



Q.F

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

11-13721

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-013721-00000-0000

Fecha: 2011-02-07 14:53:54

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Trá. 11. PATENTEIYI

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 106

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO DERIVADOS DE CARBONATO DE QUINUCLIDINA Y
COMPOSICIÓN MEDICINAL DE LOS MISMOS.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 453/02

71. SOLICITANTE CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.

DOMICILIO Parma, Italia.

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.

08-03-2011



No. 11-013721- -00000-0000

Fecha: 2011-02-07 14:53:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 106

FORMULARIO ÚNICO 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: **CHIESI FARMACEUTICI**
S.P.A.

Dirección: Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma,
Italia.

Nacionalidad o domicilio: Parma, Italia.

Lugar de Constitución: Italia.

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: **DILIA MARÍA RODRÍGUEZ**
D'ALEMAN

Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6

Teléfono: 6 181088

Fax: 6350824

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número

41.654.882

TP

20824 CSJ

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **VER HOJA ANEXA**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/005272

Fecha 21 de julio de 2009

Publicación Internacional No. WO 2010/015324 A1

Fecha 11 de febrero de 2010

6 **TÍTULO (54)** DERIVADOS DE CARBONATO DE QUINUCLIDINA Y COMPOSICIÓN
MEDICINAL DE LOS MISMOS.

7 **Clasificación Internacional (51)**

C07D 453/02

8 **Prioridad**

(33) País de Origen

EUROPA

(32) Fecha

08 de agosto de 2008

(31) Número de Solicitud

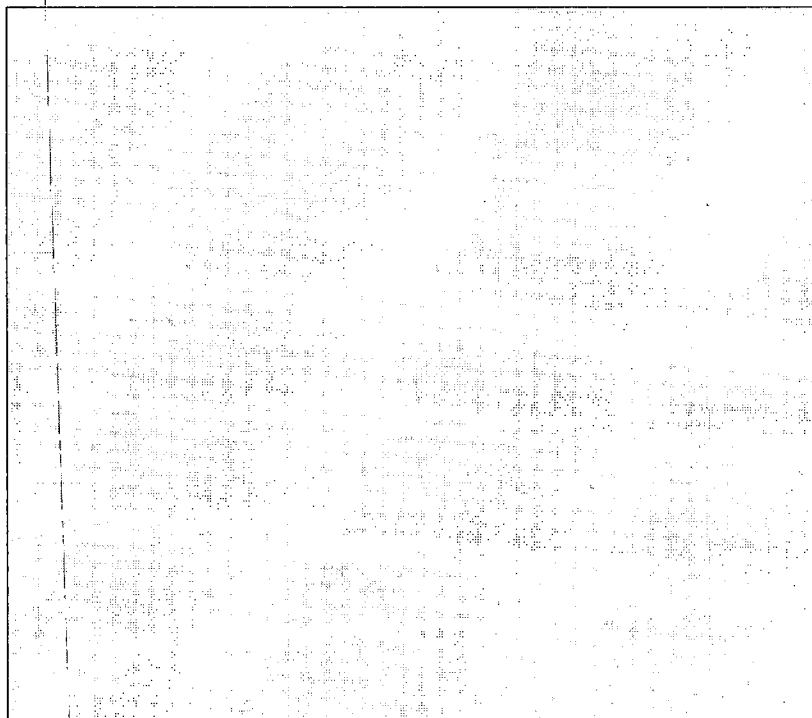
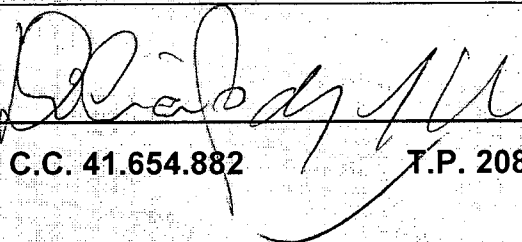
08162066.8

SI ☒ NO ☐

9 Comprobante de pago No. 11-0002.331 //11-002.380 //11-002.564 // 11-004.283 //11-002.598

Fecha 12 de enero de 2011 // 17 de enero de 2011

- ☒ 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
- ☒ Poderes si fuere el caso
- ☐ 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 examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA**12 Solicito la concesión de la patente****NOMBRE :** DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN**FIRMA:**

C.C. 41.654.882

T.P. 20824

ANEXOS

INVENTORES

1.)

AMARI, Gabriele

(Vía Palermo, 26/A, I-43100 Parma, Italia);

2.)

DELCANALE, Maurizio

(Vía Palermo, 26/A, I-43100 Parma, Italia)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 002331

Bogotá D.C., 12 de 2011 - 16:56:24

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353168620	11/01/2011	77.745.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-013721- -00000-0000

Fecha: 2011-02-07 14:53:54
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 106

3

P-2815

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 002380

Bogotá D.C., 12 de 2011 - 16:56:24

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353168620	11/01/2011	77.745.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1642 S.DISTINTIVO CAMBIOO TITULARIDAT-TRANSFERENCIA INSCRIPC	361.000.00	361.000.00
			\$361.000.00

SON: **TRESCIENTOS SESENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-013721-00000-0000

Fecha: 2011-02-07 14:53:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 106

4

P-2815

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 002564

Bogotá D.C., 12 de 2011 - 16:56:24

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353168620	11/01/2011	77.745.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	21 CERTIFICACIONES	14.000.00	14.000.00
				\$14.000.00
				=====

SON: **CATORCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-013721- -00000-0000

Fecha: 2011-02-07 14:53:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 106

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 12 de 2011 - 16:56:53

S

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 004283

Bogotá D.C., 17 de 2011 - 11:58:53

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411686936	17/01/2011	2.360.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	2.000.00	2.000.00
				<u>\$2.000.00</u>

SON: **DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-013721-00000-0000

Fecha: 2011-02-07 14:53:54
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 106

6

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 17 de 2011 - 11:59:03

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 002598

Bogotá D.C., 12 de 2011 - 16:56:24

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353168620	11/01/2011	77.745.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00	1.000.00
				\$1.000.00

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-013721-00000-0000

Fecha: 2011-02-07 14:53:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 106

7

Clarke, Modet & Co. Colombia Ltda.

PROPIEDAD INDUSTRIAL y DERECHOS DE AUTOR

Apartado Aereo 92397
Santafe de Bogotá, Colombia

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) caracter de representante(s) legales de
CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de
ITALIA

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

VIA PALERMO, 26/A, Parma, Italia

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Santa Fé de Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórogas, transferencias; cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas de policía; en acciones o juicios promovidos por el (los) mandante o en contra el (ella).
- 5) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistirse de derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 6) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 7) Así mismo faculta (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en Parma, Italia

a los 31 de enero de 2000 de

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

legal representative(s) of CHIESI FARMACEUTICI S.p.A.

an organization existing under the laws of Italy

and in present execution of its business activity, domiciled at

Via Palermo, 26/A - PARMA, Italy

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Santa Fé de Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, vegetal varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, extensions, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or extensions, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtention or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ of habeas corpus, habeas data; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To the effect of this mandate the above-named proxy are left authorized to conclude, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case, ratify or not the officious agency.
- 7) (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed at Parma (Italy)

on this 31st day of January of 2000

Firma / signature

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

(Poderes otorgados en: El Salvador, Estados Unidos, Mexico y Venezuela)

A los _____ días del mes de _____ de _____, el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado _____
_____ firmó de su puño
y letra el documento que antecede.

2. Conoce al (a la) otorgante y que este (a) está legalmente capacitado para el otorgamiento.

3. El otorgante ha firmado el referido documento en su carácter de _____
de la persona jurídica _____

4. La citada persona jurídica con sede en _____ está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que esta es legítima y que está facultado para otorgar este poder.
6. las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5, me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Consul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____ de _____, el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en _____
_____ firmó en su presencia
el documento que antecede, conoce al otorgante

Como Notario Público, constato que este otorgante ha tenido a la vista el original que he tenido a la vista.

19 FEB 2011

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Consul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

Para todos los demás países el Señor Consul de Colombia o ante quien se otorgue, debe expedir una certificación dejando constancia 1) de la existencia legal de la sociedad, 2) de que esta ejerce actualmente su objeto social, y 3) de que la persona o personas que otorgan el poder están facultadas para hacerlo, dejando constancia así mismo de que tuvo a la vista las pruebas que acrediten tales circunstancias.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is a CORPORATION)

(Powers of attorney granted in: El Salvador, Mexico, U.S.A. and Venezuela)

This 31st day of January 2000
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. PAOLO CHIESI
(name of the person who signs the power of attorney)

of legal age and domiciled
in Parma, Via Palermo n. 26

set his hand on the foregoing document.

2. The grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

3. The grantor has executed the foregoing document in his capacity of Vice President
of the juridical person Administrator

4. The mentioned juridical person with place of business in Parma, Via Palermo n. 26

is duly organized, has actual legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. The grantor has in fact the referred quality and that his/her representation is legal and that he/she is empowered to grant this power of attorney.

6. I have based the above certifications 3, 4 and 5, on the authentic documents which for such purpose were exhibited to me.

Giulio Alvarado
Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is an INDIVIDUALS)

On this _____ day of _____
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. _____
(name of the person who signs the Power of Attorney)

of legal age and domiciled at _____
_____ signed in his presence
the foregoing document, the grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

For all other countries the Colombian Consul or before who it is granted must issue a certification stating 1) the legal existence of the corporation, 2) that the corporate purposes are actually being accomplished, 3) that the person or persons who grant this Power of Attorney are empowered to do it. The Consul will certify also that the documents evidencing those circumstances were exhibited to him.

**PROCURA DELLA REPUBBLICA
PRESSO IL TRIBUNALE
PARMA**

APOSTILLE
(Convenzione dell'Aja del 05/10/61)

1. PAESE : ITALIA
Il presente atto pubblico,
2. E' stato trascritto da Giulio Olmans
agente in qualità di Notario

4. e segnato dal contrassegno e timbro di:
Giulio Olmans fu Giorgio Notario
Parma

ATTESTATO

5. a PARMA 6. il **15 FEB. 2000**
7. del Procuratore della Repubblica presso il Tribunale di Parma
8. sotto il N. 88/2000
9. contrassegna (timbro) della Segreteria presso il Tribunale di Parma.

10. firma.....
IL PROCURATORE della REPUBBLICA
(Dott. GIOVANNI PANEBIANCO)



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN MILAN

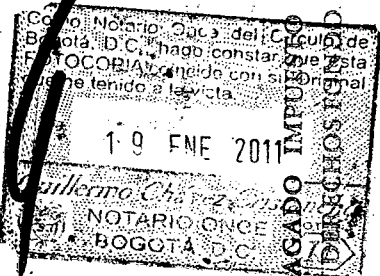
MARZO 01 de 2000

N. 374

El suscrito, CONSUL GENERAL CERTIFICA
que DR. GIOVANNI PANEBIANCO que autoriza
el presente documento, ejerce legalmente,
en la fecha 01 de marzo de 2000, las funciones de
PROCURADOR REPUBLICA
EN PARMA

y que la firma y sello que en el documento
aparecen como suyos son los que usa en sus
actos oficiales.

El Consul no asume responsabilidad alguna
por el contenido del documento.



Fernando Alzate Donoso
Fernando Alzate Donoso

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Certificación N° 192

(Expedida de conformidad con el Artículo 480 del Código del Comercio de la República de Colombia).

El suscrito CONSUL GENERAL de la REPUBLICA DE COLOMBIA en MILAN, ITALIA, con base en los documentos exhibidos por - el interesado y depositados en el archivo de esta sede, a saber:

Certificado N° VIS/47357/2000/CMI1679 de fecha 29 de febrero del 2000 expedido por la CAMARA DE COMERCIO DE MILAN

CERTIFICA que la compañía: CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.,
con sede en PARMA, Italia, Via Palermo 26/A CAP 43100

con sede en PARMA, Italia, Via Palermo 26/A CAP 43100

es una Sociedad constituida de acuerdo con las leyes de - Italia y cumple su objeto conforme a las mismas; Que el - Señor PAOLO CHIESI -----

quien en su carácter de CONSEJERO DELEGADO -----

de la citada compañía confiere el poder precedente y cuya firma fué autenticada ante el Notario GIULIO ALMANZI,
----- de la ciudad de PARMA (ITALIA)

de este país.

El Cònsul no asume responsabilidad por el contenido del documento.

Se expide esta certificación a solicitud del interesado - en la ciudad de Milán, Italia, en fecha: 02 de marzo de
----- del año 200 .

DERECHOS FONDO ROTATORIO USS 100.00

DERECHOS PARA LA NACION



TRADUCCIÓN OFICIAL NO.100/2000.-

TRADUCCION DE LOS SELLOS QUE APARECEN EN EL PODER
OTORGADO POR CHIESI FARMACEUTICI S.p.A. UNA SOCIEDAD
ORGANIZADA Y EXISTENTE DE CONFORMIDAD CON LAS LEYES DE
ITALIA DOMICILIADA EN VIA PALERMO, 26/A - PARMA, ITALIA
A LAS DOCTORAS DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN Y CLAUDIA
LUCIA CARO RAMIREZ.

OTORGADO Y FIRMADO EN PARMA, ITALIA, ESTE DIA 31 DE
ENERO DE 2000

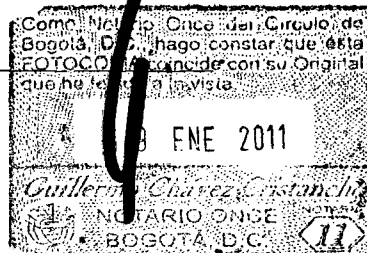
FIRMADO: ILEGIBLE.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDADES)

PODERES OTORGADOS EN: EL SALVADOR, ESTADOS UNIDOS,
MEXICO Y VENEZUELA.

A los 31 días de Enero de 2000 el Notario que suscribe
DA FE que:

1. PAOLO CHIESI mayor de edad y domiciliado en Parma,
vía Palermo n, 26, firmó de su puño y letra el
documento que antecede.
2. Conoce al otorgante y que este está legalmente
capacitado para el otorgamiento.
3. El otorgante ha firmado el referido documento en
su carácter de Vicepresidente, administrador de la
persona jurídica



4. La citada persona jurídica con sede en Parma, Via Palermo n. 26, está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que ésta es legítima y que está facultado para otorgar este poder.
6. Las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5 me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos.

FIRMADO: GIULIO ALMANZI, NOTARIO.

HAY SELLO EN RELIEVE DEL NOTARIO.

PROCURADURÍA DE LA REPUBLICA - TRIBUNAL DE PARMA

APOSTILLA

CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 05/10/61

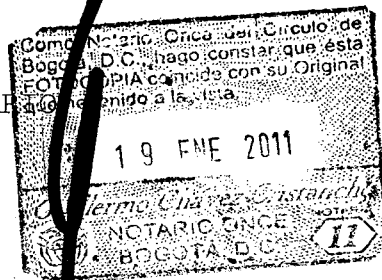
1. PAIS: ITALIA

EL PRESENTE ACTO PUBLICO

2. EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO HAY SIDO FIRMADO

POR: GIULIO ALMANZI

3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO



12

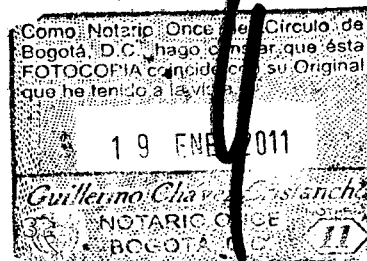
4. LLEVA EL SELLO DE GIULIO ALMANSI FU GIORGIO,
NOTARIO DE PARMA
5. CERTIFICADO EN PARMA
6. EL 15 DE FEBRERO DE 2000
7. POR EL PROCURADOR DE LA REPUBLICA - TRIBUNAL DE
PARMA
8. BAJO EL NO 88/2000
9. SELLO: DE LA PROCURADURÍA - TRIBUNAL DE PARMA
10. FIRMADO: GIOVANNI PANEBIANCO. HAY SELLO DE LA
PROCURADURÍA DE LA REPUBLICA.

SIGUE AUTENTICACIÓN DE LA FIRMA QUE PRECEDE EFECTUADA
POR EL CONSULADO DE COLOMBIA EN MILÁN BAJO EL NO. 374 Y
AUTENTICACIÓN DE LA FIRMA DEL CÓNSUL EFECTUADA POR EL
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN SANTA FE DE
BOGOTA BAJO EL NO. 028688 DEL 10 DE MARZO DE 2000.-

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE



13

TRADUCCIÓN OFICIAL NO.100/2000.-

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

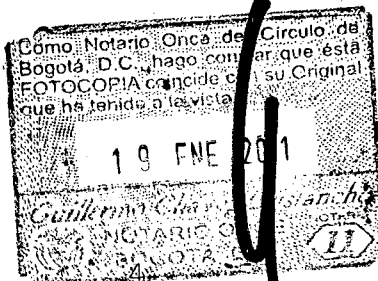
SIGUE CERTIFICACIÓN EN ESPAÑOL EXPEDIDA POR EL
CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN MILAN BAJO EL NO. 172
SOBRE LA EXISTENCIA LEGAL DE CHIESI FARMACETICIS S.p.A.
Y DEL CARGO DEL SEÑOR PAOLO CHIESI.

SIGUE AUTENTICACIÓN DE LA FIRMA DEL CÓNSUL EFECTUADA
POR EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN SANTAFE
DE BOGOTA, BAJO EL NO. 028689 DEL 10 DE MARZO DE 2000.

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE



14

DERIVADOS DE CARBONATO DE QUINUCLIDINA Y COMPOSICIÓN MEDICINAL DE LOS MISMOS

RESUMEN

La invención se relaciona con derivados de carbonato de quinuclidina que actúan como antagonistas de receptores muscarínicos, con métodos para preparar dichos derivados, con composiciones que comprenden a los mismos y el uso terapéutico de los mismos.

DERIVADOS DE CARBONATO DE QUINUCLIDINA Y COMPOSICIÓN MEDICINAL DE LOS MISMOS

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con derivados de carbonato de quinuclidina que actúan como antagonistas de receptores muscarínicos, procesos para la preparación de dichos derivados, composiciones que los comprenden y el uso terapéutico de los mismos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las sales de amonio cuaternario que actúan como drogas antagonistas de receptores muscarínicos (M) se usan actualmente en terapia para inducir broncodilatación para el tratamiento de enfermedades respiratorias. Los ejemplos de drogas antagonistas de receptor M bien conocidas están representados por bromuro de ipratropio y bromuro de tiotropio.

