



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

10-137232

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-137232-00000-0000

Fecha: 2010-11-04 16:02:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 152

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **“DERIVADOS DE QUINUCLIDINA COMO
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO M3”.**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 453/02**

71. SOLICITANTE **ASTRAZENECA AB Y PULMAGEN
THERAPEUTICS (SYNERGY) LIMITED.**

DOMICILIO **SÖDERTÄLJE, SUECIA Y SLOUGH, REINO
UNIDO.**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. _____

04 NOV 2010

(FORMA P 10)

Patric Pulmagen, Cwv
13-12-2010

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-137232- -00000-0000

Fecha: 2010-11-04 16:02:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 152

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **ASTRAZENECA AB Y
PULMAGEN THERAPEUTICS
(SYNERGY) LIMITED.**

Dirección: SE-151 85 Södertälje, Suecia y
Fulmer Hall, Windmill Road, Fulmer, Slough
SL3 6HD, Reino Unido.

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje,
Suecia y Slough, Reino Unido.

Lugar de Constitución: Suecia.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

**INVENTOR(ES)
(72)**

Nombre: FORD, Rhonan, Lee; MATHER, Andrew Nigel; METE, Antonio; BULL,
Richard, James y SKIDMORE, Elizabeth, Anne.

Dirección: AstraZeneca, R&D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough,
Leicestershire LE11 5RH y Argenta Discovery Limited, 8/9 Spire Green Centre,
Flex Meadow, Harlow, Essex CM19 5TR.

Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido.

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2008/001647

Fecha: 13/05/08

Publicación Internacional No. WO 2009/138707 A9

Fecha: 19/11/09

⑥ Título (54)

**“DERIVADOS DE QUINUCLIDINA COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR
MUSCARÍNICO M3”**

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 453/02, A61 P 11/00, A61 K 31/439

⑧

Prioridad

SI ☐ NO ☒

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

⑨

Comprobante de Pago No. 10-83,055

Fecha: 05-10-2010

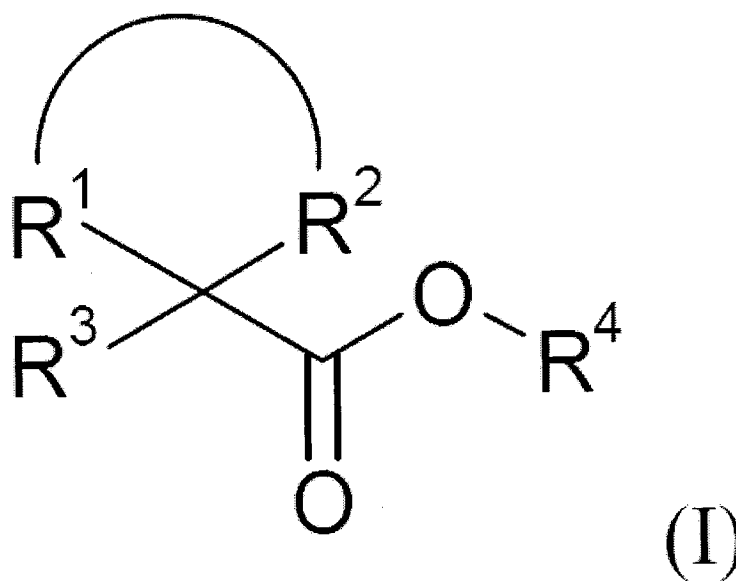
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal. (Poder AstraZeneca AB)
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Publicación, documentos de notificaciones de registro de cambio de nombre y dirección del solicitante PULMAGEN THERAPEUTICS (SYNERGY) LIMITED y documentos de notificaciones de registro de cambio de dirección de los inventores FORD, RHONAN, LEE; MATHER, ANDREW, NIGEL Y METE, ANTONIO.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALCIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 83,055
FECHA : OCTUBRE 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-137232-00000-0000

Fecha: 2010-11-04 16:02:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 152

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLEREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	383647154	04/10/2010	23,736,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

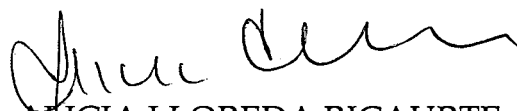
SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

Traducción
Suzanne

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ otorgado por **AstraZeneca AB**

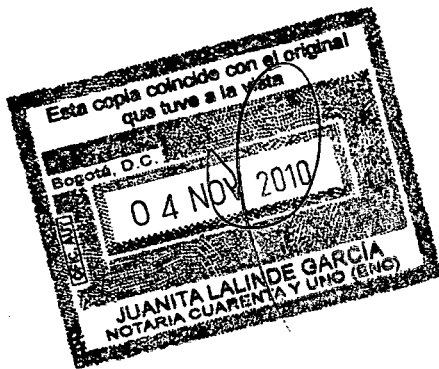
Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

Certificación Notarial

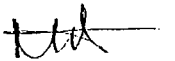
Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público, John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]



JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra


MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. ha sido firmado por **John Haig Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

Certificado

5. en Londres
6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. G479981
9. Timbre/Sello
Aparece el Sello de la Oficina
de Asuntos Exteriores y del Commonwealth
10. Firma
E.M. Fitzgerald

Según mi leal saber y entender, ésta en una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.



Martha Lucia Arciniegas M.
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

Los abajo firmados, AstraZeneca AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004 en Macclesfield, Inglaterra

The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

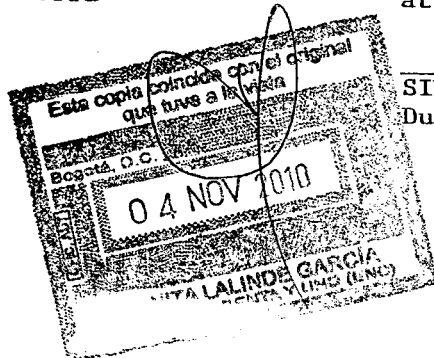
hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and additionally we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 22nd day of July 2004 at Macclesfield, England


SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de, AstraZeneca AB,
la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia

, domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un periodo de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Stockholm
, con fecha Oct. 31/1913
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).



NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

On this 26th day of July, 2004,
personally Simon Richard Reeves
came

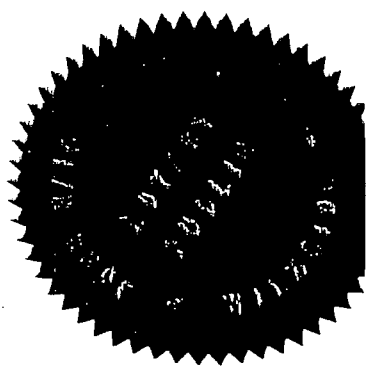
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a
duly authorised signatory of, AstraZeneca AB,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden

, domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertal
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM
under date of 31 October 1913
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. Hsing
Notary Public
Wilkesbarre
Peshawar
England



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by John Haig Ekserdjian
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres

Certified/Attesté

6. the/le 02 August 2004

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No

G479981

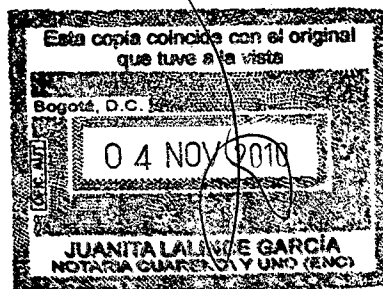
9. Stamp:
timbre:

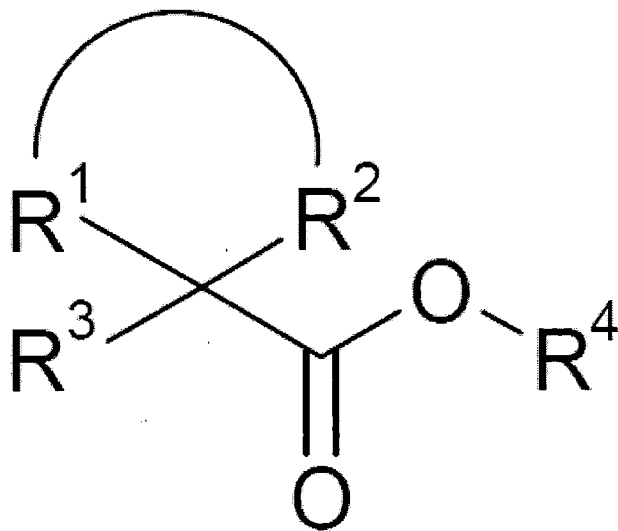
10. Signature: E. M. Fitzgerald



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.





(I)

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 04-11-10 (30) Prioridad (31) <i>No. Prioridad</i> (32) <i>Fecha</i> (33) <i>País</i>		(51) Int Cl: C07D 453/02 (71) Solicitante(s): ASTRAZENECA AB Y PULMAGEN THERAPEUTICS (SYNERGY) LIMITED. (72) Inventor(es): FORD, Rhonan, Lee; MATHER, Andrew Nigel; METE, Antonio; BULL, Richard, James y SKIDMORE, Elizabeth, Anne. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 13-12-10 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 13-05-08 No. de solicitud: PCT/GB2008/001647		(87) Publicación internacional Fecha: 19-11-09 No. publicación: WO 2009/138707 A9	
(54) Título: DERIVADOS DE QUINUCLIDINA COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO M3.			

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un compuesto seleccionado del grupo conformado por:

- (R)-1-[(6-Metilpiridin-3-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-1-[(6-Metilpirazin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-[(6-trifluorometilpiridazin-3-ilcarbamoil)metil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-1-(Benzo[d]isoxazol-3-ilcarbamoilmetil)-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-1-(Piridazin-3-ilcarbamoilmetil)-3-(1-tiofen-2-ilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-1-[(5-Metilisoxazol-3-ilcarbamoil)metil]-3-(1-tiofen-2-ilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-1-[(3-Metilisoxazol-5-ilcarbamoil)metil]-3-(1-tiofen-2-ilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-1-[(3-Fluorofenilcarbamoil)metil]-3-(1-tiofen-2-ilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-1-[(5-Metilpirazin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-tiofen-2-ilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-1-(Benzo[d]isoxazol-3-ilcarbamoilmetil)-3-(1-tiofen-2-ilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-1-(Pirazin-3-ilcarbamoilmetil)-3-(1-tiofen-2-ilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-3-[1-(3-Fluorofenil)cicloheptanocarboniloxi]-1-(pirazin-2-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-3-[1-(3-Fluorofenil)cicloheptanocarboniloxi]-1-(isoxazol-3-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(piridin-2-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(piridin-4-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-1-[(5-Fluoropiridin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-1-[(5-Metilpiridin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(piridin-3-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-1-[(2-Metilpiridin-4-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-1-Fenilcarbamoilmetil-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(pirimidin-4-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-1-[(2-Fluorofenilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-1-[(2,3-Difluorofenilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-1-[2-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)etil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-1-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;

(R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(piridazin-4-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-1-[(5-Fluoropiridin-3-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-[2-(piridin-3-iloxi)etil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-1-[(6-Metilpiridin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(o-tolilcarbamoilmetil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(2-pirazin-2-iletil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (S)-1-(3-Fenoxipropil)-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-1-[(2-(3-Fluorofenoxi)etilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-1-[(3,5-Difluorofenilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-1-[2-(4-Metoxibenciloxi)etil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-1-(2-Feniloxi)etil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-1-[(2,6-Difluorofenilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-1-[(Metilfenilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-1-[3-(4-Cianofenoxi)propil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-1-[(2,5-Difluorofenilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-1-[2-(4-Cianobenciloxi)etil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-[(6-trifluorometilpiridin-2-ilcarbamoil)metil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-1-[(4-Metilpiridin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-1-[(5-Cloropiridin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(p-tolilcarbamoilmetil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(m-tolilcarbamoilmetil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-1-(Oxazol-2-ilcarbamoilmetil)-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-1-[(6-Metilpiridazin-3-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(pirimidin-2-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-1-[(5-Cianopiridin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(pirimidin-5-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-1-[(3-Fluoropiridin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-1-[(3-Fluoropiridin-4-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-[2-[(pirazin-2-carbonil)amino]etil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-[(1,2,4)tiadiazol-5-ilcarbamoilmetil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-[3-[(piridin-2-carbonil)amino]propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-1-[(2-Metilpirimidin-4-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-1-[(6-Metilpirimidin-4-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-[2-[(piridin-2-carbonil)amino]etil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X; y
 (R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(3-piridin-4-ilpropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;

donde X representa un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) No. de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 04-11-10

(51) Clasificación Internacional: C07D 453/02

(71) Solicitante(s): **ASTRAZENECA AB Y PULMAGEN THERAPEUTICS (SYNERGY) LIMITED.**

(72) Inventor(es): FORD, Rhonan, Lee; MATHER, Andrew Nigel; METE, Antonio; BULL, Richard, James y SKIDMORE, Elizabeth, Anne.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad (31) *No. Prioridad* (32) *Fecha* (33) *País*

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 13-12-2010

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **19-11-09**

Fecha de presentación de la solicitud: 13-05-08

No. publicación: **WO 2009/138707 A9**

No. de solicitud: **PCT/GB2008/001647**

(54) Título: **DERIVADOS DE QUINUCLIDINA COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO M3.**

70



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

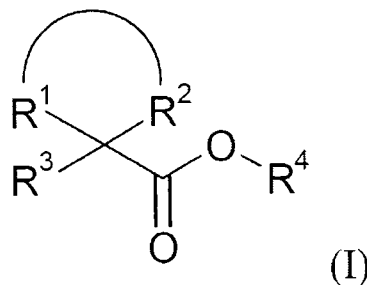
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) No. de solicitud:	(22) Fecha de solicitud: 04-11-10
(51) Clasificación Internacional: C07D 453/02	
(71) Solicitante(s): ASTRAZENECA AB Y PULMAGEN THERAPEUTICS (SYNERGY) LIMITED.	
(72) Inventor(es): FORD, Rhonan, Lee; MATHER, Andrew Nigel; METE, Antonio; BULL, Richard, James y SKIDMORE, Elizabeth, Anne.	
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad (32) Fecha (33) Pais
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 13-12-2010	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT	
Fecha de presentación de la solicitud: 13-05-08	
No. de solicitud: PCT/GB2008/001647	
(87) Publicación internacional	
Fecha: 19-11-09	
No. Publicación: WO 2009/138707 A9	



(54) Título: **DERIVADOS DE QUINUCLIDINA COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO M3.**

(57) Resumen:

Reivindicación número 1.-

Un compuesto seleccionado del grupo conformado por:

- (R)-1-[(6-Metilpiridin-3-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-1-[(6-Metilpirazin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-[(6-trifluorometilpiridazin-3-ilcarbamoil)metil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-1-(Benzo[d]isoxazol-3-ilcarbamoilmetil)-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-1-(Piridazin-3-ilcarbamoilmetil)-3-(1-tiofen-2-ilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-1-[(5-Metilisoxazol-3-ilcarbamoil)metil]-3-(1-tiofen-2-ilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-1-[(3-Metilisoxazol-5-ilcarbamoil)metil]-3-(1-tiofen-2-ilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-1-[(3-Fluorofenilcarbamoil)metil]-3-(1-tiofen-2-ilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-1-[(5-Metilpirazin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-tiofen-2-ilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-1-(Benzo[d]isoxazol-3-ilcarbamoilmetil)-3-(1-tiofen-2-ilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-1-(Pirazin-3-ilcarbamoilmetil)-3-(1-tiofen-2-ilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-3-[1-(3-Fluorofenil)cicloheptanocarboniloxi]-1-(pirazin-2-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-3-[1-(3-Fluorofenil)cicloheptanocarboniloxi]-1-(isoxazol-3-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(piridin-2-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(piridin-4-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-1-[(5-Fluoropiridin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-1-[(5-Metilpiridin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(piridin-3-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-1-[(2-Metilpiridin-4-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-1-Fenilcarbamoilmetil-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(pirimidin-4-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-1-[(2-Fluorofenilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-1-[(2,3-Difluorofenilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-1-[2-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)etil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-1-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(piridazin-4-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;

(R)-1-[(5-Fluoropiridin-3-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-[2-(piridin-3-iloxi)etil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-1-[(6-Metilpiridin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(o-tolilcarbamoilmetil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(2-pirazin-2-iletal)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (S)-1-(3-Fenoxipropil)-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-1-[[2-(3-Fluorofenoxi)etilcarbamoil]metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-1-[(3,5-Difluorofenilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-1-[2-(4-Metoxibenciloxi)etil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-1-(2-Feniloxietil)-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-1-[(2,6-Difluorofenilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-1-[(Metilfenilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-1-[3-(4-Cianofenoxi)propil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-1-[(2,5-Difluorofenilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-1-[2-(4-Cianobenciloxi)etil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-[(6-trifluorometilpiridin-2-ilcarbamoil)metil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-1-[(4-Metilpiridin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-1-[(5-Cloropiridin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(p-tolilcarbamoilmetil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;

(R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(m-tolilcarbamoilmetil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-1-(Oxazol-2-ilcarbamoilmetil)-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-1-[(6-Metilpiridazin-3-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(pirimidin-2-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-1-[(5-Cianopiridin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(pirimidin-5-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-1-[(3-Fluoropiridin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-1-[(3-Fluoropiridin-4-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-[2-[(pirazin-2-carbonil)amino]etil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-[(1,2,4)tiadiazol-5-ilcarbamoilmetil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-[3-[(piridin-2-carbonil)amino]propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-1-[(2-Metilpirimidin-4-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-1-[(6-Metilpirimidin-4-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
 (R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-[2-[(piridin-2-carbonil)amino]etil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X; y
 (R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(3-piridin-4-ilpropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;

donde X representa un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente.

CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
19 November 2009 (19.11.2009)



(10) International Publication Number
WO 2009/138707 A9

(51) International Patent Classification:
C07D 453/02 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/GB2008/001647

(22) International Filing Date:
13 May 2008 (13.05.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(71) Applicants (for all designated States except US): **ASTRAZENECA AB** [SE/SE]; S-151 85 Sodertälje (SE). **ARGENTA DISCOVERY LIMITED** [GB/GB]; 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex CM19 5TR (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **FORD, Rhonan, Lee** [GB/GB]; AstraZeneca, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). **MATHER, Andrew, Nigel** [GB/GB]; AstraZeneca, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). **METE, Antonio** [IT/GB]; AstraZeneca, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). **BULL, Richard, James** [GB/GB]; Argenta Discovery Limited, 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex CM19 5TR (GB). **SKIDMORE, Elizabeth, Anne** [GB/GB]; Argenta Discovery Limited, 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex CM19 5TR (GB).

(74) Agent: **STANSFIELD, Kevin**; AstraZeneca AB, Global Intellectual Property, SE-151 85 Sodertälje (SE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

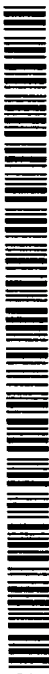
— with international search report (Art. 21(3))

(48) Date of publication of this corrected version:

28 January 2010

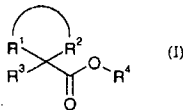
(15) Information about Correction:

see Notice of 28 January 2010



WO 2009/138707 A9

(54) Title: QUINUCLIDINE DERIVATIVES AS MUSCARINIC M3 RECEPTOR ANTAGONISTS



(57) Abstract: The invention provides named compounds of formula (I), wherein R4 is a N- substituted quinuclidine (I) pharmaceutical compositions containing them and a process for preparing the pharmaceutical compositions. Their use in therapy for the treatment of conditions mediated by M3 muscarinic receptors, such as chronic obstructive pulmonary disease is also disclosed.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

STANSFIELD, Kevin
AstraZeneca AB
Global Intellectual Property
SE-151 85 Södertälje
SUÈDE

Date of mailing (day/month/year) 18 June 2010 (18.06.2010)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 103273-1 WO	
International application No. PCT/GB2008/001647	International filing date (day/month/year) 13 May 2008 (13.05.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:				
☒ the applicant	☐ the inventor	☐ the agent	☐ the common representative	
Name and Address ARGENTA DISCOVERY LIMITED 8/9 Spire Green Centre Flex Meadow Harlow Essex CM19 5TR United Kingdom		State of Nationality GB	State of Residence GB	
		Telephone No.		
		Facsimile No.		
		E-mail address		
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:				
☐ the person	☒ the name	☐ the address	☐ the nationality	☐ the residence
Name and Address PULMAGEN THERAPEUTICS (SYNERGY) LIMITED 8/9 Spire Green Centre Flex Meadow Harlow Essex CM19 5TR United Kingdom		State of Nationality GB	State of Residence GB	
		Telephone No.		
		Facsimile No.		
		E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized		
3. Further observations, if necessary:				
4. A copy of this notification has been sent to:				
☐ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority			
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned			
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned			
	☐ other:			

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Blanc Veronique
Facsimile No. +41 22 338 82 70	e-mail PT01.PCT@WIPO.INT Telephone No. +41 22 338 74 01

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

STANSFIELD, Kevin
AstraZeneca AB
Global Intellectual Property
SE-151 85 Södertälje
SUÈDE

Date of mailing (day/month/year) 29 October 2010 (29.10.2010)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 103273-1 WO	
International application No. PCT/GB2008/001647	International filing date (day/month/year) 13 May 2008 (13.05.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address ARGENTA DISCOVERY LIMITED 8/9 Spire Green Centre Flex Meadow Harlow Essex CM19 5TR United Kingdom	State of Nationality GB	State of Residence GB
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address PULMAGEN THERAPEUTICS (SYNERGY) LIMITED Fulmer Hall Windmill Road Fulmer Slough SL3 6HD United Kingdom	State of Nationality GB	State of Residence GB
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

- ☐
- the receiving Office
-
- ☐
- the International Searching Authority
-
- ☐
- the Authority(ies) specified for supplementary search

- ☐
- the International Preliminary Examining Authority
-
- ☒
- the designated Offices concerned
-
- ☐
- the elected Offices concerned
-
- ☐
- other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 87 40	Authorized officer Olaiz Alicia e-mail pt01.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 01
---	--

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

STANSFIELD, Kevin
AstraZeneca AB
Global Intellectual Property
SE-151 85 Södertälje
SUÈDE

Date of mailing (day/month/year) 29 October 2010 (29.10.2010)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 103273-1 WO	
International application No. PCT/GB2008/001647	International filing date (day/month/year) 13 May 2008 (13.05.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address FORD, Rhonan, Lee AstraZeneca Bakewell Road Loughborough Leicestershire LE11 5RH United Kingdom	State of Nationality GB	State of Residence GB
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address FORD, Rhonan, Lee AstraZeneca R & D Charnwood Bakewell Road Loughborough Leicestershire LE11 5RH United Kingdom	State of Nationality GB	State of Residence GB
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

- ☐
- the receiving Office
-
- ☐
- the International Searching Authority
-
- ☐
- the Authority(ies) specified for supplementary search

- ☐
- the International Preliminary Examining Authority
-
- ☒
- the designated Offices concerned
-
- ☐
- the elected Offices concerned
-
- ☐
- other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 87 40	Authorized officer Olaiz Alicia e-mail pt01.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 01
---	--

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

STANSFIELD, Kevin
AstraZeneca AB
Global Intellectual Property
SE-151 85 Södertälje
SUÈDE

Date of mailing (day/month/year) 29 October 2010 (29.10.2010)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 103273-1 WO	
International application No. PCT/GB2008/001647	International filing date (day/month/year) 13 May 2008 (13.05.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
Name and Address MATHER, Andrew, Nigel AstraZeneca Bakewell Road Loughborough Leicestershire LE11 5RH United Kingdom	State of Nationality GB	State of Residence GB
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☐ the name	☒ the address
Name and Address MATHER, Andrew, Nigel AstraZeneca R & D Charnwood Bakewell Road Loughborough Leicestershire LE11 5RH United Kingdom	State of Nationality GB	State of Residence GB
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☐ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Olaiz Alicia
Facsimile No. +41 22 338 87 40	e-mail pt01.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 01

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

STANSFIELD, Kevin
AstraZeneca AB
Global Intellectual Property
SE-151 85 Södertälje
SUÈDE

Date of mailing (day/month/year) 29 October 2010 (29.10.2010)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 103273-1 WO	
International application No. PCT/GB2008/001647	International filing date (day/month/year) 13 May 2008 (13.05.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address METE, Antonio AstraZeneca Bakewell Road Loughborough Leicestershire LE11 5RH United Kingdom	State of Nationality IT	State of Residence GB
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address METE, Antonio AstraZeneca R & D Charnwood Bakewell Road Loughborough Leicestershire LE11 5RH United Kingdom	State of Nationality IT	State of Residence GB
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

- ☐
- the receiving Office
-
- ☐
- the International Searching Authority
-
- ☐
- the Authority(ies) specified for supplementary search

- ☐
- the International Preliminary Examining Authority
-
- ☒
- the designated Offices concerned
-
- ☐
- the elected Offices concerned
-
- ☐
- other:

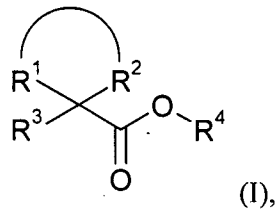
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 87 40	Authorized officer Olaiz Alicia e-mail pt01.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 01
---	--

DERIVADOS DE QUINUCLIDINA COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR
MUSCARÍNICO M3

RESUMEN – OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

5

La invención proporciona los compuestos nombrados de fórmula (I),



en la que R4 es una quinuclidina N-sustituida (I),
composiciones farmacéuticas que los contienen y un proceso para preparar las
10 composiciones farmacéuticas. También se divulga su uso en terapia para el tratamiento de
afecciones mediadas por receptores muscarínicos M3, tales como la enfermedad pulmonar
obstructiva crónica.

DERIVADOS DE QUINUCLIDINA COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR
MUSCARÍNICO M3

La presente invención se refiere a ésteres alquílicos sustituidos con cicloalquilo de aminoalcoholes policíclicos, un proceso para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen, un proceso para preparar las composiciones farmacéuticas, su uso en terapia y productos intermedios empleados en su preparación.

Antecedentes de la invención

10

Los receptores muscarínicos son una familia de receptores acoplados a proteínas G (GPCR) que consta de cinco integrantes M₁, M₂, M₃, M₄ y M₅. De los cinco subtipos muscarínicos, se sabe que tres (M₁, M₂ y M₃) ejercen efectos fisiológicos en el tejido pulmonar humano.

15

Los nervios parasimpáticos son el sistema principal para la broncoconstricción refleja en las vías respiratorias humanas y actúan de mediadores del tono de las vías respiratorias liberando acetilcolina sobre los receptores muscarínicos. El tono de las vías respiratorias aumenta en pacientes con trastornos respiratorios como el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y, por esta razón, se han desarrollado antagonistas de los receptores muscarínicos para emplear en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias. Los antagonistas de los receptores muscarínicos, a menudo llamados anticolinérgicos en la práctica clínica, gozan de amplia aceptación como una terapia de primera línea para individuos con EPOC, y su uso ha sido extensamente estudiado en la bibliografía (por ejemplo, Lee *et al.*, Current Opinion in Pharmacology 2001,1, 223–229).

25

Cuando se emplean para tratar trastornos respiratorios, los antagonistas de los receptores muscarínicos se administran normalmente por inhalación. Sin embargo, cuando se administran por inhalación, una importante proporción del antagonista de receptores muscarínicos suele ser absorbida por la circulación sistémica lo cual produce efectos secundarios notificados tales como sequedad de boca. Además, la mayoría de los antagonistas muscarínicos presentan una acción de duración relativamente corta que

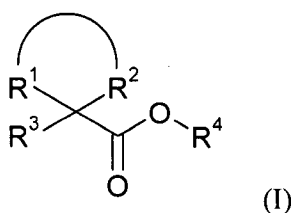
30

requiere que sean administrados varias veces al día. Tal régimen de dosificación de múltiples veces al día no solo es inconveniente para el paciente, sino que también supone un riesgo importante de tratamiento inadecuado debido al incumplimiento asociado a un régimen de dosificación repetida frecuente por parte del paciente.

Por consiguiente, se siguen necesitando nuevos compuestos que sean capaces de bloquear los receptores muscarínicos. En particular, se necesitan nuevos antagonistas muscarínicos que sean muy potentes y tengan pocos efectos secundarios sistémicos cuando se administren por inhalación. Además, se necesitan nuevos antagonistas muscarínicos con una acción de duración prolongada cuando se administran por inhalación y que se puedan administrar una o dos veces al día.

WO 98/04517 describe ésteres carboxílicos de arilciclopropano, arilciclobutano, arilciclopentano y arilciclohexano que tienen actividad antimuscarínica en el músculo liso de la vejiga urinaria.

Nuestra solicitud PCT/GB2007/004350, que está en tramitación junto con la presente, se refiere a compuestos de fórmula (I):



en la que

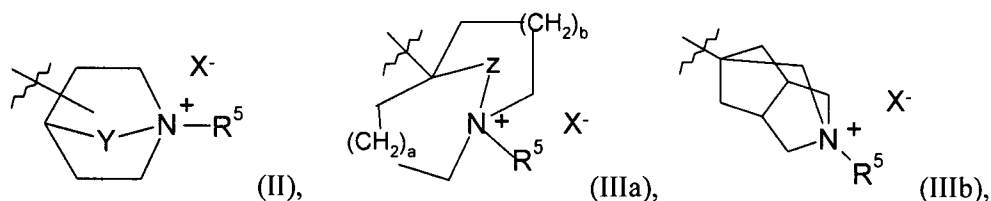
R^1 y R^2 , junto con el átomo de carbono al cual los dos están directamente unidos, forman un anillo carbocíclico alifático de 7 miembros, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-6})$, $N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$ y alquilo C_{1-6} , dicho alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno e hidroxilo;

R^3 representa fenilo o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados

independientemente de halógeno, ciano, nitro, SH, $S(O)_{0-2}R^9$, $NR^{10}R^{11}$, $S(O)_2NR^{12}R^{13}$, $C(O)NR^{14}R^{15}$, $C(O)_2R^{16}$, $NR^{17}S(O)_2R^{18}$, $NR^{19}C(O)R^{20}$, $NR^{21}C(O)_2R^{22}$, $NR^{23}C(O)NR^{24}R^{25}$, OR^{26} y alquilo C_{1-6} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} ,

NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-6})$ y $N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$;

R^4 representa un grupo de la fórmula (II) o (IIIa) o (IIIb);



en la que

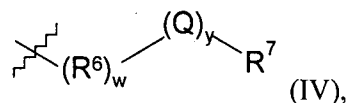
Y es $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o $-CH_2CH_2CH_2-$ y la sustitución en el anillo en el grupo (II) puede ser en la posición 3 ó 4;

a es 1 ó 2;

b es 1 ó 2;

Z es $-CH_2-$;

R^5 representa un grupo de fórmula (IV)



en la que

w es 0 ó 1;

R^6 representa alquilenos C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes

seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-6})$ y $N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$;

cuando w es 0, y es 0; cuando w es 1, y es 0 ó 1;

Q representa O, $S(O)_{0-2}$, NR^8 , $-CONR^8-$, $-SO_2NR^8-$, $-NR^8CO-$, $-NR^8SO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-HC=CH-$ o etinileno;

R^7 representa un grupo cíclico Cyc^1 o un grupo alquilo C_{1-4} , pudiendo estar dicho grupo alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados

independientemente entre halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-4})$,

$N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, un grupo cíclico Cyc^2 y $-OCyc^2$; y R^7 puede representar adicionalmente

hidrógeno cuando Q representa O, NR^8 , $-\text{CONR}^8$ -, $-\text{SO}_2\text{NR}^8$ -, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{HC}=\text{CH}-$ o etinileno;

Cyc^1 y Cyc^2 representan cada uno independientemente aro, heteroarilo, un anillo carbocíclico alifático de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8

miembros, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, ciano, nitro, SH, $\text{S}(\text{O})_0$, 2R^9 , $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $\text{NR}^{17}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$, $\text{NR}^{19}\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$, $\text{NR}^{21}\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{22}$, $\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, OR^{26} , fenilo y alquilo C_{1-6} , pudiendo estar dicho fenilo o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , NH_2 , $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$ y $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$;

R^8 representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^9 y R^{18} representan cada uno independientemente alquilo C_{1-6} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados

independientemente entre halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , NH_2 , $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$ y $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$; y

R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} y R^{26} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} , pudiendo dicho alquilo C_{1-6} estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente

entre halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , NH_2 , $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$ y $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$; o cualquiera de R^{10} y R^{11} , R^{12} y R^{13} , R^{14} y R^{15} o R^{24} y R^{25} , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos ambos, pueden formar un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8

miembros, pudiendo estar dicho anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo y alquilo

C_{1-6} , pudiendo estar dicho alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno e hidroxilo;

y X representa un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente.

Resumen de la invención

La presente invención proporciona compuestos contemplados por el alcance de nuestra solicitud PCT/GB2007/004350, que está en tramitación junto a la presente, mencionada precedentemente, pero que no están específicamente divulgados en esta.

