grupo

formado por el clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato e hidro-p-toluenosulfonato, con preferencia el clorhidrato, bromhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometanosulfonato.

Igual que en los compuestos de la fórmula general 1, en los compuestos de la fórmula general 4, los restos R^3 , R^4 , $R^{3'}$ y $R^{4'}$, en el supuesto de que no signifiquen hidrógeno, pueden ocupar en cada caso la posición orto, meta o para con respecto al grupo -C-R. En el supuesto de que ninguno de los restos R^3 , R^4 , $R^{3'}$ y $R^{4'}$ signifique hidrógeno, R^3 y $R^{3'}$ ocuparán con preferencia la posición para y R^4 y $R^{4'}$ ocuparán con preferencia la posición orto o meta, con preferencia especial la posición meta. En el supuesto de que uno de los restos R^3 y R^4 y uno de los restos $R^{3'}$ y $R^{4'}$ signifique hidrógeno, entonces el otro resto ocupará en cada caso la posición meta o para, con preferencia especial la posición para. En el supuesto de que ninguno de los restos R^3 , R^4 , $R^{3'}$ y $R^{4'}$ signifique hidrógeno, entonces son preferidos según la invención los compuestos de la fórmula general 4, en la que los restos R^3 , R^4 , $R^{3'}$ y $R^{4'}$ tienen el mismo significado.

Según la invención se emplean con preferencia como materiales de partida los compuestos de la fórmula 4 configurada en forma α . Estos compuestos de configuración α son, pues, de importancia especial según la invención y se ajustan a la fórmula general 4- α .



Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de los compuestos de la fórmula general 2 para obtener los compuestos de la fórmula general 4. La presente invención se refiere además al uso de los compuestos de la fórmula general 2 como materiales de partida para la obtención de los compuestos de la fórmula general 1. La presente invención se refiere además al uso de los compuestos de la fórmula general 4 como productos intermedios para la obtención de compuestos de la fórmula general 1.

Los ejemplos de síntesis que se describen a continuación sirven para ilustrar con mayor detalle la presente invención. Sin embargo, deberán entenderse únicamente como procedimientos ilustrativos para explicitar con mayor detalle la invención, sin limitarla en modo alguno al objeto que se describe seguidamente a título meramente ilustrativo.

Ejemplo 1

Metobromuro de 9-hidroxi-xanteno-9-carboxilato de tropenol

1.1 9-Hidroxi-xanteno-9-carboxilato de metilo 3a

a) Xanteno-9-carboxilato de metilo

Con 21,75 g (0,95 moles) de sodio y 1500 ml de etanol se genera una solución de metilato sódico. Se añaden a esta solución en porciones 214 g (0,95 moles) de ácido xanteno-9-carboxílico y después se agita la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se separa el sólido, se lava con 1500 ml de éter de dietilo, se suspenden los cristales aislados en 1500 ml de dimetilformamida y se añaden con agitación 126,73 ml (2,0 moles) de yoduro de metilo. Se deja en reposo la solución resultante a temperatura ambiente durante 24 horas, después se diluye con agua hasta un volumen total de 6 l, se cristaliza, se filtra con succión, se lava con agua y se seca. Rendimiento: 167 g de cristales blancos (= 74% del rendimiento teórico), de p.f. = 82°C.

b) 9-Hidroxi-xanteno-9-carboxilato de metilo 3a

Se disuelven 48,05 g (0,2 moles) de xanteno-9-carboxilato de metilo en 1200 ml de tetrahidrofurano y se les añaden a 0°C 23,63 g (0,2 moles) de tert-butilato potásico. A continuación se hace burbujear oxígeno a través de la solución entre -10°C y -5°C durante 2 horas, después se acidifica con ácido clorhídrico acuoso 2 N y se elimina por destilación la mayor parte del disolvente. Se extrae el residuo restante con acetato de etilo y agua, se extrae la fase orgánica con una solución acuosa de Na₂S₂O₅, se lava con agua, se seca y se elimina el disolvente por destilación. La purificación del producto se realiza por cristalización en éter de diisopropilo y ciclohexano. Rendimiento: 11,10 g de cristales blancos (= 22% del rendimiento teórico).

1.2 9-Hidroxi-xanteno-9-carboxilato de tropenol 4a

Sobre un baño de agua en ebullición se calientan en forma de masa fundida a 75 mbar 13,65 g (0,053 moles) del éster metílico 3a, 8,35 g (0,06 moles) de tropenol y 0,2 g de sodio durante 4 h, agitando ocasionalmente. Se enfría, se disuelven los restos de sodio en acetonitrilo, se concentra la solución a sequedad y se extrae el residuo con diclorometano/agua. Se lava la fase orgánica con agua, se seca con MgSO₄ y se elimina el disolvente por destilación. La purificación del producto se realiza por recrystalización en éter de dietilo/éter de petróleo. Rendimiento: 5,28 g de cristales blancos (= 27% del rendimiento teórico); p.f. = 117°C.

1.3 Metobromuro de 9-hidroxi-xanteno-9-carboxilato de tropenol

Se recogen 0,8 g (0,002 moles) del compuesto 4a en 20 ml de diclorometano y 20 ml de acetonitrilo y se les añaden 1,14 g (0,006 moles) de una solución de bromuro de metilo al 50% en acetonitrilo. Se deja la mezcla reaccionante en reposo a temperatura ambiente durante 3 días, durante este tiempo cristaliza el producto. Se separan los cristales precipitados y para purificarlos se recrystalizan en acetona.

Rendimiento: 0,94 g de cristales blancos (= 93% del rendimiento teórico); p.f. = 249-250°C.

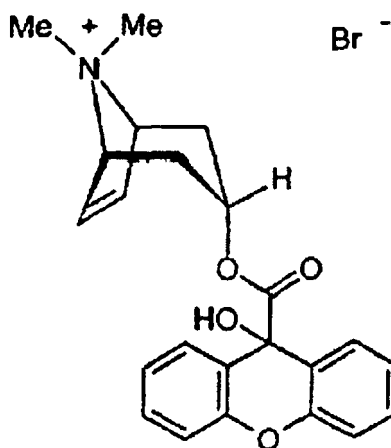
Análisis elemental:

calculado: C 60,27; H 5,28; N 3,06

hallado: C 60,04; H 5,34; N 2,98.

Ejemplo 2

Metobromuro de 9-hidroxi-xanteno-9-carboxilato de escopina



2.1 9-Hidroxi-xanteno-9-carboxilato de escopina 4b

Se suspenden 6,8 g (0,019 moles) del éster de tropenol 4a en 75 ml de dimetilformamida y se les añaden 0,36 g (0,002 moles) de óxido de vanadio (V). Se añade por goteo a 60°C una solución de 3,52 g (0,037 moles) de H₂O₂-urea en 15 ml de agua y se agita a 60°C durante 6 horas. Se enfría a 20°C, se ajusta el pH a 2 con ácido clorhídrico 4 N y se añade Na₂S₂O₅ disuelto en agua. Se concentra la solución resultante a sequedad y se extrae el residuo con diclorometano/agua. Se ajusta la fase acuosa ácida hasta pH básico añadiendo Na₂CO₃, se extrae con diclorometano; la fase orgánica se seca con Na₂SO₄ y se concentra. A continuación se efectúa la adición a temperatura ambiente de 1 ml de cloruro de acetilo y se agita durante 1 hora. Se extrae con ácido clorhídrico 1 N, se ajusta la fase acuosa a pH básico, se extrae con diclorometano, se lava la fase orgánica con agua y se seca con MgSO₄. A continuación se elimina el disolvente por destilación. La purificación del producto en bruto se realiza por recrystalización en éter de dietilo. Rendimiento: 5,7 g de aceite amarillo (= 79% del rendimiento teórico).

