



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

GT

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-128948

54. TITULO

NUEVOS DERIVADOS DE QUINUCLIDINA-AMIDA

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

C07D 453 02, A61K 31/439

71. SOLICITANTE

ALMIRALL PRODESFARMA AG.

DOMICILIO

Baar/ZG, Suiza.

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438,019 de Usáquén.

22. BOGOTA, D.C.,

S



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA

Radicación : 04120948 00000000

Folios: 148

Fecha (MRE): 2004-12-27 17:03:00

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:**1**☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☐ Capítulo I.☒ Capítulo II.**2****S LICITANTE**
(71)Nombre: **ALMIRALL PRODESFARMA AG**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Suiza.Dirección: Lindenhof Dorfstrasse 38
CH-8341 Baar/ZG.
SuizaDomicilio: CH-8341 Baar/ZG.
Suiza**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3**REPRESENTANTE**
O APODERADONombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: **Carrera 4ª. No. 72-35**
Teléfono: **347 36 11**
Fax: **217 92 11**
E-mail: **clientes@camyp.com.**
Domicilio: **Bogotá, Colombia.****IDENTIFICACIÓN**C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número **438.019** T.P **31.929****4****INVENTOR (ES)**
(72)**María PRAT QUINONES**
Calle Andrea Doria, 2, 1º. 1ª.
E-08003 Barcelona,
España.**5****PCT (86)**Solicitud Internacional No. **PCT/EP2003/006708** Fecha: **25 de junio de 2003**Publicación Internacional No. **WO 2004/005285 A1** Fecha: **15 de enero de 2004****6****Título (54)****NUEVOS DERIVADO DE QUINUCLIDINA-AMIDA****7****Clasificación Internacional (51) C07 D 453/02****8****Prioridad****(33) País de Origen****(32) Fecha****(31) Número de Solicitud**SI ☒ NO ☐**ES.****2 de julio de 2002****P 200201539****9****Comprobante de pago No.: 04-95.697****Fecha: 13 de diciembre de 2004**

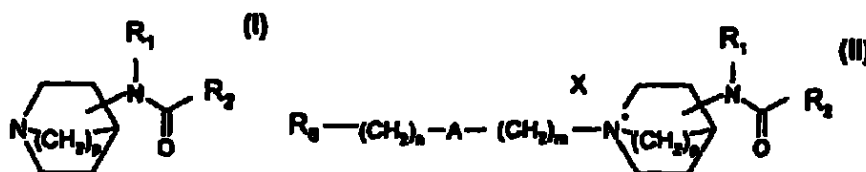
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 422.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ 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 efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: Forma PCT/IB/306 respecto al cambio de solicitante.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERREROFIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

Representación y Poder con certificado consular para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with consular certificate for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

13440
6931Almirall Prodesfarma AGdomiciliado (s) en/of Lindenhof Dorfstrasse 38 CH-6341 Baar/ZG, Switzerland

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, al primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cese la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplente, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejercen o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agencias oficiales.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to these rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 22 August 2002en/en Zurichpor/by Almirall Prodesfarma AGFirma Dr. H. Trachsler Dr. M. Lanter

COMO NOTARIO DICTANDO DEL CIRCULO
DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

23 DIC 2004

AUTENTICACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para dárselo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

AUTHENTICATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants the Power-of-Authority, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Authority is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).

Legalización oficial

Por la presente se legaliza oficialmente la autenticidad de las firmas que preceden, reconocidas en nuestra presencia por

1. señor Dr. Herbert Trachsler, ciudadano de Wetzikon Suiza, domiciliado en 8700 Küsnacht, Suiza, quien conocemos personalmente
2. señor Dr. Marco Lanter, ciudadano de Luzern y Steinach, Suiza., domiciliado en 8032 Zurich, Suiza, quien conocemos personalmente

y los cuales, conforme al extracto del Registro Mercantil de Zug del 4 de junio 2002, están inscritos en el Registro Mercantil como vice-presidente (señor Dr. Trachsler) resp. con miembro de consejo de administración (señor Dr. Lanter) con poderes de firma colectiva para dos de la compañía

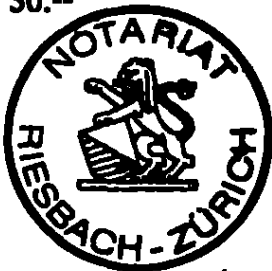
Almirall Prodesfarma AG, con sede en Baar, Suiza.

Riesbach-Zürich, el 22 de agosto 2002/ih

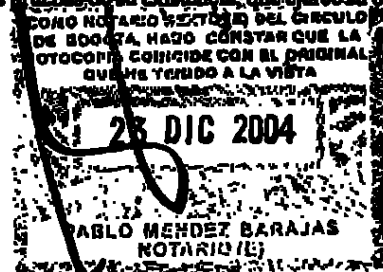
B no. 2793/94
Tarifa: Frs. 50.--

NOTARIAT RIESBACH-ZÜRICH

M. Bodmer, funcionario de legalización



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.



Almudena S. A. S. 1000 AG
1000 1000 1000 1000

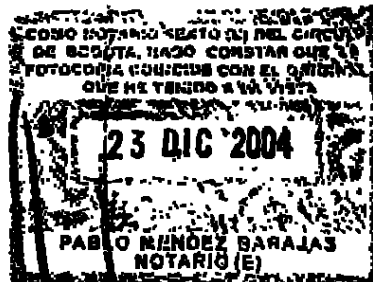
APOSTILLE / APOSTILHA

(Convenio de la Haya de 5 de octubre 1961)
(Convenção de Haia de 5 de Outubro de 1961)

1. País: Confederación Suiza, cantón de Zurich
Confederação Suíça, Cantão de Zurique
El presente documento público / Este documento público
2. Ha sido firmado por *Herr*
foi assinado por *Mrs. Bodmer*
3. Actuando en calidad de *Notario*
na sua qualidade de *Notário*
4. Se halla sellado/timbrado con/está provisto do selo/ carimbo do (da)
..... *Notariats*
..... *Riesbach-Zürich*
Certificado
5. En/em 8090 Zurich/Zuriquo 6. El/no día *23 Aug. 2002*
7. Por la Cancillería de Estado del cantón de Zurich
pela Chancelaria de Estado do Cantão de Zurique
8. Con el número/cobrança *12 191/2002*



9. Sello/timbre/selo/carimbo *7.30*
10. Firma/Assinatura *G. Dieter*
G. Dieter



19434

31418

Colombia 5
M3-QAMID-001

CAVELIER 379
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 – COLOMBIA



CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado(s)

PRAT QUIÑONES, María, Calle Andrea Doria 2, 1ª 1ª, 08003 Barcelona, España

declaro(amos) bajo juramento se único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención:

NUEVOS DERIVADOS DE QUINUCLIDINA-AMIDA

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad

ALMIRALL PRODESFARMA AG
constituida y existente de conformidad con las leyes de Suiza
domiciliada en Lindenhof, Dorfstrasse 38, CH-6340 Baar/ZG, Suiza,

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

Dado y firmado hoy 26 de noviembre de 2004 en Barcelona (España)

Firmas

PRAT QUIÑONES, María

CAVELIER ABOGADOS
WPPODE01- 379

Legalizado con Apostilla

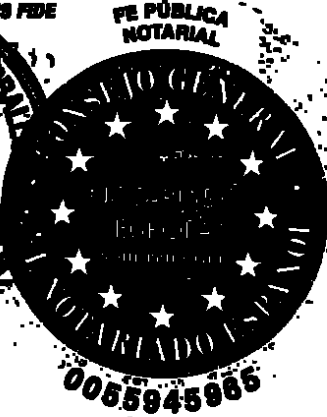
legitimación.

LEGITIMACION: - Yo, SALVADOR CARBALLO CASADO, Notario del Ilustre Colegio Notarial de Catalunya, con residencia en Barcelona.

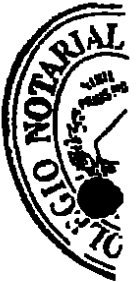
DOY FE: - Que reputo legítimas y auténticas, las firma y rúbrica que anteceden, de DOÑA MARIA PRAT QUINONES, puestas en nombre propio en este documento.-

Esta legitimación se hace a los efectos previstos en el artículo 207.2 del Reglamento Notarial, en virtud de acta, de esta misma fecha y protocolo, número 2392. Queda anotada en mi Libro Indicador 12. Asiento: 478.-

Barcelona - 9 DIC. 2004



A large, stylized handwritten signature in black ink.





5Y0016517.6

10/2004

APOSTILLE (o legalización única)
(Convención de la Haya du 5 de octubre, 1961-Real Decreto/1978,
de 2 de octubre)

1. País ESPAÑA

El presente documento público

2. ha sido firmado por D. Salvador Carballo Casado-----

3. Actuando en calidad de Notario, en legitimación de firma--
de D^a. María Prat Quiñónes, puesta al pie de un documento-
de Cesión, conforme Acta N^o. 2392/2004, de fecha 9 de di--
ciembre de 2004.-----

4. Se halla sellado/timbrado con el de su Notaría.

C E R T I F I C A D O

5. En BARCELONA

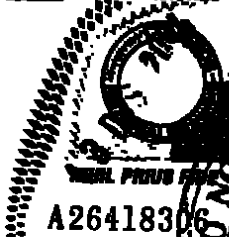
6. El 13 de Diciembre de 2004.

7. Por DON JUAN MANUEL PERELLO FONT, Vicedecano.

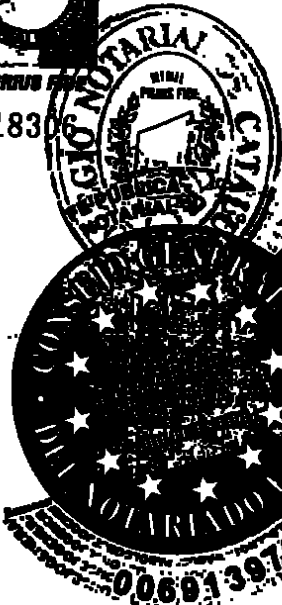
8. Con el N^o : -53200-

9. Sello/timbre:

10. Firma:



A26418306



Juan Manuel Perelló Font
Vicedecano

PATENT COOPERATION TREATY

2

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

CRESSWELL, Thomas, Anthony
J.A. Kemp & Co.
14 South Square
Gray's Inn
London WC1R 5JJ
United Kingdom

Date of mailing (day/month/year)
21 July 2004 (21.07.2004)

Applicant's or agent's file reference
N.89049 TAC

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2003/006708

International filing date (day/month/year)
25 June 2003 (25.06.2003)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address

ALMIRALL PRODESFARMA S.A.
Ronda del General Mitre, 151
E-08022 Barcelona
Spain

State of Nationality
ES

State of Residence
ES

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

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

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

Name and Address

ALMIRALL PRODESFARMA AG
Dorfstrasse 38
CH-6340 Baar
Switzerland

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

The applicant in Box 1 has transferred all his rights to the person in Box 2 who is now sole applicant only for all designated States except US.

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

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.89.75

Authorized officer

Antonia MULLER (Fax : 338 89 75)

Telephone No. (41-22) 338 8243

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 January 2004 (15.01.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/005285 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 453/02,
487/08, A61K 31/439, 31/407, A61P 1/00, 11/00, 13/00 //
(C07D 487/08, 209:00, 209:00)

(74) Agents: CRESSWELL, Thomas, Anthony et al.; J.A.
Kemp & Co., 14 South Square, Gray's Inn, London WC1R
5JJ (GB).

(21) International Application Number:
PCT/EP2003/006708

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GH, GM,
HN, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 25 June 2003 (25.06.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
P 200201539 2 July 2002 (02.07.2002) ES

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (*for all designated States except US*): ALMI-
RALL PRODESFARMA S.A. [ES/ES]; Ronda del Gen-
eral Mitre, 151, E-08022 Barcelona (ES).

Published:

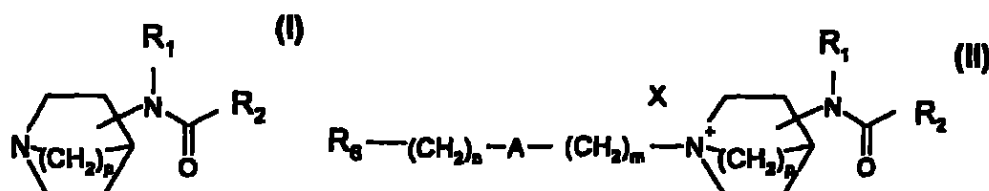
— with international search report

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (*for US only*): PRAT QUINONES,
Maria [ES/ES]; Calle Andrea Doria, 2, 1° 1ª, E-08003
Barcelona (ES).

*For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.*

(54) Title: NEW QUINUCLIDINE AMIDE DERIVATIVES



(57) Abstract: New quinuclidine amide derivatives having the chemical structure of general formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof including quaternary salts of formula (II) are disclosed; as well as processes for their preparation, pharmaceutical compositions 10 comprising them and their use in therapy as antagonists of M3 muscarinic receptors.

WO 2004/005285 A1

QUINUCLIDINE AMIDE DERIVATIVES

This invention relates to new therapeutically useful quinuclidine amide derivatives, to some processes for their preparation and to pharmaceutical compositions containing
5 them.

The novel structures according to the invention are antimuscarinic agents with a potent and long lasting effect. In particular, these compounds show high affinity for M3 muscarinic receptors. This subtype of muscarinic receptor is present in glands and
10 smooth muscle and mediates the excitatory effects of the parasympathetic system on glandular secretion and on the contraction of visceral smooth muscle (Chapter 6, Cholinergic Transmission, in H.P. Rang et al., Pharmacology, Churchill Livingstone, New York, 1995).

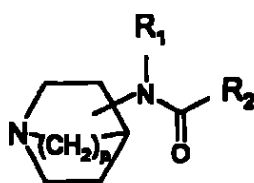
15 M3 antagonists are therefore known to be useful for treating diseases characterised by an increased parasympathetic tone, by excessive glandular secretion or by smooth muscle contraction (R.M. Eglen and S.S. Hegde, (1997), Drug News Perspect., 10(8):462-469).

Examples of this kind of diseases are respiratory disorders such as chronic obstructive
20 pulmonary disease (COPD), bronchitis, bronchial hyperreactivity, asthma, cough and rhinitis; urological disorders such as urinary incontinence, pollakiuria, neurogenic or unstable bladder, cystospasm and chronic cystitis; gastrointestinal disorders such as irritable bowel syndrome, spastic colitis, diverticulitis and peptic ulceration; and
25 Muscarinic Receptor Agonists and Antagonists, in Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th edition, McGraw Hill, New York, 2001).

The compounds of the invention can be used alone or in association with other drugs commonly regarded as effective in the treatment of these diseases. For example, they can
30 be administered in combination with β_2 -agonists, steroids, antiallergic drugs, phosphodiesterase IV inhibitors and/or leukotriene D4 (LTD4) antagonists for simultaneous, separate or sequential use in the treatment of a respiratory disease.

The new quinuclidine amide derivatives of the invention have the chemical structure of
35 formula (I):

10



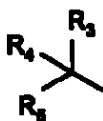
(I)

5 wherein

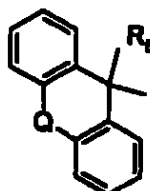
R_1 represents a hydrogen atom or a straight or branched, optionally substituted lower alkyl group;

10 R_2 represents a group of formula I) or II)

I)



II)



wherein

15 R_3 represents a group selected from phenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl or 3-thienyl;

R_4 represents a group selected from optionally substituted lower alkyl, optionally substituted lower alkenyl, optionally substituted lower alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylmethyl, phenyl, benzyl, phenethyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl or 3-thienyl;

20

and R_6 represents a hydrogen atom or a hydroxy, methyl, or $-CH_2OH$ group;

the benzene rings in formula ii) and the cyclic groups represented by R_3 and R_4 being each independently optionally substituted by one, two or three substituents selected from

25 halogen, straight or branched, optionally substituted lower alkyl, hydroxy, straight or branched, optionally substituted lower alkoxy, nitro, cyano, $-CO_2R'$ or $-NR'R''$, wherein R'

and R" each independently represents a hydrogen atom or a straight or branched, optionally substituted lower alkyl group or R' and R" together with the atom to which they are attached form a cyclic group;

- 5 Q represents a single bond or a -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -O-, -O-CH₂-, -S-, -S-CH₂- or -CH=CH- group;

p is 1 or 2 and the amide group is at positions 2, 3 or 4 of the azabicyclic ring;

- 10 or pharmaceutically acceptable salts thereof, including quaternary ammonium salts;

and all individual stereoisomers and mixtures thereof;

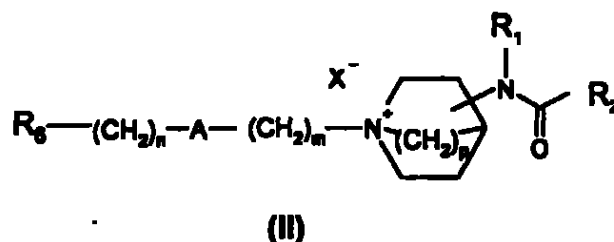
with the proviso that when p is 2, the amide moiety is in position 3 of the quinuclidine ring,

- 15 R₁ is hydrogen and R₃ and R₄ are both unsubstituted phenyl, then

-when said compound is not a pharmaceutically acceptable salt or is a HCl salt, then R₅ cannot be one of hydrogen or hydroxy; and

- 20 - when said compound is a quaternary ammonium salt having a methyl group attached to the nitrogen atom of the quinuclidine ring, then R₅ cannot be hydroxy.

The compounds of the invention include quaternary ammonium salts of formula (II).



- 25 wherein R₁, R₂ and p are as defined above;

m is an integer from 0 to 8;

n is an integer from 0 to 4:

A represents a group selected from $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CR}'-$, $-\text{CR}'=\text{CH}-$, $-\text{CR}'\text{R}''-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ and $-\text{NR}'-$, wherein R' and R'' are as defined above;

R_6 represents a hydrogen atom, or a group selected from straight or branched, optionally substituted lower alkyl, hydroxy, straight or branched, optionally substituted lower alkoxy, cyano, nitro, $-\text{CH}=\text{CR}'\text{R}''$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{SC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{OR}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}''$, cycloalkyl, phenyl, naphthanelyl, 5,6,7,8-tetrahydronaphthanelyl, benzo[1,3]dioxolyl, heteroaryl or heterocyclyl; R' and R'' being as defined above; and wherein the cyclic groups represented by R_6 are optionally substituted by one, two or three substituents selected from halogen, hydroxy, straight or branched, optionally substituted lower alkyl, phenyl, $-\text{OR}'$, $-\text{SR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NHCOR}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ and $-\text{COOR}'$; R' and R'' being as defined above;

X^- represents a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid.

and all individual stereoisomers and mixtures thereof;

with the proviso that when p is 2, the amide moiety is in position 3 of the quinclidine ring, R_1 is hydrogen, R_3 and R_4 are both unsubstituted phenyl and R_6 is hydroxy, then in the compounds of formula (II) the sequence $\text{R}_6 - (\text{CH}_2)_n - \text{A} - (\text{CH}_2)_m -$ cannot be a methyl group.

Further objectives of the present invention are to provide processes for preparing said compounds; pharmaceutical compositions comprising an effective amount of said compounds; the use of the compounds in the manufacture of a medicament for the treatment of diseases susceptible of being improved by antagonism of M3 muscarinic receptors; and methods of treatment of diseases susceptible to amelioration by antagonism of M3 muscarinic receptors, which methods comprise the administration of the compounds of the invention to a subject in need of treatment.

Certain quinclidine amide derivatives, which fall outside the scope of the present invention, have been disclosed in JP 09328469 and WO 9316048.