- 5 Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto con especies de amonio cuaternario seleccionadas del grupo conformado por:

(*R*)-1-[(6-Metilpiridin-3-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;

- 10 (*R*)-1-[(6-Metilpirazin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;

(*R*)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-[(6-trifluorometilpiridazin-3-ilcarbamoil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;

- 15 (*R*)-1-(Benzo[*d*]isoxazol-3-ilcarbamoilmetil)-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;

(*R*)-1-(Piridazin-3-ilcarbamoilmetil)-3-(1-tiofen-2-ilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;

(*R*)-1-[(5-Metilisoxazol-3-ilcarbamoil)metil]-3-(1-tiofen-2-ilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;

- 20 (*R*)-1-[(3-Metilisoxazol-5-ilcarbamoil)metil]-3-(1-tiofen-2-ilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;

(*R*)-1-[(3-Fluorofenilcarbamoil)metil]-3-(1-tiofen-2-ilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;

- 25 (*R*)-1-[(5-Metilpirazin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-tiofen-2-ilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;

(*R*)-1-(Benzo[*d*]isoxazol-3-ilcarbamoilmetil)-3-(1-tiofen-2-il-cicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;

(*R*)-1-(Pirazin-3-ilcarbamoilmetil)-3-(1-tiofen-2-ilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;

- 30 (*R*)-3-[1-(3-Fluorofenil)cicloheptanocarboniloxi]-1-(pirazin-2-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;

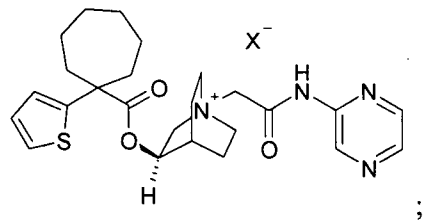
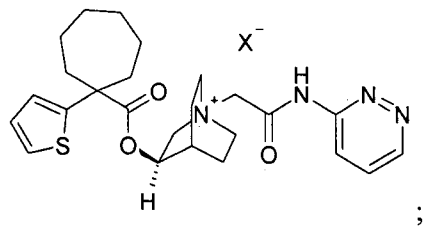
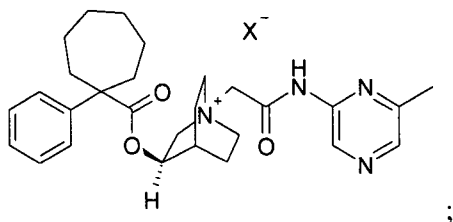
- (R)-3-[1-(3-Fluorofenil)cicloheptanocarboniloxi]-1-(isoxazol-3-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(piridin-2-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- 5 (R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(piridin-4-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-1-[(5-Fluoropiridin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-1-[(5-Metilpiridin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- 10 (R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(piridin-3-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-1-[(2-Metilpiridin-4-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- 15 (R)-1-Fenilcarbamoilmetil-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(pirimidin-4-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-1-[(2-Fluorofenilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- 20 (R)-1-[(2,3-Difluorofenilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-1-[2-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)etil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- 25 (R)-1-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(piridazin-4-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (R)-1-[(5-Fluoropiridin-3-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- 30 (R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-[2-(piridin-3-iloxi)etil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;

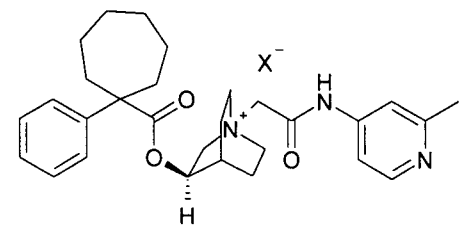
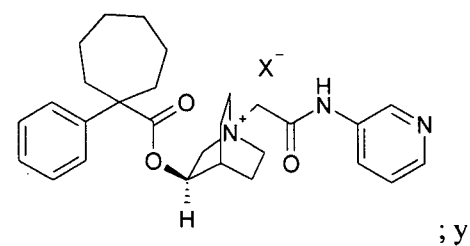
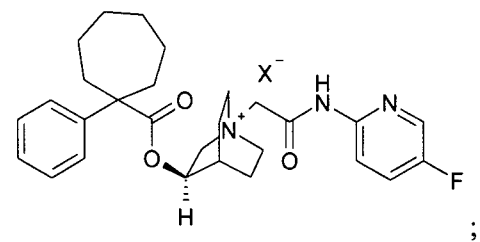
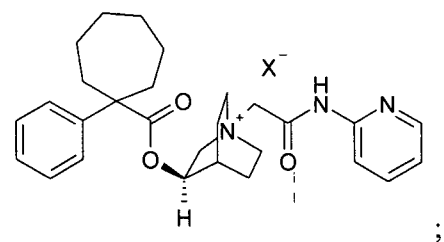
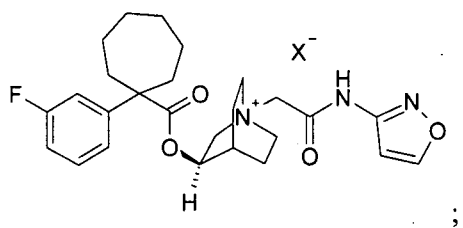
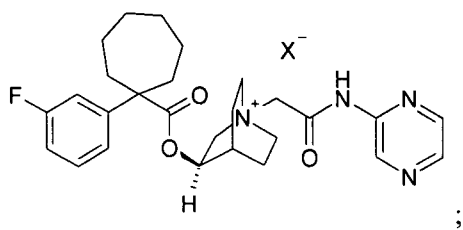
- (*R*)-1-[(6-Metilpiridin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (*R*)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(*o*-tolilcarbamoilmetil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- 5 (*R*)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(2-piridazin-2-iletil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (*S*)-1-(3-Fenoxipropil)-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (*R*)-1-{[2-(3-Fluorofenoxi)etilcarbamoil]metil}-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- 10 (*R*)-1-[(3,5-Difluorofenilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (*R*)-1-[2-(4-Metoxibenciloxi)etil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (*R*)-1-(2-Fenetiloxietil)-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- 15 (*R*)-1-[(2,6-Difluorofenilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (*R*)-1-[(Metilfenilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (*R*)-1-[3-(4-Cianofenoxi)propil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- 20 (*R*)-1-[(2,5-Difluorofenilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (*R*)-1-[2-(4-Cianobenciloxi)etil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- 25 (*R*)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-[(6-trifluorometilpiridin-2-ilcarbamoil)metil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (*R*)-1-[(4-Metilpiridin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (*R*)-1-[(5-Cloropiridin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- 30 (*R*)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(*p*-tolilcarbamoilmetil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;

- (*R*)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(*m*-tolilcarbamoilmetil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- (*R*)-1-(Oxazol-2-ilcarbamoilmetil)-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- 5 (*R*)-1-[(6-Metilpiridazin-3-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- (*R*)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(pirimidin-2-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- (*R*)-1-[(5-Cianopiridin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- 10 (*R*)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(pirimidin-5-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- (*R*)-1-[(3-Fluoropiridin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- 15 (*R*)-1-[(3-Fluoropiridin-4-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- (*R*)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-{2-[(pirazin-2-carbonil)amino]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- (*R*)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-([1,2,4]tiadiazol-5-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- 20 (*R*)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-{3-[(piridin-2-carbonil)amino]propil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- (*R*)-1-[(2-Metilpirimidin-4-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- 25 (*R*)-1-[(6-Metilpirimidin-4-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- (*R*)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-{2-[(piridin-2-carbonil)amino]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X; y
- (*R*)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(3-piridin-4-ilpropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- 30 donde X representa un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente.

Los compuestos de fórmula (I), a los que se hace referencia anteriormente, y los de la presente invención comprenden un anión X asociado con la carga positiva en el átomo de nitrógeno cuaternario. El anión X puede ser cualquier anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente (p. ej., bivalente). En una realización de la invención, X puede ser un anión de un ácido mineral, por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato o fosfato; o un anión de un ácido orgánico adecuado, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, metanosulfonato, *p*-toluenosulfonato, benzenosulfonato o napadisilato (naftaleno-1,5-disulfonato) (p. ej., un heminaadisilato), 2,5-diclorobenzenosulfonato, 1-hidroxinaftaleno-2-sulfonato o xinafoato (1-hidroxi-2-naftoato).

De acuerdo con la invención, también se proporciona un compuesto seleccionado del grupo conformado por:





donde X representa un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente.

Se sobreentenderá que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo, hidratadas, así como también no solvatadas. Se sobreentenderá que la presente invención contempla todas estas formas solvatadas. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir como tautómeros. Los tautómeros y sus mezclas también forman un aspecto de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención presentan propiedades farmacéuticas beneficiosas. Por ejemplo, los compuestos de la invención presentan actividad como antagonistas de receptores muscarínicos, particularmente receptores muscarínicos M₃. Es más, los compuestos también presentan propiedades de unión a proteínas plasmáticas deseables. La unión a proteínas plasmáticas puede ser una propiedad ventajosa para compuestos administrados por inhalación ya que pueden reducir el impacto de cualquier efecto sistémico que pueda tener el compuesto.

Los compuestos de la invención tienen actividad como productos farmacéuticos, en particular como agentes anticolinérgicos que incluyen antagonistas de los receptores muscarínicos (M₁, M₂, y M₃), en particular antagonistas M₃. Las enfermedades y afecciones que pueden ser tratadas con los compuestos incluyen:

1. *sistema respiratorio*: enfermedades obstructivas de las vías respiratorias que incluyen: asma, incluidas la bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por el ejercicio, inducida por fármacos (incluida la inducida por aspirina y AINE) y el asma inducida por el polvo, tanto intermitente como persistente y de todas las intensidades, y otras causas de hiperreactividad de las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); bronquitis, incluidas la bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema; bronquiectasia; fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón del granjero y enfermedades relacionadas; neumonitis por hipersensibilidad; fibrosis pulmonar, incluida la alveolitis fibrosante criptogénica, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis que complica el tratamiento antineoplásico e infección crónica, incluidas la tuberculosis y aspergilosis y otras micosis; complicaciones del trasplante de pulmón; trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura pulmonar, e hipertensión pulmonar; actividad antitusígena incluido el tratamiento de la tos crónica asociada con afecciones inflamatorias y secretorias de las vías respiratorias, y de la tos yatrogénica; rinitis aguda y crónica incluidas la rinitis

medicamentosa y la rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional incluida la rinitis nervosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección viral aguda incluido el resfriado común, e infección debida al virus respiratorio sincicial, gripe, coronavirus (incluido SRAG) y adenovirus;

- 5 2. *hueso y articulaciones*: artritis asociadas con o que incluyen osteoartritis/osteoartrosis, tanto primaria como secundaria a, por ejemplo, displasia congénita de la cadera; espondilitis cervical y lumbar, y dolor en la parte baja de la espalda y el cuello; osteoporosis; artritis reumatoide y enfermedad de Still; espondiloartropatías seronegativas incluidas la espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, artritis reactiva y espondartropatía no diferenciada; artritis séptica y otras artropatías relacionadas con infección y trastornos óseos, tales como tuberculosis, incluidas la enfermedad de Potts y el síndrome de Poncet; sinovitis aguda y crónica inducida por cristales incluidas la gota debida a depósitos de uratos, enfermedad por deposición de pirofosfato de calcio, y tendinitis, bursitis y sinovitis relacionada con apatito cálcico; enfermedad de Behçet; síndrome de Sjogren primario y secundario; esclerosis sistémica y escleroderma limitado; lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo, y enfermedad no diferenciada del tejido conectivo; miopatías inflamatorias incluidas dermatomiositis y polimiositis; polimialgia reumática; artritis juvenil con inclusión de artritis inflamatorias idiopáticas de distribución de cualquier articulación y síndromes asociados, y fiebre reumática y sus complicaciones sistémicas; vasculitis con inclusión de arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, síndrome de Churg-Strauss, poliarteritis nodosa, poliarteritis microscópica, y vasculitis asociadas con infección viral, reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas, y paraproteínas; dolor en la parte baja de la espalda; fiebre mediterránea familiar, síndrome de Muckle-Wells, y fiebre irlandesa familiar, enfermedad de Kikuchi; artralgiyas inducidas por fármacos, tendinitis, y miopatías.

3. *dolor y remodelación del tejido conjuntivo de trastornos musculoesqueléticos debidos a lesiones [por ejemplo, lesiones deportivas] o enfermedades*: artritis (por ejemplo, artritis reumatoide, osteoartritis, gota o artropatía por depósito de cristales), otras enfermedades de las articulaciones (tal como degeneración del disco intervertebral o degeneración de la articulación temporomandibular), enfermedad de remodelación ósea (tal como osteoporosis, enfermedad de Paget o osteonecrosis), policondrititis, esclerodermia, trastorno

del tejido conectivo mixto, espondiloartropatías o enfermedad periodontal (tal como periodontitis);

4. *piel*: psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis eccematosas y reacciones de hipersensibilidad retardada; fito- y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroatrófico, piodermia gangrenosa, sarcoide cutáneo, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermólisis ampollosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilias cutáneas, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infecciosa como no infecciosa;
 - 10 paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de piel no melánico y otras lesiones displásicas; trastornos inducidos por fármacos incluidas las erupciones fijas por fármacos;
5. *ojos*: blefaritis; conjuntivitis, incluidas la conjuntivitis alérgica perenne y la vernal; iritis; uveitis anterior y posterior; coroiditis; trastornos autoinmunitarios, degenerativos o inflamatorios que afecten la retina; oftalmitis incluida la oftalmitis simpática; sarcoidosis;
 - 15 infecciones incluidas las infecciones virales, fúngicas y bacterianas;
6. *aparato digestivo*: glositis, gingivitis, periodontitis; esofaguitis, incluido el reflujo; gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis incluida la colitis ulcerosa, proctitis, prurito del ano; enfermedad celíaca, enfermedad del intestino irritable o alergias alimentarias que tienen otros efectos aparte de los intestinales (por ejemplo,
 - 20 migraña, rinitis o eccema);
7. *abdominal*: hepatitis, incluidas la hepatitis autoinmunitaria, alcohólica y viral; fibrosis y cirrosis del hígado; colecistitis; pancreatitis tanto aguda como crónica.
8. *genitourinario*: nefritis incluidas la intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis incluidas la cistitis aguda y crónica (intersticial) y úlcera de Hunner;
 - 25 uretritis aguda y crónica, prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvovaginitis; enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil (masculina y femenina);
9. *rechazo de aloinjerto*: rechazo de aloinjerto: agudo y crónico después de, por ejemplo, un trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea, o después de una transfusión sanguínea; o enfermedad crónica del injerto contra el huésped;
10. *SNC*: enfermedad de Alzheimer y otros trastornos que producen demencia incluidos ECJ y nvECJ; amiloidosis; esclerosis múltiple y otros síndromes desmielinizantes; aterosclerosis y vasculitis cerebral; arteritis temporal; miastenia grave; dolor agudo y

- crónico (agudo, intermitente o persistente, ya sea de origen central o periférico) incluidos dolor visceral, cefalea, migraña, neuralgia trigeminal, dolor facial atípico, dolor óseo y articular, dolor provocado por una invasión tumoral y cancerosa, síndromes de dolor neuropático incluidas las neuropatías diabéticas, posherpéticas y relacionadas con el VIH;
- 5 neurosarcoidosis; complicaciones del sistema nervioso central y periférico de procesos malignos, infecciosos o autoinmunitarios;
11. otros trastornos autoinmunitarios y alérgicos incluidos la tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura trombocitopénica idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper-IgE, síndrome
- 10 antifosfolipídico;
12. otros trastornos con un componente inflamatorio o inmunológico; incluidos el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la lepra, el síndrome de Sezary y síndromes paraneoplásicos;
13. *cardiovascular*: aterosclerosis, que afecta a la circulación coronaria y periférica;
- 15 pericarditis; miocarditis, cardiomiopatías inflamatorias y autoinmunitarias incluida la sarcoidosis miocárdica; lesiones por reperfusión e isquemia; endocarditis, valvulitis y aortitis incluidas las infecciosas (por ejemplo sifilíticas); vasculitis; trastornos de las venas proximales y periféricas incluidas flebitis y trombosis, incluida la trombosis de venas profundas y las complicaciones de venas varicosas;
- 20 14. *oncología*: tratamiento de cánceres comunes incluidos tumores de próstata, mama, pulmón, ovario, páncreas, intestino y colon, estómago, piel y cerebro, y neoplasias que afectan a la médula ósea (incluidas las leucemias) y sistemas linfoproliferativos, como linfoma de Hodgkin y no hodgkiniano; incluidos la prevención y el tratamiento de enfermedades metastásicas y recidivas de tumores, y síndromes paraneoplásicos; y,
- 25 15. *aparato digestivo*: enfermedad celiaca, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis microscópica, colitis indeterminada, enfermedad del intestino irritable, síndrome del intestino irritable, diarrea no inflamatoria, alergias relacionadas con los alimentos que tienen efectos en otras zonas aparte del intestino, p. ej., migraña, rinitis y eccema.

30

Por lo tanto, la presente invención proporciona además un compuesto de la presente invención, como el definido anteriormente, para emplear en terapia.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención, como el definido anteriormente en la presente, en la fabricación de un medicamento para emplear en terapia.

5

En el contexto de la presente especificación, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que se indique específicamente lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deberán interpretarse consecuentemente.

10

Otro aspecto de la invención proporciona un método para tratar una enfermedad en un mamífero que padece o que corre el riesgo de padecer dicha enfermedad, que comprende administrar a un mamífero que requiere tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, como el definido anteriormente en la presente.

15

La presente invención también proporciona un compuesto de la presente invención, como el definido anteriormente en la presente, para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (tal como la EPOC irreversible).

20

La presente invención también proporciona un compuesto de la presente invención, como el definido anteriormente en la presente, para tratar el asma.

25

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de la presente invención, como el definido anteriormente en la presente, en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (tal como la EPOC irreversible).

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de la presente invención como el definido anteriormente en la presente, en el tratamiento del asma.

30

La presente invención proporciona también el uso de un compuesto de la presente invención, como el definido anteriormente en la presente, en la fabricación de un

medicamento para emplear en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (tal como la EPOC irreversible).

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de la presente
5 invención, como el definido anteriormente en la presente, en la fabricación de un medicamento para emplear en el tratamiento del asma.

La presente invención proporciona además un método para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (tal como la EPOC irreversible), en un animal de sangre
10 caliente, como el ser humano, que comprende administrar a un mamífero que requiere tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención como se definió anteriormente en la presente.

La presente invención proporciona además un método para tratar el asma en un animal de
15 sangre caliente, como el ser humano, que comprende administrar a un mamífero que requiere tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención como el definido anteriormente en la presente.

Para emplear un compuesto de la invención en el tratamiento terapéutico de un animal de
20 sangre caliente, como el ser humano, dicho ingrediente normalmente se formula, de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar, como una composición farmacéutica.

Por lo tanto, en otro aspecto la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención como el definido anteriormente
25 en la presente y un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de dicha composición, que comprende mezclar el principio activo con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá, por ejemplo, entre 0.05 y 99% en peso (por ciento
30 en peso), por ejemplo entre 0.05 y 80% en peso, por ejemplo entre 0.10 y 70% en peso, por ejemplo entre 0.10 y 50% en peso, del principio activo, estando todos los porcentajes en peso basados en el total de la composición.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar de la manera habitual para el estado de la enfermedad que se desea tratar, por ejemplo, por administración tópica (como en el pulmón y/o las vías respiratorias o en la piel), oral, rectal o parenteral. Con estos fines, los compuestos de esta invención se pueden formular por medios conocidos en la materia en forma de, por ejemplo, aerosoles, formulaciones en polvo seco, comprimidos, cápsulas, jarabes, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones (lipídicas), polvos dispersables, supositorios, ungüentos, cremas, gotas y soluciones o suspensiones acuosas u oleosas estériles inyectables.

Una composición farmacéutica adecuada de esta invención es una adecuada para administración oral en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, un comprimido o una cápsula, que contiene entre 0.1 mg y 1 g de principio activo.

En otro aspecto una composición farmacéutica de la invención es una que sea adecuada para la inyección intravenosa, subcutánea o intramuscular. Cada paciente puede recibir, por ejemplo, una dosis intravenosa, subcutánea o intramuscular de 0.01 mgkg^{-1} a 100 mgkg^{-1} del compuesto, por ejemplo, en el rango de 0.1 mgkg^{-1} a 20 mgkg^{-1} de esta invención, siendo la composición administrada de 1 a 4 veces al día. La dosis intravenosa, subcutánea e intramuscular se puede administrar mediante una inyección en bolo. Como alternativa, la dosis intravenosa se puede administrar por infusión continua durante un periodo de tiempo determinado. Como alternativa, cada paciente recibirá una dosis oral diaria, que es aproximadamente equivalente a la dosis parenteral diaria, siendo la composición administrada de 1 a 4 veces al día.

Otra composición farmacéutica adecuada de esta invención es una adecuada para la administración por inhalación, siendo la inhalación un método particularmente útil para administrar los compuestos de la invención cuando se tratan enfermedades respiratorias tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o el asma. Cuando se administran por inhalación, los compuestos de la presente invención se pueden emplear eficazmente en dosis en el rango de μg , por ejemplo, de 0.1 a 500 μg , de 0.1 a 50 μg , de 0.1 a 40 μg , de 0.1 a 30 μg , 0.1 a 20 μg , de 0.1 a 10 μg , de 5 a 10 μg , de 5 a 50 μg , de 5 a 40

μg, de 5 a 30 μg, de 5 a 20 μg, de 5 a 10 μg, de 10 a 50 μg, de 10 a 40 μg de 10 a 30 μg o de 10 a 20 μg de principio activo.

En una realización de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, como el definido anteriormente en la presente, asociado con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, la cual se formula para la administración por inhalación.

Cuando se administran por inhalación, se pueden emplear dispositivos inhaladores dosificadores para administrar el principio activo, dispersado en un propulsor adecuado y con o sin excipientes adicionales tales como etanol, agentes surfactantes, lubricantes o estabilizantes. Los propulsores adecuados incluyen propulsores que contienen hidrocarburos, clorofluorocarburos e hidrofluoroalcanos (p.ej., heptafluoroalcano), o mezclas de cualquiera de los propulsores mencionados. Los propulsores preferidos son P134a y P227, cada uno de los cuales puede utilizarse solo o combinado con otros propulsores y/o surfactantes y/o otros excipientes. También se pueden emplear suspensiones acuosas nebulizadas o, preferiblemente, soluciones, con o sin un ajuste del pH y/o de la tonicidad adecuado, ya sea como formulaciones de dosis unitarias o multidosis.

Se pueden emplear inhaladores de polvo seco para administrar el principio activo, solo o combinado con un portador farmacéuticamente aceptable, en el último caso ya sea como un polvo finamente dividido o como una mezcla ordenada. El inhalador de polvo seco puede ser de dosis única o multidosis y puede utilizar polvo seco o una cápsula que contiene polvo.

Los dispositivos inhaladores de dosis controlada, nebulizadores e inhaladores de polvo seco son de uso común, y se dispone de varios tipos de estos dispositivos.

La invención se refiere además a terapias combinadas en las que un compuesto de la invención o una formulación o composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, se administra a la vez o secuencialmente o como un preparado combinado

con otro agente o agentes terapéuticos para el tratamiento de una o más de las afecciones enumeradas.

En particular, para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, tales como (pero sin limitarse a) artritis reumatoide, osteoartritis, asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), psoriasis y enfermedad inflamatoria intestinal, se pueden combinar los compuestos de la invención con los agentes que se indican a continuación.

Agentes antiinflamatorios no esteroides (en lo sucesivo, AINE), incluidos los inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa COX-1/COX-2 de aplicación tópica o sistémica (como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, azapropazona, pirazolonas como fenilbutazona, salicilatos como la aspirina); inhibidores selectivos de la COX-2 (como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib); donantes de óxido nítrico que inhiben la ciclooxigenasa (CINOD); glucocorticosteroides (administrados por vía tópica, oral, intramuscular, intravenosa, o intraarticular); metotrexato; leflunomida; hidroxicloroquina; d-penicilamina; auranofina u otros preparados de oro parenteral u oral; analgésicos; diacereína; terapias intraarticulares como los derivados del ácido hialurónico y suplementos nutricionales, como la glucosamina.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención con una citocina o un agonista o antagonista de la función de citocina, (incluidos los agentes que actúan sobre los sistemas de transducción de señales de citocina como los moduladores del sistema SOCS) incluidos los interferones alfa, beta, y gamma; el factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-1); interleucinas (IL) incluidas de la IL1 a la 17, y los inhibidores o antagonistas de interleucinas como la anakinra; inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) tales como anticuerpos monoclonales anti-TNF (por ejemplo, infliximab; adalimumab y la CDP-870) y los antagonistas del receptor de TNF incluidas moléculas de inmunoglobulina (como etanercept) y agentes de bajo peso molecular como la pentoxifilina.

Además, la invención se refiere a una combinación de un compuesto de la invención con un anticuerpo monoclonal que tiene como objetivo linfocitos B (como CD20 (rituximab), MRA-aIL16R y linfocitos T, CTLA4-Ig, HuMax Il-15).

- 5 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención con un modulador de la función de los receptores de quimiocinas tal como un antagonista de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C.

10

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención con un inhibidor de metaloproteasas de matriz (MMP), es decir, las estromelisinas, las colagenasas y las gelatinasas, así como también la agrecanasa; especialmente la colagenasa-1 (MMP-), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelisina-1 (MMP-3), estromelisina-2 (MMP-10), y estromelisina-3 (MMP-11) y MMP-9 y MMP-12, incluidos agentes como la doxiciclina.

15

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y un inhibidor de la biosíntesis de leucotrienos, un inhibidor de la 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonista de la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa (FLAP) como zileutón; ABT-761; fenleutón; tepoxalina; Abbott-79175; Abbott-85761; una *N*-(5-sustituida)-tiofeno-2-alquilsulfonamida; 2,6-di-*tert*-butilfenolhidrazonas; un metoxitetrahidropirano como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; un compuesto 2-cianonaftaleno sustituido con piridinilo como L-739,010; un compuesto 2-cianoquinolina como L-746,530; o un compuesto indólico o quinolínico como MK-591, MK-886 y BAY x 1005.

25

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y un antagonista del receptor de leucotrienos (LT) B₄, LTC₄, LTD₄ y LTE₄ seleccionado del grupo conformado por la fenotiazina-3-Is como L-651,392; compuestos amidínicos como CGS-25019c; benzoxalaminas como ontazolast; bencenocarboximidamidas como BIIL 284/260; y compuestos como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A) y BAY x 7195.

30

La presente invención también se refiere a la combinación de un compuesto de la invención y un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE) como una metilxantina incluidas teofilina y aminofilina; un inhibidor selectivo de la isoenzima PDE incluidos un inhibidor de PDE4, un inhibidor de la isoforma PDE4D o un inhibidor de PDE5.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y un antagonista del receptor tipo 1 de histamina como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina o mizolastina; aplicados por vía oral, tópica o parenteral.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y un inhibidor de la bomba de protones (como el omeprazol) o un antagonista gastroprotector del receptor tipo 2 de la histamina.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y un antagonista del receptor tipo 4 de la histamina.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y un agente simpaticomimético vasoconstrictor agonista del receptor adrenérgico alfa-1/alfa-2, como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de xilometazolina, clorhidrato de tramazolina o clorhidrato de etilnorepinefrina.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y un agonista de receptores adrenérgicos beta (incluidos los subtipos 1-4 de receptores beta) tales como isoprenalina, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, pirbuterol o indacaterol, o un enantiómero quiral de estos.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y una cromona, como cromoglicato de sodio o nedocromil sódico.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención con un glucocorticoide, como flunisolida, acetónido de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención con un agente que modula un receptor de hormonas nuclear, tal como PPAR.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención con una inmunoglobulina (Ig) o preparado de Ig o un antagonista o anticuerpo que modula la función de Ig, tal como anti-IgE (por ejemplo, omalizumab).

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención con otro antiinflamatorio aplicado sistémica o tópicamente, como talidomida o uno de sus derivados, un retinoide, ditranol o calcipotriol.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y combinaciones de aminosalicilatos y sulfapiridina tales como sulfasalazina, mesalazina, balsalazida, y olsalazina; y agentes inmunomoduladores como las tiopurinas y corticosteroides como la budesonida.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención con un antibiótico como un derivado de la penicilina, una tetraciclina, un macrólido, una beta-lactama, una fluoroquinolona, metronidazol, un aminoglicósido inhalado; un antiviral incluidos aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadina, rimantadina, ribavirin, zanamavir y oseltamavir; un inhibidor de la proteasa como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir; un inhibidor nucleosido de la transcriptasa inversa como didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina o zidovudina; o un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa como nevirapina o efavirenz.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y un agente cardiovascular tal como un bloqueante de los canales de calcio, un bloqueante de los receptores adrenérgicos beta, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un antagonista del receptor de la angiotensina-2; un agente hipolipemiente tal
5 como una estatina o un fibrato; un modulador de la morfología de las células sanguíneas tal como pentoxifilina; un trombolítico o un anticoagulante tal como un inhibidor de la agregación plaquetaria.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención
10 y un agente del SNC tal como un antidepresivo (como sertralina), un fármaco antiparkinsoniano (como deprenil, L-dopa, ropinirol, pramipexol, un inhibidor de MAOB como selegina y rasagilina, un inhibidor de comP como tasmar, un inhibidor de A-2, un inhibidor de la recaptación de dopamina, un antagonista del NMDA, un agonista de la nicotina, un agonista de la dopamina o un inhibidor de la óxido nítrico sintasa neuronal), o
15 un fármaco contra la enfermedad de Alzheimer, como el donepezil, rivastigmina, tacrina, un inhibidor de la COX-2, propentofilina o metrifonato.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención y un agente para el tratamiento del dolor agudo o crónico, tal como un analgésico de
20 acción central o periférica (por ejemplo, un opiáceo o derivado de este), carbamazepina, fenitoína, valproato de sodio, amitriptilina u otros agentes antidepresivos, paracetamol o un agente antiinflamatorio no esteroide.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención
25 con un agente anestésico local aplicado por vía parenteral o tópica (incluida la inhalación) tal como la lignocaína o un derivado de esta.

También se puede emplear un compuesto de la presente invención combinado con un agente antiosteoporosis incluidos un agente hormonal, tal como raloxifeno, o un
30 bifosfonato como alendronato.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención con un: (i) inhibidor de la tripsina; (ii) antagonista del factor activador de plaquetas (PAF); (iii) inhibidor de la enzima convertidora de interleucinas (ICE); (iv) inhibidor de IMPDH; (v) inhibidores de moléculas de adhesión incluidos los antagonistas de VLA-4; (vi) catepsina; (vii) inhibidor de cinasas tal como un inhibidor de tirosina cinasas (como Btk, Itk, Jak3 o MAP, por ejemplo, Gefitinib o mesilato de Imatinib), una serina/treonina cinasa (tal como un inhibidor de una cinasa MAP como p38, JNK, proteína cinasa A, B o C, o IKK), o una cinasa implicada en la regulación del ciclo celular (tal como una cinasa dependiente de la ciclina); (viii) inhibidor de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; (ix) antagonista de los receptores B1 o B2 de cininas; (x) agente antigota, por ejemplo, colchicina; (xi) inhibidor de la xantina oxidasa, por ejemplo, alopurinol; (xii) agente uricosúrico, por ejemplo, probenecid, sulfinpirazona o benzobromarona; (xiii) secretagogo de la hormona de crecimiento; (xiv) factor de crecimiento transformante (TGFβ); (xv) factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF); (xvi) factor de crecimiento fibroblástico, por ejemplo, factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF); (xvii) factor de estimulación de colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF); (xviii) capsaicina en crema; (xix) antagonista del receptor de la taquicinina NK1 o NK3 tal como NKP-608C, SB-233412 (talnetant) o D-4418; (xx) inhibidor de elastasa tal como UT-77 o ZD-0892; (xxi) inhibidor de la enzima convertidora de TNF-alfa (TACE); (xxii) inhibidor de la óxido nítrico sintasa inducida (iNOS); (xxiii) molécula homóloga al receptor quimioatrayente que se expresa en células TH2, (como un antagonista de CRTH2); (xxiv) inhibidor de P38; (xxv) agente modulador de la función de los receptores tipo Toll (TLR); (xxvi) agente modulador de la actividad de los receptores purinérgicos tal como P2X7; o (xxvii) inhibidor de la activación del factor de transcripción tal como NFκB, API o STATS.

Un compuesto de la invención también se puede emplear combinado con un agente terapéutico existente para el tratamiento del cáncer, por ejemplo, los agentes adecuados incluyen:

(i) un fármaco antiproliferativo/antineoplásico o una de sus combinaciones, como los que se emplean en oncología médica, tal como un agente alquilante (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucilo, busulfán o

- una nitrosourea); un antimetabolito (por ejemplo, un antifolato como una fluoropirimidina como 5-fluorouracilo o tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, hidroxiurea, gemcitabina o paclitaxel); un antibiótico antitumoral (por ejemplo, una antraciclina como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina o mitramicina); un antimitótico (por ejemplo, un alcaloide de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina o vinorelbina o un taxoide tal como taxol o taxotere); o un inhibidor de la topoisomerasa (por ejemplo, una epipodofilotoxina tal como etopósido, tenipósido, amsacrina, topotecán o una camptotecina);
- 10 (ii) un agente citostático tal como un antiestrógeno (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno o yodoxifeno), un regulador por disminución de los receptores de estrógenos (por ejemplo, fulvestrant), un antiandrógeno (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida o acetato de ciproterona), un antagonista de LHRH o un agonista de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuporelina o buserelina), un progestógeno (por ejemplo, acetato de megestrol), un inhibidor de aromatasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, vorazol o exemestano) o un inhibidor de la 5 α -reductasa como finasterida;
- (iii) un agente que inhiba la invasión de células cancerosas (por ejemplo, un inhibidor de la metaloproteínasa, como marimastat, o un inhibidor de la función del receptor activador del plasminógeno de tipo urocinasa);
- 20 (iv) un inhibidor de la función del factor de crecimiento, por ejemplo: un anticuerpo anti-factor de crecimiento, (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab o el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), un inhibidor de la farnesil transferasa, un inhibidor de la tirosina cinasa o un inhibidor de la serina/treonina cinasa, un inhibidor de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, un inhibidor de la familia EGFR de tirosina cinasas como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) o 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-
- 25 morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), un inhibidor de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas, o un inhibidor de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;
- 30 (v) un antiangiogénico como uno que inhiba los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, (por ejemplo, el anticuerpo anti-factor de crecimiento endotelial

vascular bevacizumab, un compuesto divulgado en WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 o WO 98/13354), o un compuesto que actúe por otros mecanismos (por ejemplo, linomida, un inhibidor de la función de la integrina $\alpha v \beta 3$ o una angiostatina);

(vi) un agente que provoca lesiones vasculares como combretastatina A4, o un compuesto
5 divulgado en WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 o WO 02/08213;

(vii) un agente utilizado en terapia antisentido, por ejemplo, uno que tiene como objetivo uno de los blancos indicados anteriormente, como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;

(viii) un agente empleado en un método genotérico, por ejemplo, los métodos para
10 reemplazar genes aberrantes como p53 aberrante, o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, GDEPT (terapia con profármacos activados enzimáticamente dirigida por genes) métodos como los que emplean citosina desaminasa, timidina cinasa o una enzima nitroreductasa bacteriana y métodos que aumentan la tolerabilidad del paciente a la quimioterapia o la radioterapia como la genoterapia de multirresistencia a fármacos; o

(ix) un agente empleado en un método inmunoterapéutico, por ejemplo, métodos *ex vivo* e
15 *in vivo* para incrementar la inmunogenia de las células tumorales del paciente, como la transfección con citocinas como la interleucina 2, la interleucina 4 o el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, métodos para disminuir la anergia de los linfocitos T, métodos que emplean células inmunitarias transfectadas, tales como células
20 dendríticas transfectadas con citocina, métodos que emplean líneas celulares tumorales transfectadas con citocina y métodos que emplean anticuerpos antiidiotípicos;

En otra realización, la presente invención proporciona un producto farmacéutico que comprende, combinados, un primer principio activo que es un compuesto de la presente
25 invención, como el descrito anteriormente en la presente, y al menos un principio activo adicional seleccionado entre:

- un inhibidor de fosfodiesterasas,
- un agonista del receptor adrenérgico $\beta 2$,
- un modulador de la función de los receptores de quimiocinas,
- 30 • un inhibidor de la función de cinasa,
- un inhibidor de proteasas,
- un agonista esteroide del receptor de glucocorticoides y

- un agonista no esteroide del receptor de glucocorticoides.