Se han desarrollado muchas clases químicas que actúan como drogas antagonistas selectivas de receptores M3 para el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías aéreas tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Los derivados de carbamato de quinuclidina y su uso como antagonistas de M3 se describen en WO 02051841, WO 03053966 y WO 2008012290.

Dichas drogas antagonistas de receptores M y M3 se administran actualmente por medio de inhalación con el objetivo de hacer llegar la droga directamente al sitio de acción y de este modo limitar la exposición sistémica.

Sin embargo, a pesar de que la vía inhalatoria permite limitar la exposición sistémica, los compuestos conocidos pueden aún presentar efectos secundarios no deseados debido a la absorción sistémica.

Por consiguiente es sumamente deseable proveer drogas antagonistas de receptor M3 con capacidad para actuar localmente, a la vez que tienen alta potencia y larga duración de acción. Dichas drogas, una vez absorbidas, son degradadas a compuestos inactivos que no poseen ningún efecto secundario sistémico típico de los antagonistas muscarínicos.

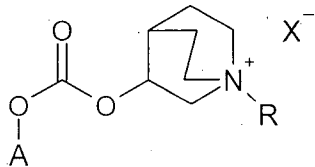
La presente invención provee derivados de carbonato de quinuclidina con estas características terapéuticamente deseables.

Los compuestos de fórmula general (I) se comportan como drogas suaves, ya que tienen la capacidad de producir un efecto broncodilatador persistente en los pulmones pero son transformadas consistente y rápidamente a metabolitos inactivos luego de pasar por el plasma humano.

Este comportamiento brinda grandes ventajas en términos de seguridad.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

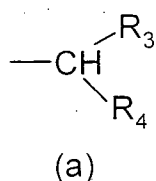
En particular, la invención está dirigida a derivados de carbonato de quinuclidina de fórmula general (I)



(I)

donde:

A puede ser arilo o heteroarilo o arilalquilo o heteroarilalquilo o un grupo de fórmula (a) opcionalmente sustituido



donde

R_3 y R_4 son iguales o diferentes y se pueden seleccionar independientemente entre el grupo que comprende H, (C₃-C₈)-cicloalquilo, arilo o heteroarilo, donde dicho arilo o heteroarilo se puede sustituir opcionalmente con un átomo de halógeno o con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste de OH, O-(C₁-C₁₀)-alquilo, oxo (=O), SH, S-(C₁-C₁₀)-alquilo, NO₂, CN, CONH₂, COOH, (C₁-C₁₀)-alcoxicarbonilo, (C₁-C₁₀)-alquilsulfanilo, (C₁-C₁₀)-alquilsulfinilo, (C₁-C₁₀)-alquilsulfonilo, (C₁-C₁₀)-alquilo y (C₁-C₁₀)-alcoxilo o cuando R_3 y R_4 son ambos independientemente arilo o heteroarilo se pueden unir a través de un grupo Y el cual puede ser un (CH₂)_n con n = 0-2, donde cuando n=0 Y es una unión simple, formando sistema de anillos tricíclico donde el átomo de carbono de (CH₂)_n se puede sustituir con un heteroátomo seleccionado entre O, S, N y con la condición de que R_3 y R_4 nunca son ambos H.

R es un residuo seleccionado entre:

- (C₁-C₁₀)-alquilo, (C₂-C₁₀)-alquenilo y (C₂-C₁₀)-alquinilo
- opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre:

- un grupo seleccionado entre de NH_2 , NR_1R_2 , CONR_1R_2 , NR_2COR_1 , OH , SOR_1 , SO_2R_1 , SH , CN , NO_2 y compuestos alicíclicos;
- Z-R_1 , donde Z se selecciona entre CO , O , COO , OCO , SO_2 , S , SO , COS y SCO o es una unión y
- $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-cicloalquilo}$.

R_1 es un residuo seleccionado entre:

- compuesto alicíclico opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente entre OH , oxo ($=\text{O}$), SH , NO_2 , CN , CONH_2 , $\text{NR}_2\text{CO-(C}_1\text{-C}_{10}\text{)-alquilo}$, COOH , $(\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{)-alcoxicarbonilo}$, $(\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{)-alquilsulfanilo}$, $(\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{)-alquilsulfinilo}$, $(\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{)-alquilsulfonilo}$, $(\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{)-alquilo}$ y $(\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{)-alcoxilo}$ $\text{NR}_2\text{CO-(C}_1\text{-C}_{10}\text{)-alquilo}$;
- arilo opcionalmente sustituido con $\text{NR}_2\text{CO-(C}_1\text{-C}_{10}\text{)-alquilo}$, $(\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{)-alquilo}$, $\text{O-(C}_1\text{-C}_{10}\text{)-alquilo}$ o halógeno y
- heteroarilo opcionalmente sustituido con $\text{NR}_2\text{CO-(C}_1\text{-C}_{10}\text{)-alquilo}$ o halógeno.

R_2 es un grupo seleccionado entre H , fenoxycarbonilo, benciloxycarbonilo, $(\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{)-alcoxicarbonilo}$, $(\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{)-alquilcarbonilo}$, $(\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{)-alquilsulfonilo}$ y $(\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{)-alquilo}$.

X^- es un anión aceptable fisiológicamente.

La presente invención también provee composiciones farmacéuticas de compuestos de fórmula (I) solos o en combinación con o en mezcla con uno

o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también provee el uso de compuestos de fórmula (I) para la preparación de un medicamento.

En otro aspecto, la invención provee el uso de compuestos de fórmula (I) para la prevención y/o tratamiento de cualquier enfermedad bronco-obstructiva o inflamatoria, preferentemente asma o bronquitis crónica o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

En otro aspecto, la invención provee el uso de compuestos de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de cualquier enfermedad bronco-obstructiva o inflamatoria, preferentemente asma o bronquitis crónica o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

La presente invención además provee un método para la prevención y/o tratamiento de cualquier enfermedad bronco-obstructiva o inflamatoria, preferentemente asma o bronquitis crónica o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que comprende la administración a un sujeto con necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (I).

La presente invención también provee composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración por inhalación.

Las preparaciones para inhalar incluyen polvos, aerosoles para dosificación que contienen propelente o formulaciones para inhalar libres de propelente.

La invención también está dirigida a un dispositivo que puede ser un

inhalador de polvo seco de dosis única o múltiple, un inhalador de dosis medida y un nebulizador de neblina suave que comprende los compuestos de fórmula (I).

La invención también está dirigida a un conjunto de elementos que comprende las composiciones farmacéuticas de compuestos de fórmula (I) solos o en combinación con o en una mezcla con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables y un dispositivo que puede ser un inhalador de polvo seco de dosis única o múltiple, un inhalador de dosis medida y un nebulizador de vapor suave que comprende los compuestos de fórmula (I).

DEFINICIONES

El término "átomos de halógeno" como se lo utiliza aquí incluye flúor, cloro, bromo, y yodo.

La expresión "(C₁-C₁₀) alquilo", refiere a grupos alquilo de cadena lineal o ramificada donde el número de átomos de carbono es de 1 a 10. Ejemplos de tales grupos son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, t-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octanilo, nonenilo y decenilo.

Opcionalmente, uno o más átomos de hidrógeno en dichos grupos se puede reemplazar con átomos de halógeno. Las expresiones derivadas "(C₁-C₁₀)-alcoxycarbonilo", "(C₁-C₁₀)-alquilsulfanilo", "(C₁-C₁₀)-alquilsulfinilo", "(C₁-C₁₀)-alquilsulfonilo" y "(C₁-C₁₀)-alcoxilo" se deben construir de una manera análoga.

Las expresiones derivadas "(C₂-C₁₀) alquenilo" y "(C₂-C₁₀) alquinilo", se

deben construir de una manera análoga.

La expresión "compuestos alicíclicos" incluye:

- "(C₃-C₈)-cicloalquilo", la cual refiere a grupos hidrocarburo saturados aislados no aromáticos cíclicos. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctenilo;

- Los grupos "bicicloalquilo" y "tricicloalquilo" las cuales son porciones alquilo cíclicas saturadas no aromáticas que consisten de dos o tres anillos, respectivamente, donde dichos anillos comparten al menos un átomo de carbono. Para los propósitos de la presente invención, y al menos que se indique de otro modo, los grupos bicicloalquilo incluyen anillos espiro y anillos fusionados. Ejemplos de grupos bicicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, biciclo- [3. 1. 0]-hexilo, biciclo- [2. 2. 1]-hept-1-ilo, norbornilo, espiro [4. 5] decilo, espiro [4. 4] nonilo, espiro [4. 3] octilo, y espiro [4. 2] heptilo. Un ejemplo de un grupo tricicloalquilo es adamantanilo; y

- grupos hidrocarburo no saturados no aromáticos cíclicos. Los ejemplos incluyen ciclohexenilo, norbornenilo, biciclo [2,2,1]heptanilo.

Opcionalmente, uno o más átomos de hidrógeno en dichos grupos se pueden reemplazar con uno o más átomos de halógeno.

La expresión "arilo" refiere a sistemas de anillos mono, bi o tricíclicos

que tienen entre 5 y 20, preferentemente entre 5 y 15, átomos del anillo, y donde al menos un anillo es aromático. Opcionalmente, uno o más átomos de hidrógeno en dichos anillos se puede reemplazar con uno o más átomos de halógeno o fenilo.

La expresión "heteroarilo" refiere a sistemas de anillos mono, bi o tricíclicos que tienen entre 5 y 20, preferentemente entre 5 y 15, átomos del anillo, en los cuales al menos un anillo es aromático y en los cuales al menos un átomo del anillo es un heteroátomo (por ejemplo N, S o O). Opcionalmente, uno o más átomos de hidrógeno en dichos anillos se puede reemplazar con uno o más átomos de halógeno.

La expresión "arilalquilo" refiere a un "(C₁-C₄) alquilo" opcionalmente sustituido con un sistema de anillos mono, bi o tricíclico que tiene entre 5 y 20, preferentemente entre 5 y 15, átomos del anillo. Opcionalmente, uno o más átomos de hidrógeno en dichos anillos se puede reemplazar con uno o más átomos de halógeno.

Ejemplos de grupos arilalquilo adecuados incluyen bencilo, bifenilmetilo y tiofenilmetilo.

La expresión "heteroarilalquilo" refiere a un "(C₁-C₄) alquilo" opcionalmente sustituido con un sistema de anillos mono, bi o tricíclico el cual tiene entre 5 y 20 átomos del anillo, preferentemente entre 5 y 15, en el cual al menos un anillo es aromático y en el cual al menos un átomo del anillo es un heteroátomo (por ejemplo N, S o O). Opcionalmente, uno o más átomos de hidrógeno en dichos anillos se puede reemplazar con uno o más átomos de

halógeno.

Ejemplos de sistemas monocíclicos adecuados incluyen radicales tiofeno, ciclopentadieno, benceno, pirrol, pirazol, imidazol, isoxazol, oxazol, isotiazol, tiazol, piridina, imidazolidina, piperidina y furano.

Ejemplos de sistemas bicíclicos adecuados incluyen radicales naftaleno, bifenilo, purina, pteridina, benzotriazol, quinolina, isoquinolina, indol, isoindol y benzotiofeno.

Ejemplos de sistemas tricíclicos adecuados incluyen radicales fluoreno.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención está dirigida a derivados de carbonato de quinuclidina que actúan como antagonistas de los receptores muscarínicos, y a sales de los mismos, donde dichos derivados actúan preferentemente sobre los receptores M3.

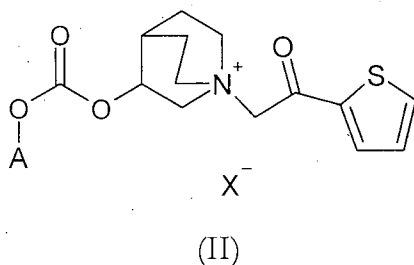
De manera ventajosa, los aniones X fisiológicamente aceptables incluyen aquellos seleccionados entre el grupo que consiste de cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metanosulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato, y p-toluenosulfonato, preferentemente cloruro, bromuro y yoduro, más preferentemente cloruro y bromuro.

Un grupo preferido de compuestos de fórmula (I) es aquel donde R es (C₁-C₆)-alquilo sustituido con -Z-R₁, donde Z y R₁ son como se describen precedentemente.

Otro grupo preferido de compuestos de fórmula (I) es aquel donde R

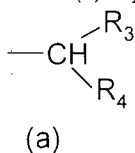
es (C₁-C₆)-alquilo sustituido con -Z-R₁, donde Z es O, CO o una unión y R₁ es arilo o heteroarilo como se describe precedentemente, preferentemente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

Un grupo más preferido de compuestos de fórmula (I) es aquel donde R es CH₂, Z es CO y R₁ es tienilo, de acuerdo con la fórmula (II):



donde A es como se define precedentemente.

Un primer grupo de compuestos de fórmula (II) se representa mediante los compuestos donde A es arilo o heteroarilo o arilalquilo o heteroarilalquilo o un grupo de fórmula (a) opcionalmente sustituido

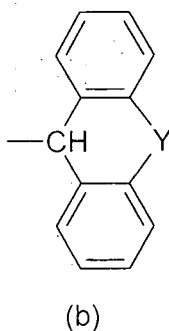


donde R₃ y R₄ son ambos independientemente arilo o heteroarilo, preferentemente sustituidos con uno o más átomos de halógeno.

Un segundo grupo de compuestos de fórmula (II) se representa mediante los compuestos donde A es un grupo de fórmula (a), donde R₃ y R₄ son ambos fenilo, preferentemente sustituidos con uno o más átomos de halógeno.

Un tercer grupo de compuestos de fórmula (II) se representa mediante

los compuestos donde A es un compuesto de fórmula (a), donde R_3 y R_4 son ambos independientemente fenilo y se unen a través de un grupo Y el cual puede ser un $(CH_2)_n$ con $n = 0-2$, donde cuando $n=0$, Y es una unión simple, formando un sistema de anillos tricíclico de fórmula (b), donde el átomo de carbono de $(CH_2)_n$ se puede sustituir con un heteroátomo seleccionado entre O, S, N.



Un cuarto grupo de compuestos de fórmula (II) se representa mediante los compuestos donde A es un 9H-fluoren-9-ilo, preferentemente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

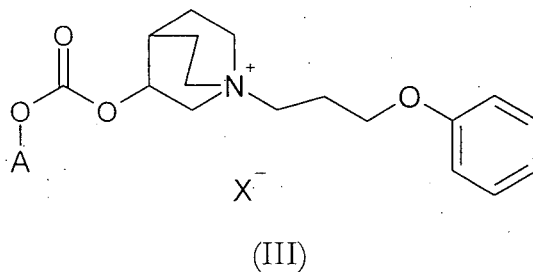
Un quinto grupo de compuestos de fórmula (II) se representa mediante los compuestos donde A es un arilalquilo, preferentemente un fenil- (C_1-C_4) -alquilo, más preferentemente sustituido con uno o más átomos de halógeno y aún más preferentemente A es un bencilo, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

Un sexto grupo de compuestos de fórmula (II) se representa mediante los compuestos donde A es un bifenilmetilo, preferentemente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

Un séptimo grupo de compuestos de fórmula (II) se representa

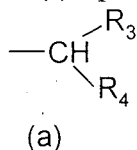
mediante los compuestos donde A es un tiofenilmetilo, preferentemente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

Otro grupo preferido de compuestos de fórmula (I) es aquel donde R es un propilo sustituido con un grupo $-Z-R_1$ donde Z es O y R_1 es fenilo, de acuerdo con la fórmula (III):



donde A es como se define precedentemente.

Un primer grupo de compuestos de fórmula (III) se representa mediante los compuestos donde A es arilo o heteroarilo o arilalquilo o heteroarilalquilo o un grupo de fórmula (a) opcionalmente sustituido

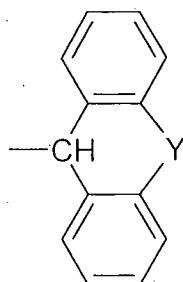


donde R_3 y R_4 son ambos independientemente arilo o heteroarilo, preferentemente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

Un segundo grupo de compuestos de fórmula (III) se representa mediante los compuestos donde A es un grupo de fórmula (a), donde R_3 y R_4 son ambos fenilo, preferentemente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

un tercer grupo de compuestos de fórmula (III) se representa mediante

los compuestos donde A es un grupo de fórmula (a), donde R_3 y R_4 son ambos fenilo y se unen a través de un grupo Y el cual puede ser un $(CH_2)_n$ con $n = 0-2$, donde cuando $n=0$, Y es una unión simple, formando un sistema de anillos tricíclico de fórmula (b), donde el átomo de carbono de $(CH_2)_n$ se puede sustituir con un heteroátomo seleccionado entre O, S, N.



(b)

Un cuarto grupo de compuestos de fórmula (III) se representa mediante los compuestos donde A es un 9H-fluoren-9-ilo, preferentemente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

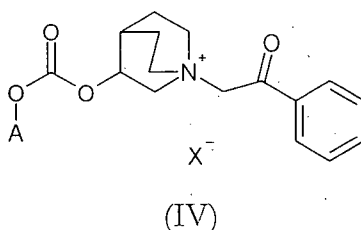
Un quinto grupo de compuestos de fórmula (III) se representa mediante los compuestos donde A es arilalquilo, preferentemente un fenil- (C_1-C_4) -alquilo, más preferentemente sustituido con uno o más átomos de halógeno y aún más preferentemente A es un bencilo, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

Un sexto grupo de compuestos de fórmula (III) se representa mediante los compuestos donde A es un bifenilmetilo, preferentemente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

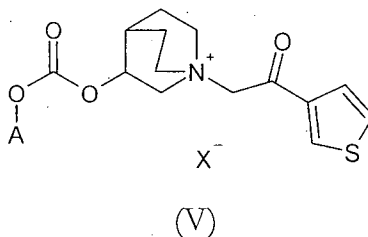
un séptimo grupo de compuestos de fórmula (III) se representa

mediante los compuestos donde A es un tiofenilmetilo, preferentemente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

Otro grupo preferido de compuestos de fórmula (I) es aquel donde R es un metilo sustituido con un grupo -Z-R₁ donde Z es CO y R₁ es fenilo, de acuerdo con la fórmula (IV):



Otro grupo preferido de compuestos de fórmula (I) es aquel donde R es un metilo sustituido con un grupo -Z-R₁ donde Z es CO y R₁ es tienilo, de acuerdo con la fórmula (V):



Resultará evidente que los compuestos de fórmula (I) pueden contener centros asimétricos. Por lo tanto la invención también incluye los estereoisómeros y mezclas de los mismos.