ES 2 269 977 T3

2.2 Metobromuro del 9-hidroxi-xanteno-9-carboxilato de escopina

Se recogen 4 g (0,011 moles) del compuesto 4b en 60 ml de acetonitrilo y se hacen reaccionar con 6,27 g (0,033 moles) de una solución de bromuro de metilo al 50% en acetonitrilo, de modo similar al descrito en el paso 1.3.

Rendimiento: 3,6 g de cristales blancos (= 69% del rendimiento teórico); de p.f. = 226-227°C.

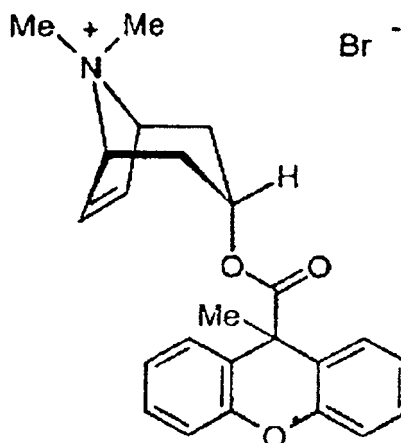
Análisis elemental:

calculado: C 58,24; H 5,10; N 2,95

hallado: C 58,33; H 4,98; N 3,05.

Ejemplo 3

Metobromuro del 9-metil-xanteno-9-carboxilato de tropenol



3.1 Ácido 9-metil-xanteno-9-carboxílico 3b

a) 9-Metil-xanteno-9-carboxilato de metilo

Se disuelven 9,61 g (0,04 moles) del 9-xantenocarboxilato de metilo (obtenido en el paso 1.1.a) en 150 ml de tetrahidrofurano, se les añade una solución de 5,0 g (0,042 moles) de tert-butilato potásico en THF y se agitan durante 10 minutos. Se les añaden por goteo 5 ml (0,08 moles) de yoduro de metilo con ligero enfriamiento y, una vez finalizada la adición, se agitan a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyen hasta un volumen total de 800 ml, se extraen con éter de dietilo, se extrae la fase orgánica con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃, se lava con agua, se seca con MgSO₄ y se elimina el disolvente por destilación. La purificación se realiza por recristalización en metanol. Rendimiento: 6,05 g de cristales blancos (= 70% del rendimiento teórico); de p.f. = 91-92°C.

b) Ácido 9-metil-xanteno-9-carboxílico 3b

Se agitan a temperatura ambiente durante 24 horas 20,34 g (0,08 moles) del éster metílico descrito en el párrafo anterior y 80 ml de una solución acuosa 2 molar de hidróxido sódico en 200 ml de dioxano. A continuación se elimina el dioxano por destilación, se diluye con agua hasta un volumen total de 600 ml, se extrae con éter de dietilo y se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico 4 N. Se cristaliza el producto, se filtra con succión y se lava con agua. La purificación se realiza por recristalización en acetonitrilo. Rendimiento: 14,15 g de cristales blancos (= 74% del rendimiento teórico); p.f. = 207-208°C.

3.2 9-Metil-xanteno-9-carboxilato de tropenol 4c

A partir de 7,76 g (0,03 moles) del compuesto 3b, 0,06 moles de cloruro de oxalilo y 4 gotas de dimetilformamida en 100 ml de diclorometano se obtiene el cloruro de ácido. Este se añade por goteo en forma de solución en diclorometano sobre 8,77 g (0,063 moles) de tropenol en 140 ml de diclorometano, después se agita a 40°C durante 24 horas y se enfría. Se extrae la mezcla reaccionante con agua, se seca con MgSO₄ y se filtra. Se acidifica el líquido filtrado resultante con ácido clorhídrico etéreo hasta pH 2, se extrae con éter de dietilo y se ajusta la fase acuosa a pH básico. Se extrae con diclorometano, se lava la fase orgánica con agua hasta pH neutro, se seca con MgSO₄ y se concentra a sequedad. Se disuelve el residuo en éter de dietilo, se separan por filtración los componentes insolubles y se elimina el disolvente por destilación. Rendimiento: 3,65 g de aceite amarillo (= 34% del rendimiento teórico).

ES 2 269 977 T3

3.3 Metobromuro de 9-metil-xanteno-9-carboxilato de tropenol

Se recogen 1,65 g (0,005 moles) del compuesto 4c en 20 ml de acetonitrilo y se hacen reaccionar con 2,85 g (0,015 moles) de una solución de bromuro de metilo al 50% en acetonitrilo de modo similar al descrito en el paso 1.3.

Rendimiento: 1,5 g de cristales blancos (= 65% del rendimiento teórico); p.f. = 212-213°C.

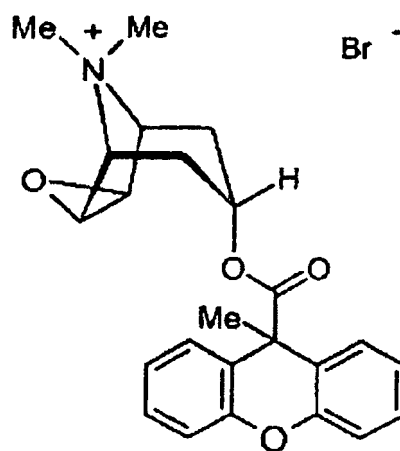
Análisis elemental:

calculado: C 63,16; H 5,74; N 3,07

hallado: C 62,50; H 5,94; N 3,11.

Ejemplo 4

Metobromuro de 9-metil-xanteno-9-carboxilato de escopina



4.1 9-Metil-xanteno-9-carboxilato de escopina 4d

Se suspenden 1,9 g (0,005 moles) del éster de tropenol 4c en 30 ml de dimetilformamida y se hacen reaccionar con 0,12 g (0,001 moles) de óxido de vanadio (V) y 0,01 moles de H₂O₂-urea en agua, de modo similar al procedimiento descrito en el paso 2.1. Rendimiento: 1,4 g de cristales blancos (= 74% del rendimiento teórico).

4.2 Metobromuro de 9-metil-xanteno-9-carboxilato de escopina

Se recogen 1,35 g (0,004 moles) del compuesto 4d en 10 ml de diclorometano y 20 ml de acetonitrilo y se hacen reaccionar con 2,28 g (0,012 moles) de una solución de bromuro de metilo al 50% en acetonitrilo, de modo similar al descrito en el paso 1.3.

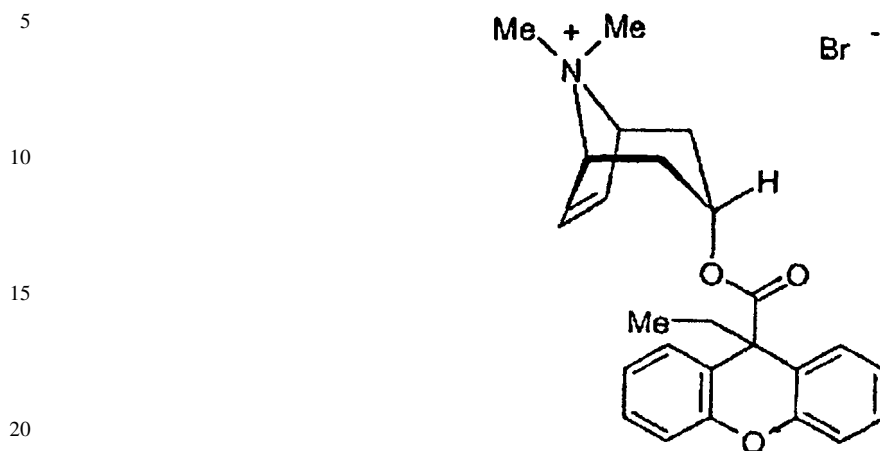
Rendimiento: 1,35 g de cristales blancos (= 71% del rendimiento teórico); p.f. = 208-209°C.