El producto farmacéutico de acuerdo con esta realización puede, por ejemplo, ser una composición farmacéutica que comprende el primer principio activo y el adicional
5 mezclados. Como alternativa, el producto farmacéutico puede comprender, por ejemplo, el primer principio activo y los adicionales en preparados farmacéuticos individuales adecuados para ser administrados de forma simultánea, secuencial o individual a un paciente que lo requiera.

El producto farmacéutico de esta realización se emplea particularmente en el tratamiento
10 de enfermedades respiratorias como el asma, la EPOC o la rinitis.

Los ejemplos de un inhibidor de fosfodiesterasas que se puede utilizar en el producto farmacéutico de acuerdo con esta realización incluyen un inhibidor de PDE4 tal como un inhibidor de la isoforma PDE4D, un inhibidor de PDE3 y un inhibidor de PDE5. Los
15 ejemplos incluyen los compuestos:

(*Z*)-3-(3,5-dicloro-4-piridil)-2-[4-(2-indanilo-5-metoxi-2-piridil)]propenonitrilo,

N-[9-amino-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(*R*)-il]piridin-3-carboxamida (CI-1044),

3-(benciloxi)-1-(4-fluorobencil)-*N*-[3-(metilsulfonyl)fenil]-1*H*-indol-2-carboxamida,

20 (1*S*-exo)-5-[3-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilo-4-metoxifenil)]tetrahydro-2(1*H*)-pirimidinona (Atizoram),

N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida (AWD-12-281),

β -[3-(ciclopentilo-4-metoxifenil)-1,3-dihidro-1,3-dioxo-2*H*-isoindol-2-propanamida

25 (CDC-801),

N-[9-metil-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(*R*)-il]piridina-4-carboxamida (CI-1018),

ácido cis-[4-ciano-4-(3-ciclopentilo-4-metoxifenil)-ciclohexano-1-carboxílico (Cilomilast),

30 8-amino-1,3-bis(ciclopropilmetil)xantina (Cipamfilina),

N-(2,5-dicloro-3-piridinil)-8-metoxi-5-quinolinacarboxamida (D-4418),

5-(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxibencilideno)-2-iminotiazolidin-4-ona (Darbufelona),

- 2-metil-1-[2-(1-metiletil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il]-1-propanona (Ibudilast),
 2-(2,4-diclorofenilcarbonil)-3-ureidobenzofuran-6-il metanosulfonato (Lirimilast),
 (-)-(R)-5-(4-metoxi-3-propoxifenil)-5-metiloxazolidin-2-ona (Mesopram),
 (-)-*cis*-9-etoxi-8-metoxi-2-metil-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-6-(4-
 5 diisopropilaminocarbonilfenil)-benzo[*c*][1,6]naftiridina (Pumafentrina),
 3-(ciclopropilmetoxi)-*N*-(3,5-dicloro-4-piridil)-4-(difluorometoxi)benzamida
 (Roflumilast),
 el *N*-óxido de Roflumilast,
 ácido 5,6-dietoxibenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico (Tibenelast),
 10 2,3,6,7-tetrahidro-2-(mesitilimino)-9,10-dimetoxi-3-metil-4*H*-pirimido[6,1-*a*]isoquinolin-
 4-ona (trequinsin) y
 3-[[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-metil]-*N*-etil-8-(1-metiletil)-3*H*-purina-6-amina (V-
 11294A).
- 15 Los ejemplos de un agonista del receptor adrenérgico β_2 que se pueden emplear en el
 producto farmacéutico de acuerdo con esta realización incluyen metaproterenol,
 isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol (por ejemplo, como sulfato), formoterol
 (por ejemplo, como fumarato), salmeterol (por ejemplo, como xinafoato), terbutalina,
 orciprenalina, bitolterol (por ejemplo, como mesilato), pirbuterol o indacaterol. El agonista
 20 del receptor adrenérgico β_2 de esta realización pueden ser un agonista de β_2 de acción
 prolongada, por ejemplo, salmeterol (por ejemplo, como xinafoato), formoterol (por
 ejemplo, como fumarato), bambuterol (por ejemplo, como clorhidrato), carmoterol (TA
 2005, químicamente identificado como 2(1*H*)-Quinolona, 8-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[[2-(4-
 metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]-monoclorhidrato, [*R*-(*R**,*R**)] también identificado por
 25 el Número de Registro del Chemical Abstract Service 137888-11-0 y divulgado en la
 Patente de EE. UU. N.º 4.579.854), indacaterol (N.º de CAS 312753-06-3; QAB-149),
 derivados de formanilida, por ejemplo, 3-(4-{[6-({(2*R*)-2-[3-(formilamino)-4-
 hidroxifenil]-2-hidroxietil} amino)hexil]oxi}butil)bencenosulfonamida como se divulga en
 WO 2002/76933, derivados de bencenosulfonamida, por ejemplo, 3-(4-{[6-({(2*R*)-2-
 30 hidroxifenil]-2-hidroxietil} amino)hexil]oxi}butil)bencenosulfonamida
 como se divulga en WO 2002/88167, agonistas del receptor de arilanilina como se divulga
 en WO 2003/042164 y WO 2005/025555, derivados de indol como se divulga en WO

2004/032921 y US 2005/222144, y los compuestos GSK 159797, GSK 159802, GSK 597901, GSK 642444 y GSK 678007.

Los ejemplos de un modulador de la función de los receptores de quimiocinas que se puede emplear en el producto farmacéutico de acuerdo con esta realización incluyen un antagonista del receptor CCR1.

Los ejemplos de un inhibidor de la función de cinasa que se puede utilizar en el producto farmacéutico de acuerdo con esta realización incluyen un inhibidor de la cinasa p38 y un inhibidor de IKK.

Los ejemplos de un inhibidor de proteasas que se pueden emplear en el producto farmacéutico de acuerdo con esta realización incluyen un inhibidor de la elastasa neutrófila o un inhibidor de MMP12.

Los ejemplos de un agonista esteroide del receptor de glucocorticoides que se puede emplear en el producto farmacéutico de acuerdo con esta realización incluyen budesonida, fluticasona (por ejemplo, como éster propionato), mometasona (por ejemplo, como éster furoato), beclometasona (por ejemplo, como ésteres 17-propionato o 17,21-dipropionato), ciclesonida, loteprednol (como, por ejemplo, etabonato), etiprednol (como, por ejemplo, dicloacetato), triamcinolona (por ejemplo, como acetonida), flunisolida, zoticasona, flumoxonida, rofleponida, butixocort (por ejemplo, como éster propionato), prednisolona, prednisona, tipredano, ésteres esteroides, por ejemplo éster *S*-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonyl)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico, éster *S*-(2-oxotetrahidrofuran-3 β -ílico) del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico y éster *S*-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazolo-5-carbonyl)oxi]-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico, ésteres esteroides de acuerdo con DE 4129535, esteroides de acuerdo con WO 2002/00679, WO 2005/041980 o los esteroides GSK 870086, GSK 685698 y GSK 799943.

Los ejemplos de un modulador de un agonista no esteroide del receptor de glucocorticoides que se puede utilizar en el producto farmacéutico de acuerdo con esta realización incluyen los descritos en WO2006/046916.

- 5 La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos. En los ejemplos, se presentan las siguientes figuras:

Figura 1: Patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma A del Ejemplo 14.

Figura 2: Patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma A del Ejemplo 15.

10

En los ejemplos, los espectros de RMN se midieron en un espectrómetro Varian Unity Inova con una frecuencia de protón de 300 ó 400 ó 500 MHz, o en un espectrómetro Bruker DRX con una frecuencia de protón de 400 ó 500 MHz, o en un espectrómetro Bruker Avance con una frecuencia de protón de 600 MHz o en un espectrómetro Bruker
15 Avance DPX 300 con una frecuencia de protón de 300 MHz. Los espectros de MS se midieron o en un espectrómetro Agilent 1100 MSD G1946D o en un espectrómetro Hewlett Packard HP1100 MSD G1946A o en un espectrómetro Waters Micromass ZQ2000. Los nombres se generaron empleando el software Autonom 2000 (versión 4.01.305) suministrado por MDL.

20

Los datos de DRXP se obtuvieron empleando un instrumento PANalytical CubiX PRO o un instrumento PANalytical X-Pert.

DRXP – PANalytical CubiX PRO

- 25 Los datos se obtuvieron con un instrumento PANalytical CubiX PRO en configuración θ - θ con un intervalo de barrido de 2° a 40° 2θ y 100 segundos de exposición por incremento de 0.02°. Los rayos X fueron generados por un tubo de cobre de foco fino y largo que operaba a 45 kV y 40 mA. La longitud de onda de los rayos X de cobre fue de 1.5418 Å. Los datos se recogieron en portamuestras con ruido de fondo cero en los cuales se
30 colocaron ~ 2 mg del compuesto. El portamuestras se preparó a partir de un único cristal de silicio, que se cortó a lo largo de un plano no difractante y después se pulió con un

acabado ópticamente plano. Los rayos X incidentes sobre esta superficie se anularon por extinción de Bragg.

PANalytical X-Pert

5 Los datos se recogieron con un instrumento PANalytical X-Pert en configuración $2\theta - \theta$ con un intervalo de barrido de 2° a $40^\circ 2\theta$ con 100 segundos de exposición por incremento de 0.02° . Los rayos X fueron generados por un tubo de cobre de foco fino y largo que operaba a 45 kV y 40 mA. La longitud de onda de los rayos X de cobre fue de $1.5418 \text{ \AA}$. Los datos se recogieron en portamuestras con ruido de fondo cero en los cuales se
10 colocaron $\sim 2 \text{ mg}$ del compuesto. El portamuestras se preparó a partir de un único cristal de silicio, que se cortó a lo largo de un plano no difractante y después se pulió con un acabado ópticamente plano. Los rayos X incidentes sobre esta superficie se anularon por extinción de Bragg.

15 Los termogramas de DSC se midieron usando un calorímetro diferencial de barrido TA Q1000, con bandejas de aluminio y tapas perforadas. Los pesos de las muestras variaron entre 0.5 y 5 mg. El procedimiento se llevó a cabo en un flujo de nitrógeno gaseoso (50 mL/min) y la temperatura estudiada era de entre 25 y 300°C , con una velocidad constante de aumento de la temperatura de 10°C por minuto.

20 Los termogramas de TGA se midieron usando un analizador termogravimétrico TA Q500, con placas de platino. Los pesos de las muestras variaron entre 1 y 5 mg. El procedimiento se llevó a cabo en un flujo de nitrógeno gaseoso (60 mL/min) y la temperatura estudiada era de entre 25 y 300°C , con una velocidad constante de aumento de la temperatura de 10°C por minuto.
25

Los perfiles de GVS se midieron con un instrumento Dynamic Vapour Sorption DVS-1. Se introdujo la muestra sólida, aprox. 1-5 mg, en un recipiente de vidrio y se registró el peso de la muestra durante un método de paso cíclico dual (del 40 al 90 al 0 al 90 al 0% de
30 humedad relativa (HR), en pasos del 10% de HR).

En la sección experimental se emplearon estas abreviaturas:

ac = acuoso(a)

DCE = 1,2-dicloroetano

DCM = diclorometano

DMF = dimetilformamida

5 DMSO = sulfóxido de dimetilo

EtOAc = acetato de etilo

EtOH = etanol

GVS = sorción gravimétrica de vapor

HATU = hexafluorofosfato de *O*-(7-Azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio

10 MeCN = acetonitrilo

MeOH = metanol

t.a. = temperatura ambiente

t_R = tiempo de retención

THF = tetrahidrofurano

15 sat. = saturado(a)

DSC = calorimetría diferencial de barrido

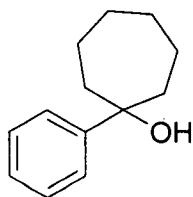
TGA = análisis termogravimétrico

DRXP = difracción de rayos X en polvo

20

Ejemplo 1: Cloruro de (*R*)-1-[(6-metilpiridin-3-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

a) 1-Fenilcicloheptanol

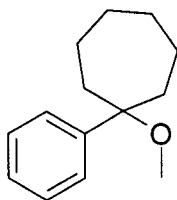


25 A magnesio (1.2 g) en tetrahidrofurano anhidro (60 mL) en atmósfera de nitrógeno se agregó un cristal de yodo seguido de bromobenceno (7.85 g) a una tasa tal que la reacción mantuvo un reflujo continuo. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos posteriormente se agregó cicloheptanona (4.48 g) con cuidado. Después de agitar durante 10 minutos se agregó cloruro de amonio acuoso saturado (10 mL) y la reacción se repartió

entre agua (100 mL) e isohexano (100 mL). La capa orgánica se secó (MgSO_4) y evaporó para obtener el compuesto del subtítulo (7.6 g) como un aceite.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 2.07 (ddd, 2H), 1.97 - 1.50 (m, 11H).

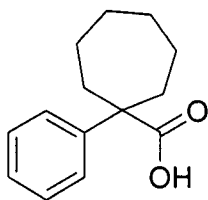
b) 1-Metoxi-1-fenilcicloheptano



Se disolvió 1-fenilcicloheptanol (Ejemplo 1a) (7.6 g) en tetrahidrofurano (100 mL) y se agregó hidruro de sodio (al 60% en aceite, 2.0 g). La reacción se agitó a 60 °C durante 5 minutos y se agregó yodometano (7.1 g). La mezcla se mantuvo a 60 °C durante la noche y posteriormente se agregaron cantidades adicionales de hidruro de sodio (al 60% en aceite, 2.0 g) y yodometano (7.1 g) y la reacción se calentó a reflujo durante 70 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua (100 mL) e isohexano (100 mL), y la capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4) y evaporó para obtener el compuesto del subtítulo (11.31 g).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.12 - 1.88 (m, 4H), 1.88 - 1.45 (m, 8H).

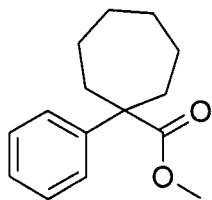
c) Ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico



Se calentaron potasio (2.62 g) y sodio (0.52 g) juntos a 120 °C en aceite mineral en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos y posteriormente se enfriaron hasta temperatura ambiente. El aceite se retiró y se reemplazó con éter (100 mL), se agregó 1-metoxi-1-fenilcicloheptano (Ejemplo 1b) (4.9 g) y la reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se enfrió hasta -78 °C y se agregó dióxido de carbono sólido (~20 g) con agitación. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agregó agua (150 mL) cuidadosamente en una atmósfera de nitrógeno. La capa acuosa se separó, se neutralizó con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con éter dietílico (150 mL). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y evaporó para obtener el compuesto del subtítulo (4.15 g) como un aceite.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40 - 7.20 (m, 5H), 2.49 - 2.35 (m, 2H), 2.16 - 2.03 (m, 2H), 1.76 - 1.47 (m, 8H).

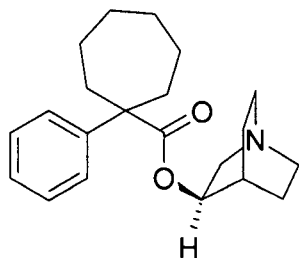
d) Éster metílico del ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico



Se calentó a reflujo el ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 1c) (4.15 g) en metanol (150 mL) y ácido clorhídrico concentrado (5 mL) durante 24 horas. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en éter (100 mL) el cual se lavó con agua (100 mL), bicarbonato de sodio saturado (50 mL) y agua (100 mL), se secó (MgSO₄) y se evaporó para obtener el compuesto del subtítulo (3.5 g) como un aceite.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37 - 7.18 (m, 5H), 3.63 (s, 3H), 2.47 - 2.35 (m, 2H), 2.08 - 1.97 (m, 2H), 1.70 - 1.48 (m, 8H).

e) Éster (*R*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico

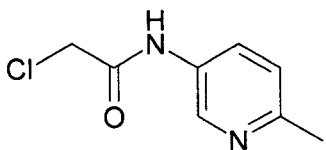


Se calentaron a reflujo el éster metílico del ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 1d) (1.0 g) y (*R*)-quinuclidin-3-ol (0.39 g) en heptano (50 mL) que contenía sodio (~5 mg) en un aparato Dean-Stark durante 24 horas. El heptano (20 mL) se reemplazó con tolueno (20 mL) y se mantuvo el reflujo durante 3 días. La reacción se repartió entre agua (50 mL) y éter (50 mL) y la capa de éter se separó, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con acetato de etilo/trietilamina (99/1) para obtener el compuesto del título (0.83 g) como un aceite.

10 m/e 328 [M+H]⁺

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35 - 7.27 (m, 4H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 4.78 - 4.71 (m, 1H), 3.12 (ddd, 1H), 2.79 - 2.32 (m, 7H), 2.16 - 1.98 (m, 2H), 1.91 - 1.80 (m, 1H), 1.70 - 1.34 (m, 12H).

15 f) 2-Cloro-*N*-(6-metilpiridin-3-il)acetamida

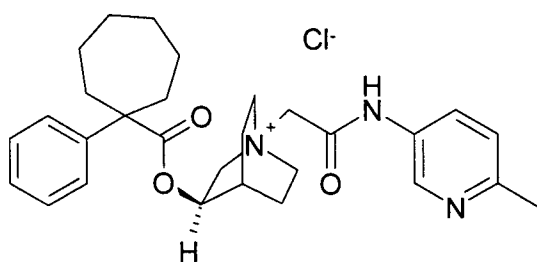


Una mezcla de 6-metilpiridin-3-amina (1 g) y trietilamina (2.2 mL) en THF seco (20 mL) se agitó y se enfrió hasta -60 °C. Se agregó cloruro de 2-cloroacetilo (1.567 g) mediante una jeringa a la mezcla agitada, lo cual produjo la formación de una suspensión amarilla. La mezcla se agitó a -60 °C hasta que se confirmó por análisis la desaparición total del material de partida. La suspensión de reacción se vertió sobre agua y los productos se extrajeron con acetato de etilo (2 x 150 mL). Los extractos orgánicos combinados se

secaron con sulfato de magnesio y se concentraron a sequedad. El sólido marrón crudo se
recristalizó en éter para obtener el compuesto del subtítulo (700 mg).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ 10.40 (1H, s), 8.60 (1H, d), 7.91 (1H, dd), 7.22 (1H, d),
4.27 (2H, s), 2.42 (3H, s).

Ejemplo 1: Cloruro de (*R*)-1-[(6-metilpiridin-3-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano



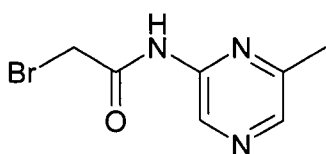
Se disolvió el éster (*R*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 1e) (52 mg) en acetonitrilo (2 mL) y se agregó 2-cloro-*N*-(6-metilpiridin-3-il)acetamida (Ejemplo 1f) (29 mg). La mezcla de reacción se
agitó durante 10 días y se diluyó con acetato de etilo (4 mL) e isohexano (14 mL). La
mezcla se dejó reposar durante 5 días, tiempo tras el cual se separaron los cristales
resultantes y se lavaron con éter dietílico (0.5 mL) para obtener el compuesto del título
como un sólido (36 mg).

m/e 476 $[\text{M}]^+$

^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ 11.33 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.38 - 7.30
(m, 4H), 7.27 (d, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 5.16 - 5.07 (m, 1H), 4.36 (d, 1H), 4.31 (d,
1H), 4.16 - 4.07 (m, 1H), 3.72 - 3.54 (m, 4H), 3.44 - 3.34 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.42 -
2.28 (m, 2H), 2.22 - 2.10 (m, 2H), 2.01 - 1.86 (m, 3H), 1.83 - 1.71 (m, 1H), 1.69 - 1.41
(m, 8H).

Ejemplo 2: Bromuro de (*R*)-1-[(6-metilpirazin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

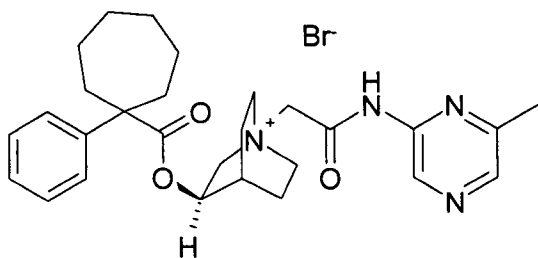
a) 2-Bromo-*N*-(6-metilpirazin-2-il)acetamida



Se agregaron 6-metilpirazin-2-ilamina (150 mg) y carbonato de potasio (571 mg) a diclorometano (25 mL). Se agregó bromuro de 2-bromoacetilo (0.120 mL) a la suspensión con agitación. La reacción se agitó durante la noche, posteriormente se agregó agua (0.1 mL) y se continuó agitando. Se agregaron cantidades adicionales de carbonato de potasio (571 mg), bromuro de 2-bromoacetilo (0.120 mL) y agua (0.1 mL) en 2 horas hasta el final de la reacción. La reacción se diluyó con agua (100 mL), se acidificó cuidadosamente con ácido clorhídrico y se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL) el cual se secó y evaporó para obtener el compuesto del subtítulo, el cual se empleó crudo (365 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.45 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 2.51 (s, 3H).

Ejemplo 2: Bromuro de (*R*)-1-[(6-metilpirazin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano



Se disolvieron el éster (*R*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 1e) (70 mg) y 2-bromo-*N*-(6-metilpirazin-2-il)acetamida (Ejemplo 2a) (49.2 mg) en acetonitrilo (1 mL) y se dejaron reposar durante la

noche. Se separaron cristales en reposo y se filtraron y lavaron con acetonitrilo (2 x 1 mL), acetato de etilo (2 x 3 mL) y éter dietílico (2 x 3 mL) y se secaron para obtener el compuesto del título (24 mg).

5 m/e 477 [M]⁺

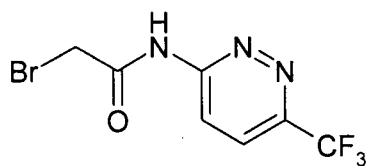
¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11.33 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 4H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 5.15 - 5.09 (m, 1H), 4.36 - 4.25 (m, 2H), 4.16 - 4.07 (m, 1H), 3.68 - 3.56 (m, 4H), 3.46 - 3.33 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.42 - 2.29 (m, 2H), 2.24 - 2.11 (m, 2H), 2.04 - 1.87 (m, 3H), 1.83 - 1.73 (m, 1H), 1.68 - 1.45 (m, 9H).

10

Ejemplo 3: Bromuro de (R)-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-[(6-trifluorometilpiridazin-3-ilcarbamoil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

a) 2-Bromo-N-(6-trifluorometilpiridazin-3-il)acetamida

15



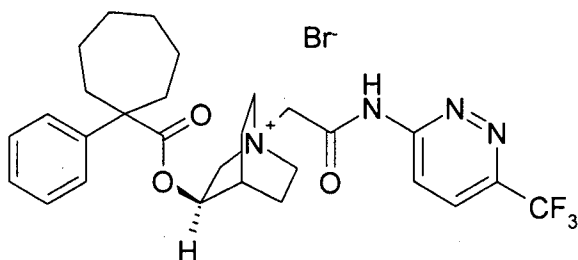
Se disolvió 6-trifluorometilpiridazin-3-ilamina (0.042 g) (preparada mediante un procedimiento similar al descrito en WO2007048779) en diclorometano (40 mL) y se agitó con carbonato de potasio (0.214 g). Se agregó bromuro de 2-bromoacetilo (0.12 mL) y se continuó agitando durante 1.5 horas. Se agregó agua (0.24 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 1.5 horas tiempo tras el cual se agregó agua (40 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 1.5 horas. El diclorometano se separó, se secó (MgSO₄) y se evaporó para obtener el compuesto del subtítulo (0.053 g) como un sólido blanco.

25 m/e 284/286 [M+H]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11.04 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 4.31 (s, 2H).

Ejemplo 3: Bromuro de (R)-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-[(6-trifluorometilpiridazin-3-ilcarbamoil)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

30



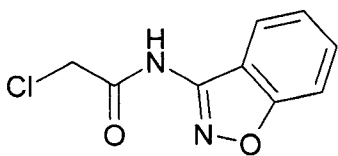
Se disolvieron el éster (*R*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 1e) (61.1 mg) y 2-bromo-*N*-(6-trifluorometilpiridazin-3-il)acetamida (Ejemplo 3a) (53.0 mg) en acetonitrilo (2 mL) y se dejaron durante la noche. El solvente se evaporó y el producto se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con un 10% de metanol en diclorometano para obtener el compuesto del título (107 mg).

10 m/e 531 [M]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ 12.17 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 4H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 5.17 - 5.10 (m, 1H), 4.57 - 4.42 (m, 2H), 4.22 - 4.14 (m, 1H), 3.76 - 3.61 (m, 4H), 3.47 (dd, 1H), 2.43 - 2.30 (m, 2H), 2.25 - 2.12 (m, 2H), 2.07 - 1.88 (m, 3H), 1.86 - 1.73 (m, 1H), 1.72 - 1.44 (m, 9H).

15 **Ejemplo 4: Bromuro de (*R*)-1-(benzo[*d*]isoxazol-3-ilcarbamoilmetil)-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano**

a) *N*-Benzo[*d*]isoxazol-3-il-2-cloroacetamida

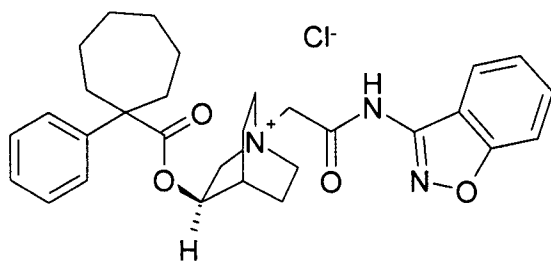


A una mezcla de benzo[*d*]isoxazol-3-ilamina (1 g) y carbonato de cesio (2.42 g) en DMF seco (20 mL), agitada a t.a., se agregó cloruro de bromoacetilo (0.62 mL) gota a gota. Tras agitar la mezcla durante 8 horas, la reacción se vertió sobre agua (100 mL) y los productos

se extrajeron en éter (2 x 200 mL). Los extractos combinados se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron a sequedad. El producto crudo se purificó en gel de sílice empleando éter/isohehexano (4 / 6) para obtener el compuesto del subtítulo como un sólido incoloro (0.5 g).

m/e 210 $[M+H]^+$

Ejemplo 4: Cloruro de (*R*)-1-(benzo[*d*]isoxazol-3-ilcarbamoilmetil)-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano



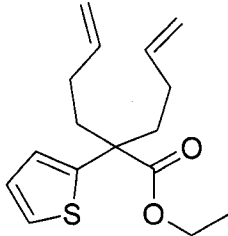
Se disolvieron el éster (*R*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 1e) (114 mg) y *N*-benzo[*d*]isoxazol-3-il-2-cloroacetamida (Ejemplo 4a) (89 mg) en acetonitrilo (10 mL) y se dejaron durante una semana. Los cristales resultantes se filtraron y se lavaron con éter dietílico (3 x 10 mL) para obtener el compuesto del título como un sólido (120 mg).

m/e 502 $[M]^+$

^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ 12.15 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 4H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 5.18 - 5.11 (m, 1H), 4.63 - 4.46 (m, 2H), 4.17 (ddd, 1H), 3.76 - 3.61 (m, 4H), 3.49 (dd, 1H), 2.43 - 2.29 (m, 2H), 2.24 - 2.12 (m, 2H), 2.03 - 1.89 (m, 3H), 1.86 - 1.74 (m, 1H), 1.70 - 1.44 (m, 9H).

Ejemplo 5: Bromuro de (*R*)-1-(piridazin-3-ilcarbamoilmetil)-3-(1-tiofen-2-ilcicloheptanocarbonilo)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

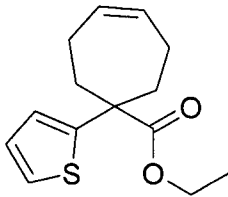
a) Éster etílico del ácido 2-but-3-enil-2-tiofen-2-ilhex-5-enoico



Se disolvió 2-(tiofen-2-il)acetato de etilo (2.35 g) en tetrahidrofurano (30 mL) y se enfrió hasta -78°C . Se agregó *bis*(trimetilsilil)amida de litio (2.31 g) en THF (solución 1M, 13.8 mL) y la solución se agitó durante 30 minutos. Se agregó 4-bromobut-1-eno (1.4 mL) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se reenfrió hasta -78°C y se agregó *bis*(trimetilsilil)amida de litio (2.31 g) en THF (solución 1M, 13.8 mL) y la solución se agitó durante 30 minutos. Se agregó 4-bromobut-1-eno (1.4 mL) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se dejó durante la noche. Un análisis por HPLC-MS indicó que la reacción no había finalizado, así que la reacción se volvió a enfriar hasta -78°C y se agregaron más alícuotas de *bis*(trimetilsilil)amida de litio (solución 1M, 10 mL) y 4-bromobut-1-eno (1.0 mL) siguiendo el procedimiento indicado anteriormente. Tras agitar durante 2 horas más, se agregó agua (30 mL) y la reacción se extrajo con éter dietílico (2 x 60 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y se evaporaron. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con acetato de etilo/isohexano (1/99) para obtener el compuesto del subtítulo (3.18 g).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.21 (dd, 1H), 6.97 - 6.94 (m, 2H), 5.79 (ddt, 2H), 5.01 (dc, 2H), 4.95 (dc, 2H), 4.17 (c, 2H), 2.22 - 2.08 (m, 4H), 2.00 - 1.85 (m, 4H), 1.24 (t, 3H).

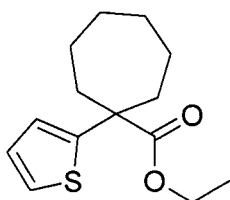
b) Éster etílico del ácido 1-tiofen-2-ilciclohept-4-enocarboxílico



Al éster etílico del ácido 2-but-3-enil-2-tiofen-2-ilhex-5-enoico (Ejemplo 5a) (3.18 g) en diclorometano (100 mL) se agregó el catalizador de Grubbs (2.^a Generación, Sigma-Aldrich Company Ltd) (0.100 g). La mezcla se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno. Después de 20 horas, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se evaporó hasta obtener un aceite. Tras purificar mediante cromatografía en columna de sílice eluyendo con acetato de etilo/isohexano (10:90), se obtuvo el compuesto del subtítulo (2.60 g) como un aceite coloreado.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.19 (dd, 1H), 6.98 - 6.92 (m, 2H), 5.72 (t, 2H), 4.15 (c, 2H), 2.66 - 2.59 (m, 2H), 2.25 - 2.14 (m, 6H), 1.21 (t, 3H).

c) Éster etílico del ácido 1-tiofen-2-ilcicloheptanocarboxílico

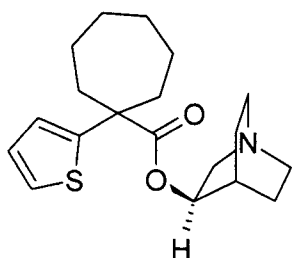


Se disolvió el éster etílico del ácido 1-tiofen-2-ilciclohept-4-enocarboxílico (Ejemplo 5b) (2.86 g) en etanol (30 mL) y se agregó cloruro de tris(trifenilfosfino)rodio(I) (0.100 g). La mezcla de reacción se agitó rápidamente a una presión de 5 atmósferas de hidrógeno durante la noche. Se agregó más cloruro de tris(trifenilfosfino)rodio(I) (0.050 g) y la mezcla de reacción se agitó a una presión de 5 atmósferas de hidrógeno durante 3 días. Se llevó a cabo una tercera adición de cloruro de tris(trifenilfosfino)rodio(I) (0.050 g) y la mezcla de reacción se agitó a una presión de 3 atmósferas de hidrógeno durante la noche. Los contenidos se evaporaron a sequedad y se purificaron sobre sílice eluyendo con acetato de etilo/isohexano (5 / 95) para obtener el compuesto del subtítulo (2.500 g) como un aceite transparente casi incoloro.

m/e 253 [M+H⁺]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.17 (dd, 1H), 6.95 - 6.91 (m, 2H), 4.13 (c, 2H), 2.53 (dd, 2H), 2.14 - 2.03 (m, 2H), 1.70 - 1.50 (m, 8H), 1.20 (t, 3H).

d) Éster (*R*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-tiofen-2-ilcicloheptanocarboxílico

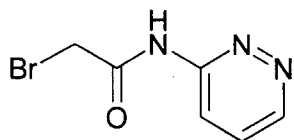


Se disolvieron el éster etílico del ácido 1-tiofen-2-ilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 5c) (2.5 g) y (*R*)-quinuclidin-3-ol (2.08 g) en tolueno (350 mL) y se agregó hidruro de sodio (0.1 g) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas, tiempo tras el cual el tolueno se destiló cuidadosamente para obtener ~100 mL, los cuales se enfriaron y se lavaron con agua (100 mL), se secaron (MgSO_4) y se evaporaron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con acetato de etilo/trietilamina (99/1) para obtener el compuesto del subtítulo (2.84 g).

m/e 334 $[\text{M}+\text{H}^+]$

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.18 (t, 1H), 6.95 - 6.92 (m, 2H), 4.77 - 4.72 (m, 1H), 3.14 (ddd, 1H), 2.83 - 2.64 (m, 4H), 2.59 - 2.50 (m, 3H), 2.18 - 2.08 (m, 2H), 1.95 - 1.90 (m, 1H), 1.71 - 1.44 (m, 11H), 1.34 - 1.23 (m, 1H).