Cuando los compuestos de acuerdo a la invención tienen al menos un centro asimétrico, estos pueden existir como enantiómeros. Cuando los compuestos de acuerdo a la invención poseen dos o más centros asimétricos, adicionalmente pueden existir como diastereoisómeros. Se debe entender que

dichos isómeros y mezclas de los mismos en cualquier proporción están abarcados dentro del campo de la presente invención.

El compuesto activo (I) muestra al menos un centro quiral, que está representado por el átomo de carbono de quinuclidina que contiene el grupo carbonato.

En las formas de realización preferidas, el compuesto activo (I) está en la forma del enantiómero (R) sustancialmente puro, en donde la pureza enantiomérica es mayor del 85%, más preferentemente del 90%, más preferentemente del 95% y aún más preferentemente del 99%.

De acuerdo a las formas de realización específicas, la presente invención provee los compuestos que se presentan más adelante:

Compuesto	Nombre químico
1	(R)-3-[bis-(3-fluoro-fenil)-metoxycarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro
2	(R)-3-Benzidriloxicarboniloxi-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro
3	(R)-3-(9H-Fluoren-9-iloxicarboniloxi)-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro
4	(R)-3-(3-Fluoro-benciloxicarboniloxi)-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro
5	(R)-3-(4-Fluoro-benciloxicarboniloxi)-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro

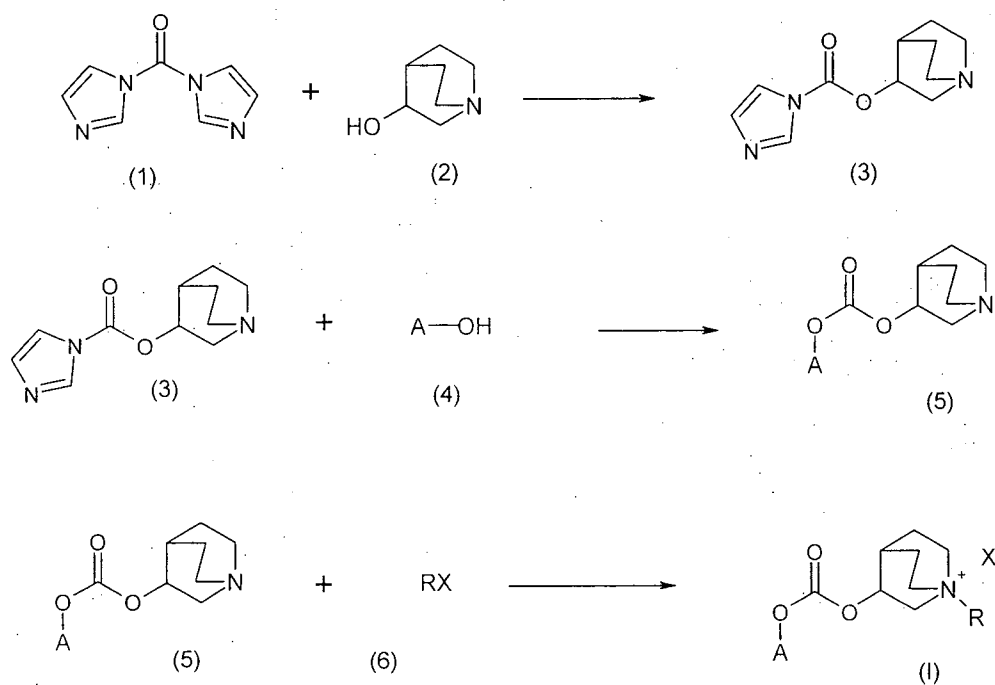
6	(R)-3-(4-Bromo-benciloxicarboniloxi)-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro; cloruro
7	(R)-3-(Bifenil-2-iloxicarboniloxi)-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro
8	(R)-3-(9H-Fluoren-9-iloxicarboniloxi)-1-fenetil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro
9	(R)-1-Bencil-3-(9H-fluoren-9-iloxicarboniloxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro
10	(R)-3-(9H-Fluoren-9-iloxicarboniloxi)-1-metil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; yoduro
11	(R)-3-(9H-Fluoren-9-iloxicarboniloxi)-1-(3-fenoxi-propil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro
12	(R)-3-(Bifenil-2-iloxicarboniloxi)-1-(3-fenoxi-propil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro
13	(R)-3-(Bifenil-2-iloxicarboniloxi)-1-metil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; yoduro
14	(R)-1-(2-Oxo-2-tiofen-2-il-etil)-3-(tiofen-2-ilmetoxicarboniloxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro
15	(R)-3-[Bis-(4-cloro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro
16	(R)-3-[Bis-(4-bromo-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro
17	(R)-3-[Bis-(4-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro
18	(R)-3-(3-Bromo-benciloxicarboniloxi)-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro

19	(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-fenil-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro
20	(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-carbamoilmetil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro
21	(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-p-tolil-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro
22	(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-[2-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-etil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro
23	(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-[2-(4-metoxi-fenil)-2-oxo-etil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro
24	(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-3-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro
25	(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-fenilcarbamoilmetil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro
26	(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-[2-(5-cloro-tiofen-2-il)-2-oxo-etil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro
27	(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-[2-(3,5-dibromo-tiofen-2-il)-2-oxo-etil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro
28	(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiazol-2-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro
29	(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-o-tolil-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro
30	(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-m-tolil-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro

31	(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(4-metil-pent-3-enil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro
32	(R)-1-(2-Benzo[b]tiofen-2-il-2-oxo-etil)-3-[bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro
33	(R)-1-Bencil-3-[bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro
34	(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-fenoxi-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro
35	(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-metil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; yoduro
36	(R)-3-[bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-piridin-4-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro
37	(R)-3-[(2-Fluoro-fenil)-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro
38	(R)-3-[Bis-(2-cloro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro
39	(R)-1-(2-Oxo-2-tiofen-2-il-etil)-3-(fenil-o-tolil-metoxicarboniloxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro
40	(R)-3-[(3-Fluoro-fenil)-(3-metoxi-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro
41	(R)-3-[Ciclohexil-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro
42	(R)-3-[(3-Cloro-fenil)-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro

43	(R)-3-[(3,5-Difluoro-fenil)-(3-fluoro-fenil)-metoxicarbonilo]xi-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro
44	(R)-3-[(3-Fluoro-fenil)-m-tolil-metoxicarbonilo]xi-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro
45	(R)-3-[(3-Fluoro-fenil)-(4-metilsulfanil-fenil)-metoxicarbonilo]xi-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro
46	(R)-3-[(3-Fluoro-fenil)-(4-fluoro-fenil)-metoxicarbonilo]xi-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro
47	(R)-3-[(3,4-Difluoro-fenil)-fenil-metoxicarbonilo]xi-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro
48	(R)-3-[(3-Fluoro-fenil)-fenil-metoxicarbonilo]xi-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo a métodos conocidos. Algunos de los procesos que se pueden usar se describen más adelante y se presentan en el esquema.



Esquema

Procedimiento general para la preparación de compuestos de fórmula (I)

Los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar de acuerdo al proceso general que incluye los siguientes pasos:

1^{er} paso- Se hace reaccionar un aminoalcohol de fórmula (2) con 1,1'-carbonyldiimidazol (1) en un solvente aprótico. Ventajosamente, la reacción se lleva a cabo en un solvente seleccionado entre CH_3CN , CH_2Cl_2 , CHCl_3 , tetrahidrofurano (THF) y dioxano a una temperatura que varía en el rango entre 0°C y el punto de ebullición del solvente. Se agrega agua y se extrae el derivado imidazol (3) con un solvente. Los ejemplos de solventes que se pueden usar en forma adecuada son acetato de etilo, éter dietílico, cloruro de

metileno;

2^{do} paso — Se evapora el solvente hasta sequedad y el residuo se hace reaccionar con un alcohol de fórmula (4) en un solvente aprótico. Ventajosamente, el solvente se selecciona entre THF, dimetilformamida (DMF), dimetilacetal (DMA). Preferentemente, el alcohol se activa con una base seleccionada ventajosamente entre NaH, BuLi (butil-litio), diisopropilamida de litio (LDA), para obtener un compuesto de fórmula (5).

3^{er} paso- Se pueden alquilar compuestos de fórmula (5) en el átomo de nitrógeno de la amina terciaria por medio de un agente alquilante RX en donde R es tal como se definió previamente y X es, de acuerdo a condiciones conocidas, cloro, bromo, o yodo, dando una sal de amonio cuaternario de fórmula (I).

La invención también provee composiciones farmacéuticas de compuestos de fórmula (I) en mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo aquellos descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII Ed., Mack Pub., N.Y., U.S.A.

La administración de los compuestos de la presente invención se puede hacer de acuerdo con las necesidades del paciente, por ejemplo, por vía oral, por vía nasal, por vía parenteral (subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal y por infusión), por inhalación, por vía rectal, por vía vaginal, por vía tópica, por vía local, por vía transdérmica, y mediante administración ocular.

Se pueden utilizar diversas formas de dosificación orales para

administrar los compuestos de la invención incluyendo formas sólidas tales como tabletas, cápsulas de gel blandas, cápsulas, capsuletas, gránulos, grageas y polvos. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o en combinación con diversos vehículos, diluyentes (tales como sacarosa, manitol, lactosa, almidones) y excipientes farmacéuticamente aceptables conocidos, incluyendo agentes de suspensión, solubilizadores, agentes amortiguadores, aglutinantes, desintegrantes, conservantes, colorantes, saborizantes, lubricantes y semejantes. Las cápsulas, tabletas y geles con liberación en el tiempo también resultan ventajosas para administrar los compuestos de la presente invención.

También se pueden usar diferentes formas de dosificación oral líquidas para administrar los compuestos de la invención, incluyendo soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes, y elixires acuosos y no acuosos. Dichas formas de dosificación también pueden contener diluyentes inertes adecuados conocidos, tal como agua, y excipientes adecuados conocidos, tales como conservantes, agentes humectantes, edulcorantes, saborizantes, así como agentes emulsionantes y/o de suspensión de los compuestos de la invención. Los compuestos de la presente invención pueden ser inyectados, por ejemplo, por vía intravenosa, en la forma de una solución estéril isotónica. También son posibles otras preparaciones.

Los supositorios para la administración rectal de los compuestos de la invención se pueden preparar mezclando el compuesto con un excipiente adecuado, tal como manteca de cacao, salicilatos y polietilenglicoles.

37

Las formulaciones para la administración vaginal pueden estar en forma de fórmula en crema, gel, pasta, espuma, o aerosol que contiene, además del ingrediente activo, por ejemplo vehículos adecuados, también son conocidas.

Para una administración tópica, la composición farmacéutica puede estar en la forma de cremas, ungüentos, linimentos, lociones, emulsiones, suspensiones, geles, soluciones, pastas, polvos, aerosoles y gotas, adecuadas para su administración a la piel, ojos, oídos o nariz. La administración tópica también puede comprender una administración transdérmica utilizando medios tales como parches transdérmicos.

Para el tratamiento de las enfermedades del tracto respiratorio, los compuestos de acuerdo con la invención se administran preferentemente por medio de inhalación.

Las preparaciones para inhalación incluyen polvos de inhalación, aerosoles para dosificación que contienen propelente o formulaciones para inhalación libres de propelente.

Para la administración como un polvo seco, se pueden utilizar inhaladores de dosis única o múltiple conocidos en el arte previo. En ese caso el polvo se puede cargar en gelatina, cápsulas plásticas u otras, cartuchos o envases con burbujas o en un recipiente.

Se puede agregar, a los compuestos en polvo de la invención, un diluyente o vehículo, por lo general no tóxico y químicamente inerte a los compuestos de la invención, por ejemplo lactosa o cualquier otro aditivo apropiado para mejorar la fracción respirable.

Los aerosoles para inhalación que contienen gas propelente tales como hidrofluoroalcanos pueden contener los compuestos de la invención ya sea en solución o en forma de dispersión. Las formulaciones impulsadas por propelentes pueden contener otros ingredientes tales como co-solventes, estabilizantes y opcionalmente otros excipientes.

Las formulaciones para inhalación libres de propelente que comprenden los compuestos de la invención pueden estar en la forma de soluciones o suspensiones en medio acuoso, alcohólico o hidroalcohólico y las mismas se pueden administrar por medio de nebulizadores a chorro o ultrasónicos conocidos del arte previo o por medio de nebulizadores de neblina suave tal como Respimat.

Los compuestos de la invención se pueden administrar como el agente activo sólo o en combinación con otros ingredientes farmacéuticamente activos incluyendo aquellos usados actualmente en el tratamiento de desórdenes respiratorios, por ejemplo agonistas β_2 , corticoesteroides e inhibidores de PDE4.

Las dosificaciones de los compuestos de la invención dependen de una variedad de factores entre los que se incluyen a la enfermedad en particular a tratar, la severidad de los síntomas, la ruta de administración, la frecuencia de los intervalos de dosificación, el compuesto particular que se utiliza, la eficacia, perfil toxicológico, y perfil farmacocinético del compuesto.

Ventajosamente, los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar por ejemplo, a una dosificación comprendida entre 0,001 y 1000 mg/día,

preferentemente entre 0,1 y 500 mg/día.

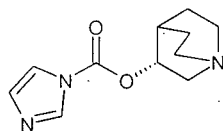
Cuando los compuestos de fórmula (I) se administran por vía inhalatoria, preferentemente se dan con una dosificación comprendida entre 0,001 y 500 mg/día, preferentemente entre 0,1 y 200 mg/día.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar para la prevención y/o tratamiento de enfermedades bronco-obstructivas o inflamatorias, tales como asma, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hiperreactividad bronquial, tos, enfisema o rinitis; desórdenes urológicos tales como incontinencia urinaria, poliaquiria, cistoespasma, cistitis crónica y vejiga sobreactiva (OAB); desórdenes gastrointestinales tales como síndrome de colon irritable, colitis espástica, diverticulitis, úlcera péptica, movilidad gastrointestinal o secreción de ácido gástrico; boca seca; midriasis, taquicardia; intervenciones oftálmicas, desórdenes cardiovasculares tales como bradicardia de seno inducida por el vago.

A continuación se describirá la presente invención con referencia a los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

Preparación de éster (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido imidazol-1-carboxílico

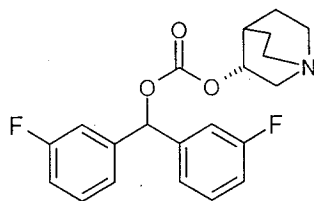


Bajo una atmósfera de nitrógeno, se suspendió 7,0 g (55,0 mmol) de

(R)-3-quinuclidinol en 100 ml de CH_2Cl_2 . Luego de enfriar la suspensión a 0°C , se agrega una solución de 1,1'-carbonildiimidazol (10,7 g, 66,0 mmol) en 150 ml de CH_2Cl_2 . La mezcla de reacción se agita a 0°C por 4 horas, luego se agrega agua (100 ml). La capa orgánica se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y el solvente se evapora bajo presión reducida. El aceite residual (13,1 g) se usa sin purificación adicional.

EJEMPLO 2

Preparación de éster doble bis-(3-fluoro-fenil)-metílico y (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido carbónico



Una solución de 3,3'-difluorobenzhidrol (1,1 g, 5 mmol) en THF seco (8 ml) se agrega con una solución de BuLi (butillitio) 2,5M en hexano (2,0 ml, 5 mmol) a 0°C ; luego de agitar por 30 minutos se agrega una solución de éster (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido imidazol-1-carboxílico (1,1 g, 5 mmol), obtenida como se describe en el Ejemplo 1, en THF seco (16 ml) y la mezcla se agita a 0°C por 1,5 horas. Se agrega agua (100 ml) y la mezcla se extrae con EtOAc (2x50 ml). Las capas orgánicas recogidas se secan sobre sulfato de sodio y el solvente se evapora bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=95/5$. Las fracciones que contenían el producto se combinan

y se concentran mediante evaporación para dar 1,4g, (75% de rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

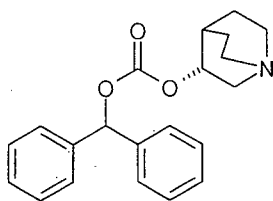
Análisis ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)

δ : 7,31 (m, 8H), 6,72 (s, 1H), 4,66 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,58 (m, 5H), 1,96 (d, 1H, $J=2,98$ Hz), 1,59 (m, 4H).

Los siguientes intermediarios (ejemplo 3 a 13) se obtuvieron con un proceso similar al utilizado para preparar los compuestos de Ejemplo 2, haciendo reaccionar el compuesto preparado en Ejemplo 1 con los alcoholes adecuados, tales como benzhidrol, fluorenol, 3-fluoro-benzol, 4-fluoro-benzol, 4-bromo-benzol, 2-hidroxi bifenilo, 2-hidroxi metil tiofeno, bis-(4-cloro-fenol) o bis-(4-bromo-fenol).

EJEMPLO 3

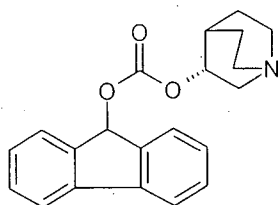
Éster doble benzidrílico y (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido carbónico



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido imidazol-1-carboxílico con benzhidrol.

EJEMPLO 4

éster doble 9H-fluoren-9-ílico y (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido carbónico



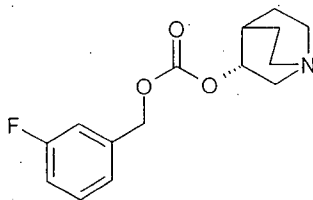
El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido imidazol-1-carboxílico con fluorenol.

análisis ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)

δ : 7,86 (d, 2H, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,63 (t, 2H, $J = 6,5\text{Hz}$), 7,48 (t, 2H, $J = 7,5\text{Hz}$), 7,36 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,77 (t, 1H, $J = 4,2\text{Hz}$), 3,19 (dd, 1H, $J = 8,3, 14,9\text{Hz}$), 2,65 (m, 5H), 2,04 (d, 1H, $J = 2,9\text{Hz}$), 1,55 (m, 4H).