As used herein, an alkyl group or moiety can be straight or branched, and is typically a lower alkyl group or moiety. A lower alkyl group or moiety contains 1 to 8, preferably 1 to 6

and more preferably 1 to 4 carbon atoms. In particular it is preferred that such an alkyl group or moiety is represented by a methyl, ethyl, propyl, including i-propyl or butyl, including n-butyl, sec-butyl and tert-butyl group or moiety.

- 5 As used herein, an alkenyl group or moiety can be straight or branched, and is typically a lower alkenyl group or moiety. A lower alkenyl group or moiety contains 2 to 8, preferably 2 to 6 and more preferably 2 to 4 carbon atoms. In particular it is preferred that such an alkenyl group or moiety is represented by a vinyl, allyl or 1-propenyl group or moiety.
- 10 As used herein, an alkynyl group or moiety can be straight or branched, and is typically a lower alkynyl group or moiety. A lower alkynyl group or moiety contains 2 to 8, preferably 2 to 6 and more preferably 2 to 4 carbon atoms. In particular it is preferred that such an alkynyl group or moiety is represented by a 3-butenyl or 1-propynyl group or moiety.
- 15 Optionally substituted lower alkyl, alkenyl or alkynyl groups mentioned herein include straight or branched lower alkyl, alkenyl or alkynyl groups as defined above, which may be unsubstituted or substituted in any position by one or more substituents, for example by 1, 2 or 3 substituents. When two or more substituents are present, each substituent may be the same or different. The substituent(s) are typically halogen atoms, preferably fluoride
- 20 atoms, and hydroxy or alkoxy groups.

- Alkoxy groups mentioned herein are typically lower alkoxy groups, that is groups containing from 1 to 8, preferably 1 to 6 and more preferably 1 to 4 carbon atoms, the hydrocarbon chain being branched or straight and optionally substituted in any position by
- 25 one or more substituents, for example by 1, 2 or 3 substituents. When two or more substituents are present, each substituent may be the same or different. The substituent(s) are typically halogen atoms, most preferably fluoride atoms, and hydroxy groups. Preferred optionally substituted alkoxy groups include methoxy, ethoxy, n-propoxy, i-propoxy, n-butoxy, sec-butoxy, t-butoxy, trifluoromethoxy and difluoromethoxy,
- 30 hydroxymethoxy, hydroxyethoxy or 2-hydroxypropoxy.

Cyclic groups mentioned herein include carbocyclic and heterocyclic groups. The cyclic groups can contain one or more rings. Carbocyclic groups may be aromatic or alicyclic, for example cycloalkyl groups. Heterocyclic groups also include heteroaryl groups.

Cycloalkyl groups and alicyclic groups mentioned herein, unless otherwise specified, typically contain from 3 to 7 carbon atoms. Cycloalkyl groups and alicyclic rings of 3 to 7 carbon atoms include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl.

- 5 As used herein an aromatic group typically contains from 5 to 14, preferably 5 to 10 carbon atoms. Examples of aromatic groups include phenyl and naphthalenyl.

- A heterocyclic or heteroaromatic group mentioned herein is typically a 5 to 10 membered group, such as a 5, 6 or 7 membered group, containing one or more heteroatoms selected from N, S and O. Typically, 1, 2, 3 or 4 heteroatoms are present, preferably 1 or 2 heteroatoms. A heterocyclic or heteroaromatic group may be a single ring or two or more fused rings wherein at least one ring contains a heteroatom. Examples of heterocyclic groups include piperidyl, pyrrolidyl, piperazinyl, morpholynyl, thiomorpholynyl, pyrrolyl, imidazolyl, imidazolidinyl, pyrazolynyl, indolynyl, isoindolynyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, indolizynyl, isoindolyl, indolyl, indazolyl, purinyl, quinolizynyl, isoquinolyl, quinolyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, cinnolynyl, pteridinyl, quinuclidinyl, triazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl, thienyl and dioxolyl. Examples of heteroaromatic groups include pyridyl, thienyl, furyl, pyrrolyl, imidazolyl, benzothiazolyl, pyridinyl, pyrazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, indolyl, indazolyl, purinyl, quinolyl, isoquinolyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, cinnolynyl, triazolyl and pyrazolyl.
- 10
15
20

- As used herein a halogen atom includes a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom, typically a fluorine, chlorine or bromine atom.
- 25

- As used herein, a pharmaceutically acceptable salt is a salt with a pharmaceutically acceptable acid or base. Pharmaceutically acceptable acids include both inorganic acids, for example hydrochloric, sulphuric, phosphoric, diphosphoric, hydrobromic and nitric acid and organic acids, for example citric, fumaric, formic, maleic, malic, ascorbic, succinic, tartaric, benzoic, acetic, methanesulphonic, ethanesulphonic, benzenesulphonic or p-toluenesulphonic acid. Pharmaceutically acceptable bases include alkali metal (e.g. sodium or potassium) and alkali earth metal (e.g. calcium or magnesium) hydroxides and organic bases, for example alkyl amines, aralkyl amines and heterocyclic amines. Preferred salts of the compounds of formula (I) are those formed between the nitrogen atom of the azabicyclic ring and an inorganic or an organic acid
- 30
35

Other preferred salts according to the invention are quaternary ammonium compounds of formula (II), wherein an equivalent of an anion (X^-) is associated with the positive charge of the N atom. X^- may be an anion of various mineral acids such as, for example, chloride, bromide, iodide, sulphate, nitrate, phosphate, or an anion of an organic acid such as, for example, acetate, formate, maleate, fumarate, citrate, oxalate, succinate, tartrate, malate, mandelate, trifluoroacetate, methanesulphonate and p-toluenesulphonate. X^- is preferably an anion selected from chloride, bromide, iodide, sulphate, nitrate, acetate, maleate, oxalate, succinate or trifluoroacetate. More preferably X^- is chloride, bromide, trifluoroacetate or methanesulphonate.

Preferred compounds of formulae (I) or (II) are those wherein R_1 is hydrogen, methyl or ethyl, most preferably hydrogen.

In some preferred embodiments of the invention R_2 is a group of formula i), wherein R_3 is a group, which is optionally substituted with one or more halogen atom(s), selected from phenyl, 2-thienyl, 3-thienyl or 2-furyl. More preferably R_2 is a group of formula I), wherein R_3 represents a group phenyl, 2-thienyl or 2-furyl which are optionally substituted with one or more halogen atom(s). Most preferably, R_3 is phenyl or 2-thienyl,

20

Further preferred compounds having a group of formula i) are those wherein R_4 represents a linear group selected from ethyl, n-butyl, vinyl, allyl, 1-propenyl and 1-propynyl, or a group, which is optionally substituted with one or more halogen atom(s), methyl or methoxy group(s), selected from cyclopentyl, cyclohexyl, phenyl, benzyl, phenethyl, 2-thienyl and 3-furyl. More preferably compounds having a group of formula I) are those wherein R_4 represents a linear group selected from ethyl, n-butyl, vinyl, allyl and 1-propynyl, or a group, which is optionally substituted with one or more halogen atom(s), methyl or methoxy group(s), selected from cyclopentyl, phenyl, benzyl, phenethyl and 2-thienyl. Most preferably, R_4 is ethyl, n-butyl, vinyl, allyl, cyclopentyl, phenyl, benzyl or 2-thienyl.

30

In other preferred embodiments of the invention R_2 is a group of formula ii), wherein Q represents a single bond or an oxygen atom.

In the most preferred embodiments of the invention R_6 in groups i) or ii) is a hydrogen atom or a hydroxy group.

Preferably, in the compounds of formulae (I) or (II) p is 2 and the amide group is at positions 3 or 4 of the azabicyclic ring, most preferably at position 3.

Particularly preferred compounds of formula (II) are those wherein m is an integer from 0 to 6 and n is an integer from 0 to 4; most preferably m is 0 to 5 and n 0 to 2; A represents a group selected from $-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-NR'-$, and $-S-$; most preferably A is $-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$; and R_6 is a hydrogen atom, a cyano group, a nitro group, a $-C(O)OR'$ group, a $-OC(O)R'$ group, a $-SC(O)R'$ group, a $-CH=CH_2$ group, a $-CH=CR'R''$ group, a $C(O)NR'R''$ group, a straight or branched C_1-C_4 alkyl group, which is optionally substituted with one or more halogen atom(s), a straight C_1-C_4 alkoxy group, which is optionally substituted with one or more halogen atom(s) or hydroxy group(s), or a cyclic group, which is optionally substituted with one or more substituents selected from halogen atoms, groups of formula $-C(O)NR'R''$ or methyl, hydroxy, nitro or phenyl groups, the cyclic group being selected from cyclohexyl, phenyl, 5,6,7,8-tetrahydronaphthalenyl, 2-thienyl, 1-pyrrolidinyl, 1-pyrrolyl, benzo[1,3]dioxolyl, 2-benzothiazolyl, naphthalenyl and dioxolyl. More preferably compounds of formula (II) are those wherein m is an integer from 0 to 5 and n is an integer from 0 to 2; A represents a group selected from $-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-NR'-$, and $-S-$; and R_6 is a hydrogen atom, a cyano group, a $-C(O)OR'$ group, a $-OC(O)R'$ group, a $-SC(O)R'$ group, a $-CH=CH_2$ group, a $-C(O)NR'R''$ group, a straight or branched C_1-C_4 alkyl group, a trifluoromethyl, or a cyclic group selected from cyclohexyl, 5,6,7,8-tetrahydronaphthalenyl, 2-thienyl, 1-pyrrolyl, benzo[1,3]dioxolyl, 2-benzothiazolyl, naphthalenyl, dioxolyl and phenyl, which is optionally substituted with one or more substituents selected from halogen atoms, groups of formula $-C(O)NR'R''$, methyl, hydroxy and phenyl groups. Most preferably R_6 is selected from hydrogen, straight C_1-C_4 alkyl, $-CH=CH_2$, cyclohexyl, phenyl which is unsubstituted or substituted with one or two substituents selected from methyl groups and hydroxy groups, 5,6,7,8-tetrahydronaphthalenyl and 2-thienyl.

Most preferred are compounds of formula (II) wherein the sequence $R_6 - (CH_2)_n - A - (CH_2)_m -$ is one of methyl, 3-phenoxypropyl, 3-(3-hydroxyphenoxy)propyl, allyl, heptyl, 3-phenylpropyl, 3-phenylallyl, 2-phenoxyethyl, 2-benzyloxyethyl, cyclohexylmethyl, 3-

(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yloxy)propyl, 5-(2,6-dimethylphenoxy)pentyl, 3-thien-2-ylpropyl or 3-cyclohexylpropyl and X⁻ is bromide or trifluoroacetate.

The compounds of the present invention represented by formulae (I) or (II) described
 5 above may have one or more asymmetric atoms, e.g. the carbon in position 3 of the quinuclidine ring; the carbon substituted by R₃, R₄ and R₅ in the compounds wherein R₂ is a group of formula i); or the carbon which is attached to the carbonyl group in the compounds wherein R₂ is a group of formula ii). Each of these asymmetric atoms may have R- or S-configuration. The single isomers and mixtures of the isomers fall within the
 10 scope of the invention.

Particular individual compounds of formula (I) include:

- N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetamide
 15 N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetamide
 N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetamide
 N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2,2-dithien-2-ylacetamide
 N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-cyclopentyl-2-hydroxy-2-thien-2-ylacetamide
 N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-hydroxy-2-thien-2-ylpent-4-enamide
 20 (2^{*})-N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-hydroxy-2-thien-2-ylbutanamide
 (diastereomer 1)
 (2^{*})-N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-hydroxy-2-thien-2-ylbutanamide
 (diastereomer 2)
 (2^{*})-N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-hydroxy-2-thien-2-ylbut-3-enamide
 25 (diastereomer 1)
 (2^{*})-N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-hydroxy-2-thien-2-ylbut-3-enamide
 (diastereomer 2)
 N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2,3-diphenylpropanamide
 N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetamide
 30 N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-phenylhexanamide
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-9H-xanthene-9-carboxamide
 N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-9H-xanthene-9-carboxamide
 N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-9H-xanthene-9-carboxamide
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-9-hydroxy-9H-fluorene-9-carboxamide
 35 N-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl-N-methyl-9H-xanthene-9-carboxamide

- N-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl-N-ethyl-9H-xanthene-9-carboxamide
 N-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-4-yl-2-cyclopentyl-2-hydroxy-2-thien-2-ylacetamide
 N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-hydroxy-2-phenyl-2-thien-2-ylacetamide
 N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-(5-bromothien-2-yl)-2-(4-fluoro-3-methylphenyl)-2-
 5 hydroxyacetamide
 N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-fur-2-yl-2-hydroxypent-3-ynamide
 N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-fur-2-yl-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)butanamide
 N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-fur-3-yl-2-hydroxy-2-thien-2-ylacetamide
 N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-cyclohexyl-2-hydroxy-2-thien-3-ylacetamide
 10 N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-9-hydroxy-9H-fluorene-9-carboxamide
 N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-N-methyl-9H-xanthene-9-carboxamide
 (2S)-N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-cyclopentyl-2-hydroxy-2-thien-2-ylacetamide

- (*) Configuration not assigned; either the (2R)- or the (2S)- isomers of the above
 15 compounds may be produced).

Particular individual compounds of formula (II) include:

- 3-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetyl amino)-1-methyl-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
 20 3-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetyl amino)-1-(3-phenoxypropyl)-1-
 azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
 (3R)-3-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetyl amino)-1-methyl-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
 trifluoroacetate
 (3R)-1-Allyl-3-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetyl amino)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
 25 trifluoroacetate
 (3R)-1-Heptyl-3-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetyl amino)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
 trifluoroacetate
 (3R)-3-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetyl amino)-1-(3-phenylpropyl)-1-
 azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
 30 (3R)-3-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetyl amino)-1-((E)-3-phenylallyl)-1-
 azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate
 (3R)-3-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetyl amino)-1-(2-phenoxyethyl)-1-
 azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
 (3R)-3-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetyl amino)-1-(3-phenoxypropyl)-1-
 35 azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

- (3R)-3-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetyl amino)-1-[3-(3-hydroxyphenoxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate
- (3R)-1-(2-Benzoyloxyethyl)-3-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetyl amino)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate
- 5 (3R)-3-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetyl amino)-1-(3-thien-2-ylpropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- (3S)-3-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetyl amino)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- (3R)-3-(2,2-Dithien-2-ylacetyl amino)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 10 1-Methyl-3-[(9H-xanthen-9-ylcarbonyl)amino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 1-(3-Phenoxypropyl)-3-[(9H-xanthen-9-ylcarbonyl)amino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- (3R)-1-(3-Phenoxypropyl)-3-[(9H-xanthen-9-ylcarbonyl)amino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 15 (3S)-1-Allyl-3-[(9H-xanthen-9-ylcarbonyl)amino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate
- (3S)-1-Heptyl-3-[(9H-xanthen-9-ylcarbonyl)amino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate
- 20 (3S)-1-Cyclohexylmethyl-3-[(9H-xanthen-9-ylcarbonyl)amino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate
- (3S)-1-(3-Cyclohexylpropyl)-3-[(9H-xanthen-9-ylcarbonyl)amino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate
- (3S)-1-(3-Phenoxypropyl)-3-[(9H-xanthen-9-ylcarbonyl)amino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 25 (3S)-1-[3-(5,6,7,8-Tetrahydronaphthalen-2-yloxy)propyl]-3-[(9H-xanthen-9-ylcarbonyl)amino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate
- (3S)-1-[5-(2,6-Dimethylphenoxy)pentyl]-3-[(9H-xanthen-9-ylcarbonyl)amino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate
- 30 3-[(9-Hydroxy-9H-fluoren-9-yl)carbonyl]amino)-1-methyl-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 3-[(9-Hydroxy-9H-fluoren-9-yl)carbonyl]amino)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- (3R)-1-[3-(2-Carbamoylphenoxy)propyl]-3-[(9-Hydroxy-9H-fluoren-9-yl)carbonyl]amino)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate
- 35

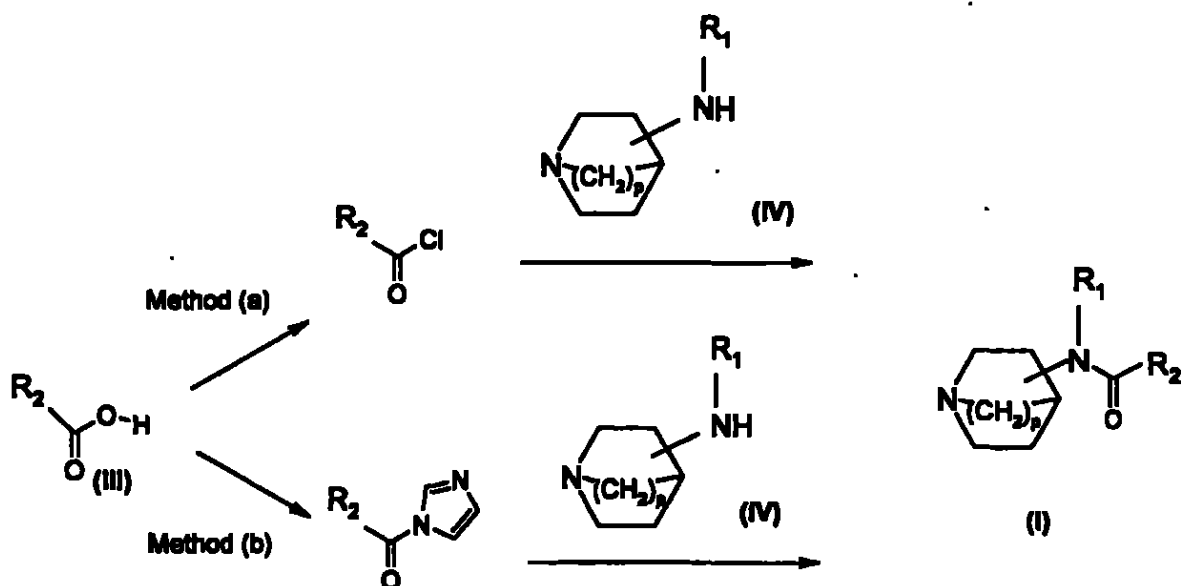
- (3R)-1-[4-(4-Fluorophenyl)-4-oxobutyl]-3-[(9-Hydroxy-9H-fluoren-9-yl)carbonyl]amino)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate
- (3R)-3-[(9-Hydroxy-9H-fluoren-9-yl)carbonyl]amino)-1-(4-oxo-4-thien-2-ylbutyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate
- 5 (3R)-3-[(9-Hydroxy-9H-fluoren-9-yl)carbonyl]amino)-1-[3-(methylphenylamino)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate
- (3R)-3-[(9-Hydroxy-9H-fluoren-9-yl)carbonyl]amino)-1-(3-phenylsulfanylpropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate
- 3-[Methyl-(9H-xanthen-9-ylcarbonyl)amino]-1-(3-pyrrol-1-ylpropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate
- 10 1-[3-(Biphenyl-4-yloxy)propyl]-3-[ethyl-(9H-xanthen-9-ylcarbonyl)amino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate
- (3R)-1-[3-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)propyl]-3-(2-hydroxy-2-phenyl-2-thien-2-ylacetyl amino)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate
- 15 (3R)-1-[3-(Benzothiazol-2-yloxy)propyl]-3-(2-hydroxy-2-phenyl-2-thien-2-ylacetyl amino)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate
- (3R)-3-(2-Fur-2-yl-2-hydroxypent-3-ynoylamino)-1-[3-(naphthalen-1-yloxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate
- (3R)-3-[2-Fur-2-yl-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)butyrylamino]-1-[6-(4-phenylbutoxy)hexyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate
- 20 (3R)-3-(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-thien-2-ylacetyl amino)-1-(2-hydroxyethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate
- (3R)-3-(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-thien-2-ylacetyl amino)-1-(2-ethoxyethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate
- 25 (3R)-3-(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-thien-2-ylacetyl amino)-1-[2-[2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy]ethyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate
- (3R)-3-(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-thien-2-ylacetyl amino)-1-(4,4,4-trifluorobutyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate
- (3R)-1-(4-Acetoxybutyl)-3-[2-(5-bromothien-2-yl)-2-(4-fluoro-3-methylphenyl)-2-hydroxyacetyl amino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate
- 30 (3R)-3-[2-(5-Bromothien-2-yl)-2-(4-fluoro-3-methylphenyl)-2-hydroxyacetyl amino]-1-(4-ethoxycarbonylbutyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate
- (3R)-1-(3-Acetylsulfanylpropyl)-3-[2-(5-bromothien-2-yl)-2-(4-fluoro-3-methylphenyl)-2-hydroxyacetyl amino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate