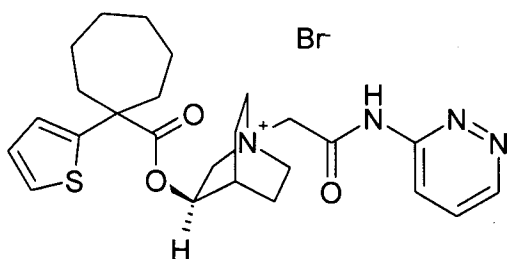
e) 2-Bromo-*N*-piridazin-3-ilacetamida



A una suspensión de piridazin-3-ilamina (2.7 g) y diisopropiletilamina (6.3 mL) en diclorometano (100 mL) a 0 °C se agregó anhídrido bromoacético (9.0 g) en diclorometano (10 mL) gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0.5 horas y posteriormente se dejó calentar hasta t.a. La suspensión resultante se filtró, se lavó con diclorometano y se secó para obtener el compuesto del subtítulo como un sólido (2.0 g).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ 11.51 (s, 1H), 9.00 (dd, 1H), 8.28 (dd, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 4.15 (s, 2H).

5 **Ejemplo 5: Bromuro de (*R*)-1-(piridazin-3-ilcarbamoilmetil)-3-(1-tiofen-2-ilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano**



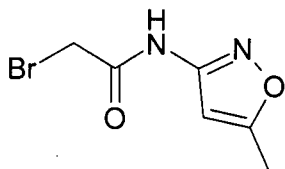
Se disolvieron el éster (*R*)-1-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-tiofen-2-ilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 5d) (80 mg) y 2-bromo-*N*-piridazin-3-ilacetamida (Ejemplo 5e) (52 mg) en acetonitrilo (3 mL) y se agitaron durante la noche. Se agregaron acetato de etilo (9 mL) e isohexano (4 mL) y se agitó durante la noche. Los cristales resultantes se filtraron y se lavaron posteriormente con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (14 mg).

15 m/e 469 [M^+]

^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ 11.68 (s, 1H), 9.05 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 5.14 - 5.09 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.17 - 4.08 (m, 1H), 3.76 - 3.57 (m, 4H), 3.57 - 3.46 (m, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.29 - 2.22 (m, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 2.07 - 1.90 (m, 4H), 1.90 - 1.80 (m, 1H), 1.78 - 1.68 (m, 1H), 1.66 - 1.46 (m, 8H).

25 **Ejemplo 6: Bromuro de (*R*)-1-[(5-metilisoxazol-3-ilcarbamoil)metil]-3-(1-tiofen-2-ilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano**

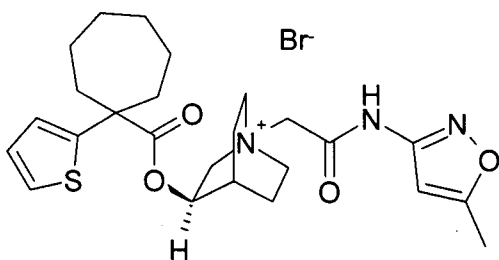
a) 2-Bromo-*N*-(5-metilisoxazol-3-il)acetamida



A una suspensión agitada de bicarbonato sódico (1.242 g) y 5-metilisoxazol-3-ilamina (1.45 g) en diclorometano (50 mL) se agregó bromuro de 2-bromoacetilo (1.28 mL) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y posteriormente se lavó con agua (2 x 50 mL). La fracción orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó para obtener el compuesto del subtítulo (279 mg).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ 11.32 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 2.38 (s, 3H).

Ejemplo 6: Bromuro de (*R*)-1-[(5-metilisoxazol-3-ilcarbamoil)metil]-3-(1-tiofen-2-ilcicloheptanocarbonilo)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano



Se disolvieron el éster (*R*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-tiofen-2-

ilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 5d) (68 mg) y 2-bromo-*N*-(5-metilisoxazol-3-

il)acetamida (Ejemplo 6a) (45 mg) en acetonitrilo (2 mL) y se agitaron durante la noche.

Se agregaron acetato de etilo (10 mL) e isohexano (9 mL) y se agitó durante la noche. Los cristales resultantes se filtraron y se lavaron con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (82 mg).

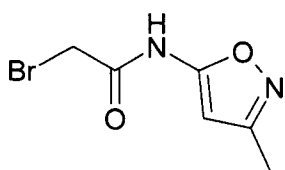
m/e 472 [M^+]

^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ 11.55 (s, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.13 - 5.08 (m, 1H), 4.31 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 3.72 - 3.55 (m, 4H), 3.53 - 3.43 (m, 1H), 2.54 - 2.42 (m, 1H), 2.41 (d, 3H), 2.27 - 2.22 (m, 1H),

2.19 - 2.13 (m, 1H), 2.07 - 1.90 (m, 4H), 1.89 - 1.77 (m, 1H), 1.77 - 1.65 (m, 1H), 1.63 - 1.48 (m, 8H).

Ejemplo 7: Bromuro de (*R*)-1-[(3-metilisoxazol-5-ilcarbamoil)metil]-3-(1-tiofen-2-ilcicloheptanocarbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

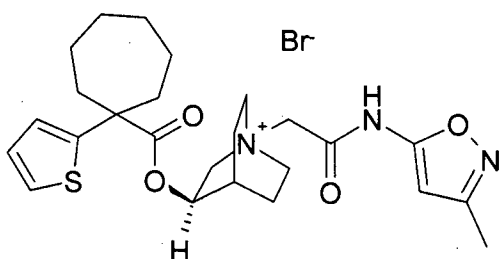
a) 2-Bromo-*N*-(3-metilisoxazol-5-il)acetamida



Se suspendieron 3-metilisoxazol-5-ilamina (2.9 g) y carbonato de potasio (9.8 g) en diclorometano (100 mL) a temperatura ambiente y se agregó bromuro de 2-bromoacetilo (6 g) gota a gota. La mezcla se dejó agitar durante la noche. Se agregó agua (0.3 mL) junto con una cantidad adicional de carbonato de potasio (3 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se vertió sobre agua (100 mL) y se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio y posteriormente se evaporaron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con acetato de etilo/isohexano (50:50) para obtener el compuesto del subtítulo (4.8 g).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 11.97 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 2.19 (s, 3H).

Ejemplo 7: Bromuro de (*R*)-1-[(3-metilisoxazol-5-ilcarbamoil)metil]-3-(1-tiofen-2-ilcicloheptanocarbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano



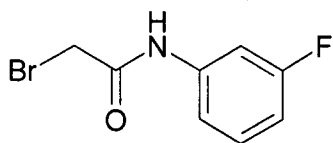
Se disolvieron el éster (*R*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-tiofen-2-ilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 5d) (50 mg) y 2-bromo-*N*-(3-metilisoxazol-5-il)acetamida (Ejemplo 7a) (32 mg) en acetonitrilo (2 mL) y se dejó durante la noche. Se agregaron acetato de etilo (10 mL) e isohexano (10 mL) y los cristales se filtraron, se lavaron con acetato de etilo y se secaron para obtener el compuesto del título (37 mg).

m/e 472 [M^+]

^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ 12.21 (s, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.15 - 5.07 (m, 1H), 4.35 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 3.73 - 3.54 (m, 4H), 3.54 - 3.43 (m, 1H), 3.17 (d, 1H), 2.47 - 2.42 (m, 1H), 2.27 - 2.20 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 2.08 - 1.77 (m, 4H), 1.77 - 1.65 (m, 1H), 1.65 - 1.46 (m, 8H).

Ejemplo 8: Bromuro de (*R*)-1-[(3-fluorofenilcarbamoil)metil]-3-(1-tiofen-2-ilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

a) 2-Bromo-*N*-(3-fluorofenil)acetamida

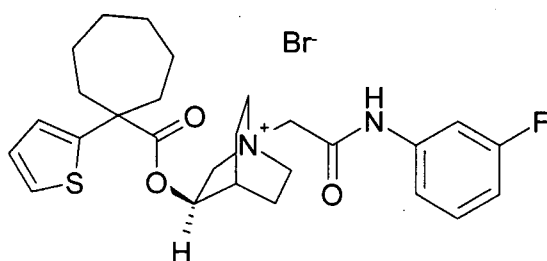


A una suspensión de bicarbonato sódico (1 g) y 3-fluoroanilina (0.46 g) en diclorometano (100 mL) se agregó bromuro de 2-bromoacetilo (0.36 mL) gota a gota. Tras agitar durante la noche, la mezcla de reacción se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó para obtener el compuesto del subtítulo (1.07 g).

m/e 232 [$M+H^+$]

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (s, 1H), 7.50 (dt, 1H), 7.31 (td, 1H), 7.18 (ddd, 1H), 6.87 (tdd, 1H), 4.03 (s, 2H).

Ejemplo 8: Bromuro de (*R*)-1-[(3-fluorofenilcarbamoil)metil]-3-(1-tiofen-2-ilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano



- 5 Se disolvieron el éster (*R*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-tiofen-2-ilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 5d) (96 mg) y 2-bromo-*N*-(3-fluorofenil)acetamida (Ejemplo 8a) (67 mg) en acetonitrilo (2 mL) y se dejó durante la noche. Se agregaron éter dietílico (10 mL) e isohexano (8 mL) y la mezcla se dejó reposar durante la noche. Los cristales resultantes se filtraron y se lavaron con éter dietílico para obtener el compuesto del título (90 mg).
- 10

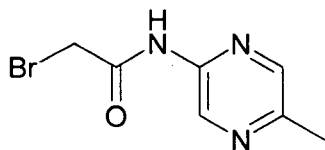
m/e 485 [M^+]

- ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ 10.84 (s, 1H), 7.58 (dt, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.02 - 6.96 (m, 2H), 5.15 - 5.10 (m, 1H), 4.33 - 4.24 (m, 2H),
- 15 4.17 - 4.07 (m, 1H), 3.77 - 3.58 (m, 4H), 3.51 (dd, 1H), 2.56 - 2.44 (m, 1H), 2.28 - 2.22 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 2.08 - 1.70 (m, 6H), 1.66 - 1.47 (m, 8H).

Ejemplo 9: Bromuro de (*R*)-1-[(5-metilpirazin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-tiofen-2-ilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

20

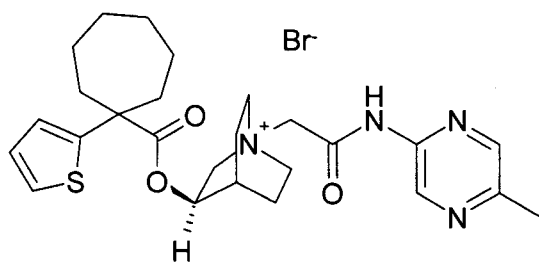
a) 2-Bromo-*N*-(5-metilpirazin-2-il)acetamida



A una mezcla de 5-metilpirazin-2-ilamina y carbonato de cesio (11.2 g) disueltos en DMF seco (30 mL) se agregó gota a gota bromuro de bromoacetilo (2.89 g) y la mezcla se agitó a t.a. durante 2 horas. Se agregó agua (200 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL) y se secó con sulfato de magnesio. Tras concentrar el extracto hasta ~ 50 ml y agregar isohexano (100 ml), se obtuvo el compuesto del subtítulo como un sólido (1.64 g).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ 11.06 (1H, s), 9.17 (1H, s), 8.31 (1H, d), 4.16 (2H, s), 2.46 (3H, s).

Ejemplo 9: Bromuro de (*R*)-1-[(5-metilpirazin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-tiofen-2-ilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

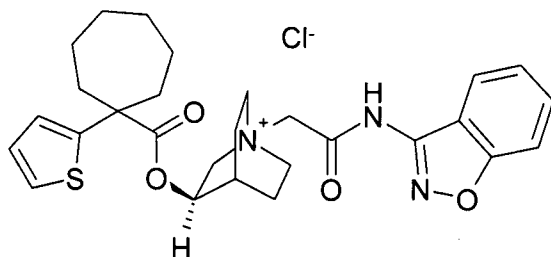


Se disolvió el éster (*R*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-tiofen-2-ilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 5d) (48 mg) en acetonitrilo (2 mL) y se agregó 2-bromo-*N*-(5-metilpirazin-2-il)acetamida (Ejemplo 9a) (33 mg). Tras agitar durante 1 semana, se agregaron éter dietílico (8 mL) e isohexano (5 mL). Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con acetato de etilo (2 x 4 mL) y se secaron para obtener el compuesto del título (26 mg).

m/e 483 [M^+]

^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ 11.26 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 5.15 - 5.08 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.13 (ddd, 1H), 3.75 - 3.57 (m, 4H), 3.56 - 3.46 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.50 - 2.44 (m, 1H), 2.28 - 2.22 (m, 1H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 2.08 - 1.90 (m, 4H), 1.90 - 1.80 (m, 1H), 1.79 - 1.69 (m, 1H), 1.64 - 1.48 (m, 8H).

Ejemplo 10: Cloruro de (*R*)-1-(benzo[*d*]isoxazol-3-ilcarbamoilmetil)-3-(1-tiofen-2-il-cicloheptanocarbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano



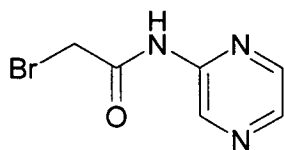
Se disolvieron el éster (*R*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-tiofen-2-ilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 5d) (71 mg) y *N*-benzo[*d*]isoxazol-3-il-2-cloroacetamida (Ejemplo 4a) (54 mg) en acetonitrilo (10 mL) y se dejaron reposar durante 6 días. Los cristales resultantes se filtraron y se lavaron con éter dietílico (3 x 10 mL) para obtener el compuesto del título (82 mg).

m/e 509 [M^+]

^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ 12.16 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.04 (dd, 1H), 6.98 (dd, 1H), 5.16 - 5.11 (m, 1H), 4.64 - 4.50 (m, 2H), 4.21 - 4.13 (m, 1H), 3.82 - 3.64 (m, 4H), 3.59 (dd, 1H), 2.56 - 2.44 (m, 2H), 2.29 - 2.22 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 2.08 - 1.89 (m, 3H), 1.89 - 1.81 (m, 1H), 1.80 - 1.69 (m, 1H), 1.64 - 1.47 (m, 8H).

Ejemplo 11: Bromuro de (*R*)-1-(pirazin-3-ilcarbamoilmetil)-3-(1-tiofen-2-ilcicloheptanocarbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

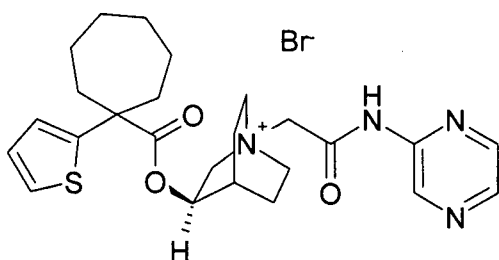
a) 2-Bromo-*N*-pirazin-2-ilacetamida



A una suspensión agitada de pirazin-2-ilamina (1.87 g) y carbonato de potasio (8.19 g) en diclorometano (25 mL) se agregó gota a gota bromuro de 2-bromoacetilo (1.72 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y posteriormente se lavó con agua (2 x 50 mL). La fase orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó para obtener el compuesto del subtítulo (0.70 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.51 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.30 (dd, 1H), 4.06 (s, 2H).

Ejemplo 11: Bromuro de (*R*)-1-(pirazin-3-ilcarbamoilmetil)-3-(1-tiofen-2-ilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano



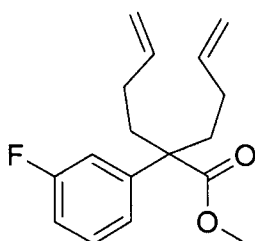
Se disolvieron el éster (*R*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-tiofen-2-ilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 5d) (116 mg) y 2-bromo-*N*-pirazin-2-ilacetamida (Ejemplo 11a) (75 mg) en acetonitrilo (2 mL) y se dejaron durante la noche. Se agregaron éter dietílico (10 mL) e isohexano (8 mL) y la mezcla se dejó reposar durante la noche. Los cristales resultantes se filtraron y se lavaron con éter dietílico para obtener el compuesto del título (117 mg).

m/e 469 [M^+]

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.38 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.50 - 8.45 (m, 2H), 7.44 (dd, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 5.15 - 5.09 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.18 - 4.08 (m, 1H), 3.76 - 3.58 (m, 4H), 3.58 - 3.46 (m, 1H), 3.33 - 3.29 (m, 1H), 2.55 - 2.43 (m, 1H), 2.29 - 2.22 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 2.08 - 1.88 (m, 3H), 1.88 - 1.79 (m, 1H), 1.79 - 1.72 (m, 1H), 1.64 - 1.48 (m, 8H).

Ejemplo 12: Bromuro de (R)-3-[1-(3-fluorofenil)cicloheptanocarboniloxi]-1-(pirazin-2-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

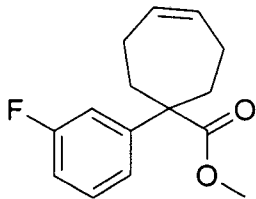
a) Éster metílico del ácido 2-but-3-enil-2-(3-fluorofenil)hex-5-enoico



Se disolvió el éster metílico del ácido 3-(fluorofenil)acético (4.30 g) en tetrahidrofurano (20 mL) y se enfrió hasta -78 °C. Se agregó *bis*(trimetilsilil)amida de litio (25.6 mL, solución 1M de THF) y la solución se agitó durante 30 minutos. Se agregó 4-bromobut-1-eno (2.60 mL) y el contenido de la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo hasta -78 °C. Se agregó *bis*(trimetilsilil)amida de litio (25.6 mL, solución 1M de THF) y la solución se agitó durante 30 minutos. Se agregó 4-bromo-1-buteno (2.60 mL) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una hora. El contenido se enfrió de nuevo hasta -78 °C y se agregaron más alícuotas de *bis*(trimetilsilil)amida de litio (25.6 mL, solución 1M de THF) y 4-bromo-1-buteno (2.60 mL) siguiendo el procedimiento indicado anteriormente. Tras agitar durante la noche, se agregó agua (20 mL) y la mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico (2 x 60 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron. El líquido resultante se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con acetato de etilo/isohexano (1/99) para obtener el compuesto del subtítulo (5.0 g).

m/e 277 [M+H]⁺

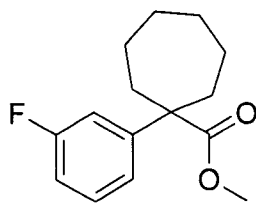
b) Éster metílico del ácido 1-(3-fluorofenil)ciclohept-4-enocarboxílico



Al éster metílico del ácido 2-but-3-enil-2-(3-fluorofenil)hex-5-enoico (Ejemplo 12a) (5.0 g) en diclorometano (100 mL) se agregó el catalizador de Grubbs (2.^a Generación, Sigma-Aldrich Company Ltd) (0.05 g). La mezcla se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno. Después de 20 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se evaporó hasta obtener un aceite y se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con acetato de etilo/isoheptano (5 / 95) para obtener un aceite. El análisis del producto indicó que el material de partida estaba presente en cantidades significativas en la mezcla, por lo tanto, la mezcla se sometió a una repetición de las condiciones de reacción y a purificación como anteriormente para obtener el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro (3.60 g).

m/e 249 [M+H]⁺

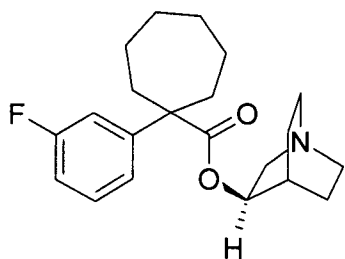
c) Éster metílico del ácido 1-(3-fluorofenil)cicloheptanocarboxílico



Se disolvió el éster metílico del ácido 1-(3-fluorofenil)ciclohept-4-enocarboxílico (Ejemplo 12b) (1.09 g) en metanol (20 mL), se agregó paladio sobre carbón (50 mg) y la mezcla se agitó a una presión de 4 atm de hidrógeno durante la noche. La solución se filtró y se evaporó para obtener el compuesto del subtítulo (1.09 g).

m/e 251 [M+H]⁺

d) Éster (*R*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-(3-fluorofenil)cicloheptanocarboxílico



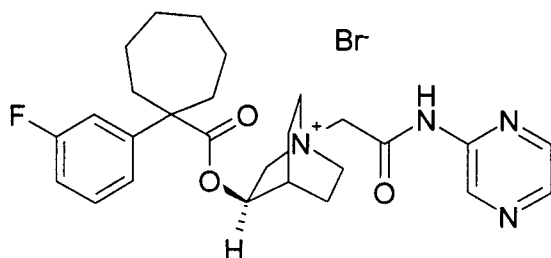
5 Se disolvió el éster metílico del ácido 1-(3-fluorofenil)cicloheptanocarboxílico (Ejemplo 12c) (0.280 g) en tolueno (100 mL) y se agregó (*R*)-quinuclidin-3-ol (0.320 g). Se destiló el tolueno (10 mL) en un aparato Dean-Stark y después de enfriar se agregó hidruro sódico (10 mg). La reacción se calentó a reflujo en un aparato Dean-Stark durante 4 horas tiempo
10 tras el cual se agregó una cantidad extra de hidruro sódico (10 mg) y la reacción se calentó a reflujo durante 4 horas más. Tras dejar enfriar hasta temperatura ambiente, el tolueno se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/isohexano/trietilamina (50/50/1) seguido de acetato de etilo/trietilamina (99/1) para obtener el compuesto del subtítulo (0.200 g).

15 m/e 346 [M+H]⁺

¹H RMN (399.824 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (td, 1H), 7.10 - 7.07 (m, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.90 (ddd, 1H), 4.78 - 4.73 (m, 1H), 3.14 (ddd, 1H), 2.79 - 2.66 (m, 3H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 2.53 - 2.46 (m, 1H), 2.46 - 2.36 (m, 2H), 2.13 - 1.99 (m, 2H), 1.90 - 1.85 (m, 1H), 1.73 - 1.40 (m, 11H), 1.29 - 1.18 (m, 1H).

20

Ejemplo 12: Bromuro de (*R*)-3-[1-(3-fluorofenil)cicloheptanocarboniloxi]-1-(pirazin-2-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano



Se disolvió el éster (*R*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-(3-fluorofenil)cicloheptanocarboxílico (Ejemplo 12d) (0.100 g) en acetonitrilo (8 mL) y se
 5 agregó 2-bromo-*N*-pirazin-2-ilacetamida (Ejemplo 11a) (0.05 g). La mezcla de reacción se agitó durante 3 días, se diluyó con éter dietílico (8 mL), se agitó durante 10 minutos más, el sólido resultante se filtró y se lavó con éter dietílico (3 x 8 mL) para obtener un sólido que se recrystalizó en butanona caliente (8 mL) para obtener el compuesto del título como un sólido (0.081 g).

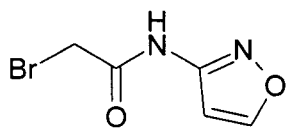
10

m/e 481 [M^+]

^1H RMN (399.826 MHz, DMSO- D_6) δ 11.42 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.49 - 8.45 (m, 2H), 7.40 (td, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 2H), 7.09 (td, 1H), 5.17 - 5.10 (m, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 2H), 4.16 - 4.07 (m, 1H), 3.71 - 3.57 (m, 4H), 3.52 - 3.41 (m, 1H), 2.43 - 2.27 (m, 2H), 2.26 -
 15 2.19 (m, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 2.05 - 1.87 (m, 3H), 1.86 - 1.76 (m, 1H), 1.71 - 1.46 (m, 9H).

**Ejemplo 13: Bromuro de (*R*)-3-[1-(3-fluorofenil)cicloheptanocarboniloxy]-1-(isoxazol-
 20 3-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano**

a) 2-Bromo-*N*-isoxazol-3-ilacetamida

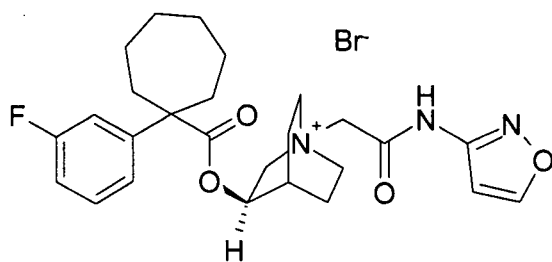


25

Se disolvió isoxazol-3-ilamina (1.14 g) en diclorometano (50 mL) y se agregó carbonato de potasio (3.74 g). Se agregó cloruro de bromoacetilo (1.12 mL) lentamente con agitación y la suspensión se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 50 mL), se secó y se evaporó. El producto se recrystalizó en diclorometano/isohexano para obtener el compuesto del subtítulo (2.3 g).

^1H RMN (299.946 MHz, CDCl_3) δ 8.94 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.03 (s, 2H).

Ejemplo 13: Bromuro de (*R*)-3-[1-(3-fluorofenil)cicloheptanocarboniloxi]-1-(isoxazol-3-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano



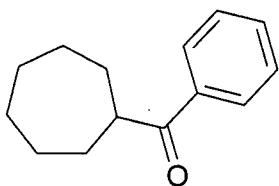
Se disolvieron el éster (*R*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-(3-fluorofenil)cicloheptanocarboxílico (Ejemplo 12d) (50 mg) y 2-bromo-*N*-isoxazol-3-ilacetamida (Ejemplo 13a) (30 mg) en acetonitrilo (4 mL) y se agitó durante la noche. La solución se diluyó con éter dietílico (12 mL) y se agitó durante la noche. Los cristales resultantes se filtraron, se lavaron con éter (3 x 10 mL) y se secaron para obtener el compuesto del título como un sólido (48 mg).

m/e 470 [M^+]

^1H RMN (399.826 MHz, $\text{DMSO}-\text{D}_6$) δ 11.69 (s, 1H), 8.90 (d, 1H), 7.40 (td, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 3H), 6.91 (d, 1H), 5.16 - 5.10 (m, 1H), 4.31 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 4.09 (ddd, 1H), 3.68 - 3.53 (m, 4H), 3.43 (dd, 1H), 2.42 - 2.27 (m, 2H), 2.25 - 2.19 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 2.04 - 1.88 (m, 3H), 1.85 - 1.75 (m, 1H), 1.69 - 1.51 (m, 9H).

Ejemplo 14: Cloruro de (*R*)-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(piridin-2-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

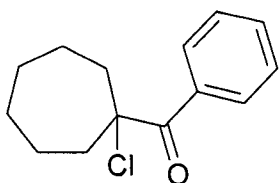
a) Cicloheptilfenilmetanona



Se agregó bromuro de fenilmagnesio (solución 3.0M en éter dietílico) (271 mL) gota a gota a una solución agitada (agitación superior) de cicloheptanocarbonitrilo (50 g) en 229 mL de éter dietílico en atmósfera de nitrógeno en una tasa tal que se mantuviera un reflujo suave. La mezcla de reacción se calentó posteriormente a reflujo durante 3 horas. Se confirmó por TLC que no quedaba material de partida presente en la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se mantuvo en una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se trató gota a gota con 102 mL de HCl 4N (ac) manteniendo la temperatura inferior a 20 °C. Se agregó ácido sulfúrico 4N (203 mL) gota a gota rápidamente al comienzo y luego más lentamente hacia el final. Se retiró el baño de hielo y se destiló el éter dietílico. La mezcla de reacción se calentó a 80-90 °C durante 3.5 horas, posteriormente se enfrió hasta temperatura ambiente y se dejó durante la noche. La mezcla se diluyó con éter (aprox. 450 mL) y agua (100 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con éter (2 x 400 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso (600 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (600 mL), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para obtener el compuesto del subtítulo como un líquido naranja (86.5 g).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.96-7.91 (d, 2H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.48-7.40 (t, 2H), 3.48-3.37 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.85-1.44 (m, 10H).

b) (1-Clorocicloheptil)fenilmetanona



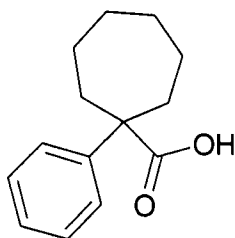
Se agregó cloruro de sulfurilo (210 mL) gota a gota a cicloheptilfenilmetanona pura (Ejemplo 14a) (86.5 g) a 0 °C en aproximadamente 1 hora. Se desprendió gas y se detectó calentamiento. La temperatura interna se mantuvo inferior a 15 °C durante la adición y el gas desprendido se neutralizó pasándolo a través de una solución acuosa 10.2M de NaOH.

5 La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se vertió lentamente sobre hielo (1 L) con agitación. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con éter (2 x 400 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (600 mL), solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (600 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (600 mL), se secaron con sulfato de
10 magnesio, se filtraron y se evaporaron para obtener el compuesto del subtítulo como un aceite marrón (100 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10-8.06 (d, 2H), 7.52-7.46 (t, 1H), 7.44-7.36 (t, 2H), 2.50 (ddd, 2H), 2.29 (ddd, 2H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.68-1.58 (m, 2H), 1.58-1.43 (m, 4H).

15

c) Ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico

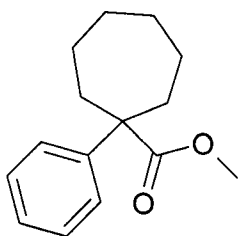


Una solución de (1-clorocicloheptil)fenilmetanona (Ejemplo 14b) (100 g) en 750 mL de dioxano se trató gota a gota rápidamente con una solución turbia de nitrato de plata (137 g)
20 en agua (85 mL), lo cual provocó la formación de un precipitado. La mezcla de reacción se calentó hasta 75 °C durante 4.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, posteriormente se filtró y se concentró hasta aproximadamente 200 mL. Se agregaron agua (200 mL) y éter (300 mL), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con éter (2 x 250 mL). Las capas orgánicas combinadas se extrajeron
25 con carbonato de sodio acuoso al 10% (3 x 250 mL). Los extractos básicos combinados se calentaron hasta 90 °C en 40 minutos y posteriormente se enfriaron hasta temperatura ambiente y se acidificaron con HCl concentrado (ac). El sólido marrón resultante se filtró,

se lavó con agua (x2) y se secó al vacío a 50 °C. Tras cristalizar en etanol caliente (40 mL) se obtuvo el compuesto del subtítulo como cristales de color marrón pálido (9.83 g).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.36-7.26 (m, 4H), 7.21-7.15 (m, 1H), 2.43-2.35 (m, 2H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.70-1.53 (m, 8H).

d) Éster metílico del ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico

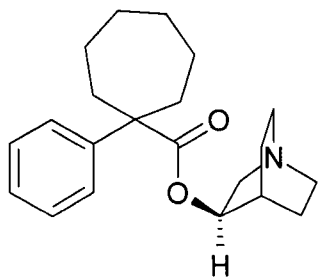


Se agregó una solución 2.0 M de trimetilsilildiazometano (29.2 mL) gota a gota a una solución del ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 14c) (9.8 g) en metanol (85 mL) y tolueno (300 mL) en atmósfera de nitrógeno.

Después de 45 minutos, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 0-10% de acetato de etilo/ciclohexano para obtener el producto como un aceite amarillo (9.25 g).

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7.32-7.24 (m, 4H), 7.21-7.12 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.43-2.32 (m, 2H), 2.07-1.96 (m, 2H), 1.65-1.58 (m, 8H).

e) Éster (*R*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico

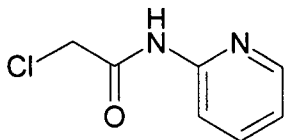


Una solución de (*R*)-(3)-quinuclidinol (10.13 g) y éster metílico del ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 14d) (9.25 g) en tolueno (90 mL) se calentó a reflujo con una trampa Dean-Stark durante 30 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar

hasta temperatura ambiente y se retiró la trampa. Se agregó hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral) (3.19 g) en porciones en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y agua (200 mL). La mezcla se filtró y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron para obtener el producto crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc que contenía un 1% de trietilamina para obtener el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro (7.63 g).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.34-7.28 (m, 4H), 7.23-7.17 (m, 1H), 4.80-4.75 (m, 1H), 3.12 (ddd, 1H), 2.75-2.65 (m, 3H), 2.53-2.37 (m, 4H), 2.14-2.06 (m, 2H), 1.88-1.85 (m, 1H), 1.69-1.54 (m, 10H), 1.54-1.42 (m, 1H), 1.35-1.24 (m, 1H).

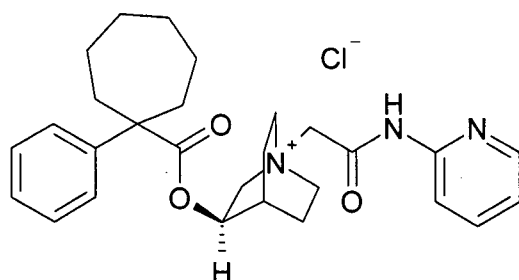
f) 2-Cloro-*N*-piridin-2-ilacetamida



Una solución de 2-aminopiridina (1.0 g) en diclorometano seco (10.6 mL) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C se trató con trietilamina (1.63 mL) seguida de una adición lenta de cloruro de cloroacetilo (0.93 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla se repartió entre diclorometano y agua. La fases se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para obtener el producto crudo que se purificó por cromatografía de gel de sílice eluyendo con un 0-30% de acetato de etilo/ciclohexano para obtener el compuesto del título (1.43 g) como un sólido rosa. Se consiguió purificar más lavando con éter de petróleo 40-60 para obtener 1.15 g del producto deseado. Tras cristalizar una porción de 0.94 g del material calentando a reflujo en acetonitrilo (2.4 mL), se obtuvo el compuesto del subtítulo como un sólido rosa (0.73g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.96 (s, 1H), 8.32 (ddd, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.76 (ddd, 1H), 7.12 (ddd, 1H), 4.20 (s, 2H).