EJEMPLO 5

éster doble 3-fluoro-bencílico y (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido carbónico



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido imidazol-1-carboxílico con 3-fluoro-benzol.

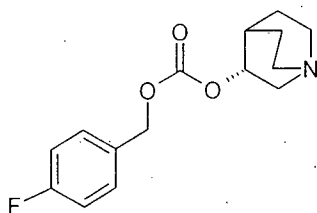
análisis ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)

43

δ : 7,43 (m, 1H), 7,18 (m, 3H), 5,15 (s, 2H), 4,66 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,54(m, 4H), 1,96 (m, 1H), 1,49 (m, 5H).

EJEMPLO 6

éster doble 4-fluoro-bencílico y (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido carbónico



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido imidazol-1-carboxílico con 4-fluorobenzol.

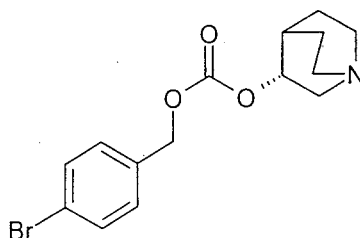
análisis ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)

δ : 7,46 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,63 (m, 1H), 2,61 (m, 5H), 1,95 (d, 1H, $J = 3,0\text{Hz}$), 1,48 (m, 5H).

EJEMPLO 7

éster doble 4-bromo-bencílico y (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido carbónico

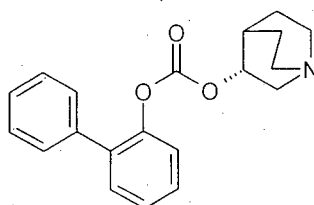
44



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido imidazol-1-carboxílico con 4-bromobenzol.

EJEMPLO 8

éster doble bifenil-2-ílico y (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido carbónico

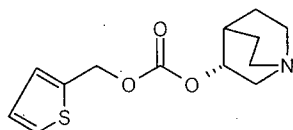


El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido imidazol-1-carboxílico con 2-hidroxibifenilo.

EJEMPLO 9

Éster doble tiofen-2-ilmetílico y (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido carbónico

45



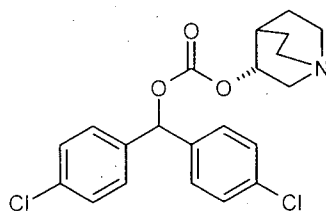
El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster (R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido imidazol-1-carboxílico con 2-hidroximetiltiofeno.

análisis ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)

δ : 7,62 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,07 (M, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,67 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,64 (m, 5H), 1,98 (d, 1H, $J = 3,1\text{Hz}$), 1,30 (m, 4H).

EJEMPLO 10

Éster doble bis-(4-cloro-fenil)-metílico y (R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido carbónico



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster (R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido imidazol-1-carboxílico con bis-(4-clorofenol).

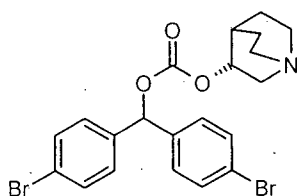
análisis ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)

δ : 7,47 (m, 8H), 6,74 (s, 1H), 4,66 (t, 1H, $J = 4,0\text{Hz}$), 3,13 (m, 1H), 2,66 (m, 5H), 1,97 (d, 1H, $J = 3,0\text{Hz}$), 1,51 (m, 4H).

46

EJEMPLO 11

éster doble bis-(4-bromo-fenil)-metílico y (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido carbónico



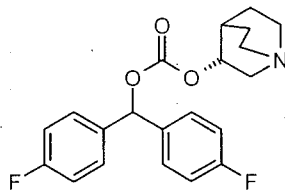
El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido imidazol-1-carboxílico con bis-(4-bromo-fenol).

análisis ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)

δ : 7,59 (m, 4H), 7,37 (m, 4H), 6,68 (s, 1H), 4,63 (t, 1H, $J = 3,0\text{Hz}$), 3,30 (s, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,64 (m, 4H), 1,94 (d, 1H, $J = 3,0\text{Hz}$), 1,59 (m, 4H)

EJEMPLO 12

Éster doble bis-(4-fluoro-fenil)-metílico y (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido carbónico



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido imidazol-1-carboxílico con bis-(4-fluoro-fenol).

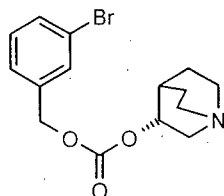
47

análisis ^1H NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$)

δ : 7,34 (m, 4H), 7,06 (m, 4H), 6,67 (s, 1H), 4,72 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,83 (m, 5H), 2,08 (m, 1H), 1,49 (m, 4H).

EJEMPLO 13

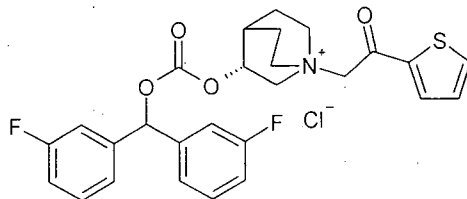
Éster doble 3-bromo-bencílico y (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido carbónico



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido imidazol-1-carboxílico con 3-bromo-benzol.

EJEMPLO 14

Preparación de (R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxycarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro (compuesto 1)



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar 1,4 g, (3,7 mmol) de éster doble bis-(3-fluoro-fenil)-metílico y (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico

de ácido carbónico (obtenido como se describe en ejemplo 2) con 2-(2-cloro)acetiltiofeno (602 mg, 3,7 mmol) en EtOAc (5 ml). Luego de agitar por 8 horas a temperatura ambiente, el sólido precipitado se filtra, se lava con Et₂O (2 ml) y se seca bajo vacío a 50°C.

Se obtiene 1,3 g del compuesto del título como sólido blanco.

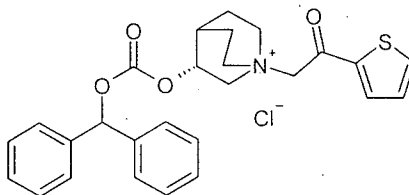
análisis ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)

δ: 2,06-1,97 (4H, m), 2,42 (1H, br s), 3,86-3,71 (6H, m), 4,25 (1H, m), 5,13 (2H, s), 6,78 (1H, s), 7,47-7,15 (9H, m), 8,11 (1H, d), 8,22 (1H, d).

Los siguientes compuestos se preparan usando el procedimiento descrito en Ejemplo 14 y en particular haciendo reaccionar los compuestos descritos en Ejemplos 3 a 13 con 2-(2-cloro)acetiltiofeno o bromuro de 1-fenetilo o cloruro de 1-bencilo o yoduro de metilo o bromuro de 1-(3-fenoxipropilo), como se describe a continuación.

EJEMPLO 15

(R)-3-Bencidriloxicarbonilo-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano; cloruro (compuesto 2)



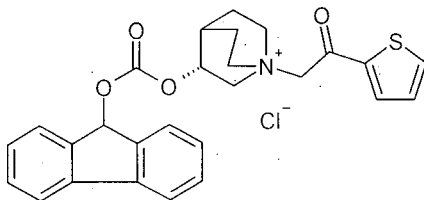
El producto deseado se prepara haciendo reaccionar Éster doble benzidrílico y (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido carbónico con 2-(2-cloro)acetiltiofeno.

análisis ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)

δ : 2,03-1,95 (4H, m), 2,40 (1H, s), 3,88-3,65 (5H, m), 4,19 (1H, m), 5,13 (1H, br s), 5,24 (2H, s), 6,74 (1H, s), 7,45-7,30 (11H, m), 8,16 (1H, d), 8,22 (1H, d).

EJEMPLO 16

(R)-3-(9H-Fluoren-9-iloxicarboniloxi)-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro (compuesto 3)



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster doble 9H-fluoren-9-ílico y (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido carbónico con 2-(2-cloro)acetiltiofeno.

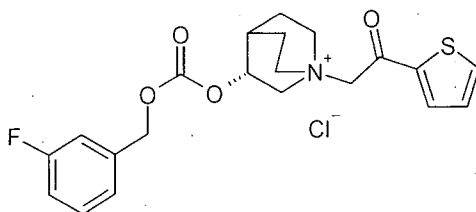
análisis ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)

δ : 2,09-1,98 (4H, m), 2,50 (1H, s), 3,78-3,69 (4H, m), 3,95 (1H, d), 4,28 (1H, m), 5,27-5,22 (3H, br s), 6,52 (1H, s), 7,39-7,35 (3H, m), 7,50 (2H, d), 7,67 (2H, t), 7,87 (2H, d), 8,17 (1H, d), 8,23 (1H, d).

EJEMPLO 17

(R)-3-(3-Fluoro-benciloxicarboniloxi)-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro (compuesto 4)

50



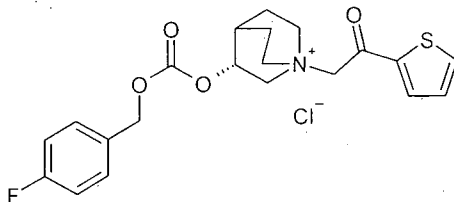
El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster doble 3-fluoro-bencílico y (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido carbónico con 2-(2-cloro)acetiltiofeno.

análisis ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)

δ : 2,07-1,93 (4H, m), 2,42 (1H, s), 3,93-3,66 (5H, m), 4,27-4,21 (1H, m), 5,14 (1H, s), 5,22 (2H, s), 5,30 (2H, s), 7,50-7,18 (5H, m), 8,21 (2H, m).

EJEMPLO 18

(R)-3-(4-Fluorobenzoyloxycarbonyl)-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro (compuesto 5)



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster doble 4-fluoro-bencílico y (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido carbónico con 2-(2-cloro)acetiltiofeno.

análisis ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)

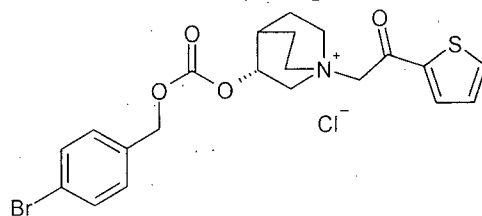
δ : 2,09-1,89 (4H, m), 2,41 (1H, br s), 3,89-3,67 (5H, m), 4,25-4,18 (1H, m), 5,13 (1H, br s), 5,18 (2H, s), 5,25 (2H, s), 7,24 (2H, t), 7,35 (1H, t), 7,52-

15

7,47 (2H, m), 8,17 (1H, d), 8,22 (1H, d).

EJEMPLO 19

(R)-3-(4-Bromo-benciloxycarboniloxi)-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro (compuesto 6)



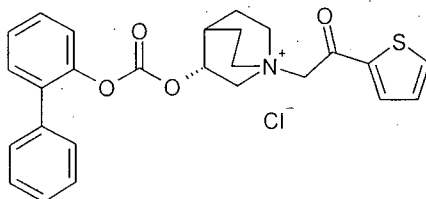
El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster doble 4-bromo-bencílico y (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido carbónico con 2-(2-cloro)acetiltiofeno.

análisis ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)

δ : 2,06-1,93 (4H, m), 2,41 (1H, s), 3,91-3,35 (5H, m), 4,26-4,19 (1H, m), 5,12 (1H, s), 5,17 (2H, s), 5,27 (2H, s), 7,41-7,34 (3H, m), 7,61 (2H, d), 8,17 (1H, d), 8,22 (1H, d).

EJEMPLO 20

(R)-3-(Bifenil-2-iloxycarboniloxi)-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro (compuesto 7)



52

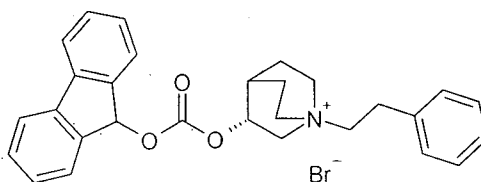
El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster doble bifenil-2-ílico y (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido carbónico con 2-(2-cloro)acetiltiofeno.

análisis ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)

δ : 2,03-1,88 (4H, m), 2,23 (1H, s), 3,79-3,60 (5H, m), 4,17-4,10 (1H, m), 5,09 (1H, br s), 5,16 (2H, s), 7,49-7,36 (10H, m), 8,14 (1H, d), 8,23 (1H, d).

EJEMPLO 21

(R)-3-(9H-Fluoren-9-íloxycarbonilo)-1-fenetil-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano; bromuro (compuesto 8)



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster doble 9H-fluoren-9-ílico y (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido carbónico con bromuro de 1-fenetilo.

análisis ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)

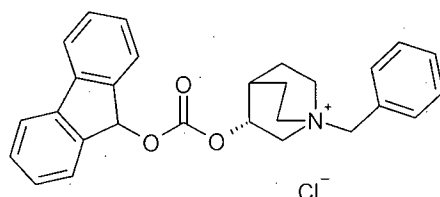
δ : 2,04-1,92 (4H, m), 2,50 (2H, s), 3,09-3,00 (2H, m), 3,70-3,43 (7H, m), 4,06-3,99 (1H, m), 5,22 (1H, s), 6,65 (1H, s), 7,89-7,26 (13H, m).

EJEMPLO 22

(R)-1-Bencil-3-(9H-fluoren-9-íloxycarbonilo)-1-azonia-

53

biciclo[2.2.2]octano; cloruro (compuesto 9)



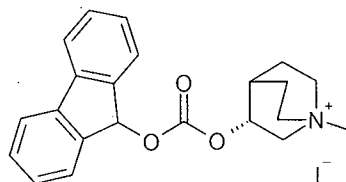
El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster doble 9H-fluoren-9-ílico y (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido carbónico con cloruro de 1-bencilo.

análisis ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)

δ : 1,99-1,81 (4H, m), 2,42 (1H, s), 3,51-3,41 (4H, m), 3,71 (1H, m), 3,92 (1H, m), 4,63 (2H, q), 5,16 (1H, s), 6,64 (1H, s), 7,68-7,36 (11H, m), 7,87 (2H, d).

EJEMPLO 23

(R)-3-(9H-Fluoren-9-iloxicarboniloxi)-1-metil-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano; yoduro (compuesto 10)



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster doble 9H-fluoren-9-ílico y (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido carbónico con metilo yoduro.

análisis ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)

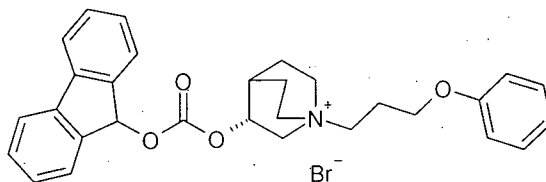
δ : 1,99 (5H, m), 2,50 (1H, s), 3,00 (3H, s), 3,44 (3H, m), 3,47 (1H, d),

34

3,67 (1H, m), 5,25 (1H, m), 6,64 (1H, s), 7,88-7,36 (8H, m).

EJEMPLO 24

(R)-3-(9H-Fluoren-9-iloxicarbonilo)-1-(3-fenoxi-propil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro (compuesto 11)



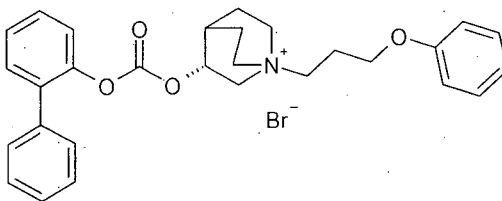
El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster doble 9H-fluoren-9-ílico y (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido carbónico con bromuro de 1-(3-fenoxi-propilo).

análisis ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)

δ : 2,19-1,90 (7H, m), 2,50 (1H, s), 3,68-3,32 (6H, m), 4,05-3,96 (3H, m), 5,18 (1H, s), 6,62 (1H, s), 7,88-6,94 (13H, m).

EJEMPLO 25

(R)-3-(Bifenil-2-iloxicarbonilo)-1-(3-fenoxi-propil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro (compuesto 12)



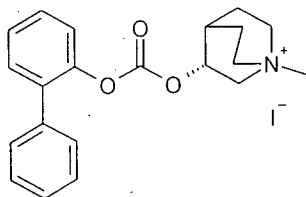
El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster doble bifenil-2-ílico y (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido carbónico con bromuro de 1-(3-fenoxi-propilo).

análisis ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)

δ : 2,20-1,83 (7H, m), 2,50 (2H, s), 3,55-3,28 (5H, m), 3,90-3,83 (1H, m), 4,05 (2H, t), 4,98 (1H, br s), 6,99-6,95 (3H, m), 7,50-7,30 (11H, m).

EJEMPLO 26

(R)-3-(Bifenil-2-iloxicarboniloxi)-1-metil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; yoduro (compuesto 13)



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster doble bifenil-2-ílico y (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido carbónico con metilo yoduro.

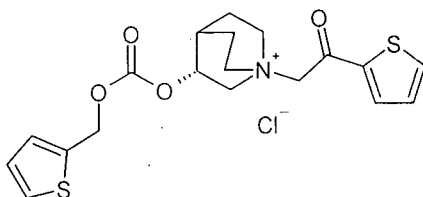
análisis ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)

δ : 2,18-1,80 (6H, m), 2,95 (3H, s), 3,47-3,32 (4H, m), 3,84-3,75 (1H, m), 4,98-4,96 (1H, m), 5,52-7,39 (9H, m).

EJEMPLO 27

(R)-1-(2-Oxo-2-tiofen-2-il-etil)-3-(tiofen-2-ilmetoxicarboniloxi)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro (compuesto 14)

56



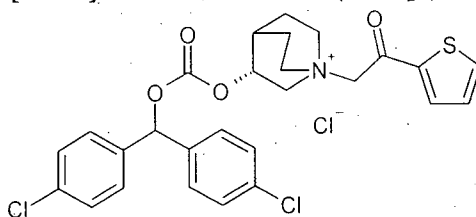
El producto deseado se prepara haciendo reaccionar Éster doble tiofen-2-ilmetílico y (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido carbónico con 2-(2-cloro)acetiltiofeno.

análisis ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)

δ : 2,10-1,95 (4H, m), 2,44 (1H, br s), 3,87-3,66 (5H, m), 4,25-4,16 (1H, m), 5,16 (3H, s), 5,40 (2H, s), 7,66-7,08 (4H, m), 8,15 (1H, dd), 8,24 (1H, dd).

EJEMPLO 28

(R)-3-[Bis-(4-cloro-fenil)-metoxycarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro (compuesto 15)



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster doble bis-(4-cloro-fenil)-metílico y (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido carbónico con 2-(2-cloro)acetiltiofeno.