- (3R)-1-(3-Cyanopropyl)-3-(2-hydroxy-2-phenyl-2-thien-2-ylacetyl amino)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate
- (3R)-1-(2-Carbamoylethyl)-3-(2-hydroxy-2-thien-2-ylpent-4-enoyl amino)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate
- 5 (3R)-1-(2-[1,3]Dioxolan-2-ylethyl)-3-(2-hydroxy-2-thien-2-ylpent-4-enoyl amino)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate
- 4-(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-thien-2-ylacetyl amino)-1-(4-methylpent-3-enyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate
- (3R)-1-[3-(2-Carbamoylphenoxy)propyl]-3-[(9-Hydroxy-9H-fluoren-9-yl)carbonyl] amino)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane formate
- 10 (3R)-1-[4-(4-Fluorophenyl)-4-oxobutyl]-3-[(9-Hydroxy-9H-fluoren-9-yl)carbonyl] amino)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane formate
- (3R)-3-[(9-Hydroxy-9H-fluoren-9-yl)carbonyl] amino)-1-[3-(methylphenylamino)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane chloride
- 15 (3R)-3-[(9-Hydroxy-9H-fluoren-9-yl)carbonyl] amino)-1-(3-phenylsulfanylpropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane formate
- (3R)-3-[Methyl-(9H-xanthen-9-ylcarbonyl) amino]-1-(3-pyrrol-1-ylpropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- (3R)-1-[3-(Biphenyl-4-yloxy)propyl]-3-[methyl-(9H-xanthene-9-carbonyl) amino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane chloride
- 20 (3R)-3-(2-Fur-2-yl-2-hydroxypent-3-ynoyl amino)-1-[3-(naphthalen-1-yloxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane chloride
- (3R)-1-[3-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)propyl]-3-(2-fur-2-yl-2-hydroxypent-3-ynoyl amino)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 25 (3R)-1-[3-(Benzothiazol-2-yloxy)propyl]-3-(2-fur-2-yl-2-hydroxypent-3-ynoyl amino)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane chloride
- (3R)-3-[(2S)-2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-thien-2-ylacetyl] amino)-1-(2-hydroxyethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- (3R)-3-[(2S)-2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-thien-2-ylacetyl] amino)-1-(2-ethoxyethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane formate
- 30 (3R)-3-[(2S)-2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-thien-2-ylacetyl] amino)-1-(4,4,4-trifluorobutyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- (3R)-1-(4-Acetoxybutyl)-3-[2-(5-bromothien-2-yl)-2-(4-fluoro-3-methylphenyl)-2-hydroxyacetyl amino)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

- (3R)-3-[2-(5-Bromothien-2-yl)-2-(4-fluoro-3-methylphenyl)-2-hydroxyacetyl-amino]-1-(4-ethoxycarbonylbutyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- (3R)-1-(3-Acetylsulfanylpropyl)-3-[2-(5-bromothien-2-yl)-2-(4-fluoro-3-methylphenyl)-2-hydroxyacetyl-amino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane formate
- 5 (3R)-1-(3-Cyanopropyl)-3-[2-fur-2-yl-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)butyrylamino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- (3R)-1-(2-Carbamoyl-ethyl)-3-[2-fur-2-yl-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)butyrylamino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane formate
- (3R)-1-(2-[1,3]Dioxolan-2-yl-ethyl)-3-[2-fur-2-yl-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)butyrylamino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 10

In accordance with another embodiment, the present invention provides processes for preparing the novel quinucidine amide derivatives of formulae (I) and (II)

- 15 The compounds of formula (I) may be prepared from the corresponding carboxylic acid of formula (III) following two different methods (a) and (b), illustrated in the following scheme.

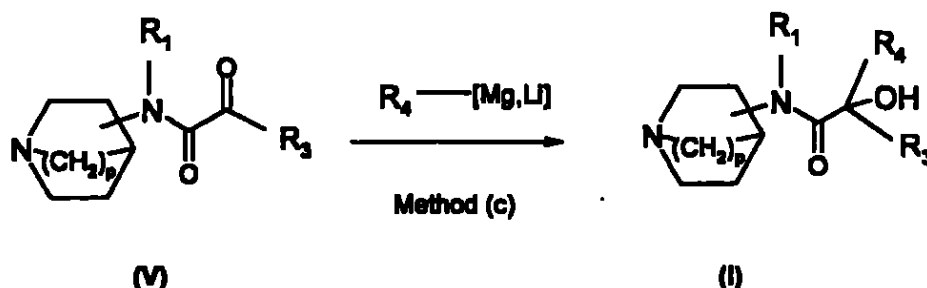


20

Some compounds of formula (IV) are commercially available, for example 3-aminoquinucidine (Aldrich, dihydrochloride), (3R)-aminoquinucidine (Aldrich, Finorga, dihydrochloride) and (3S)-aminoquinucidine (Aldrich, dihydrochloride).

(3R)-N-methylquinuclidin-3-amine has been prepared as described in the experimental section.

- 5 Those compounds of formula (I), wherein R_2 is a group of formula I) and R_3 is an hydroxy group may also be prepared from the compounds of formula (V) by reaction with the corresponding organometallic derivative.



10

The compounds of formula (V) may be prepared from the corresponding glyoxylic acids following methods equivalent to methods (a) and (b) described in Scheme 1

Certain compounds of formula (V) are novel and fall within the scope of the present

15 invention. In particular:

N-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl-2-oxo-2-thien-2-ylacetamide

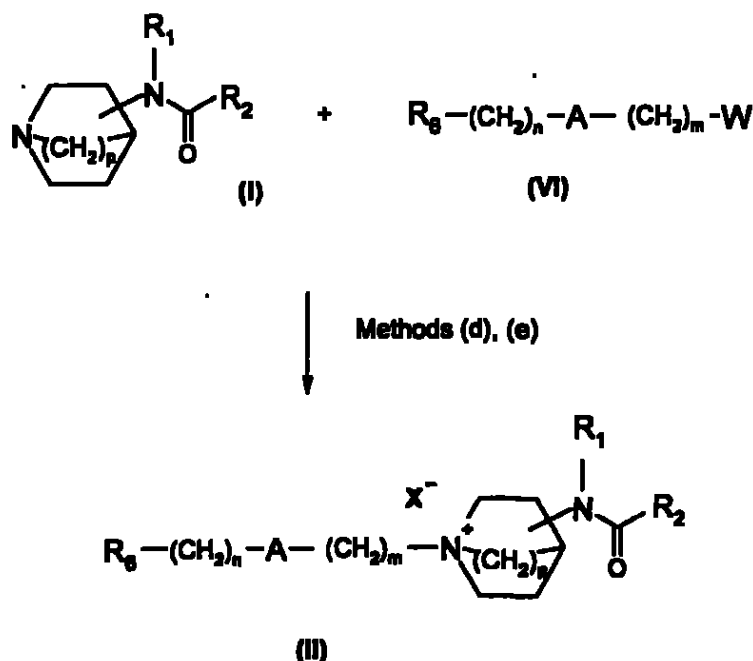
N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-oxo-2-thien-2-ylacetamide

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-oxo-2-thien-2-ylacetamide

20

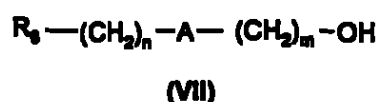
The quaternary ammonium derivatives of formula (II) may be prepared, as illustrated in the following scheme, by reaction of the compounds of formula (I) with an alkylating agent of formula (VI) using two possible methods -(d) or (e)-, described in detail in the experimental section. Method (e) involves the use of solid phase extraction techniques

25 that allow the parallel preparation of several compounds.



In formula (VI), W represents any suitable leaving group, preferably a group X⁻ as defined above for the compounds of formula (II). When W is a leaving group other than X⁻, the quaternary ammonium salt of formula (II) is produced from the product of method (d) or (e) by an exchange reaction according to standard methods to replace the anion W with the desired anion X⁻.

Those compounds of general formula (VI) which are not commercially available have been prepared according to standard methods. For example, compounds wherein n=0 and A = -O-, -S-, NR' were obtained by reaction of the corresponding alcohol, thiol or amine derivative, or its sodium or potassium salt, with an alkylating agent of general formula Y-(CH₂)_m-W, wherein W is as defined above; most preferably W is a halogen atom and Y a halogen atom or a sulphonate ester. In other examples, compounds of general formula (VI) wherein n is at least 1 were synthesised from the corresponding alcohol derivative of general formula (VII) by methods known in the art.



The compounds of formulae (I) and (II) can have one or more asymmetric carbons. All possible stereoisomers, single isomers and mixtures of isomers are also included within

25

the scope of the present invention. The diastereomers of the compounds may be separated by conventional methods, for example by chromatography or crystallisation.

The structures of the compounds were confirmed by ¹H-NMR and MS. The NMR spectra were recorded using either a Varian 300 MHz instrument or a Bruker DPX-250 instrument. Chemical shifts are expressed as parts per million (δ) from the internal reference tetramethylsilane. The purity of the compounds was determined by HPLC, using reverse phase chromatography on a Waters instrument. Molecular ions were produced by electrospray ionisation mass spectrometry on a Hewlett Packard instrument.

10

Method (a)

Preparation of N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-phenylhexanamide (Example 27)

2-phenylhexanoic acid was prepared by alkylation of phenylacetic acid with 1-chlorobutane following a standard method. Oxalyl chloride (0.88 ml, 0.0101 mol) was then added to a solution of 1.62 g of 2-phenylhexanoic acid (0.0084 mol) and dimethylformamide (DMF, one drop) in 25 ml of CHCl₃ (ethanol free) at 0°C. The mixture was stirred and allowed to warm at room temperature. After an hour at this temperature the solvents were evaporated and the residue was dissolved in CHCl₃ and evaporated again. This procedure was repeated two times. The oil obtained was dissolved in CHCl₃ and the solution obtained cooled at 0°C. A solution of (3R)-aminoquinuclidine (1.28 g, 0.0101 mol) in CHCl₃ was added. The mixture was stirred and allowed to warm at room temperature. After 1 hour at this temperature, the reaction mixture was diluted with CHCl₃ and washed with a 10% solution of aqueous potassium carbonate; then washed with water, dried over Na₂SO₄ and evaporated to give 3.57 g of an oil which was purified by column chromatography (silica gel, CHCl₃:MeOH:NH₄OH 90:10:1 as eluent). Appropriate fractions were combined and evaporated to give 2.42 g of a solid that after treatment with isopropyl ether yielded 1.59 g (63.1%) of the title product as a mixture of diastereomers.

30

mp: 136°C.

MS [M+1]⁺: 301

¹H-NMR (DMSO-d₆): (mixture of diastereomers 50:50) δ 0.84 (t, 3H), 1.10-1.80 (m, 9H), 1.70 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.25-2.50 (m, 1H), 2.50-2.80 (m, 4H), 2.94 & 3.05 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 7.15-7.40 (m, 5H), 8.04 (m, 1H, NH).

35

Preparation of N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-N-methyl-9H-xanthene-9-carboxamide (Example 47)

Oxalyl chloride (0.540 ml, 0.0062 mol) was added to a solution of 9H-xanthene-9-carboxylic acid (1.16 g, 0.0051 mol) and dimethylformamide (two drops) in 20 ml of CHCl_3 (ethanol free) at 0°C . The mixture was allowed to warm to room temperature under stirring and maintained 1 h at this temperature. After this time, the reaction mixture was concentrated to dryness in vacuo and the obtained residue was dissolved in CHCl_3 (15 ml) and concentrated again. This procedure was repeated two times. The obtained residue was dissolved in CHCl_3 and the solution cooled to 0°C . A solution of 0.865 g (0.0062 mol) of (3R)-N-methylquinuclidin-3-amine (Intermediate I-4) in 10 ml of CHCl_3 was added. The mixture was allowed to warm to room temperature under stirring. After 4 hours at this temperature, the reaction mixture was treated with K_2CO_3 (saturated solution) and the aqueous phase was extracted with CHCl_3 . The organic solutions were combined and washed with K_2CO_3 (saturated solution) and water, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated to dryness. The obtained residue was purified by column chromatography (silica gel, CHCl_3 : NH_4OH 99:1 $\rightarrow$ CHCl_3 : MeOH : NH_4OH 98:2:1 as eluent) to yield 900 mg (50%) of the title product.

MS $[M+1]^+$: 349

^1H -RMN (400 MHz, 60°C , CDCl_3): δ 7.28 - 7.19 (m, 4H), 7.10 - 7.01 (m, 4H), 5.51 (s, 1H), 4.18 (broad multiplet, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.85-2.40 (m, 6H), 1.85-1.20 (m, 5H).

Preparation of (3R)-N-methylquinuclidin-3-amine (Intermediate I-4)

1g (0.0079 mol) of (3R)-aminoquinuclidine was dissolved in 20 ml of CH_2Cl_2 and 1.22 ml (0.0087 mol) of triethylamine were added. The obtained solution was cooled to 0°C , ClCO_2Et (0.835 ml, 0.0087 mol) was added and the mixture was stirred 15 h at room temperature. After this time, solvents were evaporated in vacuo, the obtained residue was dissolved in CHCl_3 and the solution washed with K_2CO_3 (saturated solution) and water. The organic phase was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated to dryness. The obtained residue was used without further purification as is described as follows. The obtained residue was dissolved in 15 ml of THF, the solution was cooled to 0°C and 0.601g (0.016 mol) of LiAlH_4 were added in several portions. The reaction mixture was heated under reflux for 4h. After this time, was cooled to 0°C and the excess of hydride was decomposed by the consecutive addition, under stirring, dropwise and cautiously of 0.6 ml of H_2O , 0.6 ml of NaOH (10% solution) and 1.8 ml of H_2O . When the

decomposition was finished, the reaction mixture was filtered and the sludge was washed with THF and CHCl_3 , the organic solutions were combined and concentrated to dryness to obtain 830 mg (75%) of the title product, structure confirmed by ^1H -RMN and ^{13}C -RMN.

- 5 ^{13}C -RMN (CDCl_3): δ 57.0 (CH), 56.5 (CH_2), 47.5 (CH_2), 46.9 (CH_2), 34.3 (CH_3), 26.1 (CH_2), 24.6 (CH), 19.9 (CH_2).

The following Examples of formula (I) were prepared by method (a) from the appropriate carboxylic acid:

- 10 N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2,3-diphenylpropanamide (Example 25)
from 2,3-diphenylpropionic acid.
N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-9H-xanthene-9-carboxamide (Example 28)
N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-9H-xanthene-9-carboxamide (Example 31)
N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-9H-xanthene-9-carboxamide (Example 33)
15 All three from 9H-xanthene-9 carboxylic acid.

Method (b)

Preparation of N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2,2-dithien-2-ylacetamide

- 20 (Example 17)
2,2-dithien-2-ylacetic acid was produced by hydrolysis of 2,2-dithien-2-ylacetic acid methyl ester, previously prepared as described in F. Leonard and I. Ehranthal, *J. Am. Chem. Soc.*, (1951), Vol 73, pag 2216. 1.2 g (0.0054 mol) of 2,2-dithien-2-ylacetic acid were dissolved in 25 ml of THF. To this solution were added 0.96 g (0.00594 mol) of 1,1'-
25 carbonyldiimidazole and the mixture was refluxed for an hour. The reaction was monitored by TLC following the formation of the imidazolid. When the reaction was completed 0.75 g (0.00594 mol) of (3R)-aminoquinuclidine were added. The reaction mixture was refluxed for 16 h, cooled, diluted with ether and washed with water. The organic layer was extracted with HCl 2N, the acid solution basified with K_2CO_3 and extracted with CHCl_3 .
30 The organic phase was dried over Na_2SO_4 and the solvent was evaporated to obtain 0.60 g of an oil which was purified by column chromatography (silica gel, CHCl_3 :MeOH: NH_4OH 90:10:1 as eluent). Appropriate fractions were combined and evaporated to give 0.31 g of the title product (17.3%).
mp: 165°C
35 MS $[\text{M}+1]^+$: 333

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.43 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.65-2.85 (m, 4H), 3.31 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.98 (d, 1H, NH), 7.0 (m, 4H), 7.28 (m, 2H).

Preparation of N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-9-hydroxy-9H-fluorene-9-carboxamide (Example 44)

5 g (0.022 mol) of 9-hydroxy-9H-fluorene-9-carboxylic acid were dissolved in 50 ml of dry DMF and 4.2 g (0.026 mol) of 1,1'-carbonyldiimidazole were added. The mixture was stirred during 1 h at room temperature. After this time 3.26 g (0.026 mol) of (3R)-aminoquinuclidine and 0.324 g (0.0027 mol) of DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) were added. The reaction mixture was stirred at room temperature during 14 hours, then was concentrated in vacuo to eliminate the DMF and the obtained residue was dissolved in AcOEt. The organic solution was washed with NaHCO₃ (saturated solution) and water. The organic layer was separated, dried over Na₂SO₄ and solvent was evaporated. The obtained product was purified by column chromatography (silica gel, CHCl₃: NH₄OH 100:1 → CHCl₃: MeOH:NH₄OH 80:20:1 as eluent). Appropriate fractions were combined and evaporated to yield 304 mg of the title product (4%).

MS [M+1]⁺: 335

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 4H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 6.08 - 5.93 (m, NH, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.00 - 2.87 (m, 1H), 2.52 - 2.27 (m, 4H), 2.02 - 1.92 (m, 1H), 1.80 - 1.76 (m, 1H), 1.51 - 1.44 (m, 2H), 1.26 - 1.17 (m, 2H).

Preparation of (2S)-N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-cyclopentyl-2-hydroxy-2-thien-2-ylacetamide (Example 49)

The title compound was prepared as is described in Example 44 starting from (2S)-2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-thien-2-yl acetic acid. The obtained product was purified by column chromatography (silica gel, CHCl₃: MeOH: NH₄OH 99:1:1 → CHCl₃: MeOH:NH₄OH 97:3:1 as eluent) to give 800 mg of the title product impurified with imidazole. The obtained product was dissolved in CHCl₃ and washed with H₂O (x 3). The organic solution was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in vacuo to yield 850 mg of the title product (44% from the starting acid). Structure confirmed by ¹H-RMN and MS.