Ejemplo 14: Cloruro de (*R*)-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-(piridin-2-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano



Una solución del éster (*R*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 14e) (254 mg) en acetonitrilo (5 mL) se trató con 2-cloro-*N*-piridin-2-ilacetamida (Ejemplo 14f) (146 mg) y la solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, momento en el cual precipitó un sólido. La mezcla de reacción se trató con ~2 mL de éter y el sólido se filtró, se lavó con éter y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (217 mg). Tras cristalizar calentando a reflujo en acetonitrilo (20 mL) se obtuvieron 98 mg del compuesto del título como un sólido cristalino blanco.

m/e 462 [M]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*D*₆): δ 11.09 (s, 1H), 8.34-8.32 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.85-7.79 (t, 1H), 7.33-7.25 (m, 4H), 7.21-7.13 (m, 2H), 5.07 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.07 (ddd, 1H), 3.65-3.51 (m, 4H), 3.41-3.29 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 2H), 2.17-2.04 (m, 2H), 1.99-1.81 (m, 3H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.77-1.19 (m, 9H).

Preparación del Ejemplo 14: Cloruro de (*R*)-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-(piridin-2-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano Forma cristalina A

Una solución del éster (*R*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 14e) (254 mg, 0.78 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se

trató con 2-cloro-*N*-piridin-2-ilacetamida (Ejemplo 14f) (146 mg) y la solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, momento en el cual precipitó un sólido. La mezcla de reacción se trató con un par de mililitros de éter y el sólido se filtró, se lavó con éter y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido blanquecino (217 mg). Tras cristalizar calentando a reflujo en acetonitrilo (20 mL) se obtuvieron 98 mg del compuesto del título como un sólido cristalino blanco.

m/e 462 $[M]^+$

^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6): δ 11.09 (s, 1H), 8.34-8.32 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.85-7.79 (t, 1H), 7.33-7.25 (m, 4H), 7.21-7.13 (m, 2H), 5.07 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.07 (ddd, 1H), 3.65-3.51 (m, 4H), 3.41-3.29 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 2H), 2.17-2.04 (m, 2H), 1.99-1.81 (m, 3H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.77-1.19 (m, 9H).

Análisis del Ejemplo 14: Cloruro de (*R*)-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(piridin-2-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano Forma cristalina A

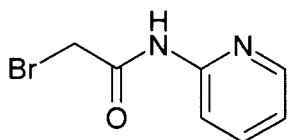
Una muestra de la Forma cristalina A del Ejemplo 14 cristalino obtenida mediante el procedimiento descrito anteriormente se analizó por DRXP (sistema PANalytical X'Pert), DSC y TGA.

Se detectó que la temperatura de fusión de la Forma A del cloruro del Ejemplo 14 tal como se determinó por DSC era de 239 °C (inicial) (± 2 °C). La pérdida de peso observada antes de la fusión por TGA era insignificante. La determinación por GVS dio un aumento de peso insignificante (% p/p) con un 80% de HR ($\pm 0.2\%$).

Un espectro de DRXP de la Forma A del cloruro del Ejemplo 14 se presenta en la Figura 1.

Ejemplo 15: Bromuro de (*R*)-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(piridin-2-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

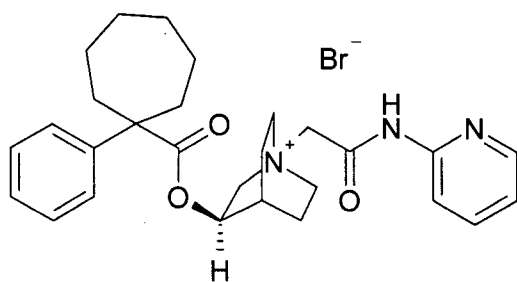
a) 2-Bromo-*N*-piridin-2-ilacetamida



A una solución de 2-aminopiridina (48.8 mmol) en THF anhidro (98 mL) a temperatura ambiente se agregó Et₃N (58.6 mmol) y bromuro de bromoacetilo (58.6 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante la noche y se neutralizó con NaHCO₃ (ac) sat. Se agregó EtOAc a la mezcla y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para obtener un sólido marrón. Tras purificar por cromatografía flash en gel de sílice eluyendo con un 1-2% de MeOH/diclorometano se obtuvo el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo (1.14 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.75 (s, 1H), 8.26 (ddd, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.67 (ddd, 1H), 7.03 (ddd, 1H), 3.94 (s, 2H).

Ejemplo 15: Bromuro de (R)-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-(piridin-2-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano



Se agitaron juntos el éster (R)-(1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 14e) (0.79 mmol) y 2-bromo-N-piridin-2-ilacetamida (Ejemplo 15a) (0.87 mmol) en MeCN anhidro a temperatura ambiente durante 2.5 días. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el sólido amarillo se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice eluyendo con un 2-8% de MeOH/diclorometano para obtener un sólido pardo que se cristalizó en MeCN hirviendo para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (211 mg).

m/e 462 [M]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11.02 (s, 1H), 8.33 (ddd, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.23-7.12 (m, 2H), 5.09-5.04 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.06 (ddd, 1H), 3.63-3.49 (m, 4H), 3.41-3.29 (m, 1H), 2.37-2.22 (m, 2H), 2.17-2.04 (m, 2H), 1.98-1.83 (m, 3H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.65-1.39 (m, 9H).

Preparación del Ejemplo 15: Bromuro de (*R*)-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(piridin-2-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano Forma cristalina A

Se agitaron juntos el éster (*R*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 14e) (0.79 mmol) y 2-bromo-*N*-piridin-2-ilacetamida (Ejemplo 15a) (0.87 mmol) en MeCN anhidro a temperatura ambiente durante 2.5 días. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el sólido amarillo se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice eluyendo con un 2-8% de MeOH/diclorometano para obtener un sólido pardo. El sólido se disolvió calentando a reflujo en MeCN y la solución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Los cristales resultantes se filtraron y se lavaron con una pequeña cantidad de MeCN frío para obtener el compuesto del título (211 mg) como un sólido blanco cristalino.

m/e 462 [M]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆): δ 11.02 (s, 1H), 8.33 (ddd, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.23-7.12 (m, 2H), 5.09-5.04 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.06 (ddd, 1H), 3.63-3.49 (m, 4H), 3.41-3.29 (m, 1H), 2.37-2.22 (m, 2H), 2.17-2.04 (m, 2H), 1.98-1.83 (m, 3H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.65-1.39 (m, 9H).

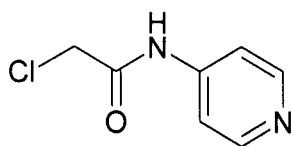
Análisis del Ejemplo 15: Bromuro de (*R*)-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(piridin-2-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano Forma cristalina A

Una muestra de la Forma cristalina A del Ejemplo 15 cristalino obtenida mediante el procedimiento descrito anteriormente se analizó por DRXP (sistema PANalytical X'Pert), DSC y TGA.

- 5 Se descubrió que la temperatura de fusión de la Forma A del bromuro del Ejemplo 15 tal como se determinó por DSC era de 230 °C (comienzo) (± 2 °C). La pérdida de peso observada antes de la fusión por TGA era insignificante. La determinación por GVS dio un aumento de peso insignificante (% p/p) con un 80% de HR ($\pm 0.2\%$).
- 10 En la Figura 2 se presenta un espectro de DRXP de la Forma A del bromuro del Ejemplo 15.

Ejemplo 16: Cloruro de (*R*)-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-(piridin-4-ilcarbamoylmetil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

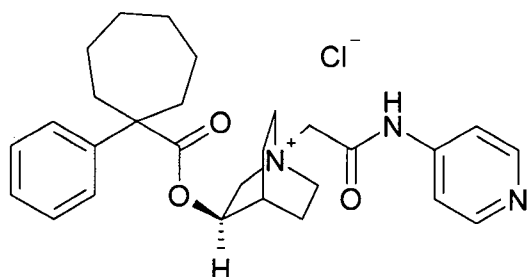
a) 2-Cloro-*N*-piridin-4-ilacetamida



- Una suspensión de 4-aminopiridina (0.96 g) en diclorometano seco (10 mL) en atmósfera de nitrógeno se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo. Se agregó trietilamina (1.56 mL), seguida de la adición lenta de cloruro de cloroacetilo (0.89 mL). Se retiró el baño de hielo y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y diclorometano (25 mL). El sólido se filtró, se lavó con pentano y se secó para obtener el compuesto del título como un sólido marrón (0.87 g).
- 20 Las capas del filtrado se separaron y la capa orgánica se lavó con agua, se secó y el solvente se evaporó para obtener un cristal marrón oscuro. Tras lavar con pentano, se obtuvo otro lote del compuesto del título (0.91 g).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ 10.79 (s, 1H), 8.47 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 4.33 (s, 2H).

Ejemplo 16: Cloruro de (*R*)-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-(piridin-4-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano



Se agregó 2-cloro-*N*-piridin-4-ilacetamida (Ejemplo 16a) (30 mg) a una solución del éster
 5 (*R*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 14e)
 (53 mg) en acetonitrilo (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente
 durante 24 h. Se agregó éter dietílico (2 mL) y la mezcla de reacción se filtró para obtener
 un sólido marrón claro. El sólido se lavó varias veces con éter dietílico y se secó al vacío a
 40 °C. Tras purificar por cromatografía en columna eluyendo con un 0-10% de
 10 MeOH/diclorometano, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (20 mg).

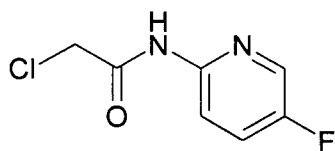
m/e 462 $[M]^+$

^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ 11.34 (s, 1H), 8.46 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.34-7.26
 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.11-4.02 (m, 1H), 3.65-3.51
 15 (m, 4H), 3.42-3.30 (m, 1H), 2.38-2.24 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.99-1.84 (m, 3H),
 1.79-1.67 (m, 1H), 1.69-1.26 (m, 9H).

Ejemplo 17: Cloruro de (*R*)-1-[(5-fluoropiridin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

20

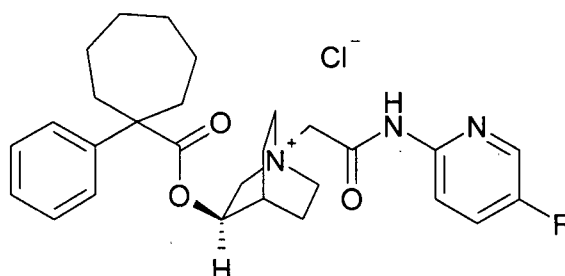
a) 2-Cloro-*N*-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida



El compuesto del título (0.99 g, 73%, sólido blanco) se preparó de acuerdo con el método
 25 empleado en el Ejemplo 14f pero utilizando 2-amino-5-fluoropiridina.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 4.34 (s, 2H).

5 **Ejemplo 17: Cloruro de (*R*)-1-[(5-fluoropiridin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano**



Se agregó 2-cloro-*N*-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida (Ejemplo 17a) (31 mg) a una solución del éster (*R*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 14e) (49 mg) en acetonitrilo (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó éter dietílico (2 mL) a la mezcla de reacción y el sólido blanco se filtró, se lavó varias veces con éter dietílico y se secó al vacío a 40 °C para obtener el compuesto del título (49 mg).

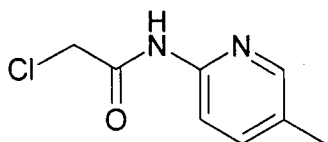
15 m/e 480 [M]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11.19 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.81 (ddd, 1H), 7.33-7.26 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.11-4.03 (m, 1H), 3.64-3.50 (m, 4H), 3.41-3.29 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 2H), 2.17-2.05 (m, 2H), 1.99-1.82 (m, 3H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.70-1.41 (m, 9H).

20

Ejemplo 18: Cloruro de (*R*)-1-[(5-metilpiridin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

a) 2-Cloro-*N*-(5-metilpiridin-2-il)acetamida



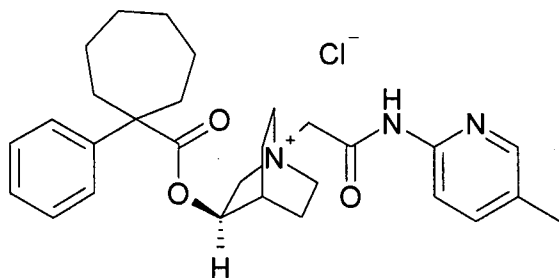
25

El compuesto del título (0.50 g) se preparó de acuerdo con el método empleado en el Ejemplo 14f pero utilizando 2-amino-5-picolina.

- 5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ 10.69 (s, 1H), 8.17 (dt, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.25 (s, 3H).

Ejemplo 18: Cloruro de (*R*)-1-[(5-metilpiridin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

10



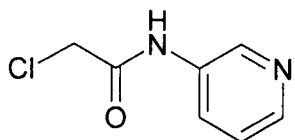
- El compuesto del título (36 mg) se preparó de acuerdo con el método empleado para preparar el Ejemplo 17 utilizando 2-cloro-*N*-(5-metilpiridin-2-il)acetamida (Ejemplo 18a) en vez de 2-cloro-*N*-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida.

- 15 m/e 476 [M]⁺
¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ 10.98 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.33-7.25 (m, 4H), 7.23-7.17 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.64-3.50 (m, 4H), 3.40-3.27 (m, 1H), 2.37-2.22 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.17-2.04 (m, 2H), 1.97-1.84 (m, 3H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.66-1.35 (m, 9H).

Ejemplo 19: Cloruro de (*R*)-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-(piridin-3-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

25

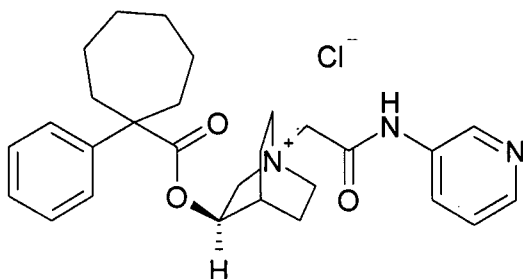
a) 2-Cloro-*N*-piridin-3-ilacetamida



Una mezcla de 3-aminopiridina (350 mg) e hidróxido sódico (0.6 g) se disolvió en agua (8 mL) y la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo. Se agregó cloruro de cloroacetilo (1.19 mL) gota a gota y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano y la capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un 0-60% de acetato de etilo/ciclohexano para obtener el compuesto del título (0.10 g) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ 10.51 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.30 (dd, 1H), 8.03 (ddd, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 4.30 (s, 2H).

Ejemplo 19: Cloruro de (*R*)-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-(piridin-3-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano



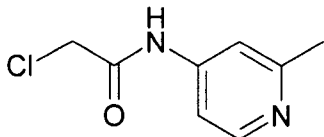
El compuesto del título (78 mg) se preparó mediante un método análogo al empleado en el Ejemplo 15 empleando 2-cloro-*N*-piridin-3-ilacetamida en vez de 2-bromo-*N*-piridin-2-ilacetamida.

^{m/e} 462 [M]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11.27 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.30 (dd, 1H), 7.98 (ddd, 1H), 7.37 (ddd, 1H), 7.33-7.25 (m, 4H), 7.22-7.15 (m, 1H), 5.07 (d, 1H), 4.28 (dd, 2H), 4.11-4.03 (m, 1H), 3.65-3.50 (m, 4H), 3.41-3.29 (m, 1H), 2.37-2.21 (m, 2H), 2.19-2.05 (m, 2H), 1.97-1.83 (m, 3H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.71-1.27 (m, 9H).

Ejemplo 20: Cloruro de (*R*)-1-[(2-metilpiridin-4-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

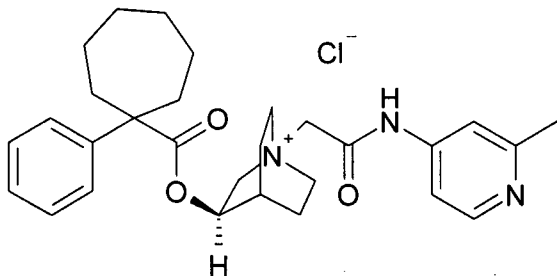
a) 2-Cloro-*N*-(2-metilpiridin-4-il)acetamida



El compuesto del título (1.0 g) se preparó de acuerdo con el método empleado en el Ejemplo 14f pero utilizando 4-amino-2-metilpiridina.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ 10.64 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 2.42 (s, 3H).

Ejemplo 20: Cloruro de (*R*)-1-[(2-metilpiridin-4-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano



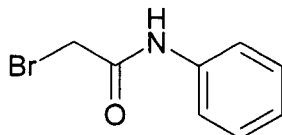
El compuesto del título se preparó empleando un procedimiento análogo al empleado para preparar el Ejemplo 17. Se consiguió purificar adicionalmente por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un 0-20% de MeOH/diclorometano para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (57 mg).

m/e 476 [M]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ 11.32 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.35-7.26 (m, 5H), 7.22-7.16 (m, 1H), 5.09-5.04 (m, 1H), 4.30 (dd, 2H), 4.09-4.01 (m, 1H), 3.64-3.49 (m, 4H), 3.41-3.29 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.39-2.23 (m, 2H), 2.17-2.05 (m, 2H), 1.97-1.82 (m, 3H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.65-1.41 (m, 9H).

Ejemplo 21: Bromuro de (*R*)-1-fenilcarbamoilmetil-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

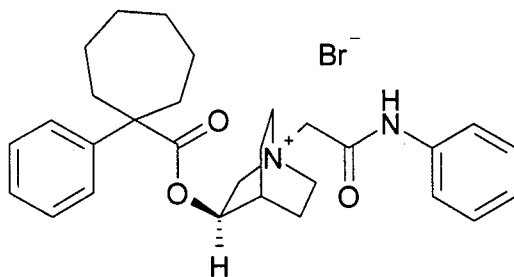
a) 2-Bromo-*N*-fenilacetamida



A una solución de bromuro de bromoacetilo (9.6 mL) y carbonato de potasio (11.4 g) en diclorometano (100 mL) se agregó anilina (5 mL) gota a gota en 15-20 min, lo cual hizo que la mezcla de reacción se calentara y se formara un precipitado blanco. Después de 4.5 h, la mezcla de reacción se vertió sobre agua, se agitó durante varios minutos y posteriormente se separaron las fases. La capa orgánica se lavó con agua y se concentró hasta un volumen menor lo cual provocó la precipitación de un sólido que se filtró para obtener el compuesto del subtítulo (970 mg) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.10 (s, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.17 (t, 1H), 4.03 (s, 2H).

Ejemplo 21: Bromuro de (*R*)-1-fenilcarbamoilmetil-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano



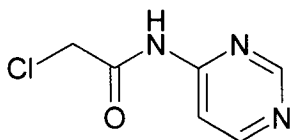
Al éster (*R*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 14e) (50 mg) en acetonitrilo (1 mL) se agregó 2-bromo-*N*-fenilacetamida (Ejemplo 21a) (36 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se agregó éter a la mezcla de reacción y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó para obtener el compuesto del título como un sólido incoloro (39 mg).

m/e 461 [M]⁺

¹H RMN (DMSO-D₆): δ 10.49 (s, 1H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.35-7.24 (m, 6H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.21-4.11 (m, 2H), 4.06 (dd, 1H), 3.64-3.49 (m, 4H), 3.27 (s, 1H), 2.37-2.21 (m, 2H), 2.18-2.04 (m, 2H), 1.98-1.88 (m, 3H), 1.77-1.66 (m, 1H), 1.70-1.30 (m, 9H).

Ejemplo 22: Cloruro de (*R*)-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-(pirimidin-4-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

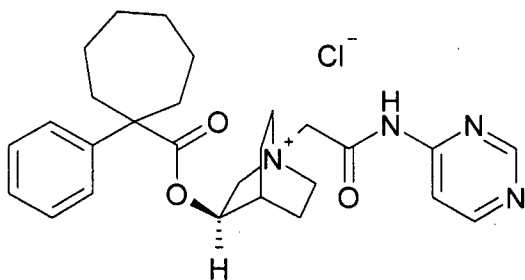
10 a) 2-Cloro-*N*-pirimidin-4-ilacetamida



Una solución de cloruro de cloroacetilo (1.22 mmol) en CHCl₃ anhidro (2.4 mL) se agregó lentamente a una mezcla de 4-aminopirimidina (1.11 mmol) y Et₃N (1.66 mmol) en CHCl₃ anhidro (22 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de color amarillo intenso se volvió
15 gradualmente naranja, y después de 4 h la reacción se neutralizó con H₂O (1 mL). Tras agitar durante 15 min, la mezcla se concentró a sequedad a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (un 1-2% de MeOH/diclorometano) para obtener un sólido amarillo (122 mg).

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆): δ 11.21 (s, 1H), 8.93-8.90 (m, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 4.40 (s, 2H).

Ejemplo 22: Cloruro de (*R*)-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-(pirimidin-4-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano



25

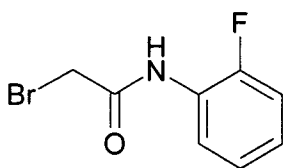
Se agitaron juntos el éster (*R*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 14e) (0.44 mmol) y 2-cloro-*N*-pirimidin-4-ilacetamida (Ejemplo 22a) (0.48 mmol) en MeCN anhidro a temperatura ambiente durante 2.5 días. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (un 2-10% de MeOH/diclorometano) para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo claro (134 mg).

m/e 463 $[M]^+$

^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6): δ 11.44 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 1H), 5.10-5.04 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.61-3.49 (m, 4H), 3.40-3.28 (m, 1H), 2.36-2.21 (m, 2H), 2.18-2.04 (m, 2H), 2.00-1.84 (m, 3H), 1.75-1.66 (m, 1H), 1.66-1.39 (m, 9H).

Ejemplo 23: Bromuro de (*R*)-1-[(2-fluorofenilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

a) 2-Bromo-*N*-(2-fluorofenil)acetamida

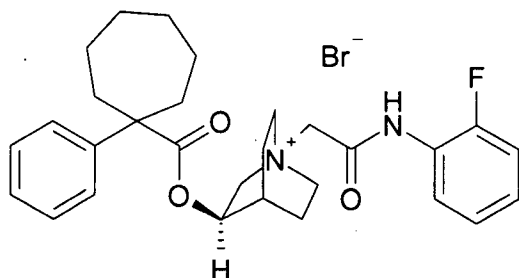


A una mezcla de 2-fluoroanilina (2 mL) y carbonato de potasio (4.3 g) en diclorometano (50 mL) se agregó bromuro de bromoacetilo (3.6 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h, posteriormente se agregó agua y las fases se separaron. La capa orgánica se concentró, el residuo se trató con éter y se evaporó de nuevo para obtener el compuesto del subtítulo (4.98 g) como un sólido crema que se empleó sin purificación adicional.

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.38 (s, 1H), 8.26 (t, 1H), 7.18-7.09 (m, 3H), 4.05 (s, 2H).

25

Ejemplo 23: Bromuro de (*R*)-1-[(2-fluorofenilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano



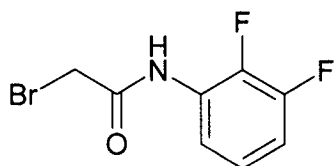
Una mezcla del éster (*R*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-
 fenilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 14e) (56 mg) y 2-bromo-*N*-(2-fluorofenil)acetamida
 (Ejemplo 23a) (44 mg) en acetonitrilo (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30
 5 h. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter y se secó al vacío a 50
 °C para obtener el compuesto del título (52 mg) como un sólido incoloro.

m/e 479 [M]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*D*₆): δ 10.34 (s, 1H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.32-7.16 (m, 8H),
 10 5.12-5.03 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.63-3.51 (m, 4H), 3.41-3.29 (m,
 1H), 2.37-2.23 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.98-1.88 (m, 3H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.66-
 1.39 (s, 9H).

**Ejemplo 24: Bromuro de (*R*)-1-[(2,3-difluorofenilcarbamoyl)metil]-3-(1-
 15 fenilcicloheptanocarbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano**

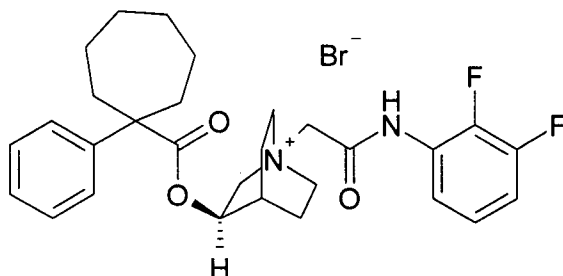
a) 2-Bromo-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida



A una mezcla de 2,3-difluoroanilina (630 mg) y carbonato de potasio (1.01 g) en
 20 diclorometano (30 mL) se agregó bromuro de bromoacetilo (0.86 mL). La mezcla de
 reacción se agitó durante 5 h, posteriormente se agregó agua y las fases se separaron. La
 capa orgánica se concentró para obtener una mezcla 2:1 del compuesto del subtítulo y
 bromuro de bromoacetilo. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Los
 volátiles se evaporaron para obtener el compuesto del subtítulo (1.15 g) como un sólido
 25 blanquecino que se empleó sin purificación adicional.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.38 (s, 1H), 8.03 (t, 1H), 7.12-7.05 (m, 1H), 7.00-6.92 (m, 1H), 4.05 (d, 2H).

5 **Ejemplo 24: Bromuro de (*R*)-1-[(2,3-difluorofenilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano**

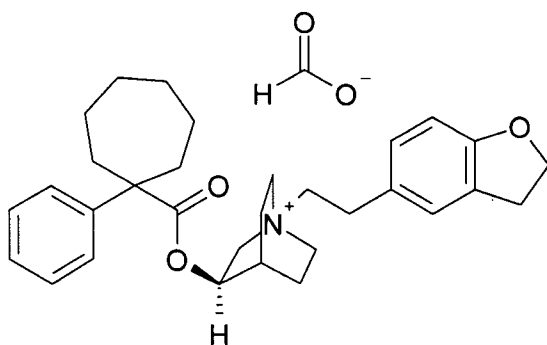


El compuesto del título (sólido incoloro, 28 mg, 31%) se preparó mediante un procedimiento similar al empleado para el Ejemplo 23 empleando 2-bromo-*N*-(2,3-difluorofenil)acetamida (Ejemplo 24a) en vez de 2-bromo-*N*-(2-fluorofenil)acetamida.

m/e 497 $[\text{M}]^+$

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.54 (s, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.32-7.16 (m, 7H), 5.13-5.04 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.62-3.49 (m, 4H), 3.42-3.29 (m, 1H),
15 2.37-2.23 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.98-1.85 (m, 3H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.66-1.40 (m, 9H).

20 **Ejemplo 25: Formiato de (*R*)-1-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano**

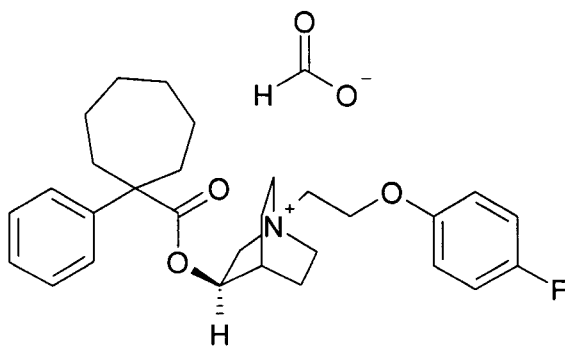


Una mezcla del éster (*R*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 14e) (126 mg) y 5-(2-bromoetil)-2,3-dihidrobenzofurano (105 mg, 0.46 mmol) en acetonitrilo (1.5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. Los volátiles se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con diclorometano, seguido de un 5% y posteriormente un 10% de MeOH/diclorometano. Las fracciones relevantes se combinaron y evaporaron, y el residuo se lavó con diclorometano para obtener una espuma blanquecina. Se consiguió purificarlo más por HPLC en fase inversa (5-98% de MeCN/H₂O con un 0.1% de ácido fórmico) para obtener el compuesto del título (70 mg) como un sólido gomoso.

m/e 474 [M]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆): δ 8.35 (s, 1H), 7.35-7.26 (m, 4H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.08-5.01 (m, 1H), 4.46 (t, 2H), 3.87-3.78 (m, 1H), 3.47-3.25 (m, 5H), 3.20-3.06 (m, 3H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.86-2.75 (m, 2H), 2.39-2.23 (m, 2H), 2.18-2.10 (m, 2H), 2.01-1.78 (m, 3H), 1.69-1.44 (m, 10H).

Ejemplo 26: Formiato de (*R*)-1-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano



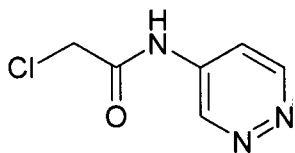
Una mezcla del éster (*R*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 14e) (50 mg) y 1-(2-bromoetoxi)-4-fluorobenceno (50 mg) en acetonitrilo (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. Tras purificar por HPLC prep. empleando un 5-98% de MeCN/H₂O con un 0.1% de ácido fórmico se obtuvo el compuesto del título (19 mg) como un aceite incoloro.

m/e 466 [M]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆): δ 8.39 (s, 1H), 7.28-7.23 (m, 4H), 7.20-7.11 (m, 3H), 6.97-6.92 (m, 2H), 5.06-4.99 (m, 1H), 4.39-4.28 (m, 2H), 3.93 (ddd, 1H), 3.70-3.56 (m, 2H), 3.56-3.46 (m, 4H), 3.15-3.03 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 2H), 2.15-2.03 (m, 2H), 1.97-1.78 (m, 3H), 1.73-1.61 (m, 1H), 1.61-1.39 (m, 9H).

Ejemplo 27: Formiato de (*R*)-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(piridazin-4-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

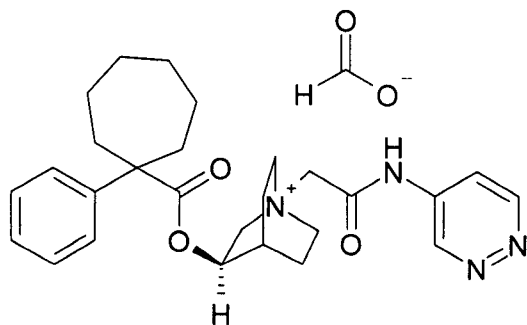
a) 2-Cloro-*N*-piridazin-4-ilacetamida



Una solución de piridazin-4-ilamina (1.0 g) en diclorometano seco (10 mL) en atmósfera de nitrógeno se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo. Se agregó trietilamina (1.6 mL), seguida de la adición lenta de cloruro de cloroacetilo (0.92 mL). Una vez terminada la adición, se retiró el baño de hielo y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 mL) y diclorometano (30 mL). Se filtró un sólido y se lavó con pentano, agua y más pentano para obtener el compuesto del subtítulo (0.87 g, 48%) como un sólido marrón.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆): δ 11.17 (s, 1H), 9.33 (dd, 1H), 9.07 (dd, 1H), 7.94 (dd, 1H), 4.39 (s, 2H).

Ejemplo 27: Formiato de (*R*)-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(piridazin-4-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano



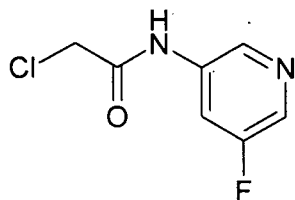
Se agregó 2-cloro-*N*-piridazin-4-ilacetamida (Ejemplo 27a) (58 mg) a una solución del éster (*R*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 14e) (100 mg) en acetonitrilo (2 mL). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 24 h a temperatura ambiente. Se agregó éter dietílico (2 mL) a la mezcla de reacción y se agitó durante 15 minutos. El sólido se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío a 40 °C durante la noche. El filtrado se evaporó, se combinó con el sólido y se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un 0-15% de MeOH/diclorometano. Tras purificar adicionalmente por HPLC prep. en fase inversa con un gradiente de elución de un 15% de MeCN/H₂O que contenía un 0.1% de ácido fórmico que aumentaba un 1% por minuto, se obtuvo el compuesto del título (19 mg) como una goma incolora.

m/e 463 [M]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆): δ 9.17 (s, 1H), 8.89 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.21-7.15 (m, 1H), 5.08-5.02 (m, 1H), 4.28-4.14 (m, 2H), 4.04 (dd, 1H), 3.66 (d, 2H), 3.62-3.48 (m, 2H), 3.45-3.33 (m, 1H), 2.37-2.23 (m, 2H), 2.14-2.05 (m, 2H), 1.96-1.83 (m, 3H), 1.75-1.62 (m, 1H), 1.56-1.42 (m, 9H).

Ejemplo 28: Cloruro de (*R*)-1-[(5-fluoropiridin-3-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

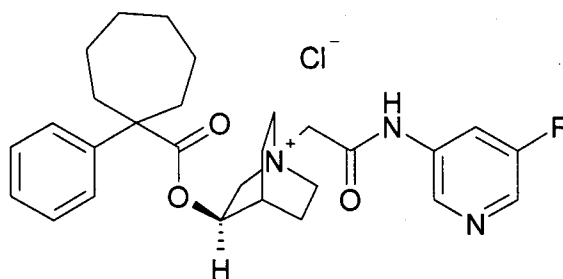
a) 2-Cloro-*N*-(5-fluoropiridin-3-il)acetamida



Una solución de 3-amino-5-fluoropiridina (1 g) en diclorometano seco (10 mL) en atmósfera de nitrógeno se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo. Se agregó trietilamina (1.36 mL), seguida de la adición lenta de cloruro de cloroacetilo (0.78 mL). Una vez terminada la adición, se retiró el baño de hielo, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 mL) y diclorometano (30 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 20 mL), se secó (MgSO₄) y se evaporó para obtener el producto crudo. Se consiguió purificarlo por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un 0-30% de acetato de etilo/ciclohexano para obtener el compuesto del subtítulo (1.0 g) como un sólido de color pardo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆): δ 10.77 (s, 1H), 8.56 (t, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.04 (dt, 1H), 4.33 (s, 2H).

Ejemplo 28: Cloruro de (*R*)-1-[(5-fluoropiridin-3-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano



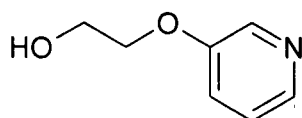
Se agregó 2-cloro-*N*-(5-fluoropiridin-3-il)acetamida (Ejemplo 28a) (53 mg) a una solución del éster (*R*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 14e) (84 mg) en acetonitrilo (2 mL). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 24 h a temperatura ambiente. El sólido se filtró y se secó al vacío a 40 °C para obtener el compuesto del título (47 mg, 35%) como un sólido blanco.

m/e 480 [M]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆): δ 11.53 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.99 (dt, 1H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.21-7.15 (m, 1H), 5.09-5.04 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.63-3.51 (m, 4H), 3.41-3.29 (m, 1H), 2.37-2.23 (m, 2H), 2.16-2.05 (m, 2H), 1.96-1.83 (m, 3H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.65-1.39 (m, 9H).