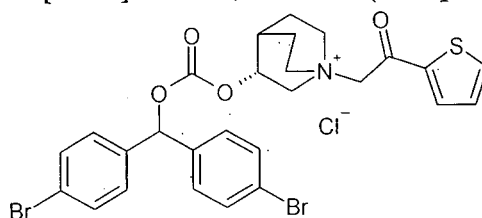
análisis ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)

δ : 1,90-2,06 (4H, m), 2,41 (1H, s), 3,61-3,85 (5H, m), 4,14 (1H, s), 5,12 (3H, s), 7,35 (1H, t), 7,47 (9H, d), 8,11 (1H, d), 8,22 (1H, d).

52

EJEMPLO 29

(R)-3-[Bis-(4-bromo-fenil)-metoxycarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro (compuesto 16)



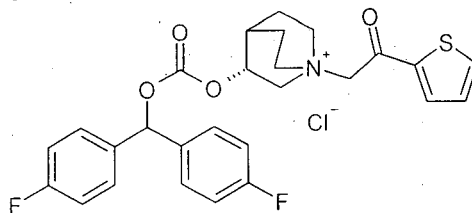
El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster doble bis-(4-bromo-fenil)-metílico y (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido carbónico con 2-(2-cloro)acetiltiofeno.

análisis ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)

δ : 2,09-1,96 (4H, m), 2,40 (1H, s), 3,78-3,72 (5H, m), 3,86-3,82 (1H, m), 5,16-5,13 (3H, m), 6,75 (1H, s), 7,43-7,35 (5H, m), 7,63-7,59 (4H, m), 8,12 (1H, d), 8,22 (1H, d).

EJEMPLO 30

(R)-3-[Bis-(4-fluoro-fenil)-metoxycarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro (compuesto 17)



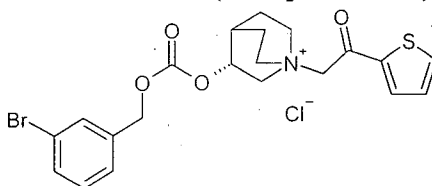
El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster doble bis-(4-fluoro-fenil)-metílico y (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido carbónico con 2-(2-cloro)acetiltiofeno.

análisis ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6)

δ : 2,09-1,96 (4H, m), 2,40 (1H, br s), 3,89-3,65 (5H, m), 4,23-4,16 (1H, m), 5,14 (1H, d), 5,23 (2H, d), 6,79 (1H, s), 7,52-7,20 (9H, m), 8,16 (1H, d), 8,22 (1H, d).

EJEMPLO 31

(R)-3-(3-Bromo-benciloxicarbonilo)-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro (compuesto 18)



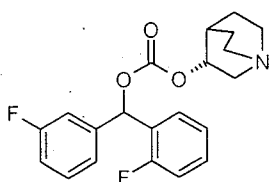
El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster doble 3-bromo-bencilico y (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido carbónico con 2-(2-cloro)acetiltiofeno.

análisis ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6)

δ : 2,14-1,96 (4H, m), 2,45 (1H, br s), 3,91-3,64 (5H, m), 4,26-4,19 (1H, m), 5,23-5,16 (5H, m), 7,59-7,37 (3H, m), 7,67-7,60 (2H, m), 8,17 (1H, d), 8,25 (1H, d).

EJEMPLO 32

Preparación de éster doble (3-fluoro-fenil)-(2-fluoro-fenil)-metílico y (R)-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico) de ácido carbónico



Se agrega NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 36,3 mg, 0,9 mmol) a una solución de (2-fluoro-fenil)-(3-fluoro-fenil)-metanol (200 mg, 0,9 mmol) en THF anhidro (3 ml), a 0°C. La mezcla de reacción se agita a esta temperatura por 30 min, luego se agrega 1H-imidazol-1-carboxilato de (R)-quinuclidin-3-ilo (201 mg, 0,9 mmol), obtenido como se describe en ejemplo 1, y la agitación se continúa a temperatura ambiente por 1 h. Luego se agrega una solución saturada de NH₄Cl y la fase acuosa se extrae con EtOAc (3x30 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evapora bajo presión reducida. El crudo resultante se purifica mediante cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/MeOH=9/1. El producto deseado se recoge como un aceite viscoso incoloro (244 mg; 72% de rendimiento; mezcla de diastereoisómeros).

análisis ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆)

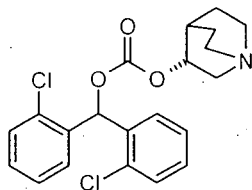
δ: 7,34 - 7,57 (m, 3 H), 7,11 - 7,33 (m, 5 H), 6,87 (s, 1 H), 4,50 - 4,81 (m, 1 H), 3,13 (dd, 1 H), 2,53 - 2,81 (m, 5 H), 1,91 - 2,08 (m, 1 H), 1,54 - 1,76 (m, 2 H), 1,41 - 1,54 (m, 1 H), 1,26 - 1,41 (m, 1 H).

LC-MS (ESI POS): 374,14 (MH⁺).

Los siguientes intermediarios (ejemplo 33 a 42) se obtuvieron con un proceso similar al usado para preparar compuesto de Ejemplo 32, haciendo reaccionar el compuesto preparado en Ejemplo 1 con los alcoholes adecuados, tales como bis(2-clorofenil)metanol, fenil-o-tolil-metanol, (3-fluoro-fenil)-(3-metoxi-fenil)-metanol, ciclohexil-(3-fluoro-fenil)-metanol, (3-cloro-fenil)-(3-fluoro-fenil)-metanol, (3,5-difluoro-fenil)-(3-fluoro-fenil)-metanol, (3-fluoro-fenil)-m-tolil-metanol, (3-fluoro-fenil)-(4-metilsulfanil-fenil)-metanol, (3-fluoro-fenil)-(4-fluoro-fenil)-metanol, (3,4-difluoro-fenil)-fenil-metanol, (3-fluoro-fenil)-fenil-metanol.

EJEMPLO 33

Éster doble bis-(2-cloro-fenil)-metílico y (R)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) de ácido carbónico



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster (R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido imidazol-1-carboxílico con bis(2-clorofenil)metanol.

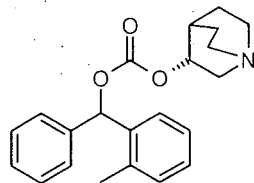
análisis ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

δ : 7,51 - 7,63 (m, 2 H), 7,37 - 7,51 (m, 4 H), 7,22 - 7,31 (m, 2 H), 7,21 (s, 1 H), 4,53 - 4,77 (m, 1 H), 3,13 (dd, 1 H), 2,54 - 2,81 (m, 5 H), 1,88 - 2,04 (m, 1 H), 1,54 - 1,78 (m, 2 H), 1,41 - 1,54 (m, 1 H), 1,27 - 1,41 (m, 1 H).

LC-MS (ESI POS): 406,05 (MH⁺).

EJEMPLO 34

Éster doble fenil-o-tolil-metílico y (R)-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico) de ácido carbónico



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido imidazol-1-carboxílico con fenil-o-tolil-metanol.

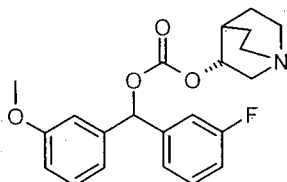
análisis ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆)

δ: 7,09 - 7,51 (m, 9 H), 6,80 (s, 1 H), 4,47 - 4,79 (m, 1 H), 3,10 (dd, 1 H), 2,54 - 2,77 (m, 5 H), 2,27 (s, 3 H), 1,94 (br. s., 1 H), 1,52 - 1,76 (m, 2 H), 1,38 - 1,52 (m, 1 H), 1,16 - 1,38 (m, 1 H).

LC-MS (ESI POS): 352,13 (MH⁺).

EJEMPLO 35

Éster doble (3-fluoro-fenil)-(3-metoxi-fenil)-metílico y (R)-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico) de ácido carbónico



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster (R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido imidazol-1-carboxílico con (3-fluoro-fenil)-(3-metoxi-fenil)-metanol.

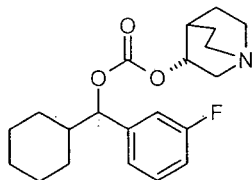
análisis ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

δ : 7,37 - 7,51 (m, 1 H), 7,21 - 7,35 (m, 3 H), 7,08 - 7,20 (m, 1 H), 6,94 - 7,04 (m, 2 H), 6,82 - 6,92 (m, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 4,53 - 4,79 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,11 (dd, 1 H), 2,54 - 2,79 (m, 5 H), 1,86 - 2,01 (m, 1 H), 1,53 - 1,76 (m, 2 H), 1,40 - 1,53 (m, 1 H), 1,21 - 1,40 (m, 1 H).

LC-MS (ESI POS): 386,05 (MH⁺).

EJEMPLO 36

Éster doble ciclohexil-(3-fluoro-fenil)-metílico y (R)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) de ácido carbónico



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster (R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido imidazol-1-carboxílico con ciclohexil-(3-fluoro-fenil)-metanol.

63

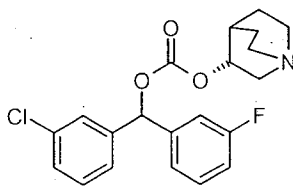
análisis ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

δ : 7,33 - 7,49 (m, 1 H), 7,02 - 7,21 (m, 3 H), 5,31 (d, 1 H), 4,34 - 4,69 (m, 1 H), 2,99 - 3,21 (m, 1 H), 2,43 - 2,79 (m, 4 H), 1,85 - 1,98 (m, 1 H), 0,83 - 1,83 (m, 16 H).

LC-MS (ESI POS): 362,16 (MH+).

EJEMPLO 37

Éster doble (3-cloro-fenil)-(3-fluoro-fenil)-metílico y (R)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) de ácido carbónico



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster (R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido imidazol-1-carboxílico con (3-cloro-fenil)-(3-fluoro-fenil)-metanol.

análisis ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

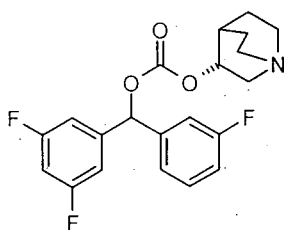
δ : 7,50 - 7,56 (m, 1 H) 7,35 - 7,49 (m, 4 H) 7,25 - 7,35 (m, 2 H) 7,08 - 7,21 (m, 1 H) 6,71 (s, 1 H) 4,58 - 4,71 (m, 1 H) 3,02 - 3,17 (m, 1 H) 2,54 - 2,78 (m, 4 H) 1,91 - 1,98 (m, 1 H) 1,40 - 1,70 (m, 3 H) 1,21 - 1,38 (m, 2 H).

LC-MS (ESI POS): 390,04 (MH+).

64

EJEMPLO 38

Éster doble (3,5-difluoro-fenil)-(3-fluoro-fenil)-metílico y (R)-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico) de ácido carbónico



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido imidazol-1-carboxílico con (3,5-difluoro-fenil)-(3-fluoro-fenil)-metanol.

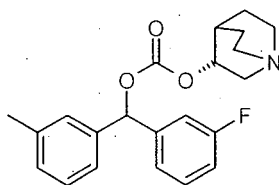
análisis ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

δ : 7,40 - 7,60 (m, 2 H) 7,10 - 7,26 (m, 5 H) 6,97 (d, 1 H) 4,58 - 4,73 (m, 1 H) 3,01 - 3,19 (m, 1 H) 2,54 - 2,72 (m, 5 H) 1,85 - 2,06 (m, 1 H) 1,40 - 1,69 (m, 3 H) 1,23 - 1,38 (m, 1 H).

LC-MS (ESI POS): 392,05 (MH $^+$).

EJEMPLO 39

Éster doble (3-fluoro-fenil)-m-tolil-metílico y (R)-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico) de ácido carbónico



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido imidazol-1-carboxílico con (3-fluoro-fenil)-m-tolil-metanol.

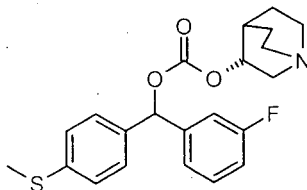
análisis ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)

δ : 7,36 - 7,49 (m, 1 H), 7,06 - 7,32 (m, 7 H), 6,64 (s, 1 H), 4,32 - 4,80 (m, 1 H), 3,10 (dd, 1 H), 2,54 - 2,77 (m, 5 H), 2,30 (s, 3 H), 1,87 - 2,04 (m, 1 H), 1,11 - 1,76 (m, 4 H).

LC-MS (ESI POS): 370,1 (MH $^+$).

EJEMPLO 40

Éster doble (3-fluoro-fenil)-(4-metilsulfanil-fenil)-metílico y (R)-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico) de ácido carbónico



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido imidazol-1-carboxílico con (3-fluoro-fenil)-(4-metilsulfanil-fenil)-metanol.

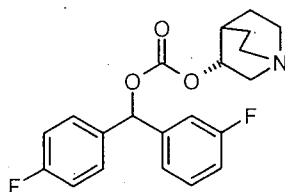
análisis ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)

δ : 7,31 - 7,49 (m, 3 H), 7,20 - 7,30 (m, 4 H), 7,07 - 7,20 (m, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 4,64 (ddd, 1 H), 3,10 (dd, 1 H), 2,54 - 2,76 (m, 5 H), 2,46 (s, 3 H), 1,86 - 2,02 (m, 1 H), 1,38 - 1,77 (m, 3 H), 1,16 - 1,38 (m, 1 H).

LC-MS (ESI POS): 401,93 (MH $^+$).

EJEMPLO 41

Éster doble (4-fluoro-fenil)-(3-fluoro-fenil)-metílico y (R)-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico) de ácido carbónico



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido imidazol-1-carboxílico con (3-fluoro-fenil)-(4-fluoro-fenil)-metanol.

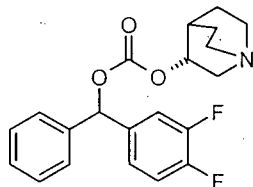
análisis ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

δ : 7,36 - 7,56 (m, 3 H), 7,03 - 7,32 (m, 5 H), 6,72 (s, 1 H), 4,64 (ddd, 1 H), 3,10 (dd, 1 H), 2,65 - 2,80 (m, 2 H), 2,54 - 2,65 (m, 3 H), 1,95 (br. s., 1 H), 1,53 - 1,74 (m, 2 H), 1,40 - 1,53 (m, 1 H), 1,18 - 1,40 (m, 1 H).

LC-MS (ESI POS): 374,14 (MH⁺).

EJEMPLO 42

Éster doble (3,4-difluoro-fenil)-fenil-metílico y (R)-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico) de ácido carbónico



67

El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster (R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido imidazol-1-carboxílico con (3,4-difluorofenil)-fenil-metanol.

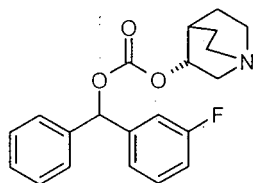
análisis ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

δ : 7,47 - 7,62 (m, 1 H), 7,20 - 7,47 (m, 7 H), 6,69 (s, 1 H), 4,64 (m, 1 H), 3,10 (dd, 1 H), 2,54 - 2,79 (m, 5 H), 1,87 - 2,01 (m, 1 H), 1,53 - 1,74 (m, 2 H), 1,39 - 1,53 (m, 1 H), 1,17 - 1,39 (m, 1 H).

LC-MS (ESI POS): 373,96 (MH+).

EJEMPLO 43

Éster doble (3-fluoro-fenil)-fenil-metílico y (R)-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico) de ácido carbónico



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster (R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido imidazol-1-carboxílico con (3-fluoro-fenil)-fenil-metanol.

análisis ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

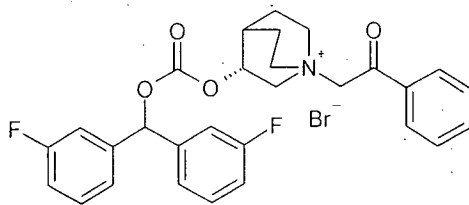
δ : 7,21 - 7,55 (m, 7 H), 7,00 - 7,20 (m, 2 H), 6,69 (s, 1 H), 4,52 - 4,73 (m, 1 H), 3,10 (dd, 1 H), 2,54 - 2,78 (m, 5 H), 1,89 - 1,97 (m, 1 H), 1,52 - 1,75 (m, 2 H), 1,40 - 1,52 (m, 1 H), 1,19 - 1,39 (m, 1 H).

LC-MS (ESI POS): 356,16 (MH+).

Los siguientes compuestos se preparan usando el procedimiento descrito en Ejemplo 14 y en particular haciendo reaccionar el compuesto descrito en Ejemplo 2 con 2-bromo-1-fenil-etanona, 2-bromo-acetamida, 2-bromo-1-p-tolil-etanona, 2-bromo-1-(4-fluoro-fenil)-etanona, 2-bromo-1-(4-metoxi-fenil)-etanona, 2-bromo-1-tiofen-3-il-etanona, 2-bromo-N-fenil-acetamida, 2-bromo-1-(5-cloro-tiofen-2-il)-etanona, 2-bromo-1-(3,5-dibromo-tiofen-2-il)-etanona, 2-bromo-1-tiazol-2-il-etanona, 2-bromo-1-o-tolil-etanona, 2-bromo-1-m-tolil-etanona, 5-bromo-2-metilpent-2-eno, 1-benzo[b]tiofen-2-il-2-bromo-etanona, bromometil-benceno, (2-bromoetoxi)benceno, metilo yoduro, como se describe a continuación.

EJEMPLO 44

(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-fenil-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro (compuesto 19)



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster bis-(3-fluoro-fenil)-metílico y (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico con 2-bromo-1-fenil-etanona.

análisis ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)

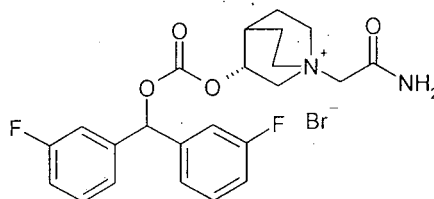
δ : 7,89 - 8,06 (m, 2 H), 7,70 - 7,86 (m, 1 H), 7,56 - 7,70 (m, 2 H), 7,39 - 7,55 (m, 2 H), 7,26 - 7,39 (m, 4 H), 7,07 - 7,26 (m, 2 H), 6,79 (s, 1 H), 5,19 (s,

2 H), 5,13 - 5,18 (m, 1 H), 4,03 - 4,27 (m, 1 H), 3,56 - 3,86 (m, 5 H), 2,35 - 2,47 (m, 1 H), 1,91 - 2,16 (m, 4 H).

LC-MS (ESI POS): 492,10 (MH⁺).