MS [M+1]⁺: 335

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7.24 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.64 (d, NH, 1H), 3.91 - 3.81 (m, 1H), 3.33 - 3.23 (m, 1H), 2.88 - 2.69 (m, 5H), 2.42 - 2.33 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.69 - 1.36 (m, 12H)

(2S)-2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-thien-2-yl acetic acid has been prepared as is described in WO/02053564

- 5 The following Examples of formula (I) were prepared according to method (b) from the appropriate carboxylic acid:

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-cyclopentyl-2-hydroxy-2-thien-2-ylacetamide (Example 19)

- 10 from 2-cyclopentyl-2-hydroxy-2-thien-2-ylacetic acid, which was produced by hydrolysis of 2-cyclopentyl-2-hydroxy-2-thien-2-ylacetic acid methyl ester, compound described in E. Atkinson et al., *J. Med. Chem.*, (1977), Vol 20, n° 12, 1612-1617 and WO02/053564.

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetamide

- 15 (Example 26)

from 2-cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetic acid.

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-9H-xanthene-9-carboxamide (Example 28)

from 9H-xanthene-9 carboxylic acid

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-9-hydroxy-9H-fluorene-9-carboxamide (Example 41)

- 20 from 9-Hydroxy-9H-fluorene-9-carboxylic acid.

Method (c)

Preparation of N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-oxo-2-thien-2-ylacetamide

- 25 (Intermediate I-1)

Oxalyl chloride (4.5 ml, 0.0516 mol) was added to a solution of 6.68 g (0.0428 mol) of 2-oxo-2-thien-2-ylacetic acid and DMF (several drops) in 100 ml of CHCl₃ (ethanol free) at 0°C. The mixture was stirred and allowed to warm to room temperature. After two hours at this temperature, the solvents were evaporated and the residue was dissolved in CHCl₃ and evaporated again. This procedure was repeated two times. The oil obtained was dissolved in CHCl₃ and the solution obtained cooled at 0°C. A solution of (3R)-aminoquinuclidine (5.91g, 0.0468 mol) in 50 ml of CHCl₃ was added. The mixture was stirred and allowed to warm to room temperature. After 18 hours at this temperature, the reaction mixture was washed with an aqueous K₂CO₃ solution. The basic aqueous

30

solution was extracted again with CHCl_3 . The organic phases were combined, washed with water, dried over Na_2SO_4 and evaporated to give 11.34 g of the title product.

MS $[\text{M}+1]^+$: 265

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.40-1.85 (m, 4H), 2.0 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.70-3.0 (m, 4H), 3.4
5 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.50 (d, 1H, NH), 7.85 (m, 1H), 8.40 (m, 1H).

Following an equivalent procedure the following intermediates were prepared:

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-oxo-2-thien-2-ylacetamide (Intermediate I-2)

N-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-oxo-2-thien-2-ylacetamide (Intermediate I-3)

10

**Preparation of N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-hydroxy-2,2-dithien-2-yl-
acetamide (Example 4)**

A solution of 2-thienylmagnesium bromide was prepared from 2.27 g (0.094 mol) of
magnesium and 15.4 g (0.094 mol) of 2-bromothiophene in 150 ml of THF. This solution
15 was added to a solution of 11.34 g (0.043 mol) of N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-
oxo-2-thien-2-ylacetamide (Intermediate I-1) in 120 ml of THF. The mixture was stirred at
room temperature for one hour, refluxed for one hour, cooled and treated with a saturated
solution of ammonium chloride. The solution obtained was basified with a K_2CO_3 solution
and extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was washed with water and brine, dried over
20 Na_2SO_4 and treated with activated carbon. The solution obtained was filtered through Celite
and solvents were evaporated to give a solid that was treated with ether and filtered to
give 8.77 (58.5%) of the title product.

m. p.: 169°C

MS $[\text{M}+1]^+$: 349

25 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.30 (m, 1H), 1.42-1.75 (m, 3H), 1.77 (m, 1H), 2.50-2.75 (m,
4H), 2.83 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 7.09 (m, 1H),
7.43 (m, 2H), 7.54 (s, 1H, OH), 7.97 (d, 1H, NH).

The following Examples of formula (I) were prepared according to method (c) using N-
30 [(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-oxo-2-thien-2-ylacetamide (Intermediate I-1) and the
corresponding Grignard reagent:

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-hydroxy-2-thien-2-ylpent-4-enamide (Example
20).

(2*)-N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-hydroxy-2-thien-2-ylbutanamide
35 (diastereomer 1, Example 21) and

(2*)-N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-hydroxy-2-thien-2-ylbutanamide
(diastereomer 2, Example 22)

the two diastereomers were separated by column chromatography (silica gel,
CHCl₃/MeOH/NH₄OH 90:10:1 as eluent). Diastereomer 1: first diastereomer obtained,

5 Diastereomer 2: second diastereomer obtained.

(2*)-N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-hydroxy-2-thien-2-ylbut-3-enamide
(diastereomer 1, Example 23) and

(2*)-N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-hydroxy-2-thien-2-ylbut-3-enamide
(diastereomer 2, Example 24)

10 the two diastereomers were separated by column chromatography (silica gel,
CHCl₃/MeOH/NH₄OH 90:10:1 as eluent). Diastereomer 1: first diastereomer obtained,
Diastereomer 2: second diastereomer obtained.

(*) Configuration not assigned.

15

The following compounds of formula (I) were also prepared according to method (c)
N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetamide (Example
15)

prepared from Intermediate I-2 and 2-thienyllithium (commercially available).

20 **N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetamide (Example 1)**
prepared from Intermediate I-3 and 2-thienyllithium.

Preparation of N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-(5-bromothien-2-yl)-2-(4-fluoro-3-methylphenyl)-2-hydroxyacetamide (Example 48)

25 Oxalyl chloride (1.16 ml, 0.013 mol) was added to a suspension of 2-(5-bromothien-2-yl)-
2-oxoacetic acid (2.6 g, 0.011 mol) and two drops of DMF in 30 ml of CHCl₃ (ethanol free)
cooled to 0°C. The mixture was allowed to warm to room temperature under stirring.
After 1.5 hours the reaction mixture was concentrated to dryness in vacuo and the
obtained residue was dissolved in CHCl₃ (15 ml) and concentrated again. This procedure
30 was repeated two times. The obtained residue was dissolved in CHCl₃ (30 ml), the
solution was cooled to 0°C and 1.67 g (0.013 mol) of (3R)-aminoquinuclidine were
added. The mixture was allowed to warm to room temperature and continued stirring
during 3 hours. After this time the reaction mixture was treated with K₂CO₃ (saturated
solution) and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The organic layers were
35 combined, washed with water, dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated. The obtained

product (N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-(5-bromothien-2-yl)-2-oxoacetamide) was used without further purification as is described as follows.

The obtained product was dissolved in dry THF (45 ml). The solution obtained was cooled to -80°C and 14.4 ml of a 1M solution in THF of 4-fluoro-3-methylphenylmagnesium

- 5 bromide (0.014 mol) were added. The mixture was stirred during 3 hours at low temperature. After this time, the reaction mixture was treated with NH₄Cl (saturated solution) and extracted with AcOEt. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and solvents were evaporated. The obtained product was purified by column chromatography (silica gel, CHCl₃: MeOH: NH₄OH 99:1:1 → CHCl₃: MeOH: NH₄OH 98:4:1) to yield 2.1g of
10 the title compound (42% from the starting acid) as a mixture of diastereomers.

MS [M+1]⁺: 453, 455

¹H-RMN (CDCl₃): (mixture of diastereomers) δ 7.35 - 7.20 (m, 2H), 7.08 - 6.89 (m, 3H), 6.80 (dd, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 3.18 - 3.07 (m, 1H), 2.89 - 2.58 (m, 4H), 2.33 - 2.22 (m, 4H), 1.92 - 1.87 (m, 1H), 1.83 - 1.42 (m, 4H)

15

2-(5-bromothien-2-yl)-2-oxoacetic acid was obtained by hydrolysis of ethyl 2-(5-bromothien-2-yl)-2-oxoacetate by a standard method (EtOH, NaOH 2N, 60°C, 1.5 h).

20 **Preparation of N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-fur-2-yl-2-hydroxypent-3-ynamide (Example 45)**

- To a suspension cooled to 0°C of 1.72 g (0.012 mol) of 2-fur-2-yl-2-oxoacetic acid and two drops of DMF in 40 ml of CHCl₃ (ethanol free), 1.17 ml (0.013 mol) of oxalyl chloride were added. The resulting mixture was allowed to warm to room temperature under stirring and continued stirring during 1 hour. After this time, the mixture was
25 concentrated to dryness in vacuo and the obtained residue was dissolved in CHCl₃ (20 ml) and concentrated again. This procedure was repeated two times. The obtained product was dissolved in CHCl₃ (50 ml), the solution was cooled to 0°C and 1.7 g (0.013 mol) of (3R)-aminoquinuclidine were added. The mixture was allowed to warm to room temperature and continued stirring during 16 hours. After this time the reaction mixture
30 was treated with K₂CO₃ (saturated solution) and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The organic layers were combined, washed with water, dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated. The obtained product (N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-(2-furyl)-2-oxoacetamide) was used without further purification as is described as follows.

- This product was dissolved in dry THF (50 ml). The solution obtained was cooled to -80°C
35 and 28 ml of a 0.5 M solution in THF of 1-propynylmagnesium bromide (0.014 mol) were

added. The mixture was allowed to warm to room temperature during 3 hours. After this time, the reaction mixture was treated with NH_4Cl (saturated solution) and extracted with AcOEt and CH_2Cl_2 . The organic layers were combined, dried over Na_2SO_4 , filtered and solvents were evaporated. The obtained product was purified by column chromatography (silica gel, CHCl_3 : MeOH : NH_4OH 97:3:1 $\rightarrow$ CHCl_3 : MeOH : NH_4OH 94:6:1 as eluent) to yield 1.38 g of the title compound (39% from the starting acid) as a mixture of diastereomers.

MS $[\text{M}+1]^+$: 289

^1H -RMN (CDCl_3): (mixture of diastereomers) δ 7.36 - 7.35 (m, 1H), 6.87 - 6.76 (m, NH, 1H), 6.54 - 6.52 (m, 1H), 6.34 - 6.32 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.29 - 3.17 (m, 1H), 2.78 - 2.64 (m, 4H), 2.47 - 2.35 (m, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.70 - 1.39 (m, 4H).

Preparation of N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-fur-2-yl-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)butanamide (Example 46)

This product was prepared according to the procedure described in Example 45, starting from 2 g (0.014 mol) of 2-fur-2-yl-2-oxoacetic acid, and using 4-methoxyphenethylmagnesium chloride (0.021 mol, 43 ml of a 0.5 M solution in THF) as Grignard reagent. The obtained product was purified by column chromatography (silica gel, CHCl_3 : MeOH : NH_4OH 99:1:1 $\rightarrow$ CHCl_3 : MeOH : NH_4OH 97:3:1 as eluent) to yield 2.4 g of the title compound (44% from the starting acid) as a mixture of diastereomers.

MS $[\text{M}+1]^+$: 385

^1H -RMN (CDCl_3): (mixture of diastereomers) δ 7.39 - 7.38 (m, 1H), 7.09 (d, 2H), 6.82 (d, 2H), 6.70 - 6.67 (m, NH, 1H), 6.41 - 6.35 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.33 - 3.24 (m, 1H), 2.82 - 2.19 (m, 9H), 1.98 - 1.87 (m, 1H), 1.67 - 1.40 (m, 4H)

Method (d)

Preparation of (3R)-1-(3-phenoxypropyl)-3-[[9H-xanthen-9-ylcarbonyl]amino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide (Example 32)

0.3 g (0.00089 mol) of N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-9H-xanthene-9-carboxamide (Example 31) were dissolved in 6 ml of THF. To this solution 0.21 ml (0.287g, 0.001335 mol) of (3-bromopropoxy)benzene were added. The mixture was refluxed during 4 hours and then stirred 17 h at room temperature. The reaction mixture was filtered and the solid obtained washed with ether several times and dried. 0.48 g (98%) of the title product were obtained.

m.p.: 278.5-279.2°C

MS [M-Br]⁺: 469

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.80-2.0 (m, 3H), 2.05-2.30 (m, 4H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.30-3.65 (m, 6H), 3.82 (m, 1H), 4.05 (t, 2H), 4.10 (m, 1H), 5.05 (s, 1H), 6.90-7.0 (m, 3H), 7.05-7.20 (m, 4H), 7.25-7.42 (m, 6H), 9.01 (d, 1H, NH).

Preparation of 3-[[[9-hydroxy-9H-fluoren-9-yl]carbonyl]amino]-1-methyl-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide (Example 42)

0.245 g (0.00073 mol) of N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-9-hydroxy-9H-fluorene-9-carboxamide (Example 41) were dissolved in 4 ml of acetonitrile and 6 ml of CHCl₃. To this solution 5.46 ml of a 1 M solution of methyl bromide in acetonitrile were added and the mixture was stirred for 96 h at room temperature under N₂ atmosphere. After this time the solvents were evaporated. The residue was coevaporated with ether three times. Ether was added to the residue and the mixture stirred. The solid obtained was filtered and washed several times with ether. The yield was 0.26 g (83.8%) of the title compound. m.p.: 197.5-203.6°C

MS [M-Br]⁺: 349

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.80-2.0 (m, 3H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.35-3.70 (m, 5H), 3.78 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 6.82 (s, 1H, OH), 7.30 (m, 2H), 7.43 (m, 4H), 7.79 (m, 2H), 8.81 (d, 1H, NH).

Method (e)

Preparation of (3S)-1-cyclohexylmethyl-3-[[[9H-xanthen-9-yl]carbonyl]amino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate (Example 36)

28.15 mg (0.0842 mmol) of N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-9H-xanthene-9-carboxamide (Example 33) were dissolved in 0.5 ml of DMSO. A solution of 74.37 mg (0.421 mmol) of (bromomethyl)cyclohexane in 0.5 ml of DMSO was added and the mixture stirred at room temperature overnight. The mixture was purified by solid phase extraction with a cation exchange Mega Bond Elut cartridge, previously conditioned at pH=7.5 with 0.1 M NaH₂PO₄ buffer. The reaction mixture was applied to the cartridge and washed first with 2 ml of DMSO and then three times with 5 ml of acetonitrile, rinsing away all starting materials. The ammonium derivative was eluted with 5 ml of 0.03 M TFA solution in CH₃CN:CHCl₃ (2:1). This solution was neutralized with 300 mg of poly(4-

vinylpyridine), filtered and evaporated to dryness. The yield was 12.4 mg of the title product. (27.0%).

[M-CF₃COO]⁺: 431

5 Preparation of (3R)-3-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetamino)-1-[3-(3-hydroxyphenoxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate (Example 12)

The title compound was prepared as described for Example 36 from 30 mg (0.0861 mmol) of N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetamide (Example 4) (dissolved in 0.5 ml of DMSO) and 78 mg (0.418 mmol) of 3-(3-chloropropoxy)phenol (dissolved in 0.5 ml of DMSO). The yield was 12.7 mg of the title product. (24%).

10 [M-CF₃COO]⁺: 499

Also included within the scope of the present invention are pharmaceutical compositions

15 which comprise, as the active ingredient, at least one quinuclidine amide derivative of formulae (I) or (II) in association with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent. Preferably the composition is made up in a form suitable for oral administration.

The pharmaceutically acceptable carrier or diluents which are mixed with the active

20 compound or compounds, to form the composition of this invention are well-known per se and the actual excipients used depend inter alia on the intended method of administration of the composition.

Compositions of this invention are preferably adapted for oral administration. In this case,

25 the composition for oral administration may take the form of tablets, film-coated tablets, liquid inhalant, powder inhalant and inhalation aerosol; all containing one or more compounds of the invention; such preparations may be made by methods well-known in the art.

The diluents which may be used in the preparations of the compositions include those

30 liquid and solid diluents which are compatible with the active ingredient, together with colouring or flavouring agents, if desired. Tablets or film-coated tablets may conveniently contain between 1 and 500 mg, preferably from 5 to 300 mg of active ingredient. The inhalant compositions may contain between 1 µg and 1,000 µg, preferably from 10 µg to

35 800 µg of active ingredient. In human therapy, the dose of the compound of formulae (I) or

(II) depend on the desired effect and duration of treatment; adult doses are generally between 3 mg and 300 mg per day as tablets and 10 µg and 800 µg per day as inhalant composition.

5 Pharmacological Action

The results on human muscarinic receptors binding and in the test on bronchospasm in guinea pig, were obtained as described below.

10 Human muscarinic receptor studies.

The binding of [3H]-NMS to human muscarinic receptors was performed according to Waelbroeck et al (1990), Mol. Pharmacol., 38: 267-273. Assays were carried out at 25°C. Membrane preparations from stably transfected chinese hamster ovary-K1 cells (CHO) expressing the genes for the human M3 muscarinic receptors were used.

For determination of IC₅₀, membrane preparations were suspended in DPBS to a final concentration of 89 µg/ml for the M3 subtype. The membrane suspension was incubated with the tritiated compound for 60 min. After incubation the membrane fraction was separated by filtration and the bound radioactivity determined. Non-specific binding was determined by addition of 10⁻⁴ M atropine. At least six concentrations were assayed in duplicate to generate individual displacement curves.

Our results show that the compounds of the present invention have high affinities for M3 muscarinic receptors, preferably human muscarinic receptors. Thus, the IC₅₀ of the preferred compounds of the invention is lower than 100 nM. Most preferred compounds, such as the compounds of examples 1, 3, 4, 8, 10, 11, 14, 19, 30 and 32 described below, have an IC₅₀ lower than 80 nM.

30 Test on bronchospasm in guinea pig

The studies were performed according to H. Konzett and F. Rössler (1940), Arch. Exp. Path. Pharmacol. 195: 71-74. Aqueous solutions of the agents to be tested were nebulized and inhaled by anaesthetized ventilated male guinea pigs (Dunkin-Hartley). Bronchial response to intravenous acetylcholine challenge was determined before and

after drug administration and the changes in pulmonary resistance at several time-points were expressed as percent of inhibition of bronchospasm.

The compounds of the present invention inhibited the bronchospasm response to acetylcholine with high potency and a long duration of action.

From the above described results one of ordinary skill in the art can readily understand that the compounds of the present invention have excellent M3 antimuscarinic activity and thus are useful for the treatment of diseases in which the M3 muscarinic receptor is implicated, including respiratory disorders such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD), bronchitis, bronchial hyperreactivity, asthma, cough and rhinitis; urological disorders such as urinary incontinence, pollakiuria, neurogenic or unstable bladder, cystospasm and chronic cystitis; gastrointestinal disorders such as irritable bowel syndrome, spastic colitis, diverticulitis and peptic ulceration; and cardiovascular disorders such as vagally induced sinus bradycardia.

The present invention further provides a compound of formulae (I) or (II) or a pharmaceutically acceptable composition comprising a compound of formulae (I) or (II) for use in a method of treatment of the human or animal body by therapy, in particular for the treatment of respiratory, urological or gastrointestinal disease or disorder.

The present invention further provides the use of a compound of formulae (I) or (II) or a pharmaceutically acceptable composition comprising a compound of formulae (I) or (II) for the manufacture of a medicament for the treatment of a respiratory, urological or gastrointestinal disease or disorder.

Further, the compounds of formulae (I) or (II) and pharmaceutical compositions comprising a compound of formulae (I) or (II) can be used in a method of treating a respiratory, urological or gastrointestinal disease or disorder, which method comprises administering to a human or animal patient in need of such treatment an effective, non-toxic, amount of a compound of formulae (I) or (II) or a pharmaceutical composition comprising a compound of formulae (I) or (II).

Further, the compounds of formulae (I) or (II) and pharmaceutical compositions comprising a compound of formulae (I) or (II) can be used in combination with other drugs

effective in the treatment of these diseases. For example with β_2 agonists, steroids, antiallergic drugs, phosphodiesterase IV inhibitors and/or-leukotriene D4 (LTD4) inhibitors, for simultaneous, separate or sequential use in the treatment of a respiratory disease.