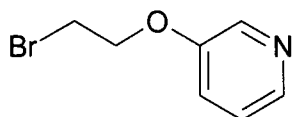
Ejemplo 29: Formiato de (*R*)-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-[2-(piridin-3-iloxi)etil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

- 5 a) 2-(Piridin-3-iloxi)etanol



El compuesto del subtítulo (0.99 g, 63%) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en WO2004/000829.

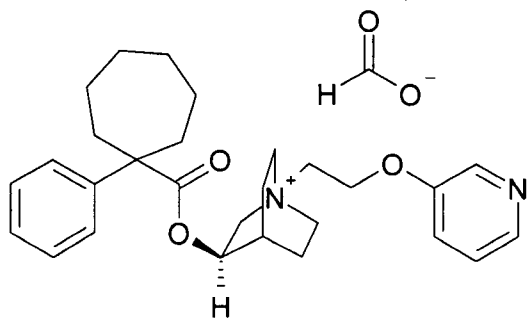
- 10 b) 3-(2-Bromoetoxi)piridina



Una solución de 2-(piridin-3-iloxi)etanol (200 mg) en 5 mL de diclorometano se enfrió hasta 0 °C y se trató con tetrabromuro de carbono (524 mg) seguido de trifetilfosfina (415 mg) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, posteriormente a
15 temperatura ambiente durante 45 min. Los volátiles se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un 0-100% de EtOAc/pentano para obtener el compuesto del título (204 mg) como un líquido incoloro que se empleó sin purificación adicional.

- 20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.34 (dd, 1H), 8.28-8.22 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 4.35 (t, 2H), 3.66 (t, 2H).

Ejemplo 29: Formiato de (*R*)-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-[2-(piridin-3-iloxi)etil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano



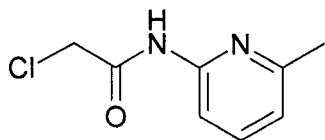
El compuesto del título (10 mg, 13%, goma incolora) se preparó empleando un procedimiento análogo al empleado para la preparación del Ejemplo 25 utilizando 3-(2-bromoetoxi)piridina (Ejemplo 29b) en vez de 5-(2-bromoetil)-2,3-dihidrobenzofurano.

m/e 449 [M]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆): δ 8.51 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.21 (dd, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 4H), 7.19-7.14 (m, 1H), 5.06-4.99 (m, 1H), 4.51-4.39 (m, 2H), 3.99-3.90 (m, 1H), 3.74-3.59 (m, 2H), 3.57-3.37 (m, 3H), 3.14-3.05 (m, 1H), 2.36-2.22 (m, 2H), 2.14-2.05 (m, 2H), 1.98-1.82 (m, 3H), 1.74-1.62 (m, 1H), 1.62-1.38 (m, 9H).

Ejemplo 30: Cloruro de (*R*)-1-[(6-metilpiridin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

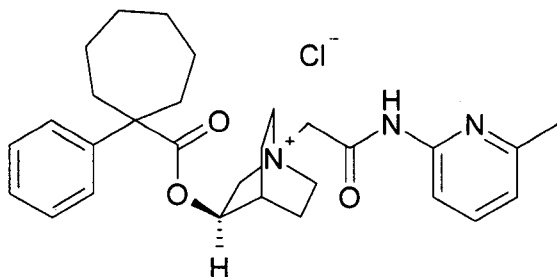
a) 2-Cloro-*N*-(6-metilpiridin-2-il)acetamida



El compuesto del subtítulo (0.95 g, 58%, sólido blanco) se preparó mediante un procedimiento similar al empleado para la preparación del Ejemplo 28a utilizando 2-amino-6-picolina en vez de 3-amino-5-fluoropiridina.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆): δ 10.73 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.03-6.96 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.41 (s, 3H).

Ejemplo 30: Cloruro de (*R*)-1-[(6-metilpiridin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano



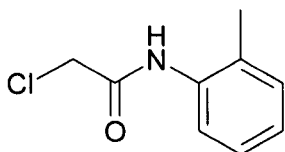
El compuesto del título (34 mg, 43%, sólido blanco) se preparó de acuerdo con un método similar al empleado para preparar el Ejemplo 17 utilizando 2-cloro-*N*-(6-metilpiridin-2-il)acetamida (Ejemplo 30a) en vez de 2-cloro-*N*-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida.

m/e 476 $[M]^+$

^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6): δ 11.01 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.23-7.16 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 5.09-5.04 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.06 (ddd, 1H), 3.63-3.50 (m, 4H), 3.38-3.29 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.38-2.23 (m, 2H), 2.17-2.04 (m, 2H), 2.00-1.82 (m, 3H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.65-1.40 (m, 9H).

Ejemplo 31: Bromuro de (*R*)-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-(*o*-tolilcarbamoilmetil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

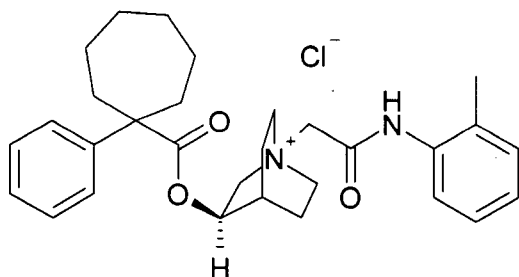
a) 2-Cloro-*N*-*o*-tolilacetamida



El compuesto del subtítulo (0.83g, 49%, sólido blanquecino) se preparó mediante un procedimiento similar al empleado para preparar el Ejemplo 28a utilizando *o*-toluidina en vez de 3-amino-5-fluoropiridina.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6): δ 9.62 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.23-7.08 (m, 3H), 4.29 (s, 2H), 2.23 (s, 3H).

Ejemplo 31: Bromuro de (*R*)-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-(*o*-tolilcarbamoilmetil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano



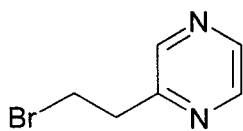
El compuesto del título (25 mg, 35%, sólido blanco) se preparó de acuerdo con un método similar al empleado para preparar el Ejemplo 17 utilizando 2-cloro-*N*-*o*-tolilacetamida (Ejemplo 31a) en vez de 2-cloro-*N*-(5-fluoropiridin-2-il)acetamida.

m/e 475 $[M]^+$

^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6): δ 10.26 (s, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.31-7.25 (m, 4H), 7.23-7.09 (m, 4H), 5.11-5.05 (m, 1H), 4.31 (dd, 2H), 4.07 (ddd, 1H), 3.68-3.52 (m, 4H), 3.40-3.31 (m, 1H), 2.38-2.22 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.97-1.84 (m, 3H), 1.79-1.67 (m, 1H) 1.65-1.39 (m, 9H).

Ejemplo 32: Bromuro de (*R*)-3-(1-Fenilcicloheptanocarbonilo)-1-(2-pirazin-2-iletil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

a) 2-(2-Bromoetil)pirazina

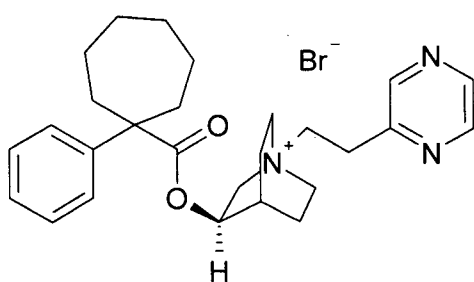


A una solución de 2-(2'-hidroxietil)pirazina (0.91 g) en 30 mL de diclorometano a 0 °C se agregó tetrabromuro de carbono (2.65 g) seguido de trifenilfosfina (2.1 g) en porciones. La solución se oscureció mucho. Tras agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se adsorbió sobre tierras diatomáceas HMN y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un 0-5% de MeOH/diclorometano para obtener un sólido crema (3.07 g) que se purificó adicionalmente por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un 0-50% de

EtOAc/pentano para obtener el compuesto del subtítulo (0.47g, 34%) como un aceite amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.56-8.48 (m, 3H), 3.78 (t, 2H), 3.37 (t, 2H).

Ejemplo 32: Bromuro de (*R*)-3-(1-Fenilcicloheptanocarbonilo)-1-(2-piridazin-2-iletil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano



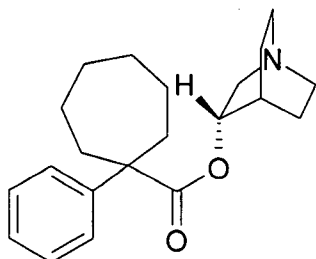
Se agregó 2-(2-bromoetil)pirazina (Ejemplo 32a) (43 mg) a una solución del éster (*R*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 14e) (50 mg) en acetonitrilo (1 mL). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 68 h a temperatura ambiente. Los volátiles se evaporaron y el producto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un 0-20% de MeOH/diclorometano. Las fracciones relevantes se combinaron y se concentraron, se disolvieron en diclorometano, se filtraron y se evaporaron para obtener el compuesto del título (30 mg) como un cristal gomoso amarillo.

m/e 434 $[\text{M}]^+$

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8.60 (d, 1H), 8.54 (dd, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.31-7.24 (m, 4H), 7.21-7.15 (m, 1H), 5.05-4.98 (m, 1H), 3.86 (ddd, 1H), 3.57 (t, 2H), 3.49-3.30 (m, 3H), 3.24-3.12 (m, 3H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.36-2.19 (m, 2H), 2.15-2.06 (m, 2H), 1.97-1.78 (m, 3H), 1.71-1.59 (m, 1H), 1.57-1.37 (m, 9H).

Ejemplo 33: Formiato de (*S*)-1-(3-fenoxipropil)-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

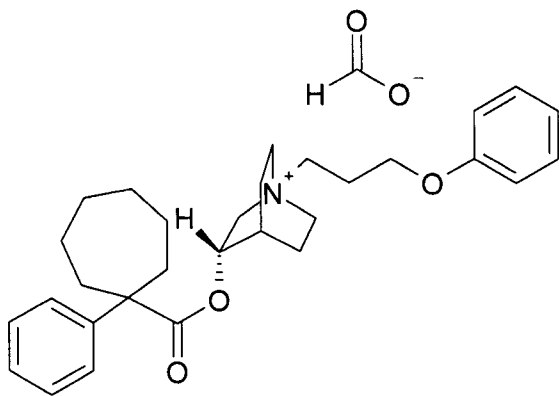
a) Éster (*S*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico



Una solución de (*S*)-(+)-3-quinuclidinol (299 mg) y éster metílico del ácido 1-
 fenilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 14d) (455 mg) en 6.5 mL de tolueno seco en
 atmósfera de nitrógeno se trató con una dispersión al 60% de hidruro sódico (94 mg) y la
 5 mezcla se calentó a reflujo durante 24 h, posteriormente se enfrió hasta temperatura
 ambiente y se dejó a reposo durante el fin de semana. Se agregaron EtOAc y $\text{NaHCO}_3(\text{ac})$
 sat. y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x3) y la fase orgánica
 combinada se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó (MgSO_4) y se
 evaporó para obtener el producto crudo. Se consiguió purificarlo por cromatografía en gel
 10 de sílice eluyendo con un 0-10% de MeOH/diclorometano para obtener el compuesto del
 subtítulo (384 mg) como un aceite amarillo.

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 7.39-7.27 (m, 4H), 7.25-7.14 (m, 1H), 4.80 (dt, 1H),
 3.16 (ddd, 1H), 2.83-2.64 (m, 3H), 2.56-2.34 (m, 4H), 2.15-2.04 (m, 2H), 1.91-1.86 (m,
 15 1H), 1.72-1.44 (m, 11H), 1.38-1.25 (m, 1H).

**Ejemplo 33: Formiato de (*S*)-1-(3-fenoxipropil)-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-
 azoniabicyclo[2.2.2]octano**



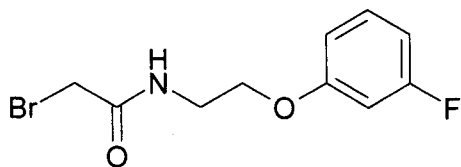
Se agregó una mezcla de bromuro de 3-fenoxipropilo (0.026 mL) a una solución del éster (S)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 33a) (50 mg) en acetonitrilo (1 mL). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 72 h, posteriormente se calentó hasta 50 °C durante 3 días. Los volátiles se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un 0-10% de MeOH/diclorometano para obtener 57 mg de una espuma higroscópica. Se consiguió purificar más por HPLC en fase inversa empleando una columna C18 eluyendo con un 5-95% de MeCN/H₂O que contenía un 0.1% de ácido fórmico en 30 min para obtener el compuesto del título (43 mg) como un aceite.

m/e 462 [M]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆): δ 8.38 (s, 1H), 7.34-7.24 (m, 6H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.94-6.87 (m, 3H), 5.07-4.97 (m, 1H), 3.98 (t, 2H), 3.87-3.77 (m, 1H), 3.44-3.26 (m, 5H), 3.16-3.09 (m, 1H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.38-2.23 (m, 2H), 2.16-1.77 (m, 7H), 1.69-1.43 (m, 10H).

Ejemplo 34: Bromuro de (R)-1-{{2-(3-fluorofenoxi)etilcarbamoil}metil}-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

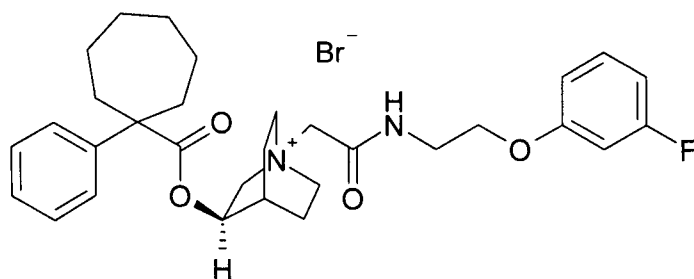
a) 2-Bromo-N-[2-(3-fluorofenoxi)etil]acetamida



Una mezcla de 2-(3-fluorofenoxi)etilamina (0.93 g) y carbonato de potasio (1.24 g) en diclorometano (20 mL) a 0 °C se trató con bromuro de bromoacetilo (1.04 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y posteriormente a temperatura ambiente durante 6 h. Se agregó agua y la mezcla se agitó hasta que cesó la efervescencia. La capa orgánica se separó y la capa orgánica se evaporó para obtener el producto crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un 0-50% de EtOAc/pentano para obtener el compuesto del subtítulo (1.17 g) como un aceite marrón.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.24 (dt, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.71-6.66 (m, 2H), 6.63 (dt, 1H), 4.06 (t, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.71 (c, 2H).

Ejemplo 34: Bromuro de (*R*)-1-[[2-(3-fluorofenoxi)etilcarbamoil]metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano



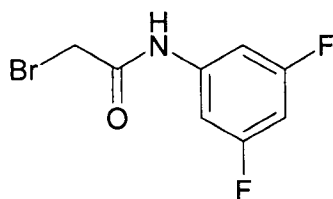
El compuesto del título (70 mg, 76%, espuma amarilla) se preparó mediante un procedimiento similar al empleado para preparar el Ejemplo 32 utilizando 2-bromo-*N*-[2-(3-fluorofenoxi)etil]acetamida (Ejemplo 34a) en vez de 2-(2-bromoetil)pirazina.

m/e 523 $[\text{M}]^+$

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.74 (t, 1H), 7.33-7.23 (m, 5H), 7.23-7.16 (m, 1H), 6.79-6.71 (m, 3H), 5.09-5.02 (m, 1H), 4.03-3.94 (m, 5H), 3.57-3.40 (m, 6H), 3.33-3.22 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 2H), 2.10 (d, 2H), 1.96-1.82 (m, 3H), 1.74-1.62 (m, 1H), 1.62-1.40 (m, 9H).

Ejemplo 35: Bromuro de (*R*)-1-[(3,5-difluorofenilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

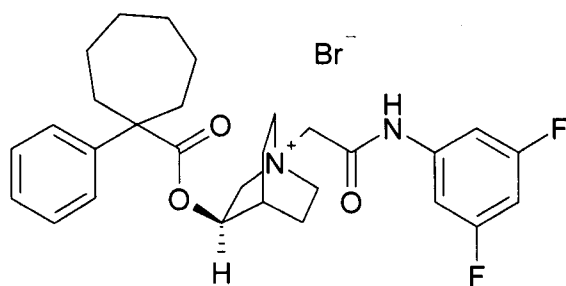
a) 2-Bromo-*N*-(3,5-difluorofenil)acetamida



El compuesto del subtítulo (2.02 g, sólido céreo incoloro) se preparó mediante un procedimiento similar al empleado para la preparación del Ejemplo 38a pero utilizando 3,5-difluoroanilina en vez de 2,6-difluoroanilina.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.17 (s, 1H), 7.16 (d, 2H), 6.63 (td, 1H), 4.02 (s, 2H).

Ejemplo 35: Bromuro de (*R*)-1-[(3,5-difluorofenilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

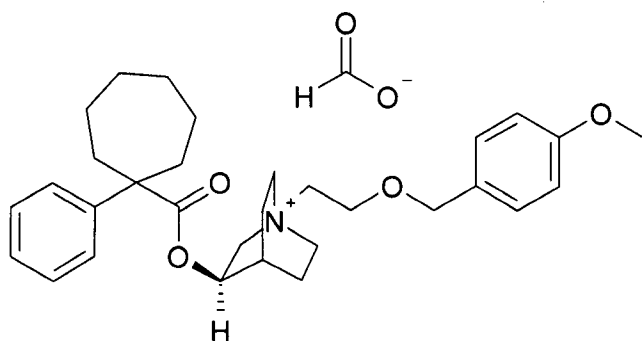


Una mezcla de 2-bromo-*N*-(3,5-difluorofenil)acetamida (42 mg) (Ejemplo 35a) y éster (*R*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 14e) (50 mg) en MeCN (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. El precipitado sólido se filtró, se lavó con éter y se secó a 50 °C al vacío durante la noche. Las aguas madre se evaporaron, se trataron con éter y el sólido resultante se filtró. Los sólidos se combinaron y se cristalizaron en alcohol isopropílico caliente para obtener el compuesto del título (15 mg) como un sólido incoloro.

m/e 497 $[\text{M}]^+$

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.89 (s, 1H), 7.33-7.17 (m, 7H), 7.01 (tt, 1H), 5.13-5.06 (m, 1H), 4.26-4.14 (m, 2H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.63-3.49 (m, 4H), 3.43-3.32 (m, 1H), 2.38-2.23 (m, 2H), 2.18-2.06 (m, 2H), 1.98-1.86 (m, 3H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.65-1.41 (m, 9H).

Ejemplo 36: Formiato de (*R*)-1-[2-(4-metoxibenciloxi)etil]-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

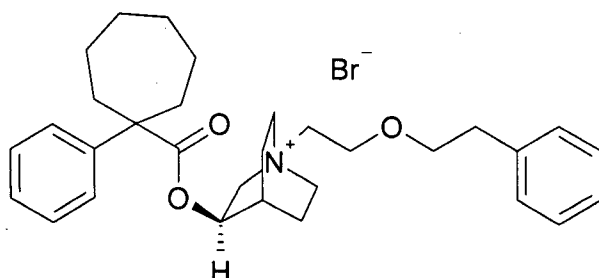


Una mezcla de 1-(2-bromoetoximetil)-4-metoxibenceno (42 mg) y éster (*R*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 14e) (50 mg) en MeCN (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, posteriormente se calentó hasta 80 °C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. Se agregaron 1.1 equivalentes más de 1-(2-bromoetoximetil)-4-metoxibenceno y la mezcla se calentó a 80 °C durante 48 h más. Los volátiles se evaporaron y el producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un 0-10% de una solución conc. al 10% de NH₃/MeOH en diclorometano para obtener 61 mg de un aceite que se purificó adicionalmente por HPLC en fase inversa (columna fenilo C6 5μM Gemini) eluyendo con un 5-95% de MeOH/H₂O que contenía un 0.1% de ácido fórmico en 30 min con detección UV a 220 nm. Las fracciones relevantes se combinaron y evaporaron para obtener el compuesto del título (34 mg) como un aceite.

m/e 492 [M]⁺

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8.48 (s, 1H), 7.31-7.16 (m, 7H), 6.91-6.86 (m, 2H), 5.09-5.03 (m, 1H), 4.44-4.39 (m, 2H), 3.92-3.63 (m, 6H), 3.46-3.29 (m, 5H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.43-2.28 (m, 2H), 2.24-2.20 (m, 1H), 2.15-1.86 (m, 4H), 1.75-1.51 (m, 10H).

Ejemplo 37: Bromuro de (*R*)-1-(2-fenetiloxietil)-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano



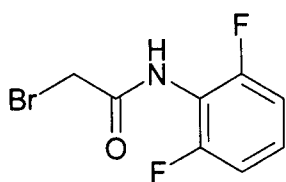
El compuesto del título (68 mg, 77%, sólido gomoso) se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al empleado para el Ejemplo 36 empleando [2-(2-bromoetoxi)etil]benceno en vez de 1-(2-bromoetoximetil)-4-metoxibenceno.

m/e 476 [M]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆): δ 7.32-7.11 (m, 10H), 5.00-4.92 (m, 1H), 3.80-3.65 (m, 3H), 3.60 (t, 2H), 3.41-3.11 (m, 6H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.77 (t, 2H), 2.38-2.21 (m, 2H), 2.17-2.04 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.84-1.67 (m, 2H), 1.67-1.32 (m, 10H).

Ejemplo 38: Bromuro de (*R*)-1-[(2,6-difluorofenilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

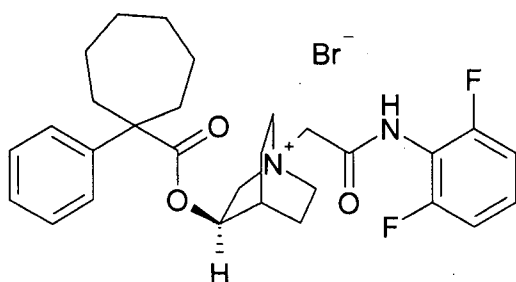
a) 2-Bromo-*N*-(2,6-difluorofenil)acetamida



A una mezcla de 2,6-difluoroanilina (1.12 g) y carbonato de potasio (1.8 g) en 50 mL de diclorometano se agregó bromuro de bromoacetilo (1.5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. Se agregó agua y la mezcla se agitó durante varias horas, posteriormente las fases se separaron en un filtro poroso hidrofóbico y la capa orgánica se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un 0-100% de EtOAc/ciclohexano para obtener el compuesto del subtítulo (0.92 g) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.74 (s, 1H), 7.31-7.21 (m, 1H), 6.98 (t, 2H), 4.08 (s, 2H).

Ejemplo 38: Bromuro de (*R*)-1-[(2,6-difluorofenilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano



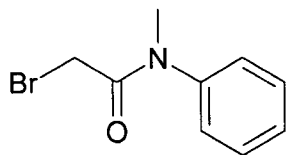
5 Una mezcla de 2-bromo-*N*-(2,6-difluorofenil)acetamida (Ejemplo 38a) (42 mg) y éster (*R*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 14e) (50 mg) en MeCN (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. Se agregaron 20 mg más de 2-bromo-*N*-(2,6-difluorofenil)acetamida y se continuó agitando durante 22 h más. Los volátiles se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice
10 eluyendo con un 0-10% de MeOH/diclorometano para obtener el compuesto del título (41 mg) como una espuma incolora.

m/e 497 $[M]^+$

^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6): δ 10.40 (s, 1H), 7.42-7.35 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 4H),
15 7.22-7.16 (m, 3H), 5.12-5.05 (m, 1H), 4.32-4.27 (m, 2H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.66-3.49 (m, 4H), 3.43-3.31 (m, 1H), 2.36-2.21 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.99-1.85 (m, 3H), 1.77-1.66 (m, 1H), 1.68-1.25 (m, 9H).

Ejemplo 39: Formiato de (*R*)-1-[(metilfenilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

a) 2-Bromo-*N*-metil-*N*-fenilacetamida

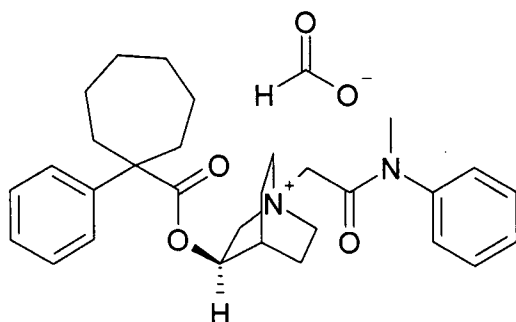


A una mezcla de *N*-metilanilina (5 mL) y carbonato de potasio (9.6 g) en 100 mL de
25 diclorometano se agregó bromuro de bromoacetilo (8.1 mL) (reacción exotérmica). La

mezcla se agitó durante 4.5 h y después se agregó agua. Las fases se separaron y la capa orgánica se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un 0-100% de EtOAc/ciclohexano. Las fracciones relevantes se combinaron y evaporaron, y el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se agitó con otra porción de agua durante unos minutos y posteriormente se separaron las capas. Tras evaporar la capa orgánica, se obtuvo el compuesto del subtítulo (10.2 g) como un sólido de color amarillo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.50-7.36 (m, 3H), 7.31-7.26 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.31 (s, 3H).

Ejemplo 39: Formiato de (*R*)-1-[(metilfenilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

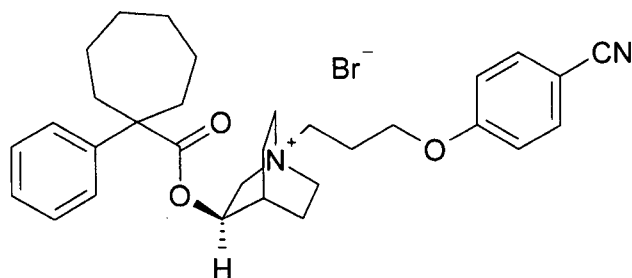


Una mezcla de 2-bromo-*N*-metil-*N*-fenilacetamida (Ejemplo 39a) (38 mg) y éster (*R*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 14e) (50 mg) en 1 mL de MeCN se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Los volátiles se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un 0-10% de MeOH/diclorometano. Tras purificar adicionalmente por HPLC en fase inversa empleando un 20-90% de MeCN/ H_2O con un 0.1% de ácido fórmico, se obtuvo el compuesto del título (17 mg) como una goma incolora.

m/e 475 $[\text{M}]^+$

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ con una gota de TFA- D): δ 8.08 (s, 1H), 7.47 (t, 2H), 7.39 (dd, 3H), 7.32-7.23 (m, 4H), 7.20-7.15 (m, 1H), 5.09-4.98 (m, 1H), 4.01-3.83 (m, 3H), 3.61-3.34 (m, 5H), 3.16-3.09 (s, 3H), 2.37-2.21 (m, 2H), 2.16-2.05 (m, 2H), 1.96-1.75 (m, 3H), 1.71-1.36 (m, 10H).

Ejemplo 40: Bromuro de (*R*)-1-[3-(4-cianofenoxi)propil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano



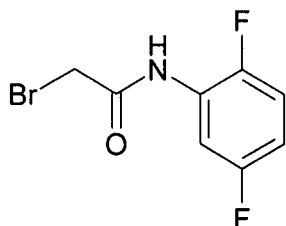
Una mezcla de 4-(3-bromopropoxi)benzonitrilo (41 mg) y éster (*R*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 14e) (52 mg) en MeCN (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, posteriormente se calentó hasta 80 °C en atmósfera de nitrógeno durante 16 h más. Los volátiles se evaporaron y el residuo se lavó con éter para obtener un sólido blanquecino que se lavó con EtOAc y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (61 mg) como un sólido blanco.

m/e 487 $[M]^+$

^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6): δ 7.78-7.73 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 2H), 5.05-4.99 (m, 1H), 4.08 (t, 2H), 3.82 (ddd, 1H), 3.43-3.26 (m, 5H), 3.21-3.08 (m, 1H), 3.02-2.90 (m, 1H), 2.39-2.22 (m, 2H), 2.17-2.00 (m, 4H), 1.99-1.78 (m, 3H), 1.68-1.43 (m, 10H).

Ejemplo 41: Bromuro de (*R*)-1-[(2,5-difluorofenilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

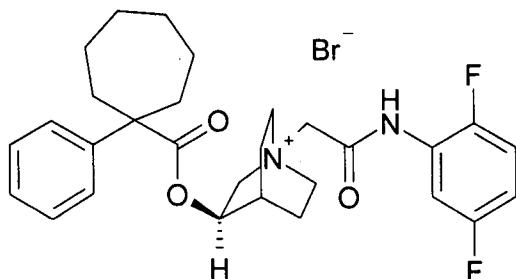
a) 2-Bromo-*N*-(2,5-difluorofenil)acetamida



El compuesto del subtítulo (3.6g, 90%, sólido naranja) se preparó mediante un procedimiento similar al empleado para preparar el Ejemplo 38a utilizando 2,5-difluoroanilina en vez de 2,6-difluoroanilina.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.42 (s, 1H), 8.13 (ddd, 1H), 7.08 (ddd, 1H), 6.82-6.75 (m, 1H), 4.04 (s, 2H).

Ejemplo 41: Bromuro de (*R*)-1-[(2,5-difluorofenilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

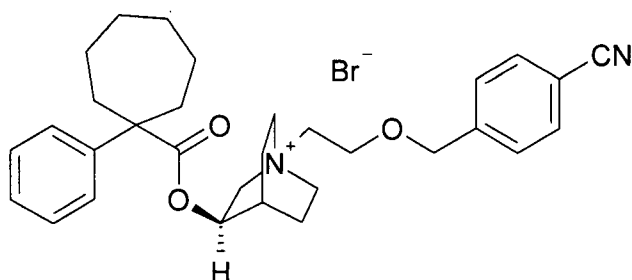


Una mezcla de 2-bromo-*N*-(2,5-difluorofenil)acetamida (Ejemplo 41a) (47 mg) y éster (*R*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 14e) (56 mg) en MeCN (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 h. El precipitado resultante se filtró, se lavó con éter y se secó a 50 °C al vacío durante la noche para obtener el compuesto del título (65 mg) como un sólido incoloro.

m/e 497 [M]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.51 (s, 1H), 7.82-7.75 (m, 1H), 7.38-7.26 (m, 5H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.09-7.01 (m, 1H), 5.12-5.06 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.05 (ddd, 1H), 3.61-3.48 (m, 4H), 3.42-3.29 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.98-1.85 (m, 3H), 1.76-1.67 (m, 1H), 1.66-1.41 (m, 9H).

Ejemplo 42: Bromuro de (*R*)-1-[2-(4-cianobenciloxi)etil]-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano



5 Una mezcla de 4-(2-bromoetoximetil)benzonitrilo (41 mg, 0.17 mmol) y éster (*R*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 14e) (51 mg) en MeCN (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, posteriormente se calentó hasta 80 °C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. El sólido resultante se filtró, se lavó con éter y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (70 mg) como
10 un sólido blanco.

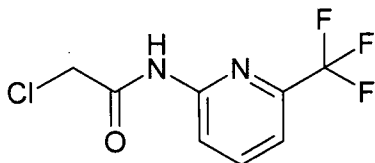
m/e 487 $[M]^+$

^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6): δ 7.80 (dd, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.31-7.22 (m, 4H), 7.22-7.16 (m, 1H), 5.06-4.96 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.94-3.78 (m, 3H), 3.56-3.35 (m, 5H),
15 3.27-3.18 (m, 1H), 3.11-3.00 (m, 1H), 2.36-2.18 (m, 2H), 2.08 (d, 2H), 1.98-1.77 (m, 3H), 1.72-1.60 (m, 1H), 1.60-1.38 (m, 9H).

Ejemplo 43: Cloruro de (*R*)-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-[(6-trifluorometilpiridin-2-ilcarbamilo)metil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

20

a) 2-Cloro-*N*-(3-trifluorometilfenil)acetamida

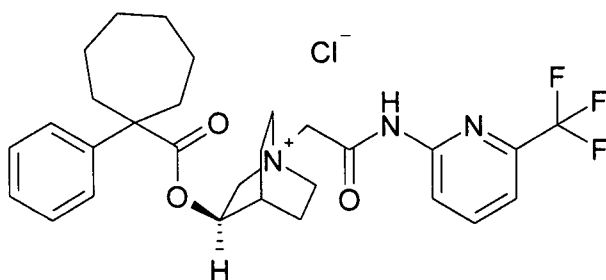


El compuesto del subtítulo (1.1 g, cuant., sólido blanco) se preparó mediante un procedimiento similar al empleado para preparar el Ejemplo 14f utilizando 2-amino-6-

(trifluorometil)piridina en vez de 2-aminopiridina y agregando el cloruro de cloroacetilo a temperatura ambiente en vez de a 0 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.90 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 4.22 (s, 2H).

Ejemplo 43: Cloruro de (*R*)-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-[(6-trifluorometilpiridin-2-ilcarbamoil)metil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano



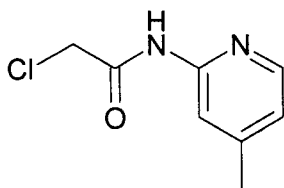
El compuesto del título (66 mg, 76%, sólido blanco) se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al empleado para preparar el Ejemplo 14 utilizando 2-cloro-*N*-(3-trifluorometilfenil)acetamida (Ejemplo 43a) en vez de 2-cloro-*N*-piridin-2-ilacetamida.

m/e 530 [M]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*D*₆): δ 11.48 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.14 (t, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.33-7.26 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 1H), 5.12-5.05 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.11-4.03 (m, 1H), 3.66-3.49 (m, 4H), 3.41-3.29 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 2H), 2.18-2.06 (m, 2H), 2.00-1.82 (m, 3H), 1.79-1.66 (m, 1H), 1.66-1.40 (m, 9H).