Análisis elemental:

calculado: C 61,02; H 5,55; N 2,97

hallado: C 59,78; H 5,70; N 2,96.

Ejemplo 5

Metobromuro de 9-etil-xanteno-9-carboxilato de tropenol

5.1 Ácido 9-etil-xanteno-9-carboxílico 3c

a) 9-Etil-xanteno-9-carboxilato de metilo

Se disuelven 10,0 g (0,042 moles) de 9-xantenocarboxilato de metilo (obtenido según paso 1.1.a) en 100 ml de tetrahidrofurano y se les añaden con enfriamiento 5,16 g (0,044 moles) de tert-butilato potásico en porciones. Después se añaden por goteo entre 18-22°C 6,296 ml (0,083 moles) de bromoetano y, una vez finalizada la adición, se prosigue la agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se filtra con succión el precipitado formado y se elimina el disolvente por destilación. Se recoge el residuo restante en éter de dietilo y se extrae con agua. Se seca la fase orgánica con MgSO₄ y se elimina el disolvente por destilación. Se utiliza el producto en bruto resultante en el paso siguiente sin más purificación. Rendimiento: 7,92 g de aceite amarillo (= 70% del rendimiento teórico).

b) Ácido 9-etil-xanteno-9-carboxílico 3c

Se calientan a ebullición a reflujo durante 2,5 horas 7,92 g (0,03 moles) del éster etílico recién descrito y 29,5 ml de una solución acuosa 2 molar de hidróxido sódico. La purificación se realiza del modo descrito en el paso 3.1.b). Rendimiento: 4,46 g de cristales blancos (= 58% del rendimiento teórico); p.f. = 175-176°C.

5.2 9-Etil-xanteno-9-carboxilato de tropenol 4e

A partir de 4,46 g (0,03 moles) del compuesto 3c, 4,45 g (0,035 moles) de cloruro de oxalilo y 3 gotas de dimetilformamida en 40 ml de diclorometano se obtiene el cloruro de ácido. Este se añade en forma de solución en diclorometano a 4,87 g (0,035 moles) de tropenol en 60 ml de diclorometano y se hacen reaccionar y se purifican de modo similar al descrito en el paso 3.2. Rendimiento: 0,97 g de aceite (= 15% del rendimiento teórico).

5.3 Metobromuro del 9-etil-xanteno-9-carboxilato de tropenol

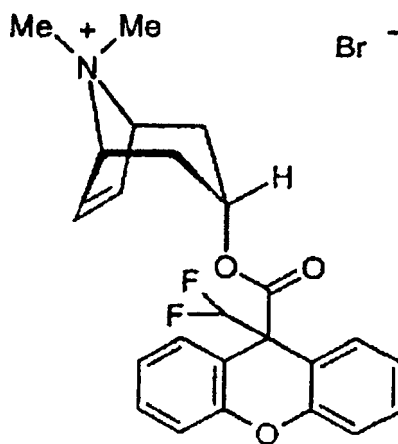
Se recogen 0,97 g (0,003 moles) del compuesto 4e en 70 ml de acetonitrilo y se hacen reaccionar con 1,77 g (0,009 moles) de una solución de bromuro de metilo al 50% en acetonitrilo de modo similar al descrito en el paso 1.3. Para la purificación se recrystaliza el material en acetonitrilo.

Rendimiento: 0,65 g de cristales blancos (= 46% del rendimiento teórico); p.f. = 217-218°C.

Análisis elemental:

calculado:	C 63,83;	H 6,00;	N 2,98
hallado:	C 61,76;	H 6,32;	N 2,92.

Ejemplo 6

Metobromuro de 9-difluormetil-xanteno-9-carboxilato de tropenol

6.1 Ácido 9-difluormetil-xanteno-9-carboxílico 3d

a) 9-Difluor-xanteno-9-carboxilato de metilo

Se disuelven 16,8 g (0,07 moles) de 9-xantenocarboxilato de metilo (obtenido con arreglo al paso 1.1.a) en 300 ml de tetrahidrofurano y se les añaden con enfriamiento 9,1 g (0,077 moles) de tert-butilato potásico en porciones. A continuación se hace burbujear a 0°C el difluorclorometano a través de la masa reaccionante durante 1,5 horas. Una vez finalizado el burbujeo de gas se deja la mezcla reaccionante en reposo a temperatura ambiente durante 72 horas. Después se diluye la mezcla reaccionante con agua hasta un volumen total de 2000 ml, se extrae con acetato de etilo, se separa la fase orgánica y se lava con una solución acuosa de carbonato sódico al 5%. Se extrae de nuevo la fase orgánica con agua, se seca con MgSO₄ y se elimina el disolvente por destilación. Se realiza la purificación del producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo = 98/2) o por recristalización en ciclohexano. Rendimiento: 5,35 g de cristales blancos (= 26% del rendimiento teórico); p.f. = 101°C.

b) Ácido 9-difluormetil-xanteno-9-carboxílico 3d

Se hacen reaccionar y se purifican 5,38 g (0,019 moles) del anterior éster y 18,5 ml de una solución acuosa 2 molar de hidróxido sódico en 60 ml de dioxano de modo similar al descrito en el paso 3.1.b). Rendimiento: 2,77 g de cristales blancos (= 53% del rendimiento teórico); p.f. = 181-182°C.

6.2 9-Difluormetil-xanteno-9-carboxilato de tropenol 4f

A partir de 2,77 g (0,01 moles) del compuesto 3d, 1 ml de cloruro de oxalilo y 1 gota de dimetilformamida se obtiene el cloruro de ácido. Este se vierte sobre 2,78 g (0,02 moles) de tropenol en 50 ml de 1,2-dicloroetano y se hacen reaccionar y se purifican de modo similar al descrito en el paso 3.2. Rendimiento: 0,6 g de aceite (= 15% del rendimiento teórico).

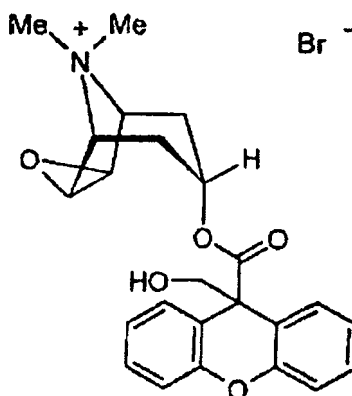
6.3 Metobromuro del 9-difluormetil-xanteno-9-carboxilato de tropenol

Se recogen 0,6 g (0,002 moles) del compuesto 4f en 20 ml de acetonitrilo y se hacen reaccionar con 1,14 g (0,006 moles) de una solución de bromuro de metilo al 50% en acetonitrilo de modo similar al descrito en paso 1.3. Rendimiento: 0,44 g de cristales de color beige (= 45% del rendimiento teórico); p.f. = 227-228°C.

Análisis elemental:

calculado: C 58,55; H 4,91; N 2,84
hallado: C 57,19; H 5,11; N 2,86.

Ejemplo 7

Metobromuro del 9-hidroximetil-xanteno-9-carboxilato de escopina*7.1 9-Hidroximetil-xanteno-9-carboxilato de escopina 4g*

Se disuelven 3,63 g (0,010 moles) de xanteno-9-carboxilato de escopina, que pueden obtenerse del modo descrito en WO 92/16528, en 20 ml de dimetilformamida y se hacen reaccionar con 0,36 g (0,012 moles) de paraformaldehído. Después de la adición de 0,168 g (0,002 moles) de tert-butilato potásico a 20°C se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Con ácido clorhídrico 4 N se acidifica con enfriamiento hasta pH 2 y se elimina el disolvente por destilación. Se extrae el residuo restante con éter de dietilo y agua, se basifica el pH de la fase acuosa con una solución de carbonato sódico al 10% y se extrae con diclorometano. Se separa la fase orgánica y se lava con agua, se seca y se elimina el disolvente por destilación. Para la purificación se recrystaliza el producto en acetonitrilo. Rendimiento: 1,55 g de cristales blancos (= 36% del rendimiento teórico); p.f. = 232°C.