- 5 The present invention will be further illustrated by the following examples. The examples are given by way of illustration only and are not to be construed as a limiting.

Example 1

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetamide

- 10 The title compound was synthesised according to method c. The yield was 0.67 g , 15.2%.
m.p.: 185°C.

MS [M+1]⁺: 349.

- ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.30 (m, 1H), 1.40-1.75 (m, 3H), 1.77 (m, 1H), 2.50-2.75 (m, 4H),
2.83 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.43
15 (m, 2H), 7.53 (s, 1H, OH), 7.95 (d, 1H, NH).

Example 2

3-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetyl-amino)-1-methyl-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

- 20 The title compound was synthesised according to methods c and d. The yield of the final step was 0.16 g, 68%.

MS [M-Br]⁺: 363.

- ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.76 (m, 1H), 1.85-2.06 (m, 3H), 2.14 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 3.30-
3.60 (m, 5H), 3.75 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 7.0 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.46 (m,
25 2H), 7.65 (s, 1H, OH), 8.64 (d, 1H, NH).

Example 3

3-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetyl-amino)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

- 30 The title compound was synthesised according to methods c and d. The yield of the final step was 0.24 g, 82.7%.

m.p.: 180.6-188.3°C.

MS [M-Br]⁺: 483.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.78 (m, 1H), 1.90-2.25 (m, 6H), 3.30-3.65 (m, 7H), 3.67-3.80 (m, 1H), 4.05 (t, 2H), 4.24 (m, 1H), 6.94-7.0 (m, 5H), 7.07 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.66 (s, 1H, OH), 8.74 (d, 1H, NH).

5 Example 4

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetamide

The title compound was synthesised according to method c. The yield was 8.77 g, 58.5%.
m.p.: 169°C.

MS [M+1]⁺: 349.

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.30 (m, 1H), 1.42-1.75 (m, 3H), 1.77 (m, 1H), 2.50-2.75 (m, 4H), 2.83 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.54 (s, 1H, OH), 7.97 (d, 1H, NH).

Example 5

15 **(3R)-3-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetylamino)-1-methyl-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate**

The title compound was synthesised according to methods c and e. The yield of the final step was 0.0124 g, 30.2%.

MS [M-CF₃COO]⁺: 363.

20

Example 6

(3R)-1-Allyl-3-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetylamino)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate

The title compound was synthesised according to methods c and e. The yield of the final
25 step was 0.010 g, 23.1%.

MS [M-CF₃COO]⁺: 389.

Example 7

30 **(3R)-1-Heptyl-3-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetylamino)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate**

The title compound was synthesised according to methods c and e. The yield of the final step was 0.0118 g, 24.4%.

MS [M-CF₃COO]⁺: 447.

40

Example 8**(3R)-3-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetyl-amino)-1-(3-phenylpropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide**

The title compound was synthesised according to methods c and d. The yield of the final
5 step was 0.49 g, 78%.

m.p.: 117.3-118.9°C.

MS [M-Br]⁺: 467

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.75 (m, 1H), 1.80-2.05 (m, 5H), 2.09 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 3.16
(m, 2H), 3.25-3.60 (m, 5H), 3.68 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 7.11
10 (m, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H), 7.45 (m, 2H), 7.82 (s, 1H, OH), 8.70 (d, 1H, NH).

Example 9**(3R)-3-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetyl-amino)-1-((E)-3-phenylallyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate**

15 The title compound was synthesised according to methods c and e. The yield of the final
step was 0.0032 g, 6.4%.

[M-CF₃COO]⁺: 465.**Example 10**

20 **(3R)-3-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetyl-amino)-1-(2-phenoxyethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide**

The title compound was synthesised according to methods c and d. The yield of the final
step was 0.470 g, 74%.

m.p.: 112.6-113.9°C.

25 MS [M-Br]⁺: 469

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.77 (m, 1H), 1.90-2.15 (m, 4H), 3.40-3.80 (m, 7H), 3.86 (m, 1H),
4.24 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 6.95-7.0 (m, 5H), 7.04 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.35 (m, 2H),
7.48 (m, 2H), 7.66 (s, 1H, OH), 8.72 (d, 1H, NH).

30 **Example 11****(3R)-3-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetyl-amino)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide**

The title compound was synthesised according to methods c and d. The yield of the final
step was 0.65 g, 80%.

35 m.p.: 182°C.

MS [M-Br]⁺: 483

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.76 (m, 1H), 1.85-2.25 (m, 6H), 3.25-3.85 (m, 7H), 3.65-3.82 (m, 1H), 4.05 (t, 2H), 4.23 (m, 1H), 6.90-7.0 (m, 5H), 7.04 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.65 (s, 1H, OH), 8.73 (d, 1H, NH).

5

Example 12

(3R)-3-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetyl-amino)-1-[3-(3-hydroxyphenoxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate

The title compound was synthesised according to methods c and e. The yield of the final step was 0.0127 g, 24.0%.

10

[M-CF₃COO]⁺: 499.

Example 13

(3R)-1-(2-Benzoyloxyethyl)-3-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetyl-amino)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate

15

The title compound was synthesised according to methods c and e. The yield of the final step was 0.0146 g, 28.4%.

[M-CF₃COO]⁺: 483.

20 **Example 14**

(3R)-3-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetyl-amino)-1-(3-thien-2-ylpropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

The title compound was synthesised according to methods c and d. The yield of the final step was 0.49 g, 77%.

25 m.p.: 111.1-113.2°C.

MS [M-Br]⁺: 473

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.75 (m, 1H), 1.85-2.15 (m, 6H), 2.84 (t, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.25-3.45 (m, 3H), 3.45-3.62 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 6.90-7.0 (m, 4H), 7.05 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.65 (s, 1H, OH), 8.71 (d, 1H, NH).

30

Example 15

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetamide

The title compound was synthesised according to method c. The yield was 0.44 g, 7.67%.

MS [M+1]⁺: 349.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.40-1.70 (m, 4H), 1.98 (m, 1H), 2.40-2.47 (m, 1H), 2.60-2.85 (m, 4H), 3.24 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.01 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.33 (m, 2H).

Example 16

5 **(3S)-3-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetyl amino)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide**

The title compound was synthesised according to methods c and d. The yield of the final step was 0.36 g, 70.6%.

m.p.: 172.8-173.9°C.

10 **MS [M-Br]⁺: 483.**

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.78 (m, 1H), 1.85-2.25 (m, 6H), 3.25-3.65 (m, 7H), 3.70-3.82 (m, 1H), 4.04 (t, 2H), 4.24 (m, 1H), 6.90-7.0 (m, 5H), 7.06 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.65 (s, 1H, OH), 8.74 (d, 1H, NH).

15 **Example 17**

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2,2-dithien-2-ylacetamide

The title compound was synthesised according to method b. The yield was 0.31 g, 17.3%.
m.p.: 165°C.

MS [M+1]⁺: 333.

20 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.43 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.65-2.85 (m, 4H), 3.31 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.98 (d, 1H, NH), 7.0 (m, 4H), 7.28 (m, 2H).

Example 18

(3R)-3-(2,2-Dithien-2-ylacetyl amino)-1-(3-phenoxypropyl)-1-

25 **azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide**

The title compound was synthesised according to methods b and d. The yield of the final step was 0.21 g, 79.8%.

m.p.: 135.6-137.1°C.

MS [M-Br]⁺: 487.

30 ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.83 (m, 1H), 1.94 (m, 2H), 2.0-2.25 (m, 4H), 3.19 (m, 1H), 3.30-3.55 (m, 6H), 3.86 (m, 1H), 4.03 (t, 2H), 4.18 (m, 1H), 5.65 (s, 1H), 6.93-6.98 (m, 5H), 7.01-7.06 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 9.10 (d, 1H, NH).

Example 19**N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-cyclopentyl-2-hydroxy-2-thien-2-ylacetamide**

The title compound was synthesised as a mixture of diastereomers according to method b. The yield was 0.12 g, 27.9%.

5 MS [M+1]⁺: 335.

¹H-NMR (DMSO-d₆): (mixture of diastereomers 50:50) δ 1.20-1.80 (m, 13H), 2.50-2.90 (m, 6H), 3.04 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 5.98 & 6.01 (s, 1H, OH), 6.93 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.59 (m, 1H, NH).

10 **Example 20**

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-hydroxy-2-thien-2-ylpent-4-enamide

The title compound was synthesised as a mixture of diastereomers according to method c. The yield was 1.92 g, 82.4%.

m.p.: 54.4-58.3°C

15 MS [M+1]⁺: 307.

¹H-NMR (DMSO-d₆): (mixture of diastereomers) δ 1.25 (m, 1H), 1.40-1.75 (m, 4H), 2.45-2.70 (m, 5H), 2.70-3.10 (m, 3H), 3.65 (m, 1H), 5.0-5.10 (m, 2H), 5.80-5.80 (m, 1H), 6.50 & 6.52 (s, 1H, OH), 6.95 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.60 (d, 1H, NH).

20 **Example 21**

(2*)-N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-hydroxy-2-thien-2-ylbutanamide

(diastereomer 1, 70:30)

The title compound was synthesised according to method c. The yield was 0.19 g, 34% (based on single isomer).

25 m.p.: 139.0-140.7°C.

MS [M+1]⁺: 295.

¹H-NMR (DMSO-d₆): (diastereomer 1, 70:30) δ 0.80 (t, 3H), 1.27 (m, 1H), 1.40-1.80 (m, 4H), 1.83 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.45-2.70 (m, 4H), 2.79 (m, 1H), 2.90-3.10 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 6.28 & 6.31 (s, 1H, OH), 6.94 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.62 (d, 1H, NH).

30

(*): Configuration not assigned.

Example 22**(2*)-N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-hydroxy-2-thien-2-ylbutanamide**

35 (diastereomer 2, 27:73)

The title compound was synthesised according to method c. The yield was 0.42 g , 75% (based on single isomer).

m.p.: 68.9-70.2°C.

MS [M+1]⁺: 295.

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆): (diastereomer 2, 27:73) δ 0.82 (t, 3H), 1.28 (m, 1H), 1.40-1.80 (m, 4H), 1.86 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.45-2.70 (m, 4H), 2.78 (m, 1H), 2.90-3.10 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 6.29 & 6.32 (s, 1H, OH), 6.93 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.62 (d, 1H, NH).

(^{*}): Configuration not assigned.

10

Example 23

(2^{*})-N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-hydroxy-2-thien-2-ylbut-3-enamide
(diastereomer 1)

The title compound was synthesised according to method c. The yield was 0.21 g, 18.9 %
(based on single isomer).

15

m.p.: 171.7-173.2°C.

MS [M+1]⁺: 293.

- 20 ¹H-NMR (DMSO-d₆): (diastereomer 1) δ 1.27 (m, 1H), 1.40-1.75 (m, 4H), 2.50-2.70 (m, 4H), 2.77 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 5.18 (d, 1H), 5.38 (d, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.71 (s, 1H, OH), 6.95 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.70 (d, 1H, NH).

(^{*}): Configuration not assigned.

Example 24

(2^{*})-N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-hydroxy-2-thien-2-ylbut-3-enamide
(diastereomer 2)

25

The title compound was synthesised according to method c. The yield was 0.21 g, 18.9 %
(based on single isomer)

m.p.: 53.8-55.0°C.

MS [M+1]⁺: 293.

- 30 ¹H-NMR (DMSO-d₆): (diastereomer 2) δ 1.27 (m, 1H), 1.40-1.75 (m, 4H), 2.50-2.70 (m, 4H), 2.81 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 5.21 (d, 1H), 5.40 (d, 1H), 6.45 (dd, 1H), 6.74 (s, 1H, OH), 6.96 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.72 (d, 1H, NH).

(^{*}): Configuration not assigned.

✓✓

Example 25**N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2,3-diphenylpropanamide**

The title compound was synthesised as a mixture of diastereomers according to method a. The yield was 1.21 g, 82.3 %.

5 m.p.: 142°C.

MS [M+1]⁺: 335.

¹H-NMR (DMSO-d₆): (mixture of diastereomers) δ 0.95-1.30 (m, 2H), 1.35-1.50 (m, 2H), 1.52 (m, 1H), 2.14-2.27 (m, 1H), 2.50-2.65 (m, 4H), 2.81-2.96 (m, 2H), 3.24-3.32 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.78-3.89 (m, 1H), 7.10-7.45 (m, 10H), 8.13 (m, 1H, NH).

10

Example 26**N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetamide**

The title compound was synthesised as a mixture of diastereomers according to method b. The yield was 0.25 g, 28.4 %.

15 m.p.: 69.8-73.3°C.

MS [M+1]⁺: 329.

¹H-NMR (DMSO-d₆): (mixture of diastereomers) δ 1.25 (m, 3H), 1.35-1.75 (m, 10H), 2.40-2.70 (m, 4H), 2.76 (m, 1H), 2.90-3.10 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 5.60 & 5.62 (s, 1H, OH), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.52-7.61 (m, 3H).

20

Example 27**N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-phenylhexanamide**

The title compound was synthesised as a mixture of diastereomers according to method a. The yield was 1.59 g, 63.1 %.

25 m.p.: 136°C.

MS [M+1]⁺: 301.

¹H-NMR (DMSO-d₆): (mixture of diastereomers 50:50) δ 0.84 (t, 3H), 1.10-1.60 (m, 9H), 1.70 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.25-2.50 (m, 1H), 2.50-2.80 (m, 4H), 2.94 & 3.05 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 7.15-7.40 (m, 5H), 8.04 (m, 1H, NH).

30

Example 28**N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-8H-xanthene-9-carboxamide**

The title compound was synthesised according to method b. The yield was 0.28g, 19 %.

m.p.: 251°C.

35 MS [M+1]⁺: 335.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.25-1.60 (m, 3H), 1.67 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 2.40-2.50 (m, 1H), 2.55-2.75 (m, 3H), 2.82 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 5.0 (s, 1H), 7.05-7.15 (m, 4H), 7.25-7.35 (m, 4H), 8.51 (d, 1H, NH).

The title compound was also synthesised according to method a. The yield was 2.11 g, 52.6 %.

Example 29

1-Methyl-3-[(9H-xanthen-9-ylcarbonyl)amino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

The title compound was synthesised according to methods a and d. The yield of the final step was 0.25 g, 77.6%.

m.p.: 318°C.

MS [M-Br]⁺: 349.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.80-2.0 (m, 3H), 2.10 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.30-3.50 (m, 4H), 3.80 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 7.08-7.16 (m, 4H), 7.28-7.35 (m, 4H), 8.98 (d, 1H, NH).

Example 30

1-(3-Phenoxypropyl)-3-[(9H-xanthen-9-ylcarbonyl)amino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

The title compound was synthesised according to methods a and d. The yield of the final step was 0.44 g, 100%.

m.p.: 242°C.

MS [M-Br]⁺: 469.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.80-2.0 (m, 3H), 2.05-2.30 (m, 4H), 3.25-3.70 (m, 7H), 3.82 (m, 1H), 4.05 (t, 2H), 4.10 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 6.90-7.0 (m, 3H), 7.05-7.20 (m, 4H), 7.25-7.42 (m, 6H), 9.16 (d, 1H, NH).

Example 31

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-9H-xanthene-9-carboxamide

The title compound was synthesised according to method a. The yield was 1.03 g, 43.4 %.

m.p.: 239.7-241.4°C.

MS [M+1]⁺: 335.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.25-1.60 (m, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 2.42-2.50 (m, 1H), 2.55-2.75 (m, 3H), 2.85 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 5.0 (s, 1H), 7.05-7.15 (m, 4H), 7.25-7.35 (m, 4H), 8.52 (d, 1H, NH).

5

Example 32

(3R)-1-(3-Phenoxypropyl)-3-[(9H-xanthen-9-ylcarbonyl)amino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

The title compound was synthesised according to methods a and d. The yield of the final step was 0.48 g, 98%.

m.p.: 278.5-279.2°C.

MS [M-Br]⁺: 489.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.80-2.0 (m, 3H), 2.05-2.30 (m, 4H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.30-3.65 (m, 6H), 3.82 (m, 1H), 4.05 (t, 2H), 4.10 (m, 1H), 5.05 (s, 1H), 6.90-7.0 (m, 3H), 7.05-7.20 (m, 4H), 7.25-7.42 (m, 6H), 9.01 (d, 1H, NH).

15

Example 33

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-9H-xanthene-9-carboxamide

The title compound was synthesised according to method a. The yield was 1.1 g, 60%.

m.p.: 244.2-244.9°C.

MS [M+1]⁺: 335.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.25-1.60 (m, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 2.42-2.50 (m, 1H), 2.55-2.75 (m, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 5.0 (s, 1H), 7.05-7.15 (m, 4H), 7.25-7.35 (m, 4H), 8.53 (d, 1H, NH).

25

Example 34

(3S)-1-Allyl-3-[(9H-xanthen-9-ylcarbonyl)amino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate

The title compound was synthesised according to methods a and e. The yield of the final step was 0.0091 g, 22.1%.

30

MS [M-CF₃COO]⁺: 375.

Example 35

(3S)-1-Heptyl-3-[(9H-xanthen-9-ylcarbonyl)amino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate

35

The title compound was synthesised according to methods a and e. The yield of the final step was 0.0097 g, 21.0 %.

MS [M-CF₃COO]⁺: 433.

5 **Example 36**

(3S)-1-Cyclohexylmethyl-3-[(9H-xanthen-9-ylcarbonyl)amino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate

The title compound was synthesised according to methods a and e. The yield of the final step was 0.0124 g, 27.0 %.

10 MS [M-CF₃COO]⁺: 431.

Example 37

(3S)-1-(3-Cyclohexylpropyl)-3-[(9H-xanthen-9-ylcarbonyl)amino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate

15 The title compound was synthesised according to methods a and e. The yield of the final step was 0.0045 g, 9.3%.

MS [M-CF₃COO]⁺: 459.

Example 38

20 **(3S)-1-(3-Phenoxypropyl)-3-[(9H-xanthen-9-ylcarbonyl)amino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide**

The title compound was synthesised according to methods a and d. The yield of the final step was 0.28 g, 85%.

m.p.: 279.0-280.4°C.

25 MS [M-Br]⁺: 469.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.80-2.0 (m, 3H), 2.05-2.30 (m, 4H), 3.20-3.30 (m, 1H), 3.30-3.65 (m, 6H), 3.82 (m, 1H), 4.05 (t, 2H), 4.11 (m, 1H), 5.10 (s, 1H), 6.90-7.0 (m, 3H), 7.05-7.20 (m, 4H), 7.25-7.42 (m, 6H), 9.10 (d, 1H, NH).

30 **Example 39**

(3S)-1-[3-(5,6,7,8-Tetrahydronaphthalen-2-yloxy)propyl]-3-[(9H-xanthen-9-ylcarbonyl)amino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate

The title compound was synthesised according to methods a and e. The yield of the final step was 0.0114 g, 21.2%.

35 MS [M-CF₃COO]⁺: 523.

Example 40

(3S)-1-[5-(2,6-Dimethylphenoxy)pentyl]-3-[(9H-xanthen-9-ylcarbonyl)amino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate

- 5 The title compound was synthesised according to methods a and e. The yield of the final step was 0.0101 g, 18.7%.

MS $[M-CF_3COO]^+$: 525.

Example 41

- 10 **N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-9-hydroxy-9H-fluorene-9-carboxamide**

The title compound was synthesised according to method b. The yield was 1.06 g, 17.6%.

m.p.: 230°C.

MS $[M+1]^+$: 335.