Ejemplo 44: Cloruro de (*R*)-1-[(4-metilpiridin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

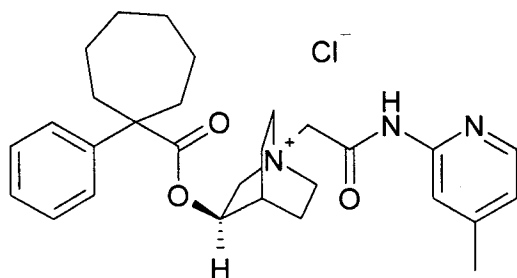
a) 2-Cloro-*N*-(4-metilpiridin-2-il)acetamida



El compuesto del subtítulo (1.3 g, 74%, sólido) se preparó mediante un procedimiento similar al empleado para preparar el Ejemplo 14f utilizando 2-amino-4-metilpiridina en vez de 2-aminopiridina y agregando el cloruro de cloroacetilo a temperatura ambiente en vez de a 0 °C.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.77 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.39 (s, 3H).

Ejemplo 44: Cloruro de (*R*)-1-[(4-metilpiridin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano



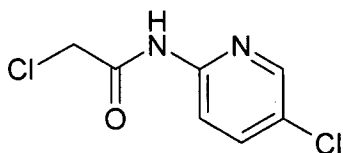
A una solución del éster (*R*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 14e) (100 mg) en 1 mL de MeCN se agregó 2-cloro-*N*-(4-metilpiridin-2-il)acetamida (Ejemplo 44a) (62 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. El precipitado se filtró y se secó al vacío a 50 °C para obtener el compuesto del título (80 mg) como un sólido blanco.

m/e 476 [M]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆): δ 10.98 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.33-7.26 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.02-7.00 (m, 1H), 5.11-5.04 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.64-3.50 (m, 4H), 3.40-3.29 (m, 1H), 2.42-2.20 (m, 5H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.98-1.84 (m, 3H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.73-1.31 (m, 9H).

Ejemplo 45: Cloruro de (*R*)-1-[(5-Cloropiridin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

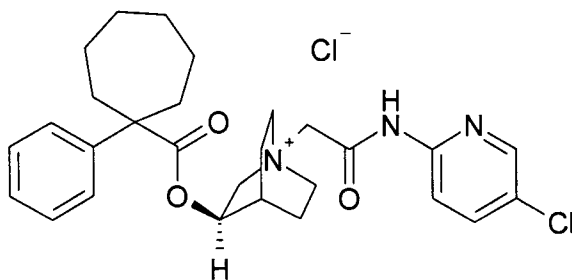
a) 2-Cloro-*N*-(5-cloropiridin-2-il)acetamida



El compuesto del subtítulo (0.33g, 20%) se preparó mediante un procedimiento similar al empleado para preparar el Ejemplo 14f utilizando 2-amino-5-cloropiridina en vez de 2-aminopiridina y agregando el cloruro de cloroacetilo a temperatura ambiente en vez de a 0 °C.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.80 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 4.20 (d, 2H).

Ejemplo 45: Cloruro de (*R*)-1-[(5-cloropiridin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

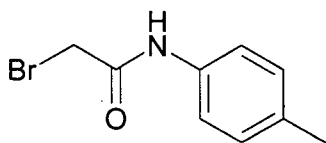


El compuesto del título (103 mg, 63%, sólido blanco) se preparó mediante un procedimiento similar al empleado para preparar el Ejemplo 44 utilizando 2-cloro-*N*-(5-cloropiridin-2-il)acetamida (Ejemplo 45a) en vez de 2-cloro-*N*-(4-metilpiridin-2-il)acetamida.

m/e 496 [M]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*D*₆): δ 11.26 (s, 1H), 8.41-8.39 (m, 1H), 8.02-7.94 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 1H), 5.12-5.03 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.63-3.50 (m, 4H), 3.42-3.32 (m, 1H), 2.37-2.23 (m, 2H), 2.17-2.05 (m, 2H), 1.99-1.84 (m, 3H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.65-1.39 (m, 9H).

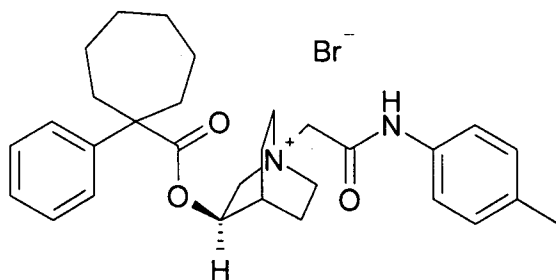
Ejemplo 46: Bromuro de (*R*)-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(*p*-tolilcarbamoilmetil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

a) 2-Bromo-*N-p*-tolilacetamida

A una solución de *p*-toluidina (2.35 g) en 100 mL de diclorometano se agregó carbonato de potasio (6.21 g). La mezcla de reacción se purgó con argón, posteriormente se agregó
 5 bromuro de bromoacetilo (1.6 mL) gota a gota y se agitó durante 17 h. Se agregó agua y las capas se separaron. La capa orgánica se trató con ciclohexano y el volumen se redujo al vacío, lo cual provocó la precipitación de un sólido que se filtró para obtener el compuesto del subtítulo (2.67 g) como un sólido blanquecino.

10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.06 (s, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.33 (s, 3H).

Ejemplo 46: Bromuro de (*R*)-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-(*p*-tolilcarbamoilmetil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano



15 Al éster (*R*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 14e) (51 mg) en acetonitrilo (1 mL) se agregó 2-bromo-*N-p*-tolilacetamida (Ejemplo 46a) (39 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y el acetonitrilo se eliminó a presión reducida. El material se recrystalizó en acetonitrilo/acetato
 20 de etilo para obtener el compuesto del título como un sólido incoloro (16 mg).

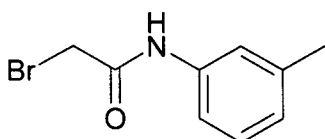
m/e 475 [M]⁺

¹H RMN (400MHz, DMSO-D₆): δ 10.40 (s, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.33-7.25 (m, 4H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.13 (d, 2H), 5.11-5.04 (m, 1H), 4.13 (c, 2H), 4.09-4.00 (m, 1H), 3.64-3.48

(m, 4H), 3.42-3.36 (m, 1H), 2.37-2.23 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.17-2.04 (m, 2H), 1.95-1.86 (m, 3H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.65-1.40 (m, 9H).

Ejemplo 47: Bromuro de (*R*)-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(*m*-tolilcarbamoilmetil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

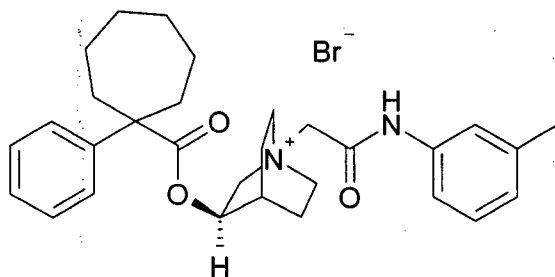
a) 2-Bromo-*N-m*-tolilacetamida



A una solución de *m*-toluidina (5.35 g) en 150 mL de diclorometano se agregó carbonato de potasio (17.3 g). La mezcla de reacción se purgó con argón, posteriormente se agregó bromuro de bromoacetilo (3.6 mL) gota a gota en ~ 15 min y la mezcla de reacción se agitó durante 2.5 h. Se agregó agua y las capas se separaron. La capa orgánica se evaporó y el residuo se trató con EtOAc/ciclohexano. El precipitado se filtró y se desechó. Las aguas madre se evaporaron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un 0-100% de EtOAc/ciclohexano para obtener el compuesto del subtítulo (6.13 g) como un sólido blanquecino.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.06 (s, 1H), 7.38-7.28 (m, 2H), 7.27-7.21 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.02 (s, 2H), 2.36 (s, 3H).

Ejemplo 47: Bromuro de (*R*)-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(*m*-tolilcarbamoilmetil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano



Al éster (*R*)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 14e) (50 mg) en acetonitrilo (1 mL) se agregó 2-bromo-*N-m*-tolilacetamida

(Ejemplo 47a) (38 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 26 horas y el acetonitrilo se eliminó a presión reducida. El material se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un 0-10% de MeOH/diclorometano para obtener el compuesto del título (37 mg) como una espuma incolora.

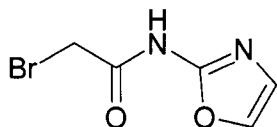
5

m/e 475 $[M]^+$

^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6): δ 10.40 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32-7.25 (m, 5H), 7.22-7.15 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 5.11-5.05 (m, 1H), 4.14 (c, 2H), 4.11-4.01 (m, 1H), 3.64-3.48 (m, 4H), 3.42-3.30 (m, 1H), 2.39-2.21 (m, 5H), 2.18-2.05 (m, 2H), 1.97-1.84 (m, 3H),
10 1.77-1.66 (m, 1H), 1.65-1.39 (m, 9H).

Ejemplo 48: Bromuro de (*R*)-1-(oxazol-2-ilcarbamoilmetil)-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

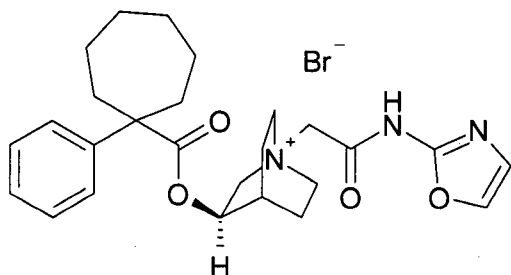
15 a) 2-Bromo-*N*-oxazol-2-ilacetamida



Una solución de bromuro de bromoacetilo (0.44 mL) en CHCl_3 seco (5 mL) se agregó gota a gota a una suspensión de 2-amino-1,3-oxazol (0.39 g) y trietilamina (0.96 mL) en CHCl_3 seco (92 mL) a temperatura ambiente. La mezcla marrón se dejó agitar durante 16 h, luego
20 se detuvo con H_2O (2 mL) y se agitó durante 20 min antes de concentrar a presión reducida para obtener un sólido marrón claro. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un 1-3% de MeOH/diclorometano para obtener el compuesto del título (0.56 g) como un sólido blanquecino.

25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6): δ 11.61 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.11 (s, 2H).

Ejemplo 48: Bromuro de (*R*)-1-(oxazol-2-ilcarbamoilmetil)-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano



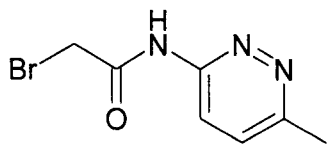
Se agitaron el éster (*R*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 14e) (0.31 mmol) y 2-bromo-*N*-oxazol-2-ilacetamida (Ejemplo 48a) (0.31 mmol) en MeCN anhidro a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el sólido amarillo se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice eluyendo con un 0-15% de MeOH/diclorometano para obtener el compuesto del título (100 mg) como un sólido blanco.

m/e 452 [M]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆, 353K): δ 7.67 (s, 1H), 7.35-7.29 (m, 4H), 7.26-7.18 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.14-5.05 (m, 1H), 4.17-4.04 (m, 3H), 3.66-3.56 (m, 4H), 3.52-3.40 (m, 1H), 2.42-2.29 (m, 2H), 2.24-2.12 (m, 2H), 2.10-1.86 (m, 3H), 1.82-1.70 (m, 1H), 1.70-1.47 (m, 9H).

Ejemplo 49: Bromuro de (*R*)-1-[(6-metilpiridazin-3-ilcarbamoyl)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

a) 2-Bromo-*N*-(6-metilpiridazin-3-il)acetamida

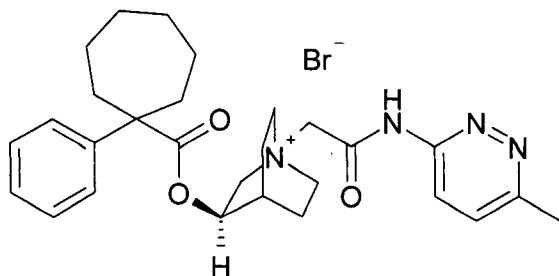


Una solución de bromuro de bromoacetilo (0.22 mL) en CHCl₃ seco (4 mL) se agregó lentamente a una suspensión de 3-amino-6-metilpiridazina (0.24 g) y trietilamina (0.47 mL) en CHCl₃ seco (45 mL) a temperatura ambiente. La mezcla marrón se dejó agitar durante 3.5 h, luego se detuvo con H₂O (1.5 mL) y se agitó durante 20 min antes de concentrar a presión reducida para obtener un sólido marrón. El producto crudo se purificó

por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un 1-2% de MeOH/diclorometano. Las fracciones relevantes se combinaron y evaporaron para obtener el compuesto del título (0.20 g) como un sólido rosáceo/beis.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆): δ 11.41 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 4.17 (s, 2H), 2.57 (s, 3H).

Ejemplo 49: Bromuro de (*R*)-1-[(6-metilpiridazin-3-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano



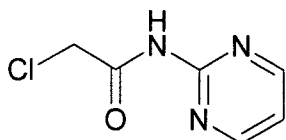
Se agitaron juntos el éster (*R*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 14e) (0.20 mmol) y 2-bromo-*N*-(6-metilpiridazin-3-il)acetamida (Ejemplo 49a) (0.20 mmol) en MeCN anhidro a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el sólido amarillo se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice eluyendo con un 0-15% de MeOH/diclorometano para obtener el compuesto del título (65 mg) como un sólido pardo.

m/e 477 [M]⁺

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.19 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.27 (d, 4H), 7.20-7.12 (m, 1H), 5.18-4.96 (m, 3H), 4.41 (dd, 1H), 4.11-3.95 (m, 3H), 3.81 (d, 1H), 3.47-3.37 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.45-2.27 (m, 2H), 2.26-2.13 (m, 2H), 2.08-1.96 (m, 3H), 1.81-1.68 (m, 1H), 1.69-1.30 (m, 9H).

Ejemplo 50: Cloruro de (*R*)-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(pirimidin-2-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

a) 2-Cloro-*N*-pirimidin-2-ilacetamida



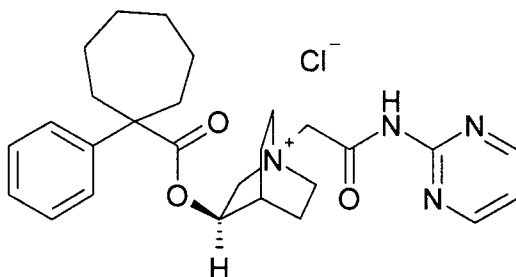
Una solución de 2-aminopirimidina (2.0 g) en diclorometano seco (17 mL) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C se trató con trietilamina (2.6 mL) seguida de una adición lenta de cloruro de cloroacetilo (1.5 mL, 18.4 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta

5 temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla se repartió entre diclorometano y agua. La fases se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para obtener el producto crudo

10 que se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un 10% de MeOH/diclorometano. Las fracciones relevantes se combinaron y evaporaron para obtener el compuesto del título (1.20 g) como un sólido verde.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.84 (s, 1H), 8.65 (d, 2H), 7.09 (t, 1H), 4.46 (s, 2H).

15 **Ejemplo 50: Cloruro de (*R*)-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-(pirimidin-2-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano**



Se agitaron juntos el éster (*R*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 14e) (0.30 mmol) y 2-cloro-*N*-pirimidin-2-ilacetamida (Ejemplo 50a) (0.36 mmol) en MeCN (1.5 mL) a temperatura ambiente

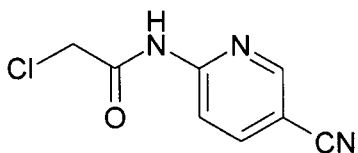
20 durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un 0-10% de MeOH/diclorometano para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (90 mg).

25 m/e 463 [M]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆): δ 11.19 (s, 1H), 8.66 (d, 2H), 7.32-7.24 (m, 4H), 7.23-7.14 (m, 2H), 5.09-5.03 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.06 (ddd, 1H), 3.65-3.51 (m, 4H), 3.45-3.34 (m, 1H), 2.37-2.21 (m, 2H), 2.15-2.07 (m, 2H), 1.96-1.80 (m, 3H), 1.75-1.64 (m, 1H), 1.63-1.38 (m, 9H).

Ejemplo 51: Cloruro de (*R*)-1-[(5-cianopiridin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

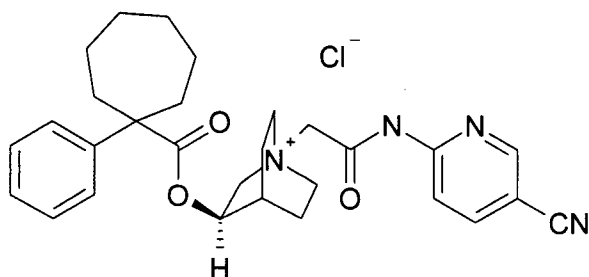
a) 2-Cloro-*N*-(5-cianopiridin-2-il)acetamida



Una solución de 2-amino-5-cianopiridina (2.0 g) en diclorometano seco (17 mL) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C se trató con trietilamina (2.6 mL) seguida de una adición lenta de cloruro de cloroacetilo (1.5 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla se repartió entre diclorometano y agua. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para obtener el producto crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un 50% de EtOAc/ciclohexano. Las fracciones relevantes se combinaron y evaporaron para obtener el compuesto del título (2.17g) como un sólido marrón claro.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.99 (s, 1H), 8.61 (dd, 1H), 8.36 (dd, 1H), 8.00-7.97 (m, 1H), 4.23 (s, 2H).

Ejemplo 51: Cloruro de (*R*)-1-[(5-cianopiridin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano



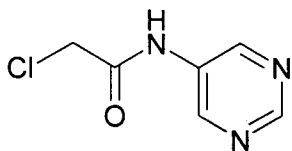
Se agitaron juntos el éster (*R*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 14e) (0.30 mmol) y 2-cloro-*N*-(5-cianopiridin-2-il)acetamida (Ejemplo 51a) (0.36 mmol) en MeCN (1.5 mL) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un 0-10% de MeOH/diclorometano para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (60 mg).

m/e 487 [M]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆): δ 11.56 (s, 1H), 8.81 (dd, 1H), 8.31 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.23-7.17 (m, 1H), 5.11-5.04 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.63-3.50 (m, 4H), 3.42-3.29 (m, 1H), 2.37-2.23 (m, 2H), 2.17-2.05 (m, 2H), 2.00-1.82 (m, 3H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.65-1.40 (m, 9H).

Ejemplo 52: Cloruro de (*R*)-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-(pirimidin-5-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

a) 2-Cloro-*N*-pirimidin-5-ilacetamida

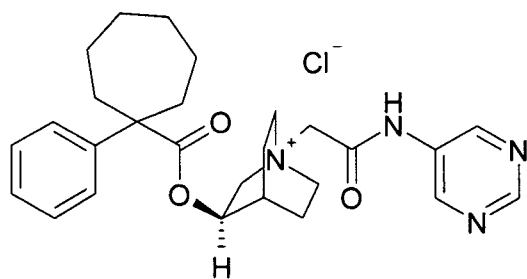


5-Aminopirimidina (450 mg) se suspendió en DCE (2 mL) y acetonitrilo (2 mL) en un vial de microondas. Se agregó cloruro de cloroacetilo (0.377 mL) con agitación. El vial se selló y la mezcla de reacción se calentó en el microondas a 80 °C durante 5 minutos. El sólido se filtró, se lavó con acetonitrilo (2 x 5 mL), DCE (2 x 5 mL) y pentano (2 x 30 mL) y posteriormente se repartió entre bicarbonato de sodio saturado y DCE (50 mL/50 mL)

comprobando que la capa acuosa seguía siendo básica. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCE (2 x 75 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron para obtener el compuesto del subtítulo (200 mg) como un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆): δ 10.71 (s, 1H), 9.00 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 4.35 (s, 2H).

Ejemplo 52: Cloruro de (*R*)-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(pirimidin-5-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano



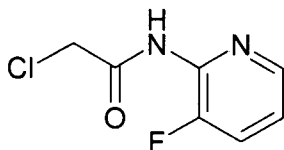
Se trató el éster (*R*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 14e) (115 mg) en acetonitrilo (2 mL) con 2-cloro-*N*-pirimidin-5-ilacetamida (Ejemplo 52a) (66 mg) para obtener una solución marrón oscura que se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido resultante se filtró, se lavó con acetonitrilo frío (2 mL) y pentano (3 mL), y se secó al vacío a 45 °C para obtener el compuesto del título como un sólido pardo (151 mg).

m/e 463 [M]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆): δ 11.70 (s, 1H), 9.01 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 7.33-7.26 (m, 4H), 7.22-7.16 (m, 1H), 5.11-5.05 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.12-4.04 (m, 1H), 3.67-3.52 (m, 4H), 3.43-3.31 (m, 1H), 2.37-2.22 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.99-1.83 (m, 3H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.65-1.40 (m, 9H).

Ejemplo 53: Cloruro de (*R*)-1-[(3-fluoropiridin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

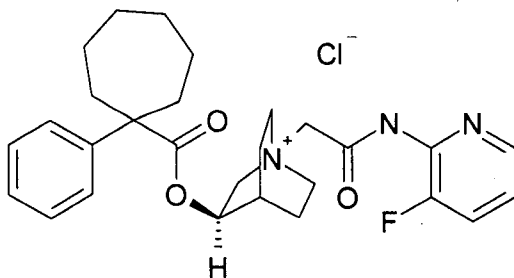
a) 2-Cloro-*N*-(3-fluoropiridin-2-il)acetamida



Se disolvió 2-amino-3-fluoropiridina (1.5 g) en DCE (15 mL) y se agregó cloruro de cloroacetilo (1.1 mL) gota a gota. La reacción se calentó en un microondas a 80 °C durante 5 min. La mezcla de reacción se enfrió y el sólido resultante se filtró, se lavó con DCE, MeCN y pentano, posteriormente se suspendió en diclorometano y se agregó NaHCO₃ acuoso (sat). La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (x2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un 0-100% de EtOAc/ciclohexano para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (800 mg).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆): δ 10.61 (s, 1H), 8.27 (dt, 1H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.41-7.35 (m, 1H), 4.37 (s, 2H).

Ejemplo 53: Cloruro de (R)-1-[(3-fluoropiridin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano



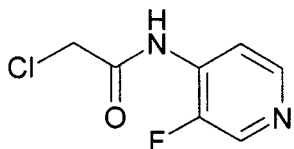
Se agitaron el éster (R)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 14e) (0.30 mmol) y 2-cloro-N-(3-fluoropiridin-2-il)acetamida (Ejemplo 53a) (0.36 mmol) en MeCN (1.5 mL) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un 0-10% de MeOH/diclorometano para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (86 mg).

m/e 480 [M]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆): δ 11.07 (s, 1H), 8.25 (dt, 1H), 7.81 (ddd, 1H), 7.39 (ddd, 1H), 7.31-7.24 (m, 4H), 7.22-7.15 (m, 1H), 5.11-5.04 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.11-4.04 (m, 1H), 3.66-3.52 (m, 4H), 3.44-3.32 (m, 1H), 2.37-2.21 (m, 2H), 2.19-2.06 (m, 2H), 1.99-1.82 (m, 3H), 1.77-1.65 (m, 1H), 1.65-1.38 (m, 9H).

Ejemplo 54: Cloruro de (*R*)-1-[(3-fluoropiridin-4-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

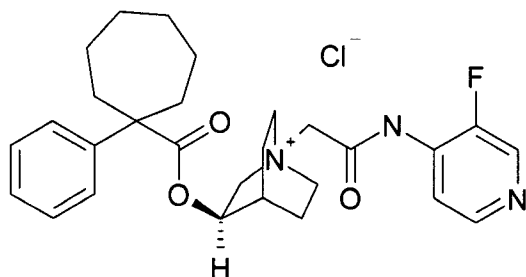
a) 2-Cloro-*N*-(3-fluoropiridin-4-il)acetamida



Una solución de 3-fluoropiridin-4-ilamina (0.2 g) en diclorometano seco (2 mL) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C se trató con trietilamina (0.28 mL) seguida de una adición lenta de cloruro de cloroacetilo (0.16 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla se repartió entre diclorometano y agua. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (x2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para obtener el producto crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un 0-100% de EtOAc/ciclohexano. Las fracciones relevantes se combinaron y evaporaron para obtener el compuesto del título (0.11 g) como un sólido rosa.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆): δ 10.55 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.16 (dd, 1H), 4.44 (s, 2H).

Ejemplo 54: Cloruro de (*R*)-1-[(3-fluoropiridin-4-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano



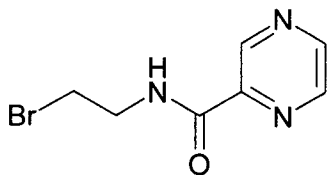
Se agitaron juntos el éster (*R*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 14e) (0.30 mmol) y 2-cloro-*N*-(3-fluoropiridin-4-il)acetamida (Ejemplo 54a) (0.36 mmol) en MeCN (1.5 mL) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un 0-10% de MeOH/diclorometano para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (110 mg).

m/e 480 [M]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆): δ 10.92 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.32-7.26 (m, 4H), 7.21-7.16 (m, 1H), 5.11-5.05 (m, 1H), 4.41-4.29 (m, 2H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.63-3.50 (m, 4H), 3.42-3.30 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.98-1.82 (m, 3H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.66-1.40 (m, 9H).

15 **Ejemplo 55: Bromuro de (*R*)-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-{2-[(pirazin-2-carbonil)amino]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano**

a) (2-Bromoetil)amida del ácido pirazin-2-carboxílico

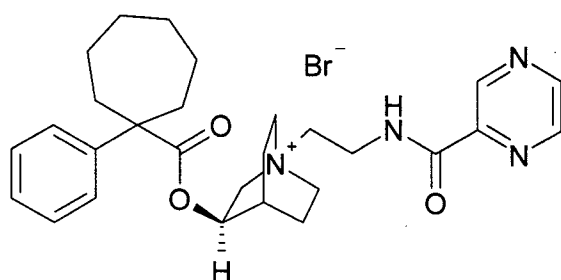


20 Se trató el ácido 2-pirazincarboxílico (1 g) en diclorometano (30 mL) con trietilamina (1.27 mL) y HATU (3.6 g), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se agregó una solución de bromhidrato de 2-bromoetilamina (1.5 g) y trietilamina (1.27 mL) en diclorometano (20 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. Se agregó agua (50 mL) y la capa orgánica se separó y se lavó con agua (3 x 50 mL). La capa orgánica se

secó con sulfato de magnesio y se evaporó para obtener el producto crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un 0-100% de EtOAc/diclorometano. Las fracciones relevantes se combinaron y evaporaron para obtener un residuo que se disolvió en EtOAc (40 mL) y se lavó con bicarbonato sódico saturado comprobando que la capa acuosa fuera básica. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se evaporó para obtener el compuesto del subtítulo (1.0 g) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆): δ 9.21 (d, 1H), 9.14 (t, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.75 (dd, 1H), 3.75-3.69 (m, 2H), 3.66-3.60 (m, 2H).

Ejemplo 55: Bromuro de (R)-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-{2-[(pirazin-2-carbonil)amino]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano



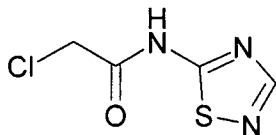
Se agregó 2-(2-bromoetil)amida del ácido pirazin-2-carboxílico (Ejemplo 55a) (87 mg) a una solución del éster (R)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 14e) (113 mg) en acetonitrilo (2 mL). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 16 h a temperatura ambiente. Precipitó un sólido y se filtró, se lavó con acetonitrilo frío y se secó al vacío a 40 °C para obtener el compuesto del título (96 mg) como un sólido blanco.

m/e 477 [M]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆): δ 9.22 (t, 1H), 9.17 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.72 (dd, 1H), 7.33-7.25 (m, 4H), 7.22-7.16 (m, 1H), 5.01-4.96 (m, 1H), 3.89 (ddd, 1H), 3.73-3.57 (m, 2H), 3.51-3.28 (m, 5H), 3.22 (dt, 1H), 3.13-3.02 (m, 1H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.97-1.76 (m, 3H), 1.69-1.37 (m, 10H).

Ejemplo 56: Cloruro de (*R*)-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-([1,2,4]tiadiazol-5-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

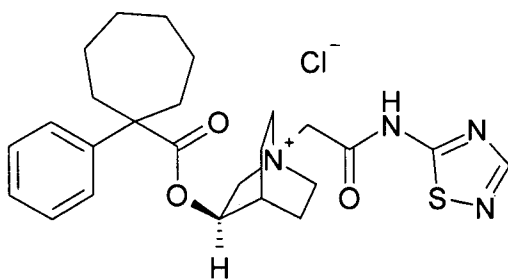
a) 2-Cloro-*N*-[1,2,4]tiadiazol-5-ilacetamida



Una solución de [1,2,4]tiadiazol-5-ilamina (3.0 g) en diclorometano seco (30 mL) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C se trató con trietilamina (4.6 mL) seguida de una adición lenta de cloruro de cloroacetilo (2.6 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla se repartió entre diclorometano y agua. La fases se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para obtener el producto crudo que se purificó por cromatografía de gel de sílice eluyendo con un 50-75% de EtOAc/ciclohexano para obtener el compuesto del título (1.00 g) como un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆): δ 13.32 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 4.52 (s, 2H).

Ejemplo 56: Cloruro de (*R*)-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-([1,2,4]tiadiazol-5-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano



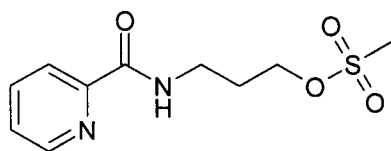
Se agitaron el éster (*R*)-(1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 14e) (0.30 mmol) y 2-cloro-*N*-[1,2,4]tiadiazol-5-ilacetamida (Ejemplo 56a) (0.36 mmol) en MeCN (1.5 mL) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido obtenido se lavó con MeCN frío para obtener el compuesto del título (30 mg) como un sólido.

m/e 469 [M]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆): δ 13.70 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.34-7.27 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 1H), 5.11-5.05 (m, 1H), 4.54-4.43 (m, 2H), 4.12-4.05 (m, 1H), 3.67-3.53 (m, 4H), 3.45-3.33 (m, 1H), 2.38-2.24 (m, 2H), 2.18-2.05 (m, 2H), 1.99-1.83 (m, 3H), 1.80-1.67 (m, 1H), 1.67-1.40 (m, 9H).

Ejemplo 57: Bromuro de (*R*)-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-{3-[(piridin-2-carbonil)amino]propil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

a) Éster 3-[(piridin-2-carbonil)amino]propílico del ácido metanosulfónico

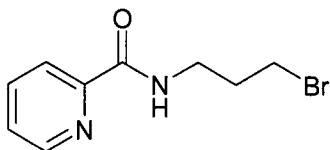


Se agregó cloroformiato de isobutilo (3.35 mL) a una solución del ácido 2-piridincarboxílico (2.10 g) y *N*-metilmorfolina (2.82 mL) en THF seco (85 mL) a 0 °C.

Pasados 15 min, se agregó 3-amino-1-propanol (1.31 mL) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró para obtener un sólido rosa al vacío y se pasó a través de un lecho de sílice (1-5% de MeOH/diclorometano). El aceite marrón resultante se disolvió en diclorometano (85 mL) y se enfrió hasta 0 °C. A esta solución se agregó Et₃N (4.75 mL) y cloruro de metanosulfonilo (2.0 mL). Después de 30 min, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2.5 h antes de detenerla con H₂O (50 mL). Se separaron las capas y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ (ac) sat. y se secaron (MgSO₄). Tras concentrar a presión reducida se obtuvo un aceite naranja que se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un 90% de EtOAc/ciclohexano para obtener el compuesto del subtítulo (2.06 g) como un aceite naranja.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.55 (ddd, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.17 (dt, 1H), 7.88-7.83 (m, 1H), 7.45 (ddd, 1H), 4.35 (t, 2H), 3.63 (c, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.11 (p, 2H).

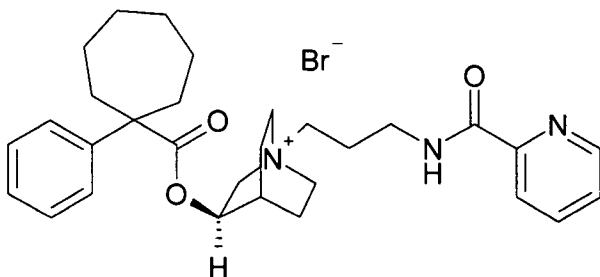
b) (3-Bromopropil)amida del ácido piridin-2-carboxílico



Una mezcla del éster 3-[(piridin-2-carbonil)amino]propílico del ácido metanosulfónico (Ejemplo 57a) (1.96 g) y bromuro de litio (3.29 g) en acetona (19 mL) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc/H₂O (60 mL, 1:1). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para obtener un aceite marrón que solidificó en reposo. Tras purificar por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un 0-100% de EtOAc/ciclohexano se obtuvo el compuesto del subtítulo (1.5 g) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.55 (ddd, 1H), 8.25-8.12 (s, 1H), 8.19 (dt, 1H), 7.85 (td, 1H), 7.43 (ddd, 1H), 3.64 (c, 2H), 3.50 (t, 2H), 2.22 (p, 2H).

Ejemplo 57: Bromuro de (*R*)-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-{3-[(piridin-2-carbonil)amino]propil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano



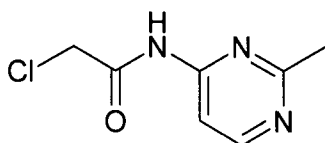
Se agitaron juntos el éster (*R*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 14e) (0.31 mmol) y (3-bromopropil)amida del ácido piridin-2-carboxílico (Ejemplo 57b) (0.31 mmol) en MeCN anhidro (3 mL) a temperatura ambiente durante 16 días. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el sólido se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un 0-15% de MeOH/diclorometano para obtener el compuesto del título (145 mg) como un sólido blanco.

m/e 490 [M]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆): δ 8.94 (t, 1H), 8.62 (ddd, 1H), 8.03-7.95 (m, 2H), 7.58 (ddd, 1H), 7.31-7.24 (m, 4H), 7.19-7.13 (m, 1H), 5.01-4.95 (m, 1H), 3.76 (ddd, 1H), 3.51-3.09 (m, 7H), 3.09-3.01 (m, 1H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.36-2.22 (m, 2H), 2.14-2.06 (m, 2H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.92-1.71 (m, 4H), 1.68-1.39 (m, 10H).