EJEMPLO 45

(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxycarboniloxi]-1-carbamoilmetil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro (compuesto 20)



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster bis-(3-fluoro-fenil)-metílico y (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico con 2-bromoacetamida.

análisis ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆)

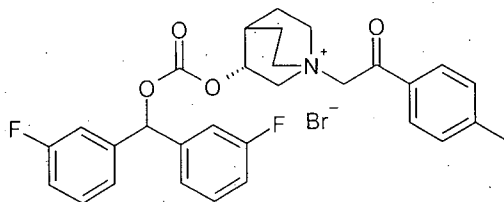
δ: 7,92 (br. s., 1 H), 7,69 (br. s., 1 H), 7,38 - 7,53 (m, 2 H), 7,25 - 7,38 (m, 4 H), 7,06 - 7,25 (m, 2 H), 6,77 (s, 1 H), 5,10 (br. s., 1 H), 4,02 - 4,20 (m, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 3,76 - 3,85 (m, 1 H), 3,49 - 3,74 (m, 4 H), 2,32 - 2,43 (m, 1 H), 1,83 - 2,09 (m, 4 H).

LC-MS (ESI POS): 431,10 (MH⁺).

EJEMPLO 46

(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxycarboniloxi]-1-(2-oxo-2-p-tolil-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro (compuesto 21)

70



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster bis-(3-fluoro-fenil)-metílico y (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico con 2-bromo-1-p-tolil-etanona.

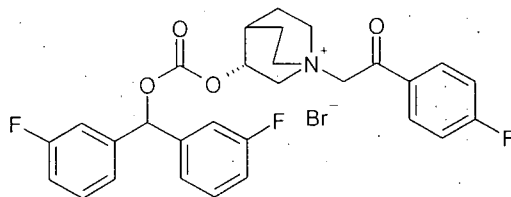
análisis ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)

δ : 7,73 - 8,03 (m, 2 H), 7,26 - 7,50 (m, 8 H), 7,03 - 7,25 (m, 2 H), 6,78 (s, 1 H), 5,15 - 5,21 (m, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 4,07 - 4,26 (m, 1 H), 3,76 - 3,93 (m, 1 H), 3,48 - 3,76 (m, 4 H), 2,43 - 2,47 (m, 1 H), 2,42 (s, 3 H), 1,91 - 2,15 (m, 4 H).

LC-MS (ESI POS): 505,95 (MH $^+$).

EJEMPLO 47

(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxycarboniloxi]-1-[2-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-etil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro (compuesto 22)



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster bis-(3-fluoro-fenil)-metílico y (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico con 2-bromo-1-(4-fluoro-fenil)-etanona.

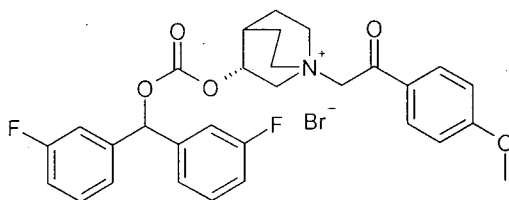
análisis ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)

δ : 7,98 - 8,18 (m, 2 H), 7,40 - 7,58 (m, 4 H), 7,25 - 7,40 (m, 4 H), 7,05 - 7,25 (m, 2 H), 6,78 (s, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 5,13 - 5,24 (m, 1 H), 4,08 - 4,27 (m, 1 H), 3,55 - 3,86 (m, 5 H), 2,34 - 2,47 (m, 1 H), 1,90 - 2,17 (m, 4 H).

LC-MS (ESI POS): 509,94 (MH+).

EJEMPLO 48

(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxycarboniloxi]-1-[2-(4-metoxi-fenil)-2-oxo-etil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro (compuesto 23)



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster bis-(3-fluoro-fenil)-metílico y (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico con 2-bromo-1-(4-metoxi-fenil)-etanona.

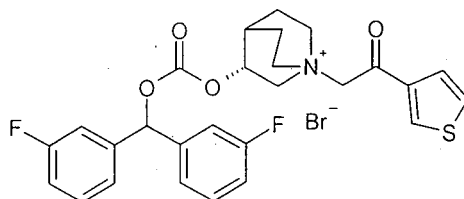
análisis ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)

δ : 7,92 - 8,03 (m, 2 H), 7,25 - 7,52 (m, 6 H), 6,95 - 7,25 (m, 4 H), 6,78 (s, 1 H), 5,13 - 5,24 (m, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 4,05 - 4,27 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,48 - 3,87 (m, 5 H), 2,33 - 2,46 (m, 1 H), 1,90 - 2,15 (m, 4 H).

LC-MS (ESI POS): 521,98 (MH⁺).

EJEMPLO 49

(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxycarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-3-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro (compuesto 24)



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster bis-(3-fluoro-fenil)-metílico y (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico con 2-bromo-1-tiofen-3-il-etanona.

análisis ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆)

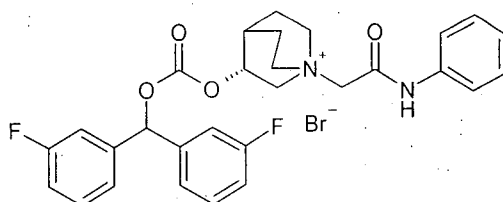
δ: 8,62 (dd, 1 H), 7,74 (dd, 1 H), 7,56 (dd, 1 H), 7,39 - 7,52 (m, 2 H), 7,27 - 7,39 (m, 4 H), 7,09 - 7,25 (m, 2 H), 6,78 (s, 1 H), 5,10 - 5,27 (m, 1 H), 5,03 (s, 2 H), 4,14 (dd, 1 H), 3,45 - 3,94 (m, 5 H), 2,36 - 2,47 (m, 1 H), 1,70 - 2,19 (m, 4 H).

LC-MS (ESI POS): 497,89 (MH⁺).

EJEMPLO 50

(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxycarboniloxi]-1-fenilcarbamoilmetil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro (compuesto 25)

13



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster bis-(3-fluoro-fenil)-metílico y (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico con 2-bromo-N-fenil-acetamida.

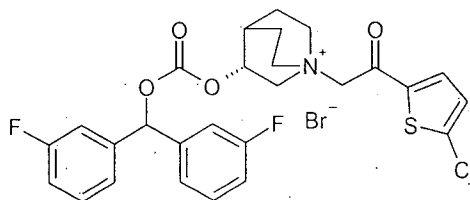
análisis ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

δ : 10,52 (s, 1 H), 7,52 - 7,63 (m, 2 H), 7,26 - 7,51 (m, 8 H), 7,01 - 7,23 (m, 3 H), 6,78 (s, 1 H), 4,91 - 5,31 (m, 1 H), 4,26 (d, 1 H), 4,19 (d, 1 H), 4,02 - 4,20 (m, 1 H), 3,81 - 3,95 (m, 1 H), 3,51 - 3,81 (m, 4 H), 2,43 (dd, 1 H), 1,71 - 2,17 (m, 4 H).

LC-MS (ESI POS): 506,94 (MH+).

EJEMPLO 51

(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxycarboniloxi]-1-[2-(5-cloro-tiofen-2-il)-2-oxo-etil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro (compuesto 26)



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster bis-(3-fluoro-fenil)-metílico y (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico con 2-bromo-1-(5-cloro-tiofen-2-il)-etanona.

74

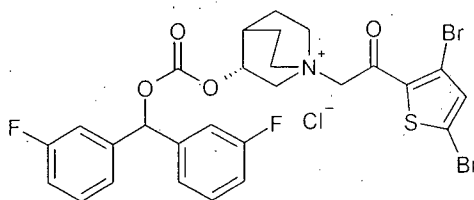
análisis ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

δ : 8,00 (d, 1 H), 7,38 - 7,60 (m, 3 H), 7,25 - 7,38 (m, 4 H), 7,02 - 7,25 (m, 2 H), 6,78 (s, 1 H), 5,06 - 5,36 (m, 1 H), 4,99 (s, 2 H), 3,97 - 4,24 (m, 1 H), 3,51 - 3,84 (m, 5 H), 2,36 - 2,45 (m, 1 H), 1,89 - 2,15 (m, 4 H).

LC-MS (ESI POS): 531,82 (MH⁺).

EJEMPLO 52

(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxycarboniloxi]-1-[2-(3,5-dibromo-tiofen-2-il)-2-oxo-etil]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro (compuesto 27)



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster bis-(3-fluoro-fenil)-metílico y (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico con 2-bromo-1-(3,5-dibromo-tiofen-2-il)-etanona.

análisis ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

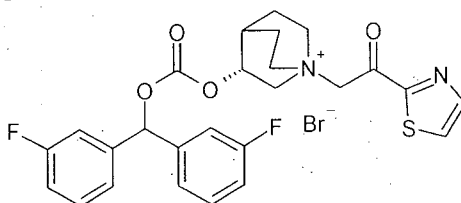
δ : 7,68 (s, 1 H), 7,40 - 7,52 (m, 2 H), 7,26 - 7,39 (m, 4 H), 7,11 - 7,23 (m, 2 H), 6,78 (s, 1 H), 5,11 - 5,23 (m, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 4,07 - 4,32 (m, 1 H), 3,49 - 4,00 (m, 5 H), 2,35 - 2,46 (m, 1 H), 1,74 - 2,19 (m, 4 H).

LC-MS (ESI POS): 653,62 (MH⁺).

75

EJEMPLO 53

(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxycarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiazol-2-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro (compuesto 28)



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster bis-(3-fluoro-fenil)-metílico y (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico con 2-bromo-1-tiazol-2-il-etanona.

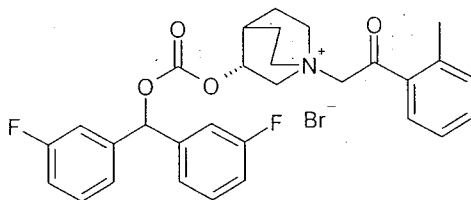
análisis ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)

δ : 8,39 (d, 1 H), 8,24 (d, 1 H), 7,39 - 7,52 (m, 2 H), 7,26 - 7,39 (m, 4 H), 7,10 - 7,25 (m, 2 H), 6,78 (s, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 4,98 - 5,19 (m, 1 H), 4,07 - 4,33 (m, 1 H), 3,52 - 4,01 (m, 5 H), 2,36 - 2,45 (m, 1 H), 1,80 - 2,17 (m, 4 H).

LC-MS (ESI POS): 499,04 (MH $^+$).

EJEMPLO 54

(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxycarboniloxi]-1-(2-oxo-2-o-tolil-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro (compuesto 29)



76

El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster bis-(3-fluoro-fenil)-metílico y (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico con 2-bromo-1-o-tolil-etanona.

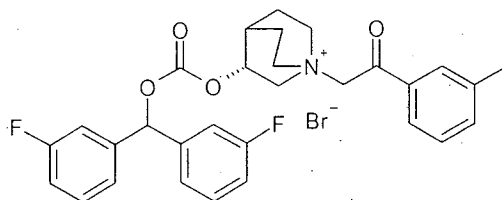
análisis ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

δ : 7,66 - 7,92 (m, 1 H), 7,52 - 7,65 (m, 1 H), 7,26 - 7,51 (m, 8 H), 7,09 - 7,24 (m, 2 H), 6,79 (s, 1 H), 5,11 - 5,24 (m, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 4,06 - 4,26 (m, 1 H), 3,53 - 3,92 (m, 5 H), 2,46 (s, 3 H), 2,36 - 2,45 (m, 1 H), 1,83 - 2,19 (m, 4 H).

LC-MS (ESI POS): 505,95 (MH+).

EJEMPLO 55

(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxycarboniloxi]-1-(2-oxo-2-m-tolil-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro (compuesto 30)



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster bis-(3-fluoro-fenil)-metílico y (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico con 2-bromo-1-m-tolil-etanona.

análisis ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

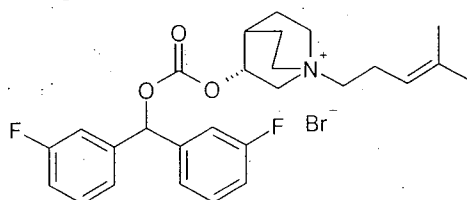
δ : 7,70 - 7,84 (m, 2 H), 7,39 - 7,64 (m, 4 H), 7,26 - 7,39 (m, 4 H), 7,10 - 7,24 (m, 2 H), 6,79 (s, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 5,15 - 5,26 (m, 1 H), 4,00 - 4,29 (m, 1 H), 3,48 - 3,90 (m, 5 H), 2,42 - 2,46 (m, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 1,86 - 2,15 (m, 4

H).

LC-MS (ESI POS): 506,11 (MH+).

EJEMPLO 56

(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxycarboniloxi]-1-(4-metil-pent-3-enil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro (compuesto 31)



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster bis-(3-fluoro-fenil)-metílico y (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico con 5-bromo-2-metilpent-2-eno.

análisis ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)

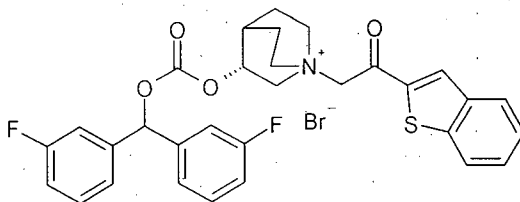
δ : 7,39 - 7,52 (m, 2 H), 7,25 - 7,39 (m, 4 H), 7,08 - 7,23 (m, 2 H), 6,77 (s, 1 H), 5,03 - 5,09 (m, 1 H), 4,89 - 5,02 (m, 1 H), 3,74 - 3,99 (m, 1 H), 3,48 - 3,60 (m, 1 H), 3,31 - 3,47 (m, 4 H), 3,15 (t, 2 H), 2,29 - 2,43 (m, 3 H), 1,77 - 2,13 (m, 4 H), 1,68 (s, 3 H), 1,63 (s, 3 H).

LC-MS (ESI POS): 456,00 (MH+).

EJEMPLO 57

(R)-1-(2-Benzo[b]tiofen-2-il-2-oxo-etil)-3-[bis-(3-fluoro-fenil)-metoxycarboniloxi]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro (compuesto 32)

A8



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster bis-(3-fluoro-fenil)-metílico y (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico con 1-benzo[b]tiofen-2-il-2-bromo-etanona.

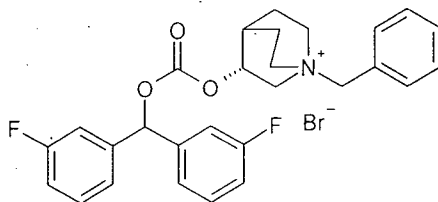
análisis ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

δ : 8,50 (s, 1 H), 8,01 - 8,26 (m, 2 H), 7,58 - 7,67 (m, 1 H), 7,51 - 7,58 (m, 1 H), 7,40 - 7,51 (m, 2 H), 7,26 - 7,40 (m, 4 H), 7,08 - 7,24 (m, 2 H), 6,79 (s, 1 H), 5,19 (s, 2 H), 5,10 - 5,17 (m, 1 H), 4,09 - 4,26 (m, 1 H), 3,81 - 3,93 (m, 1 H), 3,57 - 3,81 (m, 4 H), 2,32 - 2,47 (m, 1 H), 1,84 - 2,19 (m, 4 H).

LC-MS (ESI POS): 547,92 (MH⁺).

EJEMPLO 58

(R)-1-Bencil-3-[bis-(3-fluoro-fenil)-metoxycarboniloxi]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro (compuesto 33)



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster bis-(3-fluoro-fenil)-metílico y (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico con bromometil-benceno.

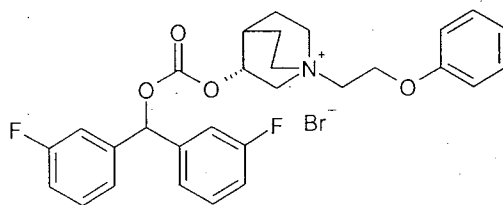
análisis ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

δ : 7,39 - 7,60 (m, 7 H), 7,24 - 7,37 (m, 4 H), 7,11 - 7,24 (m, 2 H), 6,77 (s, 1 H), 4,86 - 5,18 (m, 1 H), 4,51 (d, 1 H), 4,45 (d, 1 H), 3,68 - 3,84 (m, 1 H), 3,52 - 3,65 (m, 1 H), 3,41 - 3,52 (m, 2 H), 3,32 - 3,38 (m, 2 H), 2,30 - 2,41 (m, 1 H), 1,63 - 2,16 (m, 4 H).

LC-MS (ESI POS): 463,98 (MH+).

EJEMPLO 59

(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxycarboniloxi]-1-(2-fenoxi-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro (compuesto 34)



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster bis-(3-fluoro-fenil)-metílico y (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico con (2-bromoetoxi)benceno.

análisis ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

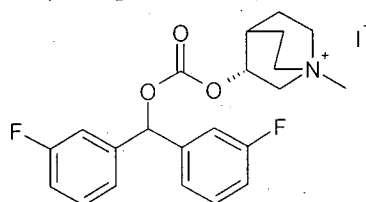
δ : 7,39 - 7,51 (m, 2 H), 7,26 - 7,37 (m, 6 H), 7,11 - 7,23 (m, 2 H), 6,94 - 7,06 (m, 3 H), 6,78 (s, 1 H), 4,92 - 5,20 (m, 1 H), 4,44 (br. s., 2 H), 3,92 - 4,10 (m, 1 H), 3,67 - 3,75 (m, 2 H), 3,41 - 3,67 (m, 5 H), 2,33 - 2,42 (m, 1 H), 1,74 - 2,15 (m, 4 H).

LC-MS (ESI POS): 493,97 (MH+).

80

EJEMPLO 60

(R)-3-[Bis-(3-fluoro-fenil)-metoxycarboniloxi]-1-metil-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; yoduro (compuesto 35)



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster bis-(3-fluoro-fenil)-metílico y (R)-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico con metilo yoduro.