7.2 Metobromuro de 9-hidroximetil-xanteno-9-carboxilato de escopina

Se recogen 1,15 g (0,003 moles) del compuesto 4g en 20 ml de acetonitrilo y se hacen reaccionar con 1,71 g (0,009 moles) de una solución de bromuro de metilo al 50% en acetonitrilo del modo descrito en el paso 1.3. Rendimiento: 1,28 g de cristales blancos (= 87% del rendimiento teórico); p.f. = 234°C.

Análisis elemental:

calculado: C 59,02; H 5,37; N 2,87
hallado: C 59,30; H 5,41; N 3,03.

Tal como se ha encontrado, los compuestos de la fórmula 1 de la invención son antagonistas del receptor M3 (receptor de muscarina del subtipo 3). Los compuestos de la invención poseen valores K_i inferiores a 10 nM en lo que respecta a la afinidad con el receptor M3. Estos valores se determinan con arreglo al procedimiento que se describe a continuación.

Reactivos

La 3H-NMS se adquiere a la empresa Amersham, de Braunschweig, con una radiactividad específica de 3071 GBq/mmol (83 Ci/mmol). Los demás reactivos se adquieren a Serva, de Heidelberg, o a Merck, de Darmstadt.

Membranas celulares

Se utilizan membranas de células CHO (= ovario de hámster chino), transfectadas con los correspondientes genes del receptor de muscarina humana de los subtipos de hm1 a hm5 (BONNER). Se descongelan las membranas celulares del subtipo deseado, se suspenden de nuevo manualmente en un homogeneizador de vidrio y se diluyen con tampón HEPES hasta una concentración final de 20-30 mg de proteína/ml.

Estudios de fijación del receptor

Se realiza el ensayo de fijación en un volumen final de 1 ml y se compone de 100 μ l de sustancia no marcada en diversas concentraciones, 100 μ l de radioligando (2H-N-metilescopolamina, 2 nmoles/l, = 3H-NMS), 200 μ l de preparación de membrana y 600 μ l de tampón HEPES (20 mmoles/l de HEPES, 10 mmoles/l de $MgCl_2$, 100 mmoles/l de NaCl, ajustado a pH = 7,4 con 1 mol/l de NaOH). La fijación específica se determina con atropina 10 μ moles/l. La incubación se realiza a 37°C durante 45 min en placas de microvaloración de 96 hoyos (Beckman, poliestireno, nº 267001) en forma de determinación por duplicado. La incubación termina con una filtración mediante un recolector

celular Inotech (tipo IH 110) a través de un filtro Whatman G-7. El filtro se lava con 3 ml de tampón HEPES enfriado con hielo y se seca antes de la medición.

Determinación de la radiactividad

Se mide la radiactividad de las tortas del filtro de forma simultánea con un aparato autorradiógrafo digital bidimensional (Berthold, Wildbad, tipo 3052).

Evaluación

Se calculan los valores K_i con ecuaciones implícitas, derivadas directamente de la ley de acción de masas, con el modelo de la reacción de 1 receptor y 2 ligandos (programa informático Sysfit, SCHITTKOWSKI).

Bibliografía técnica

BONNER, T.I.: New subtypes of muscarinic acetylcholine receptors, en: *Trends Pharmacol. Sci.* 10, supl., 11-15, 1989;

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

Los compuestos de la fórmula 1 de la invención se caracterizan por sus múltiples posibilidades de aplicación en el ámbito terapéutico. Cabe destacar según la invención aquellas posibilidades de aplicación, en las que se pueden emplearse con preferencia los compuestos de la fórmula 1 de la invención en virtud de su eficacia farmacéutica como anticolinérgicos.

Tales aplicaciones son por ejemplo la terapia del asma y de la COPD (chronic obstructive pulmonary disease = enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Los compuestos de la fórmula general 1 pueden utilizarse también para el tratamiento de la sinobradicardias de origen vagal y para el tratamiento de los trastornos del ritmo cardíaco. Los compuestos de la invención pueden utilizarse además en general para el tratamiento de espasmos, por ejemplo del tracto gastrointestinal, con beneficios terapéuticos. Puede emplearse además para el tratamiento de espasmos del tracto urinario y por ejemplo de las molestias de la menstruación.

Entre los ámbitos de indicación recién mencionados a título de ejemplo cabe destacar en especial la terapia del asma y de la COPD con los compuestos de la fórmula 1 de la presente invención.

Los compuestos de la fórmula general 1 pueden utilizarse a título individual o en combinación con otros principios activos de la fórmula 1 de la invención. Eventualmente, los compuestos de la fórmula general 1 pueden utilizarse también combinados con otros principios activos farmacológicos. En tal caso se trata en especial de betamiméticos, antialérgicos, antagonistas de PAF, inhibidores de PDE IV, antagonistas de leucotrieno, inhibidores de quinasas p38, inhibidores de quinasas EGFR y corticosteroides, así como combinaciones de principios activos de los mismos.

Como ejemplos de betamiméticos, que pueden utilizarse según la invención en combinación con los compuestos de la fórmula 1, cabe mencionar los compuestos elegidos entre el grupo formado por el bambuterol, bitolterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, pirbuterol, procaterol, reproterol, salmeterol, sulfonterol, terbutalina, tolubuterol, 4-hidroxi-7-[2-{[3-(2-feniletoksi)propil]sulfonil}etil]-amino-2(3H)-benzotiazolona, 1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[3-(4-metoxibencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-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, 5-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-isopropilaminobutil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluormetilfenil)-2-tert-butilamino]etanol y 1-(4-etoxicarbonilamino-3-ciano-5-fluorfenil)-2-(tert-butilamino]etanol, eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros así como eventualmente en forma de sus sales de adición de ácido farmacológicamente inocuo, de sus solvatos y/o de sus hidratos. Se utilizan con preferencia especial como betamiméticos aquellos principios activos que pueden combinarse con los compuestos de la fórmula 1 de la invención y que se eligen entre el grupo formado por el fenoterol, formoterol, salmeterol, 1-[3-(4-metoxibencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-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 en forma de sus sales de adición de ácido farmacológicamente inocuo, de sus solvatos y/o de sus hidratos. Entre los betamiméticos recién nombrados se consideran especialmente indicados los compuestos formoterol y salmeterol, eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros así como eventualmente en forma de sales de adición de ácido farmacológicamente inocuo y sus hidratos. Según la invención, las sales de adición de ácido de los betamiméticos se eligen por ejemplo entre el grupo formado por el clorhidrato, el bromhidrato, el sulfato, el fosfato, el fumarato, el metanosulfonato y el

xinafoato. En el caso del salmeterol son especialmente preferidas las sales elegidas entre el clorhidrato, el sulfato y el xinafoato, de las cuales es especialmente preferido el xinafoato. En el caso del formoterol son especialmente preferidas las sales elegidas entre el clorhidrato, el sulfato y el fumarato, de las cuales son especialmente preferidos el clorhidrato y el fumarato. Según la invención tiene una importancia destacada el fumarato de formoterol.