- 15 1H -NMR (CDCl₃): δ 1.0-1.30 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.57 (m, 3H), 3.05 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 5.45 (bs, 1H), 5.71 (d, 1H, NH), 7.20-7.50 (m, 6H), 7.55-7.70 (m, 2H).

Example 42

- 20 **3-[(9-Hydroxy-9H-fluoren-9-yl)carbonyl]amino)-1-methyl-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide**

The title compound was synthesised according to methods b and d. The yield of the final step was 0.26 g, 83.8%.

m.p.: 197.5-203.6°C.

- 25 MS $[M-Br]^+$: 349.

1H -NMR (DMSO-d₆): δ 1.80-2.0 (m, 3H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.35-3.70 (m, 5H), 3.78 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 6.82 (s, 1H, OH), 7.30 (m, 2H), 7.43 (m, 4H), 7.79 (m, 2H), 8.81 (d, 1H, NH).

- 30 **Example 43**

3-[(9-Hydroxy-9H-fluoren-9-yl)carbonyl]amino)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

The title compound was synthesised according to methods b and d. The yield of the final step was 0.35 g, 87.5%.

- 35 m.p.: 264°C.

MS [M-Br]⁺: 469.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.80-2.0 (m, 3H), 2.10-2.30 (m, 4H), 3.30-3.55 (m, 5H), 3.67 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 4.08 (t, 2H), 4.20 (m, 1H), 6.82 (s, 1H, OH), 6.97 (m, 3H), 7.32 (m, 4H), 7.43 (m, 4H), 7.79 (m, 2H), 8.88 (d, 1H, NH).

5

Example 44

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-9-hydroxy-9H-fluorene-9-carboxamide

The title compound was synthesized according to method b. The yield was 0.304g, 4%.

MS [M+1]⁺: 335

10 ¹H-RMN (CDCl₃): δ 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 4H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 6.08 - 5.93 (m, NH, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.00 - 2.87 (m, 1H), 2.52 - 2.27 (m, 4H), 2.02 - 1.92 (m, 1H); 1.80 - 1.76 (m, 1H), 1.51 - 1.44 (m, 2H), 1.26 - 1.17 (m, 2H).

Example 45

15 **N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-fur-2-yl-2-hydroxypent-3-ynamide**

The title compound was synthesized as a mixture of diastereomers according to method c. The yield was 1.38 g, 39%

MS [M+1]⁺: 289

20 ¹H-RMN (CDCl₃): (mixture of diastereomers) δ 7.36 - 7.35 (m, 1H), 6.87 - 6.76 (m, NH, 1H), 6.54 - 6.52 (m, 1H), 6.34 - 6.32 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.29 - 3.17 (m, 1H), 2.78 - 2.64 (m, 4H), 2.47 - 2.35 (m, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.70 - 1.39 (m, 4H).

Example 46

25 **N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-fur-2-yl-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)butanamide**

The title compound was prepared as a mixture of diastereomers according to method c. The yield was 2.4 g, 44%

MS [M+1]⁺: 385

30 ¹H-RMN (CDCl₃): (mixture of diastereomers) δ 7.39 - 7.38 (m, 1H), 7.09 (d, 2H), 6.82 (d, 2H), 6.70 - 6.67 (m, NH, 1H), 6.41 - 6.35 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.33 - 3.24 (m, 1H), 2.82 - 2.19 (m, 9H), 1.96 - 1.87 (m, 1H), 1.67 - 1.40 (m, 4H)

Example 47

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-N-methyl-9H-xanthene-9-carboxamide

35 The title product was synthesized according to method a. The yield was 0.9 g, 50%.

MS [M+1]⁺: 349

¹H-RMN (400 MHz, 60°C, CDCl₃): δ 7.26 - 7.19 (m, 4H), 7.10 - 7.01 (m, 4H), 5.51 (s, 1H), 4.18 (broad multiplet, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.85-2.40 (m, 6H), 1.85-1.20 (m, 5H)

5 Example 48

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-(5-bromothien-2-yl)-2-(4-fluoro-3-methylphenyl)-2-hydroxyacetamide

The title compound was synthesized as a mixture of diastereomers according to method c. The yield was 2.1 g, 42%.

10 MS [M+1]⁺: 453, 455

¹H-RMN (CDCl₃): (mixture of diastereomers) δ 7.35 - 7.20 (m, 2H), 7.08 - 6.89 (m, 3H), 6.80 (dd, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 3.18 - 3.07 (m, 1H), 2.69 - 2.58 (m, 4H), 2.33 - 2.22 (m, 4H), 1.92 - 1.87 (m, 1H), 1.63 - 1.42 (m, 4H)

15 Example 49

(2S)-N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-cyclopentyl-2-hydroxy-2-thien-2-ylacetamide

The title compound was synthesized according to method b. The yield was 0.650 g, 44%.

MS [M+1]⁺: 335

20 ¹H-RMN (CDCl₃): δ 7.24 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.64 (d, NH, 1H), 3.91 - 3.81 (m, 1H), 3.33 - 3.23 (m, 1H), 2.88 - 2.69 (m, 5H), 2.42 - 2.33 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.69 - 1.36 (m, 12H)

Example 50

25 (3R)-1-[3-(Benzothiazol-2-yloxy)propyl]-3-(2-fur-2-yl-2-hydroxypent-3-ynoylamino)-1-azonia-bicyclo[2.2.2]octane chloride

The title compound was synthesized as a mixture of diastereomers according to methods c and d.

The reaction time for the final step (conditions: THF, reflux temperature) was 7 days. The obtained product was purified by several washings with ether. The yield was 0.337 g (75%).

30 MS [M-Cl]⁺: 480

HPLC: mixture of diastereomers 49:51

¹H-NMR (DMSO-d₆): (mixture of diastereomers) δ 8.53 - 8.49 (m, NH, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.53 - 7.39 (m, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 6.43 - 6.38 (m, 2H), 4.20 - 4.14 (m, 1H), 4.05 - 3.99 (m, 2H), 3.76 - 3.65 (m, 1H), 3.60-3.20 (m, 7H), 2.20-1.65 (m, 7H), 1.87 (s, 3H)

5

Example 51

(3R)-3-(2-Fur-2-yl-2-hydroxypent-3-ynoylamino)-1-[3-(naphthalen-1-yloxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane chloride

The title compound was synthesized as a mixture of diastereomers according to methods c and d.

The reaction time for the final step (conditions, THF, reflux temperature) was 7 days. The obtained product was purified by several washings with ether. The yield was 0.252 g (57%).

MS [M-Cl]⁺: 473

15 HPLC: mixture of diastereomers 48:52

¹H-NMR (DMSO-d₆): (mixture of diastereomers) δ 8.62 - 8.58 (m, NH, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.61 - 7.40 (m, 5H), 7.25 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.46 - 6.39 (m, 2H), 4.30 - 4.20 (m, 3H), 3.95 - 3.30 (m, 8H), 2.42 - 2.25 (m, 2H), 2.20 - 1.70 (m, 5H), 1.89 (s, 3H).

20

Example 52

(3R)-1-[3-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)propyl]-3-(2-fur-2-yl-2-hydroxypent-3-ynoylamino)-1-azonia-bicyclo[2.2.2]octane bromide

The title compound was synthesised as a mixture of diastereomers according to methods c and d.

The reaction time for the final step (conditions, THF, reflux temperature) was 2 days. The obtained product was purified by several washings with ether. The yield was 0.320 g (76%).

MS [M-Br]⁺: 467

30 HPLC: mixture of diastereomers 52:48

¹H-NMR (DMSO-d₆): (mixture of diastereomers) δ 8.54 - 8.49 (m, NH, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.45 - 6.36 (m, 3H), 5.96 (s, 2H), 4.26 - 4.15 (m, 1H), 4.00 - 3.95 (m, 2H), 3.82 - 3.70 (m, 1H), 3.61 - 3.28 (m, 7H), 2.15 - 1.74 (m, 7H), 1.89 (s, 3H).

35

Example 53

(3R)-3-[[[(2S)-2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-thien-2-ylacetyl]amino]-1-(4,4,4-trifluorobutyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

The title compound was synthesised according to method d from Example 49.

- 5 The reaction time (conditions, THF, reflux temperature) was 3 days. The obtained product was purified by several washings with ether. The yield was 0.183 g (77%).

MS [M-Br]⁺: 445

- ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8.28 (d, NH, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.11 (s, OH, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.59 - 3.30 (m, 5H), 3.25 - 3.17 (m, 10 2H), 2.80 (m, 1H), 2.41 - 2.25 (m, 2H), 2.05 - 1.80 (m, 8H), 1.80-1.62 (m, 1H), 1.62-1.30 (m, 8H)

Example 54

- (3R)-3-[[[(2S)-2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-thien-2-ylacetyl]amino]-1-(2-hydroxyethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide**

The title compound was synthesised according to method d from Example 49.

The reaction time (conditions: THF, reflux temperature) was 5 days. The obtained product was purified by several washings with ether. The yield was 0.174 g (84%).

MS [M-Br]⁺: 379

- 20 ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8.24 (d, NH, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.10 (s, OH, 1H), 5.27 (t, OH, 1H), 5.20-5.10 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.85 - 3.75 (m, 2H), 3.75-3.20 (m, 5H), 2.83 - 2.77 (m, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 4H), 1.77 - 1.66 (m, 1H), 1.53 - 1.41 (m, 8H)

25 **Example 55**

(3R)-1-(4-Acetoxybutyl)-3-[2-(5-bromothien-2-yl)-2-(4-fluoro-3-methylphenyl)-2-hydroxyacetyl]amino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

The title compound was synthesised as a mixture of diastereomers according to methods c and d. The reaction time for the final step (conditions: THF, reflux temperature) was 41 30 hours. The obtained product was purified by several washings with ether. The yield was 0.190 g (88%).

MS [M-Br]⁺: 569, 567

¹H-NMR (DMSO-d₆): (mixture of diastereomers) δ 8.72 (d, NH, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.36 - 7.18 (m, 2H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 6.91 (t, 1H), 4.25 - 4.18 (m, 1H), 4.06 - 4.00 (m, 2H),

3.72 - 3.26 (m, 6H), 3.19 - 3.11 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.21 - 1.84 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.95 - 1.54 (m, 8H)

Example 56

5 **(3R)-3-[2-(5-Bromothiolen-2-yl)-2-(4-fluoro-3-methylphenyl)-2-hydroxyacetyl-amino]-1-(4-ethoxycarbonylbutyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide**

The title compound was synthesised as a mixture of diastereomers according to methods c and d. The reaction time for the final step (conditions: THF, reflux temperature) was 46 hours. The obtained product was purified by several washings with ether. The yield was

10 0.201 g (92%).

MS [M-Br]⁺: 583, 581

¹H-NMR (DMSO-d₆): (mixture of diastereomers) δ 8.72 (d, NH, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.36 - 7.18 (m, 2H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 6.91 (t, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 1H), 4.06 (q, 2H), 3.65 - 3.30 (m, 6H), 3.18 - 3.09 (m, 2H), 2.40 - 2.32 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.08 - 1.48 (m, 9H),

15 1.18 (t, 3H)

Example 57

(3R)-1-(3-Cyanopropyl)-3-[2-fur-2-yl-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)butyrylamino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

20 The title compound was synthesised as a mixture of diastereomers according to methods c and d. The reaction time for the final step (conditions: THF, reflux temperature) was 3 days. The obtained product was purified by several washings with ether. The yield was 0.113 g (65%).

MS [M-Br]⁺: 452

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆): (mixture of diastereomers) δ 8.49 - 8.40 (m, NH, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.09 (d, 2H), 6.84 (d, 2H), 6.41 - 6.35 (m, 2H), 6.33 (d, 1H), 4.27 - 4.19 (m, 1H), 3.80-3.65 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.63 - 3.38 (m, 5H), 3.23 - 3.17 (m, 2H), 2.68 - 2.60 (m, 3H), 2.40 - 1.73 (m, 10H)

30 **Example 58**

(3R)-1-(2-[1,3]Dioxolan-2-yl-ethyl)-3-[2-fur-2-yl-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)butyrylamino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

The title compound was synthesised as a mixture of diastereomers according to methods c and d. The reaction time for the final step (conditions: THF, reflux temperature) was 3

55

days. The obtained product was purified by several washings with ether. The yield was 0.128 g (70%).

MS [M-Br]⁺: 485

¹H-NMR (DMSO-d₆): (mixture of diastereomers) δ 8.47 - 8.37 (m, NH, 1H), 7.58 (s, 1H),
5 7.09 (d, 2H), 6.84 (d, 2H), 6.40 - 6.35 (m, 2H), 6.32 (d, 1H), 4.94 - 4.90 (m, 1H), 4.21 (m,
1H), 3.96 - 3.77 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.59 - 3.21 (m, 7H), 2.72 - 2.61 (m, 1H), 2.41 - 1.74
(m, 10H).

Example 59

10 (3R)-3-[[[9-Hydroxy-9H-fluoren-9-yl]carbonyl]amino]-1-[3-(
(methylphenylamino)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane chloride

The title compound was synthesised according to methods b and d. The reaction time for the final step (conditions: THF:CHCl₃ 1:1, reflux temperature) was 20 days. The obtained product was purified by washing with hot CHCl₃ and ether. The yield was 0.052 g (33%).

15 MS [M-Cl]⁺: 482

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8.88 (d, NH, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.45 - 7.16 (m, 8H), 6.81 - 6.62 (m,
, 4H), 4.23 - 4.14 (m, 1H), 3.76 - 3.53 (m, 2H), 3.43 - 3.17 (m, 8H), 2.91 (s, 3H), 2.23 -
1.77 (m, 7H).

20 Example 60

(3R)-3-[Methyl-(9H-xanthen-9-ylcarbonyl)amino]-1-(3-pyrrol-1-ylpropyl)-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

The title compound was synthesised according to methods a and d. The reaction time for the final step (conditions: THF, reflux temperature) was 2 days. The obtained product was
25 purified by several washings with THF and ether. The yield was 0.257 g (83%).

MS [M-Br]⁺: 456

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7.34 - 7.06 (m, 8H), 6.78 (m, 2H), 6.01 (m, 2H), 5.75 (s, 1H),
4.47 (m, 1H), 3.94 - 3.88 (m, 2H), 3.72 - 3.25 (m, 6H), 3.39 (s, 3H), 3.20-3.05 (m, 2H),
2.22 - 1.68 (m, 7H).

30

Example 61

(3R)-1-[3-(Biphenyl-4-yloxy)propyl]-3-[methyl-(9H-xanthene-9-carbonyl)amino]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane chloride

The title compound was synthesised according to methods a and d. The reaction time for the final step (conditions: THF, reflux temperature) was 11 days. The obtained product was purified by several washings with THF and ether. The yield was 0.195 g (57%).

MS [M-Cl]⁺: 559

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7.62 (d, 4H), 7.47 - 7.02 (m, 13H), 5.77 (s, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 2H), 3.82 - 3.31 (m, 8H), 3.42 (s, 3H), 2.25 - 1.91 (m, 7H).

- 10 The following examples illustrate pharmaceutical compositions according to the present invention and procedures for their preparation.

Example 62

Preparation of a pharmaceutical composition: tablets

Formulation:

- | | | |
|----|-----------------------------------|----------|
| 15 | Compound of the present invention | 5.0 mg |
| | Lactose | 113.6 mg |
| | Microcrystalline cellulose | 28.4 mg |
| | Light silicic anhydride | 1.5 mg |
| | Magnesium stearate | 1.5 mg |

20

Using a mixer machine, 15 g of the compound of the present invention was mixed with 340.8 g of lactose and 85.2 g of microcrystalline cellulose. The mixture was subjected to compression moulding using a roller compactor to give a flake-like compressed material.

- 25 The flake-like compressed material was pulverized using a hammer mill, and the pulverized material was screened through a 20 mesh screen. A 4.5 g portion of light silicic anhydride and 4.5 g of magnesium stearate were added to the screened material and mixed. The mixer product was subjected to a tablets making machine equipped with a die/punch system of 7.5 mm in diameter, thereby obtaining 3,000 tablets each having 150 mg in weight.

30

Example 63

Preparation of a pharmaceutical composition: coated tablets

Formulation:

- | | | |
|----|-----------------------------------|---------|
| | Compound of the present invention | 5.0 mg |
| 35 | Lactose | 95.2 mg |

- 49 -

	Corn starch	40.8 mg
	Polyvinylpyrrolidone K25	7.5 mg
	Magnesium stearate	1.5 mg
	Hydroxypropylcellulose	2.3 mg
5	Polyethylene glycol 6000	0.4 mg
	Titanium dioxide	1.1 mg
	Purified talc	0.7 mg

Using a fluidized bed granulating machine, 15 g of the compound of the present invention
10 was mixed with 285.6 g of lactose and 122.4 g of corn starch. Separately, 22.5 g of
polyvinylpyrrolidone was dissolved in 127.5 g of water to prepare a binding solution. Using
a fluidized bed granulating machine, the binding solution was sprayed on the above
mixture to give granulates. A 4.5 g portion of magnesium stearate was added to the
obtained granulates and mixed. The obtained mixture was subjected to a tablet making
15 machine equipped with a die/punch biconcave system of 6.5 mm in diameter, thereby
obtaining 3,000 tablets, each having 150 mg in weight.

Separately, a coating solution was prepared by suspending 6.9 g of
hydroxypropylmethylcellulose 2910, 1.2 g of polyethylene glycol 6000, 3.3 g of titanium
dioxide and 2.1 g of purified talc in 72.6 g of water. Using a High Coated, the 3,000 tablets
20 prepared above were coated with the coating solution to give film-coated tablets, each
having 154.5 mg in weight.

Example 64

Preparation of a pharmaceutical composition: liquid Inhalant

25 Formulation:

Compound of the present invention	400 µg
Physiological saline	1 ml

A 40 mg portion of the compound of the present invention was dissolved in 90 ml of
30 physiological saline, and the solution was adjusted to a total volume of 100 ml with the
same saline solution, dispensed in 1 ml portions into 1 ml capacity ampoule and then
sterilized at 115 °C for 30 minutes to give a liquid Inhalant.

Example 65

35 Preparation of a pharmaceutical composition: powder Inhalant

Formulation:

Compound of the present invention	200 µg
Lactose	4,000 µg

- 5 A 20 g portion of the compound of the present invention was uniformly mixed with 400 g of lactose, and a 200 mg portion of the mixture was packed in a powder inhaler for exclusive use to produce a powder inhalant.

Example 66

- 10 Preparation of a pharmaceutical composition: inhalation aerosol.

Formulation:

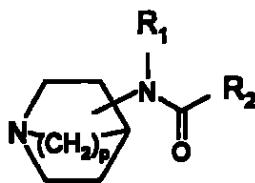
Compound of the present invention	200 µg
Dehydrated (Absolute) ethyl alcohol USP	8,400 µg
1,1,1,2-Tetrafluoroethane (HFC-134A)	46,810 µg

15

- The active ingredient concentrate is prepared by dissolving 0.0480 g of the compound of the present invention in 2.0160 g of ethyl alcohol. The concentrate is added to an appropriate filling apparatus. The active ingredient concentrate is dispensed into aerosol container, the headspace of the container is purged with Nitrogen or HFC-134A vapour
- 20 (purging ingredients should not contain more than 1 ppm oxygen) and is sealed with valve. 11.2344 g of HFC-134A propellant is then pressure filled into the sealed container.