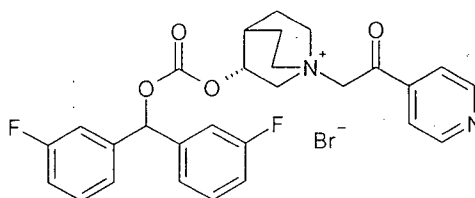
análisis ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

δ : 7,40 - 7,52 (m, 2 H), 7,25 - 7,37 (m, 4 H), 7,10 - 7,25 (m, 2 H), 6,77 (s, 1 H), 4,87 - 5,16 (m, 1 H), 3,84 (dd, 1 H), 3,57 (dt, 1 H), 3,32 - 3,50 (m, 4 H), 2,96 (s, 3 H), 2,32 - 2,40 (m, 1 H), 1,63 - 2,21 (m, 4 H).

LC-MS (ESI POS): 387,97 (MH+).

EJEMPLO 61

Preparación de (R)-3-[bis-(3-fluoro-fenil)-metoxycarboniloxi]-1-(2-oxo-2-piridin-4-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; bromuro (compuesto 36)



Se agrega N,N-Diisopropiletilamina (0,037 ml, 0,22 mmol) a una solución de bromhidrato de 2-bromo-1-(piridin-4-il)etanona (60,2 mg, 0,22 mmol) disuelto en EtOAc (0,5 ml). Luego de 10 minutos, se agrega una solución de carbonato de (R)-bis(3-fluorofenil)metilquinuclidin-3-ilo (80 mg, 0,22 mmol), obtenido como se describe en ejemplo 2, en EtOAc (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 2 h. Se agrega Et₂O (1 ml) y el precipitado se recoge mediante filtración por succión. El sólido se disuelve en agua y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y el solvente se evapora bajo presión reducida para dar el compuesto deseado como un sólido rosado (76 mg; 62% de rendimiento).

análisis ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆)

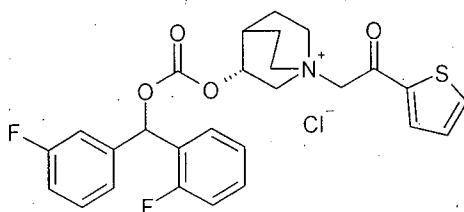
δ: 8,47 - 9,13 (m, 2 H), 7,67 - 7,95 (m, 2 H), 7,39 - 7,56 (m, 2 H), 7,25 - 7,39 (m, 4 H), 7,06 - 7,25 (m, 2 H), 6,78 (s, 1 H), 5,19 (s, 2 H), 5,07 - 5,18 (m, 1 H), 4,00 - 4,30 (m, 1 H), 3,47 - 3,89 (m, 5 H), 2,39 - 2,46 (m, 1 H), 1,88 - 2,22 (m, 4 H).

LC-MS (ESI POS): 492,97 (MH⁺).

EJEMPLO 62

(R)-3-[(2-Fluoro-fenil)-(3-fluoro-fenil)-metoxycarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro (compuesto 37)

32



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster doble (3-fluoro-fenil)-(2-fluoro-fenil)-metílico y (R)-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico) de ácido carbónico con 2-(2-cloro)acetiltiofeno.

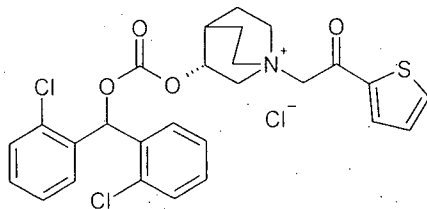
análisis ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

δ : 8,21 (d, 1 H), 7,97 - 8,15 (m, 1 H), 7,10 - 7,59 (m, 9 H), 6,93 (s, 1 H), 5,12 - 5,27 (m, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 4,05 - 4,28 (m, 1 H), 3,52 - 3,95 (m, 5 H), 2,38 - 2,46 (m, 1 H), 1,71 - 2,18 (m, 4 H).

LC-MS (ESI POS): 498,02 (MH+).

EJEMPLO 63

(R)-3-[Bis-(2-cloro-fenil)-metoxycarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro (compuesto 38)



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster doble bis-(2-cloro-fenil)-metílico y (R)-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico) de ácido carbónico con 2-(2-cloro)acetiltiofeno.

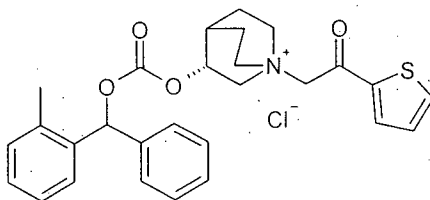
análisis ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

δ : 8,21 (dd, 1 H), 8,09 (dd, 1 H), 7,52 - 7,69 (m, 2 H), 7,39 - 7,53 (m, 4 H), 7,27 - 7,39 (m, 3 H), 7,26 (s, 1 H), 5,12 - 5,29 (m, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 4,15 (dd, 1 H), 3,45 - 3,95 (m, 5 H), 2,45 (br. s., 1 H), 1,86 - 2,17 (m, 4 H).

LC-MS (ESI POS): 529,96 (MH+).

EJEMPLO 64

(R)-1-(2-Oxo-2-tiofen-2-il-etil)-3-(fenil-o-tolil-metoxycarbonilo)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro (compuesto 39)



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster doble fenil-o-tolil-metilico y (R)-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico) de ácido carbónico con 2-(2-cloro)acetiltiofeno.

análisis ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)

δ : 8,21 (d, 1 H), 7,99 - 8,14 (m, 1 H), 7,12 - 7,53 (m, 10 H), 6,85 (s, 1 H), 5,09 - 5,21 (m, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 3,94 - 4,23 (m, 1 H), 3,44 - 3,90 (m, 5 H), 2,34 - 2,47 (m, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 1,77 - 2,16 (m, 4 H).

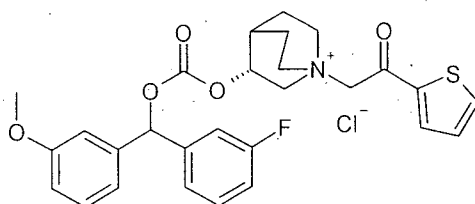
LC-MS (ESI POS): 476,08 (MH+).

EJEMPLO 65

(R)-3-[(3-Fluoro-fenil)-(3-metoxi-fenil)-metoxycarbonilo]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro (compuesto

82

40)



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster doble (3-fluoro-fenil)-(3-metoxi-fenil)-metílico y (R)-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico) de ácido carbónico con 2-(2-cloro)acetiltiofeno.

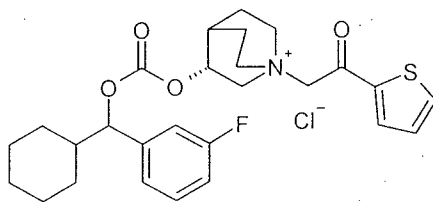
análisis ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)

δ : 8,21 (dd, 1 H), 8,09 (d, 1 H), 7,38 - 7,51 (m, 1 H), 7,24 - 7,38 (m, 4 H), 7,09 - 7,22 (m, 1 H), 6,97 - 7,06 (m, 2 H), 6,84 - 6,95 (m, 1 H), 6,72 (s, 1 H), 5,12 - 5,20 (m, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 4,06 - 4,22 (m, 1 H), 3,78 - 3,89 (m, 1 H), 3,76 y 3,75 (s, 3 H), 3,52 - 3,73 (m, 4 H), 2,36 - 2,46 (m, 1 H), 1,84 - 2,18 (m, 4 H).

LC-MS (ESI POS): 510,08 (MH⁺).

EJEMPLO 66

(R)-3-[Ciclohexil-(3-fluoro-fenil)-metoxycarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro (compuesto 41)



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster doble

85

ciclohexil-(3-fluoro-fenil)-metílico y (R)-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico) de ácido carbónico con 2-(2-cloro)acetiltiofeno.

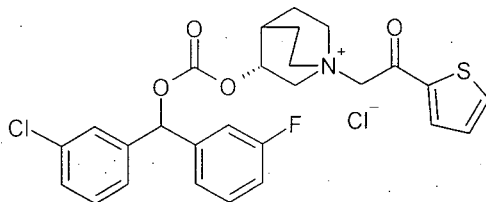
análisis ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)

δ : 8,12 - 8,31 (m, 1 H), 7,88 - 8,15 (m, 1 H), 7,29 - 7,53 (m, 2 H), 6,96 - 7,24 (m, 3 H), 5,30 - 5,47 (m, 1 H), 5,02 - 5,20 (m, 3 H), 3,99 - 4,25 (m, 1 H), 3,47 - 3,89 (m, 5 H), 1,45 - 2,21 (m, 9 H), 0,79 - 1,45 (m, 7 H).

LC-MS (ESI POS): 486,11 (MH⁺).

EJEMPLO 67

(R)-3-[(3-Cloro-fenil)-(3-fluoro-fenil)-metoxycarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro (compuesto 42)



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster doble (3-cloro-fenil)-(3-fluoro-fenil)-metílico y (R)-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico) de ácido carbónico con 2-(2-cloro)acetiltiofeno.

análisis ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)

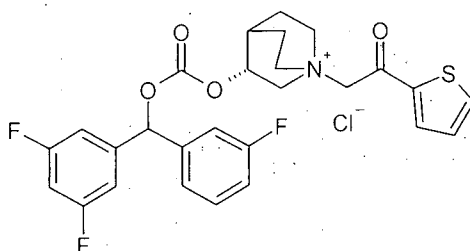
δ : 8,21 (dd, 1 H), 8,08 (dd, 1 H), 7,52 - 7,61 (m, 1 H), 7,26 - 7,51 (m, 7 H), 7,11 - 7,23 (m, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 5,11 - 5,20 (m, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 4,04 - 4,23 (m, 1 H), 3,78 - 3,89 (m, 1 H), 3,51 - 3,78 (m, 4 H), 2,37 - 2,46 (m, 1 H), 1,69 - 2,21 (m, 4 H).

56

LC-MS (ESI POS): 514,05 (MH⁺).

EJEMPLO 68

(R)-3-[(3,5-Difluoro-fenil)-(3-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro (compuesto 43)



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster doble (3,5-difluoro-fenil)-(3-fluoro-fenil)-metílico y (R)-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico) de ácido carbónico con 2-(2-cloro)acetiltiofeno.

análisis ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆)

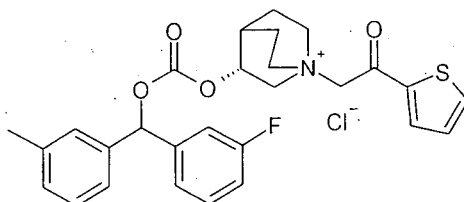
δ: 8,21 (dd, 1 H), 8,08 (dd, 1 H), 7,39 - 7,60 (m, 2 H), 7,31 - 7,39 (m, 1 H), 7,12 - 7,29 (m, 5 H), 7,02 (s, 1 H), 5,11 - 5,26 (m, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 4,04 - 4,27 (m, 1 H), 3,48 - 3,96 (m, 5 H), 2,33 - 2,45 (m, 1 H), 1,83 - 2,22 (m, 4 H).

LC-MS (ESI POS): 515,8 (MH⁺).

EJEMPLO 69

(R)-3-[(3-Fluoro-fenil)-m-tolil-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro (compuesto 44)

87



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster doble (3-fluoro-fenil)-m-tolil-metílico y (R)-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico) de ácido carbónico con 2-(2-cloro)acetiltiofeno.

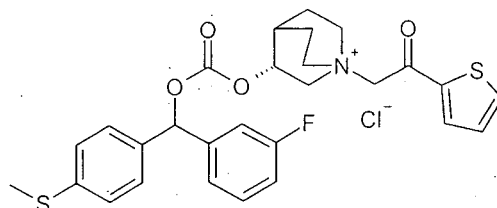
análisis ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

δ : 8,21 (d, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 7,39 - 7,52 (m, 1 H), 7,04 - 7,38 (m, 8 H), 6,71 (s, 1 H), 5,13 (m, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 4,02 - 4,23 (m, 1 H), 3,50 - 3,92 (m, 5 H), 2,39 - 2,46 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 1,76 - 2,18 (m, 4 H).

LC-MS (ESI POS): 494,05 (MH⁺).

EJEMPLO 70

(R)-3-[(3-Fluoro-fenil)-(4-metilsulfanil-fenil)-metoxycarbonilo]xi-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro (compuesto 45)



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster doble (3-fluoro-fenil)-(4-metilsulfanil-fenil)-metílico y (R)-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-

ílico) de ácido carbónico con 2-(2-cloro)acetiltiofeno.

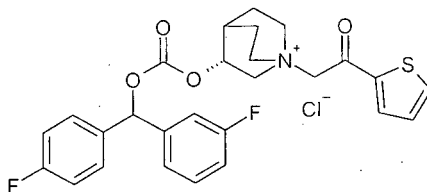
análisis ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)

δ : 8,21 (dd, 1 H), 8,09 (d, 1 H), 7,32 - 7,59 (m, 4 H), 7,22 - 7,32 (m, 4 H), 7,09 - 7,22 (m, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 5,11 - 5,19 (m, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 4,05 - 4,23 (m, 1 H), 3,51 - 3,89 (m, 5 H), 2,46 (s, 3 H), 2,37 - 2,44 (m, 1 H), 1,79 - 2,14 (m, 4 H).

LC-MS (ESI POS): 525,91 (MH⁺).

EJEMPLO 71

(R)-3-[(3-Fluoro-fenil)-(4-fluoro-fenil)-metoxicarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro (compuesto 46)



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster doble (4-fluoro-fenil)-(3-fluoro-fenil)-metílico y (R)-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico) de ácido carbónico con 2-(2-cloro)acetiltiofeno.

análisis ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)

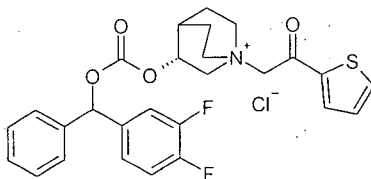
δ : 8,21 (dd, 1 H), 8,08 (dd, 1 H), 7,40 - 7,58 (m, 3 H), 7,35 (dd, 1 H), 7,08 - 7,33 (m, 5 H), 6,78 (s, 1 H), 5,10 - 5,19 (m, 1 H), 5,05 (s, 2 H), 3,97 - 4,23 (m, 1 H), 3,50 - 3,89 (m, 5 H), 2,33 - 2,46 (m, 1 H), 1,88 - 2,17 (m, 4 H).

LC-MS (ESI POS): 497,91 (MH⁺).

89

EJEMPLO 72

(R)-3-[(3,4-Difluoro-fenil)-fenil-metoxycarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro (compuesto 47)



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster doble (3,4-difluoro-fenil)-fenil-metílico y (R)-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico) de ácido carbónico con 2-(2-cloro)acetiltiofeno.

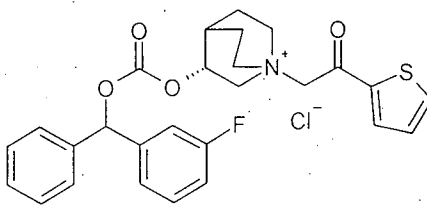
análisis ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)

δ : 8,21 (ddd, 1 H), 8,01 - 8,13 (m, 1 H), 7,49 - 7,64 (m, 1 H), 7,21 - 7,49 (m, 8 H), 6,76 (s, 1 H), 5,11 - 5,21 (m, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 4,02 - 4,28 (m, 1 H), 3,46 - 3,92 (m, 5 H), 2,33 - 2,46 (m, 1 H), 1,69 - 2,17 (m, 4 H).

LC-MS (ESI POS): 497,90 (MH+).

EJEMPLO 73

(R)-3-[(3-Fluoro-fenil)-fenil-metoxycarboniloxi]-1-(2-oxo-2-tiofen-2-il-etil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano; cloruro (compuesto 48)



El producto deseado se prepara haciendo reaccionar éster doble (3-

70

fluoro-fenil)-fenil-metilico y (R)-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico) de ácido carbónico con 2-(2-cloro)acetiltiofeno.

análisis ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)

δ : 8,21 (dd, 1 H), 8,08 (ddd, 1 H), 7,22 - 7,54 (m, 9 H), 7,00 - 7,23 (m, 1 H), 6,76 (s, 1 H), 5,11 - 5,22 (m, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 4,01 - 4,22 (m, 1 H), 3,47 - 3,92 (m, 5 H), 2,36 - 2,45 (m, 1 H), 1,70 - 2,17 (m, 4 H).

LC-MS (ESI POS): 479,94 (MH+).

Leyenda

* NMR

s = singulete

d = doblete

t = triplete

q = cuartete

dd = doblete de dobletes

m = multiplete

br = ancho

Caracterización biológica

La interacción con receptores muscarínicos M3 se puede estimar mediante los resultados de los estudios *in vitro* los cuales evaluaron los ensayos de unión M3/M2, la potencia de los compuestos de prueba y el cambio [offset] de la actividad inhibitoria que se produce luego del lavado de los antagonistas

en tráquea aislada de conejillos de la India y mediante la duración de la acción in vivo contra el broncoespasmo inducido por acetilcolina en conejillos de la India.

EJEMPLO 74

Ensayos de unión M3/M2

Se cultivaron células del clon CHO-K1 que expresan los receptores humanos M2 ó M3 (Swissprot P08172, P20309, respectivamente) en solución salina amortiguada con fosfato libre de $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ y se colectaron mediante centrifugación a 1500 rpm durante 3 minutos. Se resuspendieron los pellets en solución amortiguadora A enfriada en hielo (Tris-HCl 15 mM pH 7,4, MgCl_2 2 mM, EDTA 0,3 mM, EGTA 1 mM) y se homogeneizaron con un Polytron PBI (configurado en 5 durante 15 s). Se colectó la fracción de membrana cruda mediante dos pasos de centrifugación consecutivos a 40000 g durante 20 minutos a 4°C, separados por un paso de lavado en solución amortiguadora A. Finalmente se resuspendieron los pellets obtenidos en solución amortiguadora B (Tris-HCl 75 mM pH 7,4, MgCl_2 12,5 mM, EDTA 0,3 mM, EGTA 1 mM, sacarosa 250 mM), y se almacenaron en alícuotas a -80 °C.