5

En el marco de la presente invención se entiende por corticosteroides, que eventualmente pueden utilizarse en combinación con los compuestos de la fórmula 1, aquellos compuestos que se eligen entre el grupo formado por la flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, rofleponida, GW 215864, KSR 592, ST-126 y dexametasona. En el marco de la presente invención son preferidos los corticosteroides elegidos entre el grupo formado por la flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida y dexametasona, concediéndose una importancia especial a la budesonida, fluticasona, mometasona y ciclesonida, en particular a la budesonida y a la fluticasona. En el marco de la presente solicitud de patente, en lugar de la denominación corticosteroide se emplea también la denominación esteroide. La inclusión de los esteroides implica también en el marco de la presente invención la inclusión de las sales o derivados, que se forman a partir de los esteroides. Como posibles sales y derivados cabe mencionar por ejemplo: las sales sódicas, los sulfobenzoatos, los fosfatos, los isonicotinatos, los acetatos, los propionatos, los dihidrogenofosfatos, los palmitatos, los pivalatos y los furoatos. Los corticosteroides pueden presentarse eventualmente en forma de hidratos.

Como ejemplos de inhibidores de PDE-IV, que según la invención pueden utilizarse en combinación con los compuestos de la fórmula 1, cabe mencionar los compuestos elegidos entre el grupo formado por la enprofilina, roflumilast, ariflo, Bay-198004, CP-325,366, BY343, D-4396 (SHC-351591), V-11294A y AWD-12-281. Los inhibidores preferidos de PDE-IV se eligen entre el grupo formado por la enprofilina, roflumilast, ariflo y AWD-12-281, siendo especialmente preferido el AWD-12-281 como principio activo a combinar con el compuesto de la fórmula 1 de la presente invención. En el marco de la presente invención, la inclusión de los inhibidores recién mencionados de PDE-IV implica la inclusión de sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles eventualmente existentes. Se entiende por sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles, que pueden formarse de los inhibidores PDE-IV recién nombrados, aquellas sales farmacéuticamente compatibles de la invención, que se eligen entre la 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. En este contexto son preferidas según la invención las sales elegidas entre el grupo formado por el acetato, clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato y metanosulfonato.

En el marco de la presente invención se emplean como agonistas de dopamina, que eventualmente pueden combinarse con los compuestos de la fórmula 1, aquellos compuestos elegidos entre el grupo formado por la bromocriptina, cabergolina, alfa-dihidroergocriptina, lisurida, pergolida, pramipexol, roxindol, ropinirol, talipexol, tergurida y viozanol. En el marco de la presente invención son preferidos para el uso combinado con los compuestos de la fórmula 1 los agonistas de dopamina elegidos entre el grupo formado por el pramipexol, talipexol y viozanol, siendo preferido en particular el pramipexol. En el marco de la presente invención, la referencia a los agonistas de dopamina mencionados incluye la referencia a sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles eventualmente existentes y eventualmente a sus hidratos. Por sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles, que pueden formarse a partir de los agonistas de dopamina recién mencionados, se entienden por ejemplo las sales farmacéuticamente compatibles elegidas entre 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.

Como ejemplos de antialérgicos que según la invención pueden utilizarse en combinación con los compuestos de la fórmula 1 cabe mencionar la epinastina, cetirizina, azelastina, fexofenadina, levocabastina, loratadina, mizolastina, ketotifeno, emedastina, dimetindeno, clemastina, bamipina, cexclorfeniramina, feniramina, doxilamina, clorfenoxamina, dimenhidrinato, difenilhidramina, prometazina, ebastina, desloratidina y meclozina. Los antialérgicos preferidos, que en el marco de la presente invención pueden utilizarse en combinación con los compuestos de la fórmula 1 de la invención, se eligen entre el grupo formado por la epinastina, cetirizina, azelastina, fexofenadina, levocabastina, loratadina, ebastina, desloratidina y mizolastina, siendo especialmente preferidas la epinastina y la desloratidina. Una referencia a los antialérgicos recién mencionados incluye en el marco de la presente invención la referencia a sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles eventualmente existentes.

Como ejemplos de antagonistas PAF, que según la invención pueden utilizarse combinados con los compuestos de la fórmula 1, cabe mencionar la 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-ciclopenta-[4,5]tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina.

Como ejemplo de inhibidores de quinasa EGFR, que pueden utilizarse combinados con los compuestos de fórmula 1 de la invención, cabe mencionar como especialmente preferidos la 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-7-[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-7-[4-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-7-(2-{4-[(S)-2-oxo-tetrahydrofuran-5-il)carbonil]-piperazin-1-il}-etoxi)-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-7-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-[(4-{N-[2-(etoxicarbonil)-etil]-N-[(etoxicarbonil)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-ciclopropilmetoxi-quinazolina y 4-[(3-cloro-4-fluor-fenil)amino]-6-[3-(morfolin-4-il)-propiloxi]-7-metoxi-quinazoli-

na. En el marco de la presente invención, la referencia a los inhibidores recién mencionados de la quinasa EGFR incluye la referencia a sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles eventualmente existentes. Según la invención se entiende por sales de adición de ácido farmacológicamente o fisiológicamente compatibles, que pueden formarse a partir de los inhibidores de quinasa EGFR, aquellas sales farmacéuticamente compatibles que se eligen entre 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 son preferidas las sales de inhibidores de quinasa EGFR elegidas entre las sales del ácido acético, del ácido clorhídrico, del ácido bromhídrico, del ácido sulfúrico, del ácido fosfórico y del ácido metanosulfónico.

Como ejemplos de inhibidores de la quinasa p38, que pueden utilizarse combinados con los compuestos de la fórmula 1 de la presente invención, cabe mencionar como especialmente preferidos la 1-[5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea; la 1-[5-tert-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-(1-oxotiomorfolin-4-il)-etoxi)naftalen-1-il]-urea; la 1-[5-tert-butil-2-(2-metil-piridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-piridin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea; la 1-[5-tert-butil-2-(2-metoxipiridin-5-il)-2H-pirazol-3-il]-3-[4-(2-morfolin-4-il-etoxi)naftalen-1-il]-urea; o la 1-[5-tert-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, la referencia a los inhibidores recién mencionados de la quinasa p38 incluye la referencia a sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles eventualmente existentes. Según la invención se entiende por sales de adición de ácido farmacológicamente o fisiológicamente compatibles, que pueden formarse a partir de los inhibidores de quinasa p38, aquellas sales farmacéuticamente compatibles que se eligen entre 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.

Si los compuestos de la fórmula 1 se emplean en combinación con otros principios activos, entre los grupos de compuestos mencionados anteriores es especialmente preferida la combinación con esteroides, inhibidores PDE IV o betamiméticos. La combinación con los betamiméticos, en especial con betamiméticos de acción prolongada, es especialmente importante. Debe considerarse especialmente preferida la combinación de los compuestos de la fórmula 1 de la presente invención con salmeterol o con formoterol.

Las formas idóneas de aplicación de los compuestos de la fórmula 1 son por ejemplo las tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones, etc.

Según la invención es especialmente importante (en especial para el tratamiento del asma o de la COPD) la aplicación inhalativa de los compuestos de la invención. La porción de compuestos farmacéuticamente activos debería situarse en cada caso entre el 0,05 y el 90% en peso, con preferencia entre el 0,1 y el 50% del peso de la composición total. Las tabletas pueden fabricarse por ejemplo por mezclado del o de los principios activos con adyuvantes conocidos, por ejemplo con diluyentes inertes, por ejemplo el carbonato cálcico, el fosfato cálcico o la lactosa, agentes desintegrantes, p.ej. el almidón de maíz o el ácido algínico, agentes aglutinantes, como el almidón o la gelatina, lubricantes, como el estearato magnésico o el talco, y/o agentes para lograr el efecto lento y prolongado (depot), como son la carboximetilcelulosa, el acetofalato de celulosa o el poli(acetato de vinilo). Las tabletas pueden contener varias capas.