Ejemplo 58: Cloruro de (*R*)-1-[(2-metilpirimidin-4-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

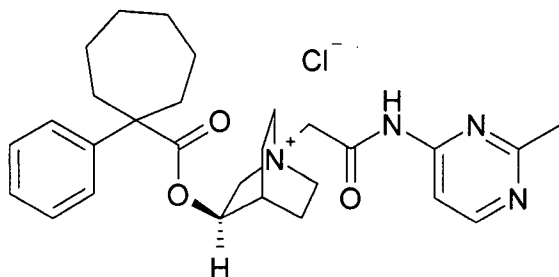
10 a) 2-Cloro-*N*-(2-metilpirimidin-4-il)acetamida



Se suspendió 2-metilpirimidin-4-ilamina (545 mg) en DCE (5 mL) y se agregó cloruro de cloroacetilo (0.4 mL) gota a gota. La reacción se calentó en un microondas a 80 °C durante 5 min. La mezcla de reacción se enfrió para obtener un sólido que se filtró, se lavó con
 15 diclorometano, posteriormente se suspendió en diclorometano y se agregó NaHCO₃ (ac) sat. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (x2). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un 0-10% de
 20 MeOH/diclorometano para obtener el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo (70 mg, 7.5 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆): δ 11.16 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 4.37 (s, 2H), 2.53 (s, 3H).

25 **Ejemplo 58: Cloruro de (*R*)-1-[(2-metilpirimidin-4-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano**



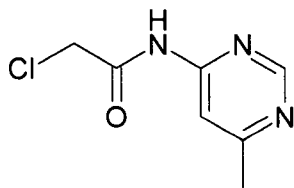
Se agitaron juntos el éster (*R*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 14e) (0.29 mmol) y 2-cloro-*N*-(2-metilpirimidin-4-il)acetamida (Ejemplo 58a) (0.35 mmol) en MeCN (2.0 mL) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un 0-10% de MeOH/diclorometano para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (55 mg).

m/e 477 $[M]^+$

^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6): δ 11.40 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.23-7.17 (m, 1H), 5.10-5.03 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.09-4.01 (m, 1H), 3.62-3.48 (m, 4H), 3.40-3.30 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.36-2.24 (m, 2H), 2.17-2.05 (m, 2H), 1.98-1.84 (m, 3H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.64-1.41 (m, 9H).

Ejemplo 59: Cloruro de (*R*)-1-[(6-metilpirimidin-4-ilcarbamoyl)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

a) 2-Cloro-*N*-(6-metilpirimidin-4-il)acetamida



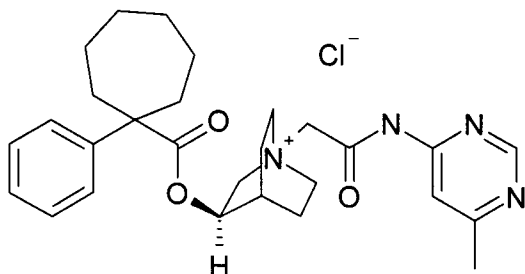
Se suspendió 6-metilpirimidin-4-ilamina (545 mg) en DCE (5 mL) y se agregó cloruro de cloroacetilo (0.4 mL) gota a gota. La reacción se calentó en un microondas a 80 °C durante 5 min. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y se obtuvo un sólido. La reacción se repitió una segunda vez y ambos lotes de sólido se combinaron, se lavaron con

diclorometano y posteriormente se suspendieron en diclorometano y se agregó NaHCO_3 (ac) sat. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (x2). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio y se concentró. El producto crudo se

purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un 0-10% de MeOH/diclorometano para obtener el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo (120 mg).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-\text{D}_6$): δ 11.11 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 2.44 (s, 3H).

Ejemplo 59: Cloruro de (*R*)-1-[(6-metilpirimidin-4-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano



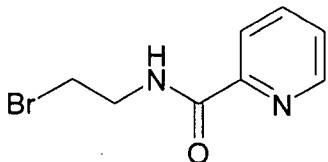
Se agitaron juntos el éster (*R*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 14e) (0.30 mmol) y 2-cloro-*N*-(6-metilpirimidin-4-il)acetamida (Ejemplo 59a) (0.36 mmol) en MeCN (2 mL) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un 0-10% de MeOH/diclorometano para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (125 mg).

m/e 477 $[\text{M}]^+$

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-\text{D}_6$): δ 11.39 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.34-7.26 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 1H), 5.10-5.04 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.64-3.50 (m, 4H), 3.43-3.31 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.37-2.23 (m, 2H), 2.18-2.06 (m, 2H), 1.98-1.81 (m, 3H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.65-1.39 (m, 9H).

Ejemplo 60: Bromuro de (R)-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-{2-[(piridin-2-carbonil)amino]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

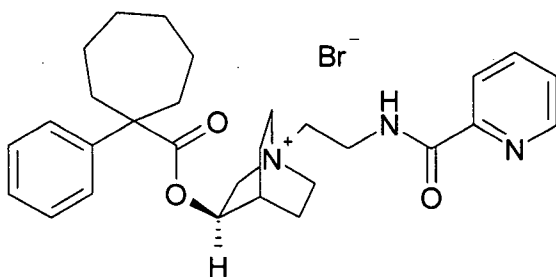
a) (2-Bromoetil)amida del ácido piridin-2-carboxílico



Se trató el ácido picolínico (0.99 g) en diclorometano (30 mL) con trietilamina (1.27 mL) y HATU (3.6 g). La mezcla se agitó durante 10 minutos, posteriormente se agregó una solución de bromhidrato de 2-bromoetilamina (1.5 g) y trietilamina (1.27 mL) en diclorometano (20 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h. Se agregó agua (50 mL) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 mL), se secó con sulfato de magnesio y se evaporó para obtener el producto crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un 0-100% de EtOAc/diclorometano. Las fracciones relevantes se combinaron y evaporaron, se disolvieron en EtOAc (40 mL) y se lavaron con una solución de bicarbonato sódico saturado comprobando que la capa acuosa siguiera siendo básica. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se evaporó para obtener el compuesto del subtítulo (0.88 g) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆): δ 9.01 (t, 1H), 8.66 (ddd, 1H), 8.07-7.98 (m, 2H), 7.62 (ddd, 1H), 3.70 (c, 2H), 3.62 (t, 2H).

Ejemplo 60: Bromuro de (R)-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-{2-[(piridin-2-carbonil)amino]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano



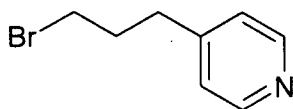
Se agregó (2-bromoetil)amida del ácido piridin-2-carboxílico (Ejemplo 60a) (75 mg) a una solución del éster (*R*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 14e) (98 mg) en acetonitrilo (2 mL). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 16 h a temperatura ambiente. Se agregaron 10 mg de (2-bromoetil)amida del ácido piridin-2-carboxílico y la mezcla de reacción se agitó durante 8 h. Los volátiles se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un 0-10% de MeOH/diclorometano para obtener el compuesto del título (55 mg) como un sólido blanco.

m/e 476 [M]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆): δ 9.12 (t, 1H), 8.64-8.62 (m, 1H), 8.05-7.97 (m, 2H), 7.61 (ddd, 1H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.22-7.15 (m, 1H), 5.02-4.96 (m, 1H), 3.88 (ddd, 1H), 3.71-3.55 (m, 2H), 3.49-3.27 (m, 5H), 3.22 (dt, 1H), 3.12-3.02 (m, 1H), 2.38-2.20 (m, 2H), 2.17-2.07 (m, 2H), 1.96-1.75 (m, 3H), 1.69-1.38 (m, 10H).

Ejemplo 61: Bromuro de (*R*)-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-(3-piridin-4-ilpropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

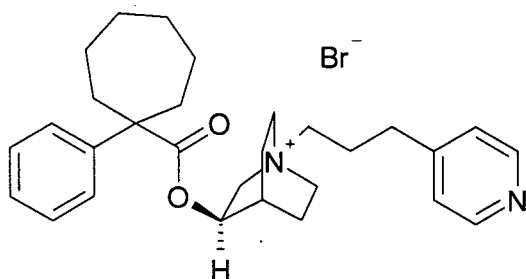
a) Bromhidrato de 4-(3-bromopropil)piridina



Una solución de 3-piridin-4-ilpropan-1-ol (2.88 mL) en ácido bromhídrico (16 mL, 141.43 mmol) se calentó a reflujo a 135 °C durante 18 h. La solución enfriada se concentró al vacío y el residuo se disolvió de nuevo en isopropanol y se volvió a concentrar (este proceso se repitió tres veces más). El residuo se disolvió en isopropanol, se decoloró hirviendo con carbón activo, se filtró y la solución transparente resultante se cristalizó en un congelador durante 48 h. Los cristales resultantes se separaron por filtración, se lavaron con isopropanol/éter dietílico (1:1) seguido de éter dietílico y posteriormente se secó al vacío a 40 °C y a temperatura ambiente para obtener el compuesto del subtítulo como un sólido marrón pálido (3.55 g).

^1H RMN (400 MHz, D_2O): δ 8.64 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 3.52 (t, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.30 (quint., 2H).

Ejemplo 61: Bromuro de (*R*)-3-(1-fenilcicloheptanocarbonilo)-1-(3-piridin-4-ilpropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano



Se agregó bromhidrato de 4-(3-bromopropil)piridina (Ejemplo 61a) (0.210 g) a éter dietílico (10 mL) y solución de hidróxido sódico (4 mL) (10%) en un embudo de separación y la mezcla se agitó y separó. La capa etérea se lavó con agua (2 x 10 mL), se secó (MgSO_4) y se evaporó para obtener la base libre como un aceite. Al residuo se agregaron éster (*R*)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) del ácido 1-fenilcicloheptanocarboxílico (Ejemplo 1e) (0.245 g) y acetonitrilo (2 mL), y se dejó reposar durante 2 días. Tras agregar éter dietílico (20 mL) se obtuvo un aceite, el sobrenadante se eliminó por decantación y el residuo se lavó con acetato de etilo (2 x 20 mL). El aceite se cristalizó agitando con éter dietílico (20 mL) y el sólido se lavó dos veces con éter dietílico (2 x 20 mL) para obtener el compuesto del título como un sólido (0.094 g).

m/e 447 $[\text{M}]^+$

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.51 (d, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 4H), 7.30 - 7.27 (m, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 5.07 - 5.01 (m, 1H), 3.81 (ddd, 1H), 3.43 - 3.27 (m, 2H), 3.21 - 3.14 (m, 1H), 3.10 (d, 1H), 2.97 - 2.88 (m, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.40 - 2.27 (m, 3H), 2.18 - 2.10 (m, 2H), 2.04 - 1.76 (m, 5H), 1.72 - 1.43 (m, 10H).

Análisis farmacológico

Ensayo de la actividad del receptor M₃

La afinidad (pCI₅₀) de los compuestos por el receptor M₃ se determinó por unión competitiva de [³H]N-metilescopolamina (NMS) a membranas celulares de CHO-K1 (ovario de hámster chino) que expresaban el receptor M₃ de acetilcolina humano muscarínico (M₃-ACh) en un formato de ensayo de centelleo por proximidad (SPA).

Se precubrieron perlas de SPA con membranas y posteriormente se incubaron con una densidad de 2 mg de perlas por pocillo con diluciones en serie de los compuestos de la invención, [³H]NMS con una concentración 0.2 nM, K_d media (constante de disociación determinada experimentalmente) y buffer de ensayo (HEPES 20 mM pH 7.4 con MgCl₂ 5 mM). El ensayo se condujo en un volumen final de 200 µl, en presencia de un 1% (v/v) de sulfóxido de dimetilo (DMSO). La unión total de [³H]NMS se determinó en ausencia del compuesto competidor y se determinó la unión no específica de [³H]NMS en presencia de atropina 1 µM. Las placas se incubaron durante 16 horas a temperatura ambiente y posteriormente se leyeron en Wallac Microbeta™ utilizando un protocolo ³H normalizado. Se determinó el valor de pCI₅₀, definido como el logaritmo negativo de la concentración de compuesto requerida para una reducción del 50% en la unión específica de [³H]-NMS. La Tabla 1 muestra los valores de pCI₅₀ para algunos ejemplos representativos.

Tabla 1

Compuesto del ejemplo N.º	pCI ₅₀
1	9.1
5	9.4
13	10.1

La Tabla 2 muestra la potencia de CI₅₀ para los compuestos de los ejemplos.

Tabla 2

Ejemplo N.º	CI ₅₀ de la unión	Ejemplo N.º	CI ₅₀ de la unión	Ejemplo N.º	CI ₅₀ de la unión a
-------------	------------------------------	-------------	------------------------------	-------------	--------------------------------

	a M ₃		a M ₃		M ₃
1	+++	21	+++	41	++
2	+++	22	+++	42	++
3	++	23	+++	43	++
4	+++	24	+++	44	++
5	+++	25	+++	45	+++
6	+++	26	+++	46	++
7	++	27	++	47	++
8	+++	28	++	48	++
9	+++	29	++	49	+++
10	+++	30	+++	50	+++
11	+++	31	++	51	++
12	+++	32	++	52	+++
13	+++	33	++	53	++
14	+++	34	++	54	+++
15	+++	35	++	55	++
16	+++	36	++	56	++
17	+++	37	+++	57	++
18	+++	38	+++	58	+++
19	+++	39	++	59	++
20	+++	40	+++	60	+++
61	+++				

CI₅₀ de la unión a M₃ <2 nM “+++”; CI₅₀ 2–10 nM “++”; CI₅₀ > 10 nM “+”; NT – No probado.

Medida de la unión a proteínas plasmáticas

La magnitud de la unión a proteínas plasmáticas se determinó por diálisis en equilibrio de un compuesto entre plasma humano y tampón acuoso a 37 °C, y por determinación de la concentración de compuesto en el plasma y tampón mediante HPLC-MS/MS.

Método

Las celdas de diálisis (valor de corte del peso molecular 5000) se prepararon por enjuague con agua, seguido de remojo en el tampón de diálisis durante un mínimo de 1 hora. El tampón de diálisis era una solución salina isotónica tamponada de pH 7.4. Se prepararon
5 soluciones patrón del compuesto en sulfóxido de dimetilo con una concentración de 0.5 mM. Se obtuvo plasma humano combinado congelado de voluntarios.

Se agregó la solución patrón en DMSO de un compuesto al plasma en una relación de 10 μ l de DMSO por cada ml de plasma. De esta forma se obtuvo una solución al 1% de
10 DMSO en plasma con cada compuesto en una concentración de 5 μ M.

Posteriormente, se prepararon las celdas de diálisis y una mitad de la celda se llenó con 750 μ l de tampón de diálisis y la otra mitad de la celda con 750 μ l de solución plasmática del compuesto. Una vez preparadas las celdas se sellaron y se introdujeron en una cámara
15 incubadora a 37 °C. Posteriormente, estas celdas se rotaron durante un mínimo de 4 horas hasta alcanzar el equilibrio.

Una vez equilibradas, se extrajeron 500 μ l de las muestras de tampón y se agregaron a viales de HPLC junto con 100 μ l de plasma (muestra en plasma diluido 6 veces), y se
20 extrajeron 100 μ l de las muestras de plasma y se agregaron a viales de HPLC junto con 500 μ l de tampón de diálisis (muestra en plasma diluido 6 veces).

Las muestras se analizaron posteriormente utilizando HPLC-MS/MS. Se obtuvo una curva de calibración de cuatro puntos por diluciones de las soluciones stock con plasma diluido 6
25 veces en concentraciones de 0.013 μ M, 0.05 μ M, 0.25 μ M y 1.25 μ M, que se inyectaron por este orden seguidas por la muestra de tampón y luego la muestra de plasma.

Cálculos

La concentración de compuesto en las muestras se determinó utilizando el software
30 MassLynx versión 4.1 (producido por Waters/Micromass) que calculaba automáticamente una curva de calibración y la concentración del compuesto en las celdas. Se determinó la

unión de proteínas plasmáticas a partir de la curva de calibración como el porcentaje de compuesto unido en plasma humano (% unido) utilizando la siguiente ecuación:

$$\% \text{ unido} = 100 - 100 \left(\frac{\frac{\text{área del pico del tampón}}{\text{volumen de inyección de tampón}}}{5 \left(\frac{\text{área del pico del plasma}}{\text{volumen de inyección de plasma}} \right)} \right)$$

La Tabla 3 muestra el valor de la unión a proteínas plasmáticas humanas medida empleando el procedimiento descrito anteriormente para algunos ejemplos representativos.

Tabla 3

Compuesto del ejemplo N.º	% unido
11	95.2
13	93.2
15	96.1
17	97.6
20	98.2
21	99.4

Broncoconstricción in vivo inducida por la metacolina

Se adquirieron conejillos de Indias Dunkin-Hartley (300-600 g) de un establecimiento de crianza designado. Se administró el compuesto de ensayo o un vehículo a los animales por inhalación en los conejillos de Indias conscientes o por instilación intratraqueal (0.5 ml/kg) bajo los efectos de una anestesia gaseosa recuperable (5% de halotano). Se dejó que los animales se recuperaran de la anestesia antes de medir la broncoconstricción. Hasta 48 horas después de la dosis, se anestesiaron los conejillos de Indias con una dosis letal de pentobarbitona sódica (60 mg/kg), se canuló la tráquea para la ventilación artificial y se canuló la vena yugular para la administración intravenosa de metacolina. Se aplicó ventilación mecánica a los conejillos de Indias utilizando una bomba respiratoria de volumen constante (Harvard Rodent Ventilator modelo 683) a una tasa de 60 respiraciones/min y un volumen de ventilación pulmonar de 5 ml/kg durante la preparación

quirúrgica. Se midió la función pulmonar (resistencia y adaptabilidad del pulmón) en los conejillos de Indias anestesiados y con respiración mecánica utilizando un sistema de medida pulmonar Flexivent (SCIREQ, Montreal, Canadá) conectado a las cánulas traqueales. Los animales se sometieron a una respiración mecánica (patrón de ventilación cuasisinusoidal) de 60 respiraciones/min con un volumen de ventilación pulmonar de 5 ml/kg. Se aplicó una presión espiratoria positiva final de 2-3 cm H₂O. La resistencia respiratoria se midió utilizando el equipo Flexivent "instantáneo" (duración de un segundo, frecuencia de 1 Hz). Se midieron la resistencia pulmonar y la adaptabilidad antes y después de la administración intravenosa de metacolina (3, 10 y 30 µg/kg). Se calculó el aumento máximo de la resistencia después de la exposición a metacolina y se calculó también el efecto del compuesto de ensayo sobre los cambios de la función pulmonar inducidos por la metacolina.

El porcentaje de inhibición de la broncoconstricción se calculó para cada dosis de metacolina como se indica a continuación:

$$15 \quad \frac{[\text{Cambio de resistencia en el grupo tratado con vehículo} - \text{Cambio de resistencia en el grupo tratado con el compuesto}]}{[\text{Cambio de resistencia en el grupo tratado con vehículo}]} \times 100$$

Inhibición de la salivación inducida por pilocarpina por administración intranasal de los compuestos

20 Se adquirieron conejillos de Indias (450–550 g) de Harlan UK o David Hall, Staffs GB y se aclimataron a las instalaciones del centro durante un mínimo de tres días antes de utilizarlos. Los Conejillos de Indias se dividieron aleatoriamente en grupos de tratamiento y se pesaron. Cada animal se anestesió ligeramente (4% de halotano) y se administró el compuesto o vehículo por vía intranasal (0.5 ml/kg) hasta 24 horas antes de la exposición a pilocarpina. En el momento de llevar a cabo la prueba, se anestesiaron los conejillos de Indias con una dosis letal de uretano (solución al 25% en H₂O, 1.5g/kg). Una vez que la anestesia hizo efecto (ausencia de reflejo al pinchazo del dedo), se colocó una almohadilla absorbente en la boca de cada animal durante 5 minutos para secar la saliva residual, esta almohadilla se retiró y se colocó nuevamente una nueva almohadilla previamente pesada durante 5 minutos para establecer una lectura para la línea de base de la producción de saliva. Al final de este periodo de 5 minutos, la almohadilla se retiró y se pesó. Se insertó una nueva almohadilla previamente pesada en la boca antes que cada animal recibiera pilocarpina subcutánea administrada bajo la piel en la parte posterior del cuello (0.6 mg/kg

a 2 ml/kg). La almohadilla se retiró, se pesó y se reemplazó con una nueva almohadilla previamente pesada cada 5 minutos hasta 15 minutos.

La producción de saliva se calculó sustrayendo el peso de la almohadilla previamente pesada del de la almohadilla pesada posteriormente, después de cada periodo de 5 minutos, y estos números se sumaron para producir una acumulación de saliva en 15 minutos. Cada periodo de 5 minutos se puede analizar además del período de registro de 15 minutos. La línea de base de la producción de saliva se consideró constante y se multiplicó por tres para producir una lectura para la línea de base de la producción de saliva en 15 minutos.

La inhibición de saliva producida por acción del compuesto se podría calcular empleando la siguiente ecuación: $(1 - (\text{Prueba} - \text{línea de base}) / (\text{Veh} - \text{línea de base})) * 100$.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo conformado por:

- 5 (R)-1-[(6-Metilpiridin-3-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- (R)-1-[(6-Metilpirazin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- (R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-[(6-trifluorometilpiridazin-3-ilcarbamoil)metil]-
10 1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- (R)-1-(Benzo[d]isoxazol-3-ilcarbamoilmetil)-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- (R)-1-(Piridazin-3-ilcarbamoilmetil)-3-(1-tiofen-2-ilcicloheptanocarboniloxi)-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- 15 (R)-1-[(5-Metilisoxazol-3-ilcarbamoil)metil]-3-(1-tiofen-2-ilcicloheptanocarboniloxi)-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- (R)-1-[(3-Metilisoxazol-5-ilcarbamoil)metil]-3-(1-tiofen-2-ilcicloheptanocarboniloxi)-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- (R)-1-[(3-Fluorofenilcarbamoil)metil]-3-(1-tiofen-2-ilcicloheptanocarboniloxi)-1-
20 azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- (R)-1-[(5-Metilpirazin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-tiofen-2-ilcicloheptanocarboniloxi)-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- (R)-1-(Benzo[d]isoxazol-3-ilcarbamoilmetil)-3-(1-tiofen-2-ilcicloheptanocarboniloxi)-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- 25 (R)-1-(Pirazin-3-ilcarbamoilmetil)-3-(1-tiofen-2-ilcicloheptanocarboniloxi)-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- (R)-3-[1-(3-Fluorofenil)cicloheptanocarboniloxi]-1-(pirazin-2-ilcarbamoilmetil)-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- (R)-3-[1-(3-Fluorofenil)cicloheptanocarboniloxi]-1-(isoxazol-3-ilcarbamoilmetil)-1-
30 azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- (R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(piridin-2-ilcarbamoilmetil)-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octano X;

- (*R*)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(piridin-4-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- (*R*)-1-[(5-Fluoropiridin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- 5 (*R*)-1-[(5-Metilpiridin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- (*R*)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(piridin-3-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- (*R*)-1-[(2-Metilpiridin-4-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- 10 (*R*)-1-Fenilcarbamoilmetil-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- (*R*)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(pirimidin-4-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- 15 (*R*)-1-[(2-Fluorofenilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- (*R*)-1-[(2,3-Difluorofenilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- (*R*)-1-[2-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)etil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- 20 (*R*)-1-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- (*R*)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(piridazin-4-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- 25 (*R*)-1-[(5-Fluoropiridin-3-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- (*R*)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-[2-(piridin-3-iloxi)etil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- (*R*)-1-[(6-Metilpiridin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- 30 (*R*)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(*o*-tolilcarbamoilmetil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;

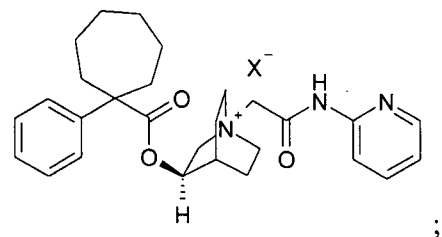
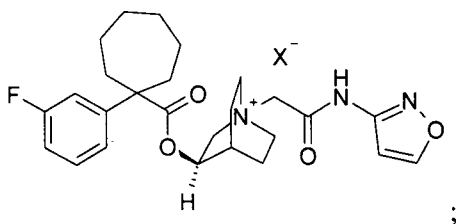
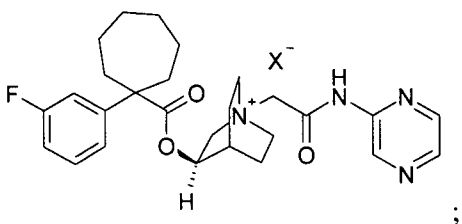
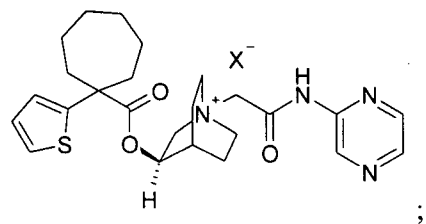
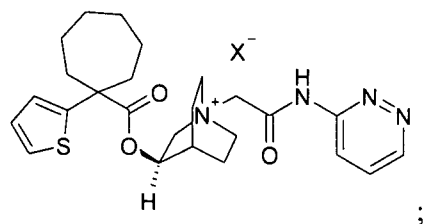
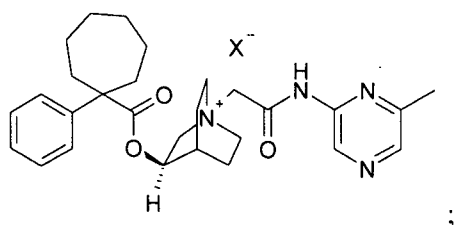
- (*R*)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(2-pirazin-2-iletil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (*S*)-1-(3-Fenoxipropil)-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (*R*)-1-{[2-(3-Fluorofenoxi)etilcarbamoil]metil}-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-
 5 azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (*R*)-1-[(3,5-Difluorofenilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-
 azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (*R*)-1-[2-(4-Metoxibenciloxi)etil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-
 azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- 10 (*R*)-1-(2-Fenetiloxietil)-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (*R*)-1-[(2,6-Difluorofenilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-
 azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (*R*)-1-[(Metilfenilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-
 azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- 15 (*R*)-1-[3-(4-Cianofenoxi)propil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-
 azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (*R*)-1-[(2,5-Difluorofenilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-
 azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (*R*)-1-[2-(4-Cianobenciloxi)etil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-
 20 azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (*R*)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-[(6-trifluorometilpiridin-2-ilcarbamoil)metil]-1-
 azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (*R*)-1-[(4-Metilpiridin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-
 azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- 25 (*R*)-1-[(5-Cloropiridin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-
 azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (*R*)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(*p*-tolilcarbamoilmetil)-1-
 azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (*R*)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(*m*-tolilcarbamoilmetil)-1-
 30 azoniabicciclo[2.2.2]octano X;
- (*R*)-1-(Oxazol-2-ilcarbamoilmetil)-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-
 azoniabicciclo[2.2.2]octano X;

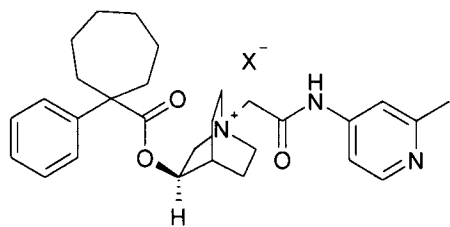
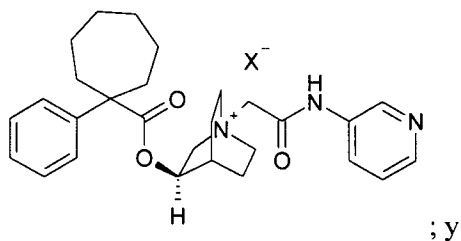
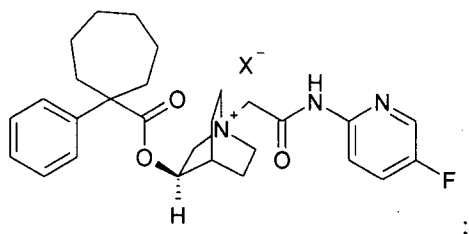
- (R)-1-[(6-Metilpiridazin-3-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- (R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(pirimidin-2-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- 5 (R)-1-[(5-Cianopiridin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- (R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(pirimidin-5-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- (R)-1-[(3-Fluoropiridin-2-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- 10 (R)-1-[(3-Fluoropiridin-4-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- (R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-{2-[(pirazin-2-carbonil)amino]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- 15 (R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-([1,2,4]tiadiazol-5-ilcarbamoilmetil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- (R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-{3-[(piridin-2-carbonil)amino]propil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- (R)-1-[(2-Metilpirimidin-4-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- 20 (R)-1-[(6-Metilpirimidin-4-ilcarbamoil)metil]-3-(1-fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;
- (R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-{2-[(piridin-2-carbonil)amino]etil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X; y
- 25 (R)-3-(1-Fenilcicloheptanocarboniloxi)-1-(3-piridin-4-ilpropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;

donde X representa un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente.

30

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo conformado por:





donde X representa un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o
5 polivalente.

3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la
reivindicación 1 ó 2 asociado con un adyuvante, diluyente o excipiente farmacéuticamente
aceptable.

10

4. Un proceso para preparar una composición farmacéutica como la que se reivindica
en la reivindicación 3, que comprende mezclar un compuesto de acuerdo con la
reivindicación 1 o la reivindicación 2 con un adyuvante, diluyente o vehículo
farmacéuticamente aceptable.

15

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 para uso en
terapia.

6. Uso del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en la fabricación de un medicamento para emplear en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- 5 7. Un método para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un animal de sangre caliente, como el ser humano, que comprende administrar a un mamífero que requiera dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2.
- 10 8. Un producto farmacéutico que comprende, combinados, un primer principio activo que es un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 y al menos un principio activo adicional seleccionado entre:
- un inhibidor de fosfodiesterasas,
 - un agonista del receptor adrenérgico β_2 ,
 - 15 • un modulador de la función de los receptores de quimiocinas,
 - un inhibidor de la función de cinasa,
 - un inhibidor de proteasas,
 - un agonista esteroide del receptor de glucocorticoides y
 - un agonista no esteroide del receptor de glucocorticoides.

Figura 1

5

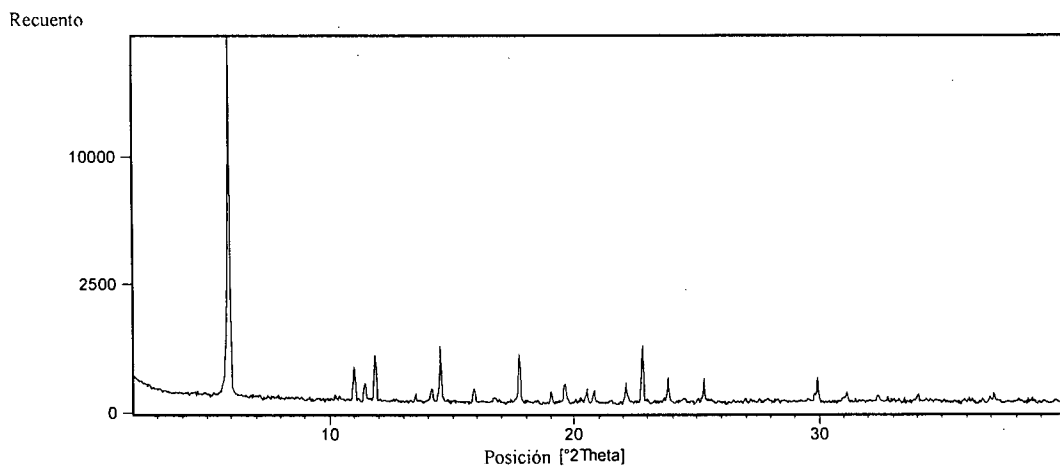
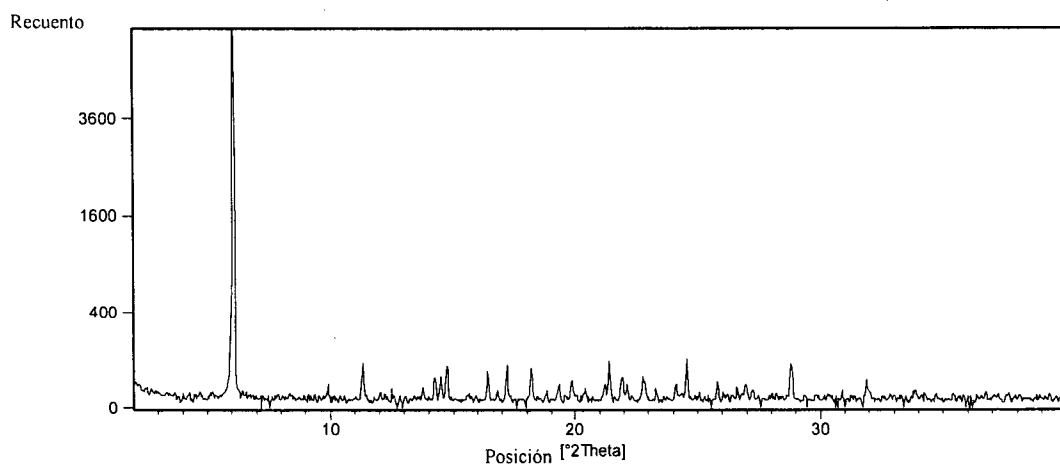
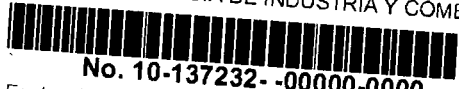


Figura 2

10



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-137232-00000-0000

Fecha: 2010-11-04 16:02:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 152

Ministerio de Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☒ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño Industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 82 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
PULMAGEN THERAPEUTICS (SYNERGY) LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	10 137232
	Solicitud internacional	PCT/GB2008/001647
	Fecha inicio fase nacional	13/12/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

 00346

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado por la sociedad PULMAGEN THERAPEUTICS (SYNERGY) LIMITED, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 10 137232



Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 07 DIC. 2011
adpa11