CLAIMS

1. A compound which is a quinuclidine amide derivative of formula (I):



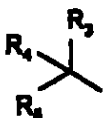
(I)

wherein

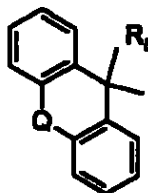
R_1 represents a hydrogen atom or an straight or branched, optionally substituted lower alkyl group;

R_2 represents a group of formula i) or ii)

i)



ii)



wherein

R_3 represents a group selected from phenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl or 3-thienyl;

R_4 represents a group selected from optionally substituted lower alkyl, optionally substituted lower alkenyl, optionally substituted lower alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylmethyl, phenyl, benzyl, phenethyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl or 3-thienyl;

and R_5 represents a hydrogen atom or a hydroxy, methyl, or $-CH_2OH$ group;

the benzene rings in formula ii) and the cyclic groups represented by R_3 and R_4 being each independently optionally substituted by one, two or three substituents selected from

60

- halogen, straight or branched, optionally substituted lower alkyl, hydroxy, straight or branched, optionally substituted lower alkoxy, nitro, cyano, $-\text{CO}_2\text{R}'$ or $-\text{NR}'\text{R}''$, wherein R' and R'' each independently represents a hydrogen atom or a straight or branched, optionally substituted lower alkyl group or R' and R'' together with the atom to which they are attached form a cyclic group;

Q represents a single bond or a $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{SCH}_2-$ or $-\text{CH}=\text{CH}-$ group;

- p is 1 or 2 and the amide group is at positions 2, 3 or 4 of the azabicyclic ring;

or pharmaceutically acceptable salts thereof, including quaternary ammonium salts;

and all individual stereoisomers and mixtures thereof;

15

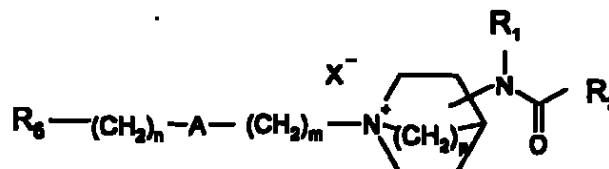
with the proviso that when p is 2, the amide moiety is in position 3 of the quinuclidine ring, R_1 is hydrogen and R_3 and R_4 are both unsubstituted phenyl, then

- when said compound is not a pharmaceutically acceptable salt or is a HCl salt, then R_5 cannot be one of hydrogen or hydroxy; and

20

- when said compound is a quaternary ammonium salt having a methyl group attached to the nitrogen atom of the quinuclidine ring, then R_5 cannot be hydroxy.

2. A compound according to claim 1 which is a quaternary ammonium salt of formula (II)



(II)

25

wherein R_1 , R_2 and p are as defined in claim 1;

m is an integer from 0 to 8;

30

n is an integer from 0 to 4;

A represents a group selected from $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CR}'-$, $-\text{CR}'=\text{CH}-$, $-\text{CR}'\text{R}''-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ and $-\text{NR}'-$, wherein R' and R'' are as defined in claim 1;

- 5 R_4 represents a hydrogen atom, or a group selected from straight or branched, optionally substituted lower alkyl, hydroxy, straight or branched, optionally substituted lower alkoxy, cyano, nitro, $-\text{CH}=\text{CR}'\text{R}''$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{SC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{OR}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}''$, cycloalkyl, phenyl, naphthanelyl, 5,6,7,8-tetrahydronaphthanelyl, benzo[1,3]dioxolyl, heteroaryl or heterocyclyl; R' and R'' being as defined in claim 1; and
- 10 wherein the cyclic groups represented by R_6 are optionally substituted by one, two or three substituents selected from halogen, hydroxy, straight or branched, optionally substituted lower alkyl, phenyl, $-\text{OR}'$, $-\text{SR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NHCOR}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ and $-\text{COOR}'$; R' and R'' being as defined in claim 1; and
- 15 X represents a pharmaceutically acceptable anion of a mono or polyvalent acid.

and all individual stereoisomers and mixtures thereof;

with the proviso that when p is 2, the amide moiety is in position 3 of the quinucidine ring,

- 20 R_1 is hydrogen, R_3 and R_4 are both unsubstituted phenyl and R_5 is hydroxy, then in the compounds of formula (II) the sequence $\text{R}_6 - (\text{CH}_2)_n - \text{A} - (\text{CH}_2)_m -$ cannot be a methyl group.

3. A compound according to claim 1 or claim 2 wherein R_1 is hydrogen, methyl or ethyl.

25

4. A compound according to claim 3, wherein R_1 is hydrogen.

5. A compound according to any one of the preceding claims, wherein R_2 is a group of formula i), wherein R_3 is a group, which is optionally substituted with one or more halogen

30 atom(s), selected from phenyl, 2-thienyl, 3-thienyl or 2-furyl

6. A compound according to claim 5, wherein R_2 is a group of formula i), wherein R_3 represents a group phenyl, 2-thienyl or 2-furyl which are optionally substituted with one or more halogen atom(s).

35

7. A compound according to any one of claims 5 and 6, wherein R_2 is a group of formula i), wherein R_3 represents phenyl or 2-thienyl.
- 5 8. A compound according to any one of the preceding claims, wherein R_4 represents a linear group selected from ethyl, n-butyl, vinyl, allyl, 1-propenyl and 1-propynyl, or a group, which is optionally substituted with one or more halogen atom(s), methyl or methoxy group(s), selected from cyclopentyl, cyclohexyl, phenyl, benzyl, phenethyl, 2-thienyl and 3-furyl.
- 10 9. A compound according to claim 8, wherein R_4 represents a linear group selected from ethyl, n-butyl, vinyl, allyl and 1-propynyl, or a group, which is optionally substituted with one or more halogen atom(s), methyl or methoxy group(s), selected from cyclopentyl, phenyl, benzyl, phenethyl and 2-thienyl.
- 15 10. A compound according to any one of claims 8 and 9, wherein R_4 represents a group selected from ethyl, n-butyl, vinyl, allyl, cyclopentyl, phenyl, benzyl or 2-thienyl
- 20 11. A compound according to any one of claims 1 to 4, wherein R_2 is a group of formula ii), wherein Q represents a single bond or an oxygen atom.
12. A compound according to any one of the preceding claims wherein R_5 is hydrogen or hydroxy.
- 25 13. A compound according to any one of the preceding claims wherein p is 2 and the amide group is at positions 3 or 4 of the azabicyclic ring.
14. A compound according to claim 13 wherein the amide group is at position 3 of the azabicyclic ring.
- 30 15. A compound of formula (II) according to any one of claims 2 to 14, wherein m is an integer from 0 to 6 and n is an integer from 0 to 4; A represents a group selected from $-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-NR'-$, and $-S-$; and R_6 is a hydrogen atom, a cyano group, a nitro group, a $-C(O)OR'$ group, a $-OC(O)R'$ group, a $-SC(O)R'$ group, a $-CH=CH_2$ group, 35 a $-CH=CR'R''$ group, a $C(O)NR'R''$ group, a straight or branched C_1-C_4 alkyl group, which

is optionally substituted with one or more halogen atom(s), a straight C₁-C₄ alkoxy group, which is optionally substituted with one or more halogen atom(s) or hydroxy group(s), or a cyclic group, which is optionally substituted with one or more substituents selected from halogen atoms, groups of formula -C(O)NR'R'' and methyl, hydroxy, nitro and phenyl groups, the cyclic group being selected from cyclohexyl, phenyl, 5,6,7,8-tetrahydronaphthalenyl, 2-thienyl, 1-pyrrolidinyl, 1-pyrrolyl, benzo[1,3]dioxolyl, 2-benzothiazolyl, naphthalenyl and dioxolyl.

16. A compound according to claim 15, wherein m is an integer from 0 to 5 and n is an integer from 0 to 2; A represents a group selected from -CH₂-, -CH=CH-, -O-, -C(O)-, -NR'-, and -S-; and R₆ is a hydrogen atom, a cyano group, a -C(O)OR' group, a -OC(O)R' group, a -SC(O)R' group, a -CH=CH₂ group, a -C(O)NR'R'' group, a straight or branched C₁-C₄ alkyl group, a trifluoromethyl, or a cyclic group selected from cyclohexyl, 5,6,7,8-tetrahydronaphthalenyl, 2-thienyl, 1-pyrrolyl, benzo[1,3]dioxolyl, 2-benzothiazolyl, naphthalenyl, dioxolyl and phenyl, which is optionally substituted with one or more substituents selected from halogen atoms, groups of formula -C(O)NR'R'', methyl, hydroxy and phenyl groups.

17. A compound according to any one of claims 15 and 16, wherein m is an integer from 0 to 5 and n is an integer from 0 to 2; A represents a group selected from -CH₂-, -CH=CH-, -O-; and R₆ is selected from hydrogen, straight C₁-C₄ alkyl, -CH=CH₂, cyclohexyl, phenyl which is unsubstituted or substituted with one or two substituents selected from methyl groups and hydroxy groups, 5,6,7,8-tetrahydronaphthalenyl and 2-thienyl.

18. A compound according to claim 17, wherein the sequence R₆ - (CH₂)_n - A - (CH₂)_m - is one of methyl, 3-phenoxypropyl, 3-(3-hydroxyphenoxy)propyl, allyl, heptyl, 3-phenylpropyl, 3-phenylallyl, 2-phenoxyethyl, 2-benzoyloxyethyl, cyclohexylmethyl, 3-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yloxy)propyl, 5-(2,6-dimethylphenoxy)pentyl, 3-thien-2-ylpropyl or 3-cyclohexylpropyl and X' is bromide or trifluoroacetate.

19. A compound according to any one of the preceding claims, which is a single isomer.

20. A compound according to claim 1 or claim 2 which is one of:

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetamide

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetamide

- N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetamide
 N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2,2-dithien-2-ylacetamide
 N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-cyclopentyl-2-hydroxy-2-thien-2-ylacetamide
 N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-hydroxy-2-thien-2-ylpent-4-enamide
 5 (2*)-N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-hydroxy-2-thien-2-ylbutanamide
 (diastereomer 1)
 (2*)-N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-hydroxy-2-thien-2-ylbutanamide
 (diastereomer 2)
 (2*)-N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-hydroxy-2-thien-2-ylbut-3-enamide
 10 (diastereomer 1)
 (2*)-N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-hydroxy-2-thien-2-ylbut-3-enamide
 (diastereomer 2)
 N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2,3-diphenylpropanamide
 N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetamide
 15 N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-phenylhexanamide
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-9H-xanthene-9-carboxamide
 N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-9H-xanthene-9-carboxamide
 N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-9H-xanthene-9-carboxamide
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-9-hydroxy-9H-fluorene-9-carboxamide
 20 N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-N-methyl-9H-xanthene-9-carboxamide
 (2S)-N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-cyclopentyl-2-hydroxy-2-thien-2-ylacetamide
 3-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetylamino)-1-methyl-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
 3-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetylamino)-1-(3-phenoxypropyl)-1-
 azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
 25 (3R)-3-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetylamino)-1-methyl-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
 trifluoroacetate
 (3R)-1-Allyl-3-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetylamino)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
 trifluoroacetate
 (3R)-1-Heptyl-3-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetylamino)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
 30 trifluoroacetate
 (3R)-3-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetylamino)-1-(3-phenylpropyl)-1-
 azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
 (3R)-3-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetylamino)-1-((E)-3-phenylallyl)-1-
 azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate

- (3R)-3-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetyl amino)-1-(2-phenoxyethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
(3R)-3-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetyl amino)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 5 (3R)-3-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetyl amino)-1-[3-(3-hydroxyphenoxy)propyl]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate
(3R)-1-(2-Benzoyloxyethyl)-3-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetyl amino)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate
(3R)-3-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetyl amino)-1-(3-thien-2-ylpropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 10 (3S)-3-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetyl amino)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
(3R)-3-(2,2-Dithien-2-ylacetyl amino)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 15 1-Methyl-3-[(9H-xanthen-9-ylcarbonyl)amino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
1-(3-Phenoxypropyl)-3-[(9H-xanthen-9-ylcarbonyl)amino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
(3R)-1-(3-Phenoxypropyl)-3-[(9H-xanthen-9-ylcarbonyl)amino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 20 (3S)-1-Allyl-3-[(9H-xanthen-9-ylcarbonyl)amino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate
(3S)-1-Heptyl-3-[(9H-xanthen-9-ylcarbonyl)amino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate
(3S)-1-Cyclohexylmethyl-3-[(9H-xanthen-9-ylcarbonyl)amino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate
- 25 (3S)-1-(3-Cyclohexylpropyl)-3-[(9H-xanthen-9-ylcarbonyl)amino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate
(3S)-1-(3-Phenoxypropyl)-3-[(9H-xanthen-9-ylcarbonyl)amino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 30 (3S)-1-[3-(5,6,7,8-Tetrahydronaphthalen-2-yloxy)propyl]-3-[(9H-xanthen-9-ylcarbonyl)amino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate
(3S)-1-[5-(2,6-Dimethylphenoxy)pentyl]-3-[(9H-xanthen-9-ylcarbonyl)amino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane trifluoroacetate
3-[(9-Hydroxy-9H-fluoren-9-yl)carbonyl]amino]-1-methyl-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
- 35

- 3-[[9-Hydroxy-9H-fluoren-9-yl]carbonyl]amino}-1-(3-phenoxypropyl)-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
(3R)-1-[3-(2-Carbamoylphenoxy)propyl]-3-[[9-Hydroxy-9H-fluoren-9-yl]carbonyl]amino}-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane formate
- 5 (3R)-1-[4-(4-Fluorophenyl)-4-oxobutyl]-3-[[9-Hydroxy-9H-fluoren-9-yl]carbonyl]amino}-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane formate
(3R)-3-[[9-Hydroxy-9H-fluoren-9-yl]carbonyl]amino}-1-[3-(methylphenylamino)propyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane chloride
(3R)-3-[[9-Hydroxy-9H-fluoren-9-yl]carbonyl]amino}-1-(3-phenylsulfanylpropyl)-1-
10 azoniabicyclo[2.2.2]octane formate
(3R)-3-[Methyl-(9H-xanthen-9-ylcarbonyl)amino]-1-(3-pyrrol-1-ylpropyl)-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
(3R)-1-[3-(Biphenyl-4-yloxy)propyl]-3-[methyl-(9H-xanthene-9-carbonyl)amino]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane chloride
- 15 (3R)-3-(2-Fur-2-yl-2-hydroxypent-3-ynoylamino)-1-[3-(naphthalen-1-yloxy)propyl]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane chloride
(3R)-1-[3-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)propyl]-3-(2-fur-2-yl-2-hydroxypent-3-ynoylamino)-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
(3R)-1-[3-(Benzothiazol-2-yloxy)propyl]-3-(2-fur-2-yl-2-hydroxypent-3-ynoylamino)-1-
20 azoniabicyclo[2.2.2]octane chloride
(3R)-3-[[2S)-2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-thien-2-ylacetyl]amino]-1-(2-hydroxyethyl)-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
(3R)-3-[[2S)-2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-thien-2-ylacetyl]amino]-1-(2-ethoxyethyl)-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane formate
- 25 (3R)-3-[[2S)-2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-thien-2-ylacetyl]amino]-1-(4,4,4-trifluorobutyl)-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
(3R)-1-(4-Acetoxybutyl)-3-[2-(5-bromothien-2-yl)-2-(4-fluoro-3-methylphenyl)-2-
hydroxyacetylamino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
(3R)-3-[2-(5-Bromothien-2-yl)-2-(4-fluoro-3-methylphenyl)-2-hydroxyacetylamino]-1-(4-
30 ethoxycarbonylbutyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
(3R)-1-(3-Acetylsulfanylpropyl)-3-[2-(5-bromothien-2-yl)-2-(4-fluoro-3-methylphenyl)-2-
hydroxyacetylamino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane formate
(3R)-1-(3-Cyanopropyl)-3-[2-fur-2-yl-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)butyrylamino]-1-
azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

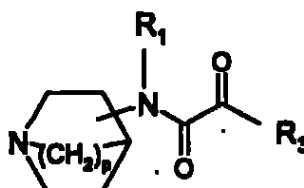
(3R)-1-(2-Carbamoylethyl)-3-[2-fur-2-yl-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)butyrylamino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane formate

(3R)-1-(2-{1,3}Dioxolan-2-yl-ethyl)-3-[2-fur-2-yl-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)butyrylamino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

5

21. A process for producing a compound of formula (I), as defined in claim 1 and wherein R_2 is a group of formula I) and R_5 is an hydroxy group, which process comprises reacting a compound of formula (V).

10



(V)

wherein R_1 and R_3 are as defined in claim 1 with the corresponding organometallic derivative R_4 -[Mg, Li], wherein R_4 is as defined in claim 1.

22. A compound of formula (V), which is one of

15

N-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl-2-oxo-2-thien-2-ylacetamide

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-oxo-2-thien-2-ylacetamide

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-oxo-2-thien-2-ylacetamide

20 23. A process for producing a compound of formula (II), as defined in claim 2, which process comprises reacting a compound of formula (I), as defined in claim 1 with an alkylating agent of formula R_6 -(CH₂)_n-A-(CH₂)_m-W, wherein R_6 , n, A and m are as defined in claim 2 and W represents any suitable leaving group.

25 24. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1 to 20 in admixture with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

25. A compound according to any one of claims 1 to 20 for the treatment of a pathological condition or disease susceptible to amelioration by antagonism of M3 muscarinic receptors.
- 5 26. Use of a compound according to any one of claims 1 to 20 in the manufacture of a medicament for the treatment of a pathological condition or disease susceptible to amelioration by antagonism of M3 muscarinic receptors.
27. Use according to claim 26 wherein the pathological condition is a respiratory,
10 urological or gastrointestinal disease or disorder.
28. A method for treating a subject afflicted with a pathological condition or disease susceptible to amelioration by antagonism of M3 muscarinic receptors, which comprises administering to said subject an effective amount of a compound as defined in any one of
15 claims 1 to 20.
29. A method according to claim 28 wherein the pathological condition is a respiratory, urological or gastrointestinal disease or disorder.
- 20 30. A combination product comprising
(i) a compound according to any one of claims 1 to 20; and
(ii) another compound effective in the treatment of a respiratory, urological or gastrointestinal disease or disorder
for simultaneous, separate or sequential use.
- 25 31. A combination product according to claim 30 comprising
(i) a compound according to any one of claims 1 to 20; and
(ii) a β_2 agonist, steroid, antiallergic drug, phosphodiesterase IV inhibitor and/or leukotriene D4 (LTD4) antagonist for simultaneous, separate or sequential use in the
30 treatment of a respiratory disease.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/06708

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D453/02 C07D487/08 A61K31/439 A61K31/407 A61P1/00
A61P11/00 A61P13/00
///(C07D487/08,209:00,209:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CA 2 155 320 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 19 August 1993 (1993-08-19) cited in the application page 1; claim 1	1,2,24, 27
A	WO 01 04118 A (ALMIRALL PRODESFARMA SA) 18 January 2001 (2001-01-18) page 1, line 7 - line 18; claims 1,31,33	1,2,24, 25,27
A	EP 0 930 298 A (BANYU PHARMA CO LTD) 21 July 1999 (1999-07-21) claims 1,15	1,2,24, 25,27
P,A	WO 02 051841 A (ALMIRALL PRODESFARMA) 4 July 2002 (2002-07-04) claims 1,22,23,25	1,2,25, 27

-/-

X Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patient family members are listed in annex.