De igual manera, las grageas pueden fabricarse por recubrimiento de núcleos similares a las tabletas con agentes de recubrimiento empleados habitualmente para las grageas, por ejemplo polivinilpirrolidona (Kollidon) o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr el efecto “depot” o para evitar incompatibilidades, el núcleo puede constar de varias capas. De igual manera, para conseguir el efecto “depot”, la cubierta de la gragea puede constar de varias capas, pudiendo emplearse los adyuvantes mencionados anteriormente para las tabletas.

Los zumos que contienen los principios activos de la invención o de las combinaciones de principios activos puede contener además edulcorantes, como sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar y agentes saborizantes, p.ej. aromas, tales como la vainilla o el extracto de naranjas. Pueden contener también auxiliares de suspensión o espesantes, por ejemplo la carboximetilcelulosa sódica, humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoatos.

Las soluciones se fabrican habitualmente añadiendo p. ej. agentes isotónicos, conservantes, tales como los p-hidroxibenzoatos, o estabilizadores, como las sales alcalinas del ácido etilendiaminotetraacético, usando eventualmente emulsionantes y/o dispersantes, p.ej. cuando se emplea agua como diluyente pueden utilizarse eventualmente disolventes orgánicos como solubilizantes o disolventes auxiliares y envasarse en viales o ampollas de inyección o frascos de infusión.

Las cápsulas que contienen uno o varios principios activos o combinaciones de principios activos pueden fabricarse por ejemplo mezclando los principios activos con un vehículo inerte, por ejemplo lactosa o sorbita, y envasando la mezcla en cápsulas de gelatina.

Los supositorios idóneos pueden fabricarse por ejemplo por mezclado con los materiales soporte idóneos, como son las grasas neutras o el polietilenglicol o sus derivados.

Como adyuvantes cabe mencionar por ejemplo el agua, los disolventes orgánicos farmacéuticamente inocuos, como son las parafinas (p.ej. fracciones de destilación del petróleo), los aceites de origen vegetal (p.ej. aceite de

cacahuete o de sésamo), los alcoholes mono- o polihídricos (p.ej. etanol o glicerina), los soportes tales como las rocas naturales molidas (p.ej. caolines, tierras de diatomeas, talco, creta), las rocas sintéticas molidas (p.ej. ácido silícico altamente dispersado y silicatos), los azúcares (p.ej. azúcar de caña, lactosa y glucosa), los emulsionantes (p.ej. lignina, lejiás que contienen sulfitos, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (p.ej. estearato magnésico, talco, ácido esteárico y laurilsulfato sódico).

En caso de aplicación oral, las tabletas además de los vehículos mencionados pueden contener obviamente otros aditivos, p.ej. citrato sódico, carbonato cálcico y fosfato dicálcico junto con diversos aditivos del tipo almidón, con preferencia almidón de patatas, gelatina y similares. Para la fabricación de las tabletas pueden emplearse además lubricantes, como el estearato magnésico, laurilsulfato sódico y talco. En el caso de suspensiones acuosas, los principios activos pueden acompañarse además de los auxiliares ya mencionados con diversos mejoradores del sabor o colorantes.

En la aplicación preferida según la invención de los compuestos de la fórmula 1 para la terapia del asma o de la COPD se utilizan con preferencia especial las formas de presentación o las formulaciones farmacéuticas aplicables por inhalación. Como formas de presentación inhalables se toman en consideración los polvos de inhalación, los aerosoles de dosificación provistos de gas propelente o las soluciones inhalables sin gas propelente. En el marco de la presente invención, el término soluciones de inhalación sin gas propelente abarca también los concentrados y las soluciones inhalables estériles, listas para el uso. Las formas de presentación utilizables en el marco de la presente invención se describen con detalle en la siguiente parte de la descripción.

Los polvos inhalables utilizables según la invención pueden contener el compuesto de la fórmula 1, ya sea solo, ya sea mezclado con auxiliares idóneos, fisiológicamente inocuos. Si los principios activos 1 están presentes en una mezcla con auxiliares fisiológicamente inocuos, podrán utilizarse para la fabricación de estos polvos de inhalación de la invención los siguientes auxiliares fisiológicamente inocuos: monosacáridos (p.ej. glucosa o arabinosa), disacáridos (p.ej. lactosa, sacarosa, maltosa), oligo- y polisacáridos (p.ej. dextrano), polialcoholes (p.ej. sorbita, manita, xilita), sales (p.ej. cloruro sódico, carbonato cálcico) o mezclas de estos adyuvantes entre sí. Se utilizan con preferencia la mono- y los disacáridos, siendo preferido el uso de la lactosa o de la glucosa, sobre todo pero no exclusivamente en forma de sus hidratos. Se usa con preferencia especial la lactosa en el sentido de la invención y de forma muy especialmente preferida se emplea como adyuvante la lactosa monohidratada.

En el marco de los polvos de inhalación de la invención, los adyuvantes presentarán un tamaño medio de partícula como máximo de 250 μm , con preferencia entre 10 y 150 μm , con preferencia especial entre 15 y 80 μm . Eventualmente puede ser conveniente añadir por mezclado a los adyuvantes recién mencionados otras fracciones de adyuvantes de tamaño medio de partícula más fino, comprendido entre 1 y 9 μm . Los adyuvantes más finos, mencionados en último lugar, se eligen también entre el grupo ya mencionado de adyuvantes utilizables. Finalmente, para la fabricación de los polvos de inhalación de la invención se mezcla el principio activo 1 micronizado, con preferencia de un tamaño medio de partícula de 0,5 a 10 μm , con preferencia especial de 1 a 5 μm , con la mezcla de adyuvantes. Por el estado de la técnica ya se conocen los procedimientos para la fabricación de los polvos inhalables de la invención por mezclado y micronizado así como por el mezclado posterior de los componentes. Los polvos inhalables de la invención pueden aplicarse mediante los inhaladores ya conocidos por el estado de la técnica.

Los aerosoles inhalables, provistos de gas propelente, de la invención pueden contener los compuestos de la fórmula 1 disueltos en el gas propelente o en forma dispersada. Para ello, las formas de presentación separadas o la forma de presentación única contendrán los compuestos de la fórmula 1, en las que el compuesto 1 estará presente disuelto en ambos casos, dispersado en ambos casos o solamente un componente estará disuelto y el otro dispersado.

Los gases propelentes que pueden utilizarse para la fabricación de aerosoles inhalables ya son conocidos por el estado de la técnica. Los gases propelentes idóneos se eligen entre el grupo formado por los hidrocarburos, por ejemplo los derivados fluorados del metano, del etano, del propano, del butano, del ciclopropano o del ciclobutano. Los gases propelentes recién mencionados pueden utilizarse a título individual o en forma de mezclas. Los gases propelentes especialmente preferidos son los derivados halogenados de alcanos, elegidos entre el TG134a y el TG227 o mezclas de los mismos.

Los aerosoles inhalables provistos de gases propelentes pueden contener además otros componentes, como son los codisolventes, estabilizadores, tensioactivos, antioxidantes, lubricantes así como agentes para ajustar el pH. Todos los componentes recién mencionados son conocidos por el estado de la técnica.

Los aerosoles inhalables provistos de gas propelente pueden aplicarse mediante los inhaladores ya conocidos del estado de la técnica (MDI = metered dose inhalers, inhaladores de dosis calibrada).