El día del experimento, se resuspendieron las membranas congeladas en solución amortiguadora C (Tris-HCl 50 mM pH 7,4, MgCl_2 2,5 mM, EDTA 1 mM). Se usó el radioligando muscarínico no selectivo [^3H]-N-metil escopolamina (*Mol. Pharmacol.* 45:899-907) para marcar los sitios de unión M2,

72

y M3. Los experimentos de unión se llevaron a cabo por duplicado (curvas con diez puntos de concentración) en placas de 96 pocillos a concentraciones de radioligando de entre 0,1 y 0,3 nM. La unión no específica se determinó en presencia de N-metil escopolamina 10 μ M no marcada. Se incubaron las muestras (volumen final de 0,75 ml) a temperatura ambiente durante 60 minutos para el ensayo de unión de M2 y 90 minutos para el ensayo de unión de M3. Se finalizó la reacción mediante filtración rápida a través de placas GF/B Unifilter y dos lavados (0,75 ml) con solución amortiguadora C usando un recolector Packard Filtermate. Se midió la radiactividad sobre los filtros mediante un contador de centelleo para microplacas TriCarb 2500 (PerkinElmer).

EJEMPLO 75

Interacción in vitro con los receptores M3

Se investigó la potencia de la actividad antagonista en tráquea aislada de conejillo de la India siguiendo un método descrito previamente por Haddad EB *et al.* en Br J Pharmacol 127, 413-420, 1999, con pocas modificaciones.

Se construyó una curva de respuesta a concentración acumulada para ensayar antagonistas sobre preparaciones precontraídas mediante carbacol, hasta conseguir una inhibición completa del tono del músculo liso. La concentración de antagonista que produjo un 50% de reversión de la contracción tónica inducida por carbacol (IC_{50}) se tomó como una medida de su potencia para este bioensayo.

En los experimentos que tuvieron como objetivo la evaluación del cambio de los efectos inhibitorios producidos por los compuestos de prueba, se administró la concentración mínima de los compuestos de prueba que se sabe que produce un efecto inhibitorio máximo a preparaciones precontraídas con carbacol. Tan pronto como se revirtió completamente la contracción tónica, se renovó la solución del baño del órgano y se lavaron exhaustivamente las preparaciones con solución de Krebs fresca. Se administró nuevamente carbacol ($0,3 \mu\text{M}$) (a intervalos de 30 minutos entre el lavado y la siguiente administración) durante las siguientes 4 horas.

Luego de la administración de carbacol, se expresaron los efectos inhibitorios de los compuestos de la invención, administrados a una concentración de 10 nM, como un porcentaje de la recuperación de la respuesta contráctil al carbacol. El porcentaje de recuperación a las cuatro horas después del lavado fue menor que 50%.

Los valores de la actividad inhibitoria M3 ensayada en los compuestos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 17 y 18 a 48 están comprendidas entre 0,05 y 414 nM.

EJEMPLO 76

Estudios *in vivo*

Las pruebas *in vivo* en broncoespasmo inducido por acetilcolina en conejillo de la India se llevaron a cabo de acuerdo a H. Konzett H y Rössler F Arch Exp Path Pharmacol 195, 71-74, 1940. Se instilaron soluciones acuosas

de los compuestos de prueba por vía intratraqueal en conejillos de la India anestesiados ventilados mecánicamente. Se determinó la respuesta bronquial a desafío con acetilcolina intravenosa antes y después de la administración de droga, y se expresaron los cambios de la resistencia pulmonar a diferentes puntos en el tiempo como porcentaje de inhibición del broncoespasmo.

La actividad broncodilatadora de los compuestos ensayados persistió sin cambios hasta 24 horas luego de la administración.

EJEMPLO 77

Estabilidad plasmática de (compuesto 1)

Con el objetivo de demostrar que los compuestos se degradan, se ensayó la estabilidad en plasma de rata y humano a 1 y 5 horas para un compuesto representativo de la invención, que es el compuesto 1. Brevemente, se agregaron 10 μL de una solución madre 250 μM del compuesto 1 en acetonitrilo a 1 ml de plasma de rata y humano, y se incubaron las muestras a 37°C. Se tomó plasma (50 μL) luego de 0, 1 y 5 horas de incubación y se agregó sobre 140 μL de acetonitrilo con el agregado de verapamil como estándar interno (250 ng/ml). Se analizaron las muestras mediante análisis por HPLC-MS/MS.

La estabilidad en plasma se calcula como el porcentaje remanente luego de 1 y 5 horas mediante la división del área de pico a 1 ó 5 horas por el área de pico a tiempo 0.

Luego de 1 y 5 horas de incubación, se detectó menos de 2% del

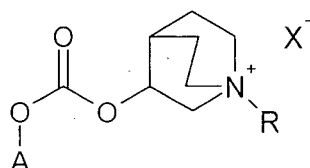
95

compuesto 1, lo que indica que el compuesto 1 es muy inestable en plasma de ambas especies.

Los otros compuestos de la invención se comportan en forma similar.

REIVINDICACIONES

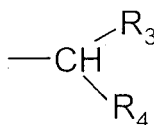
1. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE responde a la fórmula general (I)



(I)

donde:

A puede ser arilo o heteroarilo o arilalquilo o heteroarilalquilo o un grupo de fórmula (a) opcionalmente sustituido



(a)

donde

R_3 y R_4 son iguales o diferentes y se pueden seleccionar independientemente entre el grupo que consiste de H, (C₃-C₈)-cicloalquilo, arilo o heteroarilo, donde dicho arilo o heteroarilo se puede sustituir opcionalmente con un átomo de halógeno o con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, O-(C₁-C₁₀)-alquilo, oxo (=O), SH, S-(C₁-C₁₀)-alquilo, NO₂, CN, CONH₂, COOH, (C₁-C₁₀)-alcoxycarbonilo, (C₁-C₁₀)-alquilsulfanilo, (C₁-C₁₀)-alquilsulfinilo, (C₁-C₁₀)-alquilsulfonilo, (C₁-C₁₀)-alquilo y (C₁-C₁₀)-alcoxilo o

cuando R_3 y R_4 son ambos independientemente arilo o heteroarilo se pueden unir a través de un grupo Y el cual puede ser un $(CH_2)_n$ con $n = 0-2$, donde cuando $n=0$ Y es una unión simple, formando sistema de anillos tricíclico donde el átomo de carbono de $(CH_2)_n$ se puede sustituir con un heteroátomo seleccionado entre O, S, N y con la condición de que R_3 y R_4 nunca son ambos H.

R es un residuo seleccionado entre:

- (C_1-C_{10}) -alquilo, (C_2-C_{10}) -alquenilo y (C_2-C_{10}) -alquinilo
opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre:
 - un grupo seleccionado entre de NH_2 , NR_1R_2 , $CONR_1R_2$, NR_2COR_1 , OH , SOR_1 , SO_2R_1 , SH , CN , NO_2 y compuestos alicíclicos;
 - $Z-R_1$, donde Z se selecciona entre CO , O , COO , OCO , SO_2 , S , SO , COS y SCO o es una unión y
 - (C_3-C_8) -cicloalquilo.

R_1 es un residuo seleccionado entre:

- compuesto alicíclico opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente entre OH , oxo ($=O$), SH , NO_2 , CN , $CONH_2$, $NR_2CO-(C_1-C_x)$ -alquilo, $COOH$, (C_1-C_{10}) -alcoxycarbonilo, (C_1-C_{10}) -alquilsulfanilo, (C_1-C_{10}) -alquilsulfinilo, (C_1-C_{10}) -alquilsulfonilo, (C_1-C_{10}) -alquilo y (C_1-C_{10}) -alcoxil $NR_2CO-(C_1-C_{10})$ -alquilo;
- arilo opcionalmente sustituido con $NR_2CO-(C_1-C_{10})$ -

98

alquilo, y

- heteroarilo opcionalmente sustituido con $\text{NR}_2\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -alquilo,

$(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -alquilo, $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -alquilo o halógeno.

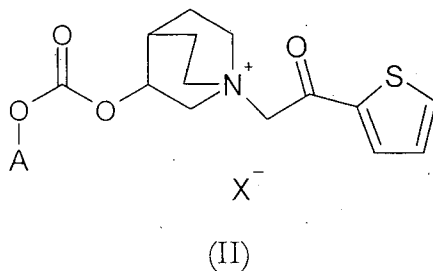
R_2 es un residuo seleccionado entre H, fenoxycarbonilo, benciloxycarbonilo, $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -alcoxycarbonilo, $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -alquilcarbonilo, $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -alquilsulfonilo y $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -alquilo.

X^- es un anión aceptable fisiológicamente.

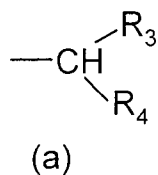
2. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE R es (C_1-C_6) -alquilo sustituido con $-\text{Z}-\text{R}_1$.

3. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE R es (C_1-C_6) -alquilo sustituido con $-\text{Z}-\text{R}_1$, donde Z es O, CO o una unión y R_1 es arilo o heteroarilo, preferentemente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

4. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE R es CH_2 , Z es CO y R_1 es tienilo, de acuerdo con la fórmula (II):



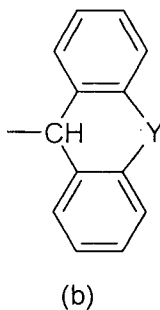
5. El compuesto de la reivindicación 4, CARACTERIZADO PORQUE A es arilo o heteroarilo o arilalquilo o heteroarilalquilo o un grupo de fórmula (a) opcionalmente sustituido



donde R_3 y R_4 son ambos independientemente arilo o heteroarilo, preferentemente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

6. El compuesto de la reivindicación 4, CARACTERIZADO PORQUE A es un grupo de fórmula (a) donde R_3 y R_4 son ambos fenilo, preferentemente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

7. El compuesto de la reivindicación 4, CARACTERIZADO PORQUE A es un grupo de fórmula (a) donde R_3 y R_4 son ambos independientemente fenilo y se unen a través de un grupo Y el cual puede ser un $(\text{CH}_2)_n$ con $n = 0-2$, donde cuando $n=0$, Y es una unión simple, formando sistema de anillos tricíclico de fórmula (b)



100

donde el átomo de carbono de $(CH_2)_n$ se puede sustituir con un heteroátomo seleccionado entre O, S, N.

8. El compuesto de la reivindicación 4, CARACTERIZADO PORQUE A es un 9H-fluoren-9-ilo, preferentemente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

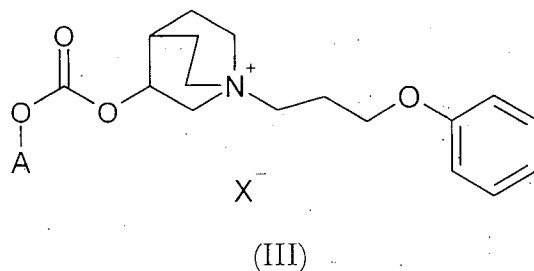
9. El compuesto de la reivindicación 4, CARACTERIZADO PORQUE A es un bencilo, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

10. El compuesto de la reivindicación 4, CARACTERIZADO PORQUE A es un bifenilmetilo, preferentemente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

11. El compuesto de la reivindicación 4, CARACTERIZADO PORQUE A es un tiofenilmetilo, preferentemente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

12. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE R es un grupo propilo, sustituido con un grupo Z-R₁ donde Z es O y R₁ es fenilo, de acuerdo con la fórmula (III):

101

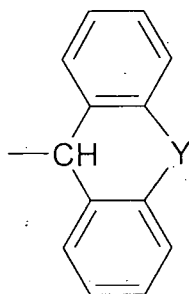


13. El compuesto de la reivindicación 12, CARACTERIZADO PORQUE A es arilo o heteroarilo o arilalquilo o heteroarilalquilo o un grupo de fórmula (a) donde R_3 y R_4 son ambos independientemente arilo o heteroarilo, preferentemente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

14. El compuesto de la reivindicación 12, CARACTERIZADO PORQUE A es un grupo de fórmula (a) donde R_3 y R_4 son ambos fenilo, preferentemente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

15. El compuesto de la reivindicación 12, CARACTERIZADO PORQUE A es un grupo de fórmula (a) donde R_3 y R_4 son ambos independientemente arilo o heteroarilo, y se unen a través de un grupo Y el cual puede ser un $(CH_2)_n$ con $n=0-2$, donde cuando $n=0$, Y es una unión simple, formando sistema de anillos tricíclico de fórmula (b)

102



(b)

donde el átomo de carbono de $(CH_2)_n$ se puede sustituir con un heteroátomo seleccionado entre O, S, N.

16. El compuesto de la reivindicación 12, CARACTERIZADO PORQUE A es un 9H-fluoren-9-ilo, preferentemente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

17. El compuesto de la reivindicación 12, CARACTERIZADO PORQUE A es un bencilo, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

18. El compuesto de la reivindicación 12, CARACTERIZADO PORQUE A es un bifenilmetilo, preferentemente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

19. El compuesto de la reivindicación 12, CARACTERIZADO PORQUE A es un tiofenilmetilo, preferentemente sustituido con uno o más

103

átomos de halógeno.

20. Una composición farmacéutica, CARACTERIZADA PORQUE comprende un compuesto de las reivindicaciones 1 a 19 en mezcla con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

21. El uso de cualquiera de los compuestos de las reivindicaciones 1 a 19, CARACTERIZADO PORQUE es para la prevención y/o tratamiento de cualquier enfermedad bronco-obstructiva o inflamatoria, preferentemente asma o bronquitis crónica o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

22. Un dispositivo CARACTERIZADO PORQUE comprende la composición farmacéutica de la reivindicación 20.

23. El dispositivo de acuerdo a la reivindicación 22, CARACTERIZADO PORQUE es un inhalador de polvo seco de dosis simple o múltiple, un inhalador de dosis controlada o un nebulizador de niebla suave.

24. Un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I) de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE incluye los pasos de (i) hacer reaccionar un aminoalcohol de fórmula (2) con 1,1'-carbonildimidazol

194

para dar un derivado de imidazol de fórmula (3) (ii) luego hacer reaccionar con un alcohol de fórmula (4), obteniendo de esa forma un compuesto de fórmula (5) (iii) luego alquilar por medio de un agente alquilante RX, dando una sal de amonio cuaternaria de fórmula (I).



(43) International Publication Date
11 February 2010 (11.02.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/015324 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 453/02 (2006.01) *A61P 11/00* (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2009/005272

(22) International Filing Date:

21 July 2009 (21.07.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

08162066.8 8 August 2008 (08.08.2008) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): **CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.**; Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **AMARI, Gabriele** [IT/IT]; Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT). **DEL-CANALE, Maurizio** [IT/IT]; Via Palermo 26/A, I-43100 Parma (IT).

(74) Agents: **MINOJA, Fabrizio**, et al.; Bianchetti Bracco Minoja S.R.L., Via Plinio, 63, I-20129 Milano (IT).

(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, CL, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, 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, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, 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))
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

(54) Title: QUINUCLIDINE CARBONATE DERIVATIVES AND MEDICINAL COMPOSITION THEREOF

(57) Abstract: The invention relates to quinuclidine carbonate derivatives acting as muscarinic receptor antagonists, to methods of preparing such derivatives, to compositions comprising them and therapeutic use thereof.

WO 2010/015324 A1

106



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-013721- -00000-0000

Fecha: 2011-02-07 14:53:54

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 106

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE U.

☐	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. 92 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)
RODRIGUEZ D' ALEMAN DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.

REFERENCIA	Radicación No.	11 013721
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/005272
	Fecha inicio fase nacional	08/03/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

05740

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. Con respecto al resumen y de conformidad con lo dispuesto en el artículo 31 D. 486 en el cual se establece que el resumen consiste en una síntesis de la divulgación técnica contenida en la solicitud de patente, debe adecuar el resumen a lo dispuesto en dicha norma, teniendo en cuenta que el extracto permitirá precisar el objeto de la invención, sus elementos característicos y el campo de aplicación.

Anexo al presente requerimiento se sugieren los lineamientos principales para la presentación adecuada del resumen.

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: 11 013721

109

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

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 (c)

31 MAR. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.
adpa11

ANEXO INFORMATIVO

Presentación

El resumen debe ser claro y tan conciso como lo permita la descripción. No debe exceder de 250 palabras, debiendo contener preferentemente de 50 a 150 palabras y puede incluir fórmulas químicas y matemáticas, cuadros o figuras, en tamaño 12x12.

Contenido

El resumen debe tratar esencialmente de lo que es nuevo y aporta la invención al estado de la técnica al que pertenece. De esta manera, si la naturaleza de la invención es la modificación de un aparato, o la presentación de un procedimiento, producto o compuesto, el resumen debe enfocarse hacia la descripción técnica de la modificación.

En el caso de que el documento de patente reivindique un producto, particularmente un compuesto o componente y también contenga un procedimiento o método de preparación, éste también debe ser incluido en el resumen.

En lo que concierne a los compuestos o composiciones químicas, el resumen debe contener la naturaleza química del compuesto o de la composición, así como el campo de aplicación. El resumen debe indicar la fórmula química que mejor caracterice la invención.

En lo que respecta a los procedimientos, el resumen debe explicar el tipo de reacción, los reactivos y las condiciones para llevar a cabo el procedimiento.

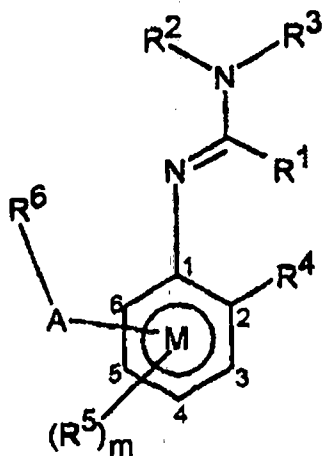
El resumen no debe contener declaraciones relativas a las ventajas asociadas a la invención.

Ejemplo:

Objeto de la Invención: Derivados de fenilamidina de fórmula (I) con aplicación como antifúngicos.

Características de la Invención: Compuestos fungicidas de fórmula (I) y sales donde: R1 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbocíclico o heterocíclico cada uno de los cuales se encuentra sustituido; R2 y R3 son iguales o diferentes y se eligen entre: ciano, acilo, -ORa o -OSRa donde Ra es alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo o heterociclilo, o bien, R2 y R3 forman conjuntamente con el átomo al cual se unen un anillo que puede sustituirse por R4 que es alquilo, alquenilo, alquinilo, carbocíclico o heterocíclico y que pueden sustituirse por hidroxilo, mercapto, azido, nitro, halógeno, ciano, acilo. R5 es igual a la definición contemplada para R4, R6 es un anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido y A es un grupo enlazante o AR6 y AR5 forman un anillo fusionado con el anillo de benceno M.

Figura característica:



Campo de aplicación: Producción de agentes antifúngicos con aplicación farmacéutica