La aplicación de los principios activos de la fórmula 1 puede realizarse además en forma de soluciones o suspensiones inhalables exentas de gas propelente. En este caso se toman en consideración como disolventes soluciones acuosas o alcohólicas, con preferencias etanólicas. El disolvente puede ser exclusivamente agua o bien una mezcla de agua y etanol. La porción relativa del etanol frente al agua no está limitada, pero se sitúa con preferencia por debajo de un límite máximo del 70 por ciento en volumen, en especial hasta el 60 por ciento en volumen y con preferencia especial hasta un 30 por ciento en volumen. Los porcentajes volumétricos restantes se llenan con agua. Las soluciones o suspensiones que contienen los compuestos 1 se ajustan a un pH entre 2 y 7, con preferencia entre 2 y 5 con

los ácidos idóneos. Para ajustar el pH pueden utilizarse ácidos elegidos entre los ácidos inorgánicos y los orgánicos. Son ejemplos de ácidos inorgánicos especialmente indicados el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y/o ácido fosfórico. Son ejemplos de ácidos orgánicos especialmente idóneos el ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico y/o ácido propiónico y otros. Los ácidos orgánicos preferidos son el ácido clorhídrico y el ácido sulfúrico. Pueden utilizarse también ácidos que ya forman una sal de adición de ácido con uno de los principios activos. Entre los ácidos orgánicos son preferidos el ácido ascórbico, el ácido fumárico y el ácido cítrico. Pueden utilizarse también mezclas de dichos ácidos, en especial en los casos de los ácidos que, además de sus propiedades ácidas, poseen otras propiedades, p.ej. como aromas, antioxidantes o complejantes, como son por ejemplo el ácido cítrico y el ácido ascórbico. Según la invención para ajustar el pH es especialmente preferido el ácido clorhídrico.

En estas formulaciones puede prescindirse eventualmente de la adición del ácido etilendiaminotetraacético (ED-TA) o de una sal conocida del mismo, el edetato sódico, como estabilizador o como complejante. Otras formas de ejecución contienen estos compuestos. En una forma de ejecución preferida, el contenido de edetato sódico se sitúa por debajo de 100 mg/100 ml, con preferencia por debajo de 50 mg/100 ml, con preferencia especial por debajo de 20 mg/100 ml. En general son preferidas aquellas soluciones inhalables, en las que el contenido de edetato sódico se sitúa entre 0 y 10 mg/100 ml. Las soluciones inhalables exentas de gas propelente pueden contener co-disolventes y/u otros adyuvantes. Los co-disolventes preferidos son los que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo alcoholes, en especial el alcohol isopropílico, glicoles, en especial el propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glicoléter, glicerina, poli(óxido de etileno)alcoholes y poli(óxido de etileno)ésteres de ácidos grasos. En este contexto se entiende por adyuvantes y aditivos cualquier sustancia farmacológicamente compatible, que no sea ningún principio activo, pero que puede formularse con el o los principios activos en el disolvente farmacológicamente idóneo para mejorar las propiedades cualitativas de la formulaciones de principios activos. En el contexto de la terapia perseguida, estas sustancias no despliegan efecto alguno o bien, si lo despliegan, es despreciable o por lo menos no es farmacológicamente molesto. Entre los adyuvantes y aditivos se cuentan también p.ej. las sustancias tensioactivas, p.ej. la lecitina de soja, el ácido oleico, los ésteres de sorbita, por ejemplo los polisorbatos, la polivinilpirrolidona, así como diversos estabilizadores, complejantes, antioxidantes y/o conservantes, que garantizan o prolonga la duración de uso de las formulaciones farmacológicas listas para el uso, los saborizantes, las vitaminas y/o los diversos aditivos ya conocidos por el estado de la técnica. Entre estos aditivos se cuentan también las sales farmacológicamente inocuas, por ejemplo el cloruro sódico y los isotónicos.

Entre los adyuvantes preferidos se cuentan los antioxidantes, por ejemplo el ácido ascórbico, en el supuesto de que no se utilice ya para ajustar el pH, la vitamina A, la vitamina E, los tocoferoles y vitaminas y provitaminas similares que se encuentran en el organismo humano.

Los conservantes pueden utilizarse para proteger la formulación de la contaminación de gérmenes patógenos. Como conservantes son idóneos los ya conocidos por el estado de la técnica, en especial el cloruro de cetilpiridinio, el cloruro de benzalconio o el ácido benzoico o los benzoatos, por ejemplo el benzoato sódico, en las concentraciones ya conocidas por el estado de la técnica. Los conservantes recién mencionados están presentes con preferencia en concentraciones de hasta 50 mg/100 ml, con preferencia especial entre 5 y 20 mg/100 ml.

Además del disolvente agua y del compuesto 1, las formulaciones preferidas contienen el cloruro de benzalconio y el edetato sódico.

En otra forma preferida de ejecución se prescinde del edetato sódico.

La dosificación de los compuestos de la invención dependerá en gran manera del modo de aplicación y de la enfermedad a tratar. En caso de aplicación inhalativa, los compuestos de la fórmula 1 se caracterizan por una alta eficacia, incluso en dosis del orden de μg . Incluso por encima del intervalo de μg es posible utilizar también los compuestos de la fórmula 1 de forma conveniente. La dosificación puede situarse en tal caso en el intervalo de los gramos. En especial en el caso de aplicación inhalativa, los compuestos de la invención pueden administrarse en una dosis más elevada (por ejemplo, pero sin limitación, dentro del intervalo comprendido entre 1 y 1000 mg).

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

Ejemplos de formulación farmacéutica

A) <u>Tabletas</u>	<u>por tableta</u>
principio activo 1	100 mg
lactosa	140 mg
almidón de maíz	240 mg
polivinilpirrolidona	15 mg
estearato magnésico	5 mg
	<u>500 mg</u>

ES 2 269 977 T3

Se mezclan entre sí el principio activo molido finamente, la lactosa y una parte del almidón de maíz. Se tamiza la mezcla, 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 magnésico y se mezclan entre sí. Se comprime la mezcla para obtener tabletas de forma y tamaño adecuados.

5

B) Tabletas

por tableta

	principio activo 1	80 mg
10	lactosa	55 mg
	almidón de maíz	190 mg
	celulosa microcristalina	35 mg
	polivinilpirrolidona	15 mg
15	carboximetilalmidón sódico	23 mg
	estearato magnésico	2 mg
		<u>400 mg</u>

20 Se mezclan entre sí el principio activo molido finamente, una parte del almidón de maíz, la lactosa, la celulosa microcristalina y la polivinilpirrolidona, se tamiza la mezcla y se transforma con el resto del almidón de maíz y el agua para obtener un granulado, que se seca y se tamiza. Se le añaden el carboximetilalmidón sódico y el estearato magnésico, se mezclan entre sí y se comprime la mezcla para obtener tabletas de forma y tamaño adecuados.

25 C) Solución inyectable

	principio activo 1	50 mg
	cloruro sódico	50 mg
30	agua para inyectables	5 ml

35 Se disuelve el principio activo con el pH que tenga o eventualmente a pH entre 5,5 y 6,5 con agua y se le añade el cloruro sódico como agente isotónico. Se filtra la solución resultante en filtro libre de pirógenos y se envasa el líquido filtrado en ampollas en condiciones asépticas, que después se esterilizan y se cierran por fusión. Las ampollas contienen 5 mg, 25 mg ó 50 mg de principio activo.

D) Aerosol dosificador

40	principio activo 1	0,005
	trioleato de sorbita	0,1
	monofluordiclorometano y difluordiclorometano 2:3	hasta 100

45 Se envasa la suspensión en un bote de aerosol usual, provisto de válvula dosificadora. Cada accionamiento de dicha válvula equivale a la pulverización de 50 µl de suspensión. Si se desea, el principio activo puede dosificar en mayor cantidad (p.ej. al 0,02% en peso).

E) Soluciones (en mg/100 ml)

50	principio activo 1	333,3 mg
	fumarato de formoterol	333,3 mg
	cloruro de benزالconio	10,0 mg
	EDTA	50,0 mg
55	HCl (1 N)	hasta pH 3,4

Esta solución puede prepararse por procedimientos habituales.

60 F) Polvo de inhalar

	principio activo 1	6 µg
	fumarato de formoterol	6 µg
65	lactosa monohidratada	hasta 25 mg

ES 2 269 977 T3

La fabricación del polvo de inhalar se realiza por métodos habituales, mediante el mezclado de los distintos componentes.

G) Polvo de inhalar

principio activo 1	10 μ g
lactosa monohidratada	hasta 5 mg

La fabricación del polvo de inhalar se realiza por métodos habituales, mediante el mezclado de los distintos componentes.

REIVINDICACIONES

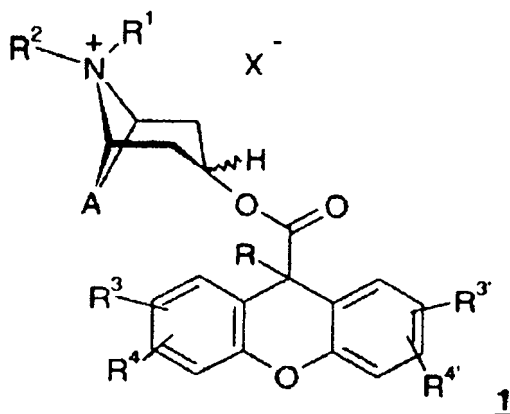
1. Compuestos de la fórmula general 1

5

10

15

20

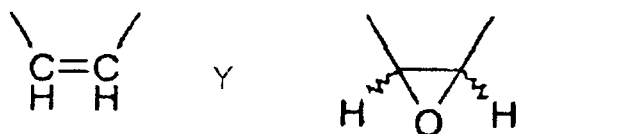


25

en la que

A es un resto bivalente, elegido entre el grupo formado por:

30



35

X⁻ es un anión que tiene una carga negativa;

R es hidroxilo, metilo, hidroximetilo, etilo, -CF₃, CHF₂ o flúor;

40

R¹ y R² son iguales o distintos y significan alquilo C₁-C₅, que puede estar eventualmente sustituido por cicloalquilo C₃-C₆, hidroxilo o halógeno; o bien

R¹ y R² juntos forman un eslabón alquilenos C₃-C₅;

45

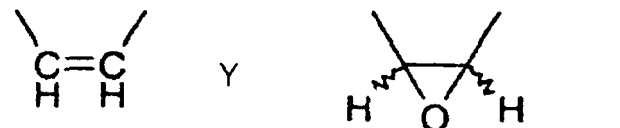
R³, R⁴, R^{3'} y R^{4'} son iguales o distintos y significan hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, hidroxilo, -CF₃, -CHF₂, CN, NO₂ o halógeno.

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

50

A es un resto bivalente, elegido entre el grupo formado por:

55



60

X⁻ es un anión que tiene una carga negativa, elegido entre el grupo formado por: cloruro, bromuro, 4-toluenosulfonato y metanosulfonato;

R es hidroxilo, metilo, hidroximetilo, etilo o CHF₂;

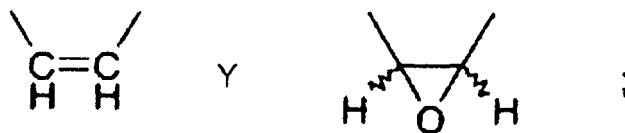
65

R¹ y R² son iguales o distintos y significan metilo, etilo o fluoretilo;

R³, R⁴, R^{3'} y R^{4'} son iguales o distintos y significan hidrógeno, metilo, metiloxi, hidroxilo, -CF₃, -CHF₂ o flúor.

3. Compuestos de la fórmula general 1, según una de las reivindicaciones 1 ó 2, en la que

A es un resto bivalente, elegido entre el grupo formado por:



X^- es un anión que tiene una carga negativa, elegido entre el grupo formado por: cloruro, bromuro y metanosulfonato;

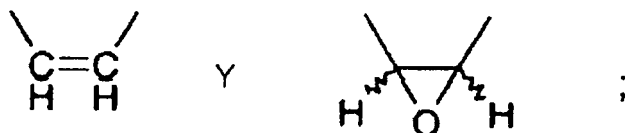
R es hidroxi o metilo;

R^1 y R^2 son iguales o distintos y significan metilo o etilo;

R^3 , R^4 , $\text{R}^{3'}$ y $\text{R}^{4'}$ son iguales o distintos y significan hidrógeno, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$ o flúor.

4. Compuestos de la fórmula general 1, según una de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en la que

A es un resto bivalente, elegido entre el grupo formado por:



X^- es bromuro;

R es hidroxi o metilo;

R^1 y R^2 son iguales o distintos y significan metilo o etilo;

R^3 , R^4 , $\text{R}^{3'}$ y $\text{R}^{4'}$ son iguales o distintos y significan hidrógeno o flúor.

5. Compuestos de la fórmula general 1, según una de las reivindicaciones de 1 a 4, eventualmente en forma de sus distintos isómeros ópticos, mezclas de isómeros individuales o racematos.

6. Uso de un compuesto de la fórmula general 1 según una de las reivindicaciones de 1 a 5 como medicamento.

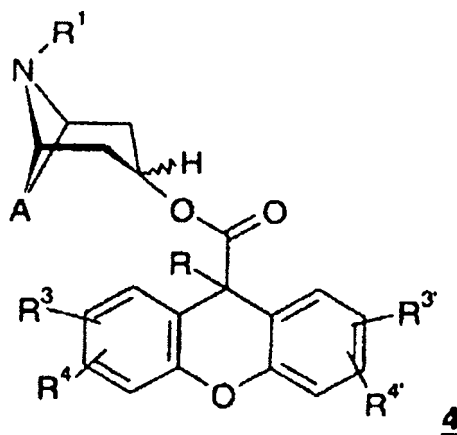
7. Uso de un compuesto de la fórmula general 1 según una de las reivindicaciones de 1 a 5 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades, en las que los agentes anticolinérgicos pueden desplegar una actividad terapéutica beneficiosa.

8. Uso de un compuesto de la fórmula general 1 según una de las reivindicaciones de 1 a 5 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento del asma, de la COPD, de la sinobradicardias de origen vagal, de trastornos del ritmo cardíaco, de espasmos del tracto gastrointestinal, de espasmos del conducto urinario y de las molestias de la menstruación.

9. Preparados farmacéuticos que, como principio activo, contienen uno o varios compuestos de la fórmula general 1 con arreglo a una de las reivindicaciones de 1 a 5 o sus sales fisiológicamente compatibles, eventualmente en combinación con vehículos y/o adyuvantes habituales.

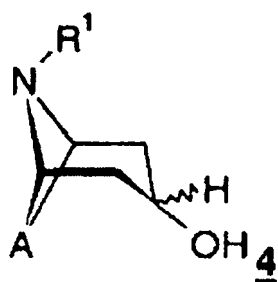
10. Preparados farmacéuticos según la reivindicación 9, **caracterizados** porque, además de uno o varios compuestos de la fórmula 1, contienen también por lo menos otros principio activo adicional, elegido entre el grupo formado por los betamiméticos, antialérgicos, antagonistas PAF, inhibidores PDE IV, antagonistas de leucotrieno, inhibidores de quinasa p38, inhibidores de quinasa EGFR y corticosteroides.

11. Compuestos de la fórmula 4



en la que los restos A, R, R¹, R³, R³', R⁴ y R⁴' pueden tener los significados definidos en las reivindicaciones de 1 a 4, eventualmente en forma de sus sales de adición de ácido.

12. Uso de los compuestos de la fórmula general 2



en la que los restos A y R¹ pueden tener los significados definidos en las reivindicaciones de 1 a 4, eventualmente en forma de sus sales de adición de ácido, para la obtención de los compuestos de la fórmula 1 según una de las reivindicaciones de 1 a 5.