^a Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

'E' earlier document but published on or after the international filing date

2. document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

¹P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

*** Prior art document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention**

*** document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone**

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

'&' documental member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 October 2003

Date of mailing of the International search report

09/10/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5018 Patentkan 2
M. - 8200 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-8240, Tx. 31 861 spo nl
Fax (+31-70) 340-3016

Authorised officer

Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/06708

70

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 02 053564 A (ALMIRALL PRODESFARMA) 11 July 2002 (2002-07-11) claims 1, 31, 33 -----	1, 2, 25, 27

From PCT/EP 03/06708 (2002-07-11) (July 2002)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 03/06708

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CA 2155320	A	19-08-1993	CA 2155320 A1	19-08-1993
			WO 9316048 A1	19-08-1993
WO 0104118	A	18-01-2001	ES 2165768 A1	16-03-2002
			AT 235492 T	15-04-2003
			AU 6433000 A	30-01-2001
			BG 106301 A	30-08-2002
			BR 0012434 A	02-04-2002
			CA 2381165 A1	18-01-2001
			CN 1373760 T	09-10-2002
			CZ 20020121 A3	13-11-2002
			DE 60001840 D1	30-04-2003
			DK 1200431 T3	21-07-2003
			EE 200200017 A	15-04-2003
			WO 0104118 A2	18-01-2001
			EP 1200431 A2	02-05-2002
			HU 0202100 A2	28-10-2002
			JP 2003504368 T	04-02-2003
			NO 20020180 A	13-03-2002
			SK 432002 A3	01-04-2003
			TR 200200768 T2	22-07-2002
			US 2003055080 A1	20-03-2003
EP 0930298	A	21-07-1999	AT 229941 T	15-01-2003
			AU 716050 B2	17-02-2000
			AU 3635197 A	25-02-1998
			BG 103114 A	30-11-1999
			BR 9711108 A	17-08-1999
			DE 69718026 D1	30-01-2003
			DE 69718026 T2	10-07-2003
			EE 9900038 A	16-08-1999
			EP 0930298 A1	21-07-1999
			JP 3063164 B2	12-07-2000
			NO 990472 A	01-02-1999
			NZ 333842 A	25-05-2001
			SK 12299 A3	16-05-2000
			CN 1226888 A	25-08-1999
			CZ 9900331 A3	14-07-1999
			ES 2188961 T3	01-07-2003
			HR 970426 A1	31-08-1998
			HU 9902381 A2	29-11-1999
			WO 9805641 A1	12-02-1998
			JP 3282617 B2	20-05-2002
			JP 2000178231 A	27-06-2000
			JP 3282618 B2	20-05-2002
			JP 2000169449 A	20-06-2000
			KR 2000022214 A	25-04-2000
			PL 331431 A1	19-07-1999
			TR 9900204 T2	21-01-2000
			TR 200001482 T2	21-11-2000
			US 6040449 A	21-03-2000
			US 5948792 A	07-09-1999
			ZA 9706813 A	11-02-1998
WO 02051841	A	04-07-2002	WO 02051841 A1	04-07-2002
			EP 1345937 A1	24-09-2003
			NO 20032889 A	08-08-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 03/06708

72

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 02053564	A	11-07-2002	CA	2433128 A1	11-07-2002
			WO	02053564 A2	11-07-2002
			NO	20033002 A	30-06-2003

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

REC'D 07 JAN 2004

WIPO PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference N.89049 TAC	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP 03/ 06708	International filing date (day/month/year) 25/06/2003	Priority date (day/month/year) 02/07/2002
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D453/02		
Applicant ALMIRALL PRODESFARMA S.A.et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of 0 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

EPO - DG 1

06.02.2004

(36)

Date of submission of the demand 02/12/2003	Date of completion of this report 19/12/2003
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epou d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer VERHULST W Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) P20476 (October 2002)



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP 03/06708

74

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT); see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the independent claims, which have been the subject of an international search report, meets the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/06708

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D453/02 C07D487/08 A61K31/439 A61K31/407 A61P1/00
A61P11/00 A61P13/00 //(C07D487/08,209:00,209:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation examined other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CA 2 155 320 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) 19 August 1993 (1993-08-19) cited in the application page 1; claim 1	1,2,24, 27
A	WO 01 04118 A (ALMIRALL PRODESFARMA SA) 18 January 2001 (2001-01-18) page 1, line 7 - line 18; claims 1,31,33	1,2,24, 25,27
A	EP 0 930 298 A (BANYU PHARMA CO LTD) 21 July 1999 (1999-07-21) claims 1,15	1,2,24, 25,27
P,A	WO 02 051841 A (ALMIRALL PRODESFARMA) 4 July 2002 (2002-07-04) claims 1,22,23,25	1,2,25, 27
	-/-	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 October 2003

Date of mailing of the international search report

09/10/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6618 Patentbus 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 661 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/06708

76

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 02 053564 A (ALMIRALL PRODESFARMA) 11 July 2002 (2002-07-11) claims 1, 31, 33	1, 2, 25, 27

Form PCT/ISA/210 (Continuation of Form PCT/ISA/210) (July 1999)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/06708

77

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CA 2155320 A	19-08-1993	CA 2155320 A1	19-08-1993
		WO 9316048 A1	19-08-1993
WO 0104118 A	18-01-2001	ES 2165768 A1	16-03-2002
		AT 235492 T	15-04-2003
		AU 6433000 A	30-01-2001
		BG 106301 A	30-08-2002
		BR 0012434 A	02-04-2002
		CA 2381165 A1	18-01-2001
		CN 1373760 T	09-10-2002
		CZ 20020121 A3	13-11-2002
		DE 60001840 D1	30-04-2003
		DK 1200431 T3	21-07-2003
		EE 200200017 A	15-04-2003
		WO 0104118 A2	18-01-2001
		EP 1200431 A2	02-05-2002
		HU 0202100 A2	28-10-2002
		JP 2003504368 T	04-02-2003
		NO 20020180 A	13-03-2002
		SK 432002 A3	01-04-2003
		TR 200200768 T2	22-07-2002
		US 2003055080 A1	20-03-2003
EP 0930298 A	21-07-1999	AT 229941 T	15-01-2003
		AU 716050 B2	17-02-2000
		AU 3635197 A	25-02-1998
		BG 103114 A	30-11-1999
		BR 9711108 A	17-08-1999
		DE 69718026 D1	30-01-2003
		DE 69718026 T2	10-07-2003
		EE 9900038 A	16-08-1999
		EP 0930298 A1	21-07-1999
		JP 3063164 B2	12-07-2000
		NO 990472 A	01-02-1999
		NZ 333842 A	25-05-2001
		SK 12299 A3	16-05-2000
		CN 1226888 A	25-08-1999
		CZ 9900331 A3	14-07-1999
		ES 2188961 T3	01-07-2003
		HR 970426 A1	31-08-1998
		HU 9902381 A2	29-11-1999
		WO 9805641 A1	12-02-1998
		JP 3282617 B2	20-05-2002
		JP 2000178231 A	27-06-2000
		JP 3282618 B2	20-05-2002
		JP 2000169449 A	20-06-2000
		KR 2000022214 A	25-04-2000
		PL 331431 A1	19-07-1999
		TR 9900204 T2	21-01-2000
		TR 200001482 T2	21-11-2000
		US 6040449 A	21-03-2000
		US 5948792 A	07-09-1999
		ZA 9706813 A	11-02-1998
WO 02051841 A	04-07-2002	WO 02051841 A1	04-07-2002
		EP 1345937 A1	24-09-2003
		NO 20032889 A	08-08-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 03/06708

~~78~~

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02053564	A	11-07-2002	CA 2433128 A1	11-07-2002
			WO 02053564 A2	11-07-2002
			NO 20033002 A	30-06-2003

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

CRESSWELL, Thomas, Anthony
J.A. Kemp & Co.
14 South Square
Gray's Inn
London WC1R 5J
United Kingdom

J.A. KEMP & Co.

Recd. - 8 SEP 2003

Action by: *[Signature]*

Date of mailing (day/month/year) 28 August 2003 (28.08.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference N.89049 TAC	
International application No. PCT/EP03/06708	
International filing date (day/month/year) 25 June 2003 (25.06.03)	
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 02 July 2002 (02.07.02)
Applicant ALMIRALL PRODESFARMA S.A. et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This update replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(a) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
02 July 2002 (02.07.02)	P 200201539	ES	15 Augu 2003 (15.08.03)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338 98 75	Authorized officer Silvie STENDER Telephone No. (41-22) 338 98 28
--	--

PATENT COOPERATION TREATY

31

80

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

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

To:

CRESSWELL, Thomas, Anthony
J.A. Kemp & Co.
14 South Square
Gray's Inn
London WC1R 5JJ
United Kingdom

Date of mailing (day/month/year) 21 September 2004 (21.09.2004)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference N.89049 TAC	
International application No. PCT/EP2003/008708	International filing date (day/month/year) 25 June 2003 (25.06.2003)

1. The following indications appeared on record concerning:	
☒ the applicant	☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative
Name and Address ALMIRALL PRODESFARMA AG Dorfstrasse 38 CH-6340 Beer Switzerland EPO - DG 1 08. 10. 2004 117	State of Nationality ES
	State of Residence
	Telephone No.
	Facsimile No.
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:	
☐ the person ☐ the name ☐ the address	☒ the nationality ☒ the residence
Name and Address ALMIRALL PRODESFARMA AG Dorfstrasse 38 CH-6340 Beer Switzerland	State of Nationality CH
	State of Residence CH
	Telephone No.
	Facsimile No.
3. Further observations, if necessary:	
4. A copy of this notification has been sent to:	
☒ the receiving Office	☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority	☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.89.75	Authorized officer Mathieu BLANC (Fax 338 89 75) Telephone No. (41-22) 338 9886
--	---

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No.

81

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 character maximum) N.89049 TAC

Box No. I TITLE OF INVENTION
NEW QUINUCLIDINE AMIDE DERIVATIVES

Box No. II APPLICANT

☐ This person is also inventor

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)

ALMIRALL PRODESFARMA S.A.
Ronda del General Mítra 151
08022 Barcelona
Spain

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

ES

State (that is, country) of residence:

ES

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States

☒ all designated States except the United States of America

☐ the United States of America only

☐ the States indicated in the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)

PRAT QUINONES, Maria
C/Andrea Dorla 2, 1º 1º
08003 Barcelona
Spain

This person is:

☐ applicant only

☒ applicant and inventor

☐ inventor only (if this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

ES

State (that is, country) of residence:

ES

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States

☐ all designated States except the United States of America

☒ the United States of America only

☐ the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☒ agent

☐ common representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

CRESSWELL, Thomas Anthony
J.A. KEMP & CO.
14 South Square
Gray's Inn
London
WC1R 5JJ
United Kingdom

Telephone No.

+44 20 7405 3292

Facsimile No.

+44 7242 8932

Teleprinter No.

23676

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. V DESIGNATION OF STATES

Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked

82

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

Regional Patent

- ☐ **AP** ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT (*if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line*)
- ☐ **EA** Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☐ **EP** European Patent: AT Austria, BE Belgium, BG Bulgaria, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, CZ Czech Republic, DE Germany, DK Denmark, EE Estonia, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, SI Slovenia, SK Slovakia, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☐ **OA** OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (*if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line*)

National Patent (*if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line*):

- | | | |
|--|---|--|
| ☐ AE United Arab Emirates | ☐ GM Gambia | ☐ NZ New Zealand |
| ☐ AG Antigua and Barbuda | ☐ HR Croatia | ☐ OM Oman |
| ☐ AL Albania | ☐ HU Hungary | ☐ PH Philippines |
| ☐ AM Armenia | ☐ ID Indonesia | ☐ PL Poland |
| ☐ AT Austria | ☐ IL Israel | ☐ PT Portugal |
| ☐ AU Australia | ☐ IN India | ☐ RO Romania |
| ☐ AZ Azerbaijan | ☐ IS Iceland | ☐ RU Russian Federation |
| ☐ BA Bosnia and Herzegovina | ☐ JP Japan | ☐ SC Seychelles |
| ☐ BB Barbados | ☐ KE Kenya | ☐ SD Sudan |
| ☐ BG Bulgaria | ☐ KG Kyrgyzstan | ☐ SE Sweden |
| ☐ BR Brazil | ☐ KP Democratic People's Republic of Korea | ☐ SG Singapore |
| ☐ BY Belarus | ☐ KR Republic of Korea | ☐ SK Slovakia |
| ☐ BZ Belize | ☐ KZ Kazakhstan | ☐ SL Sierra Leone |
| ☐ CA Canada | ☐ LC Saint Lucia | ☐ TJ Tajikistan |
| ☐ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☐ LK Sri Lanka | ☐ TM Turkmenistan |
| ☐ CN China | ☐ LR Liberia | ☐ TN Tunisia |
| ☐ CO Colombia | ☐ LS Lesotho | ☐ TR Turkey |
| ☐ CR Costa Rica | ☐ LT Lithuania | ☐ TT Trinidad and Tobago |
| ☐ CU Cuba | ☐ LU Luxembourg | ☐ TZ United Republic of Tanzania |
| ☐ CZ Czech Republic | ☐ LV Latvia | ☐ UA Ukraine |
| ☐ DE Germany | ☐ MA Morocco | ☐ UG Uganda |
| ☐ DK Denmark | ☐ MD Republic of Moldova | ☐ US United States of America |
| ☐ DM Dominica | ☐ MG Madagascar | ☐ UZ Uzbekistan |
| ☐ DZ Algeria | ☐ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | ☐ VC Saint Vincent and the Grenadines |
| ☐ EC Ecuador | ☐ MN Mongolia | ☐ VN Viet Nam |
| ☐ EE Estonia | ☐ MW Malawi | ☐ YU Yugoslavia |
| ☐ ES Spain | ☐ MX Mexico | ☐ ZA South Africa |
| ☐ FI Finland | ☐ MZ Mozambique | ☐ ZM Zambia |
| ☐ GB United Kingdom | ☐ NO Norway | ☐ ZW Zimbabwe |

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

- ☐ .NI Nicaragua
- ☐ .PG Papua New Guinea

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that these additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (*Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.*)

Supplemental Box

If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.

83

1. If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII(1) to (5) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No. ..." (indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:
 - (i) if more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;
 - (ii) if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;
 - (iii) if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor-applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;
 - (iv) if, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;
 - (v) if, in Box No. V, the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition," or "certificate of addition," or if, in Box No. V, the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part": in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application;
 - (vi) if, in Box No. VI, there are more than five earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.
2. If, with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V, the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement: in such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.

ELLIS-JONES, Patrick George Amine; BARLOW, Roy James; SENIOR, Alan Murray; BENTHAM, Stephen; AYERS, Martyn Lewis Stanley; WOODS, Geoffrey Corlett; CRESSWELL, Thomas Anthony; SEXTON, Jana Helen; NICHOLLS, Michael John; MARSHALL, Monica Anne; WEBB, Andrew John; KEEN, Celia Mary; PRICE, Nigel John King; IRVINE, Jonquill Claire; LEEMING, John Gerard; DUCKWORTH, Timothy John; MCCLUSKIE, Gail Wilson; WRIGHT, Simon Marc; SMITH, Samuel Leonard; BENSON, John Everett; CAMPBELL, Patrick John; MERRYWEATHER, Colin Henry; DUCKETT, Anthony Joseph; BENTHAM, Andrew; ROQUES, Sarah Elizabeth; SRINIVASAN, Ravi Chandran; TYSON, Robin Edward; ALI, Suleman of; ROBERTS, Mark Peter and CHADWICK, Mark Craig; TUXWORTH, Pamela Mary; JACKSON, Martin Peter and KING, Amanda Louise of: J.A. KEMP & CO., 14 South Square, Gray's Inn, London, WC1R 5JJ, United Kingdom.

8A

Box No. VI **PRIORITY CLAIM**

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application: regional Office	international application: receiving Office
item (1) 02/07/2002 02-July-2002	P200201539	Spain		
item (2)				
item (3)				
item (4)				
item (5)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

☐ all items
 ☐ item (1)
 ☐ item (2)
 ☐ item (3)
 ☐ item (4)
 ☐ item (5)
 ☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(4)):

Box No. VII **INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):
 ISA / EPO

Request to use results of earlier search; references to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):
 Date (day/month/year) Number Country (or regional Office)
 17/01/2003 RS 108890 GB EPO

Box No. VIII **DECLARATIONS**

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

		Number of declarations
☐ Box No. VIII (i)	Declaration as to the identity of the inventor	:
☐ Box No. VIII (ii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	:
☐ Box No. VIII (iii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	:
☐ Box No. VIII (iv)	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	:
☐ Box No. VIII (v)	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	:

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains:		This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item):	Number of items
(a) In paper form, the following number of sheets:			
request (including declaration sheets)	: 5	1. ☒ fee calculation sheet	: 1
description (excluding sequence listings and/or tables related thereto)	: 50	2. ☐ original separate power of attorney	:
claims	: 10	3. ☐ original general power of attorney	:
abstract	: 1	4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any:	:
drawings	:	5. ☐ statement explaining lack of signature	:
Sub-total number of sheets	: 66	6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):	:
sequence listings	:	7. ☐ translation of international application into (language):	:
tables related thereto	:	8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material	:
(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)	:	9. ☐ sequence listings in computer readable form (indicate type and number of carriers)	:
Total number of sheets	: 66	(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13A* only (and not as part of the international application):	:
		(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13A*	:
(b) ☐ only in computer readable form (Section 801(a)(i))		(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listings mentioned in left column	:
(i) ☐ sequence listings		10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings (indicate type and number of carriers)	:
(ii) ☐ tables related thereto		(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b- <i>quater</i>) only (and not as part of the international application)	:
(c) ☐ also in computer readable form (Section 801(a)(ii))		(ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b- <i>quater</i>)	:
(i) ☐ sequence listings		(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column	:
(ii) ☐ tables related thereto		11. ☒ other (specify): Earlier Search Report, + Letter	: 2
Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the			
☐ sequence listings:			
☐ tables related thereto:			
(additional copies to be indicated under items 9(i) and/or 10(ii), in right column)			

Figure of the drawings which should accompany the abstract:

Language of filing of the international application:

Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).

CRESSWELL, Thomas Anthony

For receiving Office use only

1. Date of actual receipt of the purported international application:	2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Request

For receiving Office use only

International Application No.

Date stamp of the receiving Office

Applicant's or agent's
file reference

N.89049 TAC

Applicant

ALMIRALL PRODESFARMA S.A.

CALCULATION OF PRESCRIBED FEES

1. TRANSMITTAL FEE

EUR 100 T

2. SEARCH FEE

EUR 945 S

International search to be carried out by

(If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the name of the Authority which is chosen to carry out the international search.)

3. INTERNATIONAL FEE

Basic Fee

Where items (b) and/or (c) of Box No. IX apply, enter Sub-total number of sheets } 66
Where items (b) and (c) of Box No. IX do not apply, enter Total number of sheets }

b1 first 30 sheets EUR 444 b1

b2 36 x 10 = EUR 360 b2
number of sheets in excess of 30 fee per sheet

b3 additional component (only if sequence listings and/or tables related thereto are filed in computer readable form under Section 801(a)(i), or both in that form and on paper, under Section 801(a)(ii):

400 x = b3
fee per sheet

Add amounts entered at b1, b2 and b3 and enter total at B EUR 804 B

Designation Fee

The international application contains ALL designations.

5 x EUR 96 = EUR 480 D
number of designation fees payable (maximum 5) amount of designation fee

Add amounts entered at B and D and enter total at I EUR 1284 I

(Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the international fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the total to be entered at I is 25% of the sum of the amounts entered at B and D.)

4. FEE FOR PRIORITY DOCUMENT (if applicable)

P

5. TOTAL FEES PAYABLE

EUR 2329

Add amounts entered at T, S, I and P, and enter total in the TOTAL box

TOTAL

☐ The designation fees are not paid at this time.

MODE OF PAYMENT

☒ authorization to charge
deposit account (see below)☐ postal money order☐ cash☐ coupons☐ cheque☐ bank draft☐ revenue stamps☐ other (specify):

AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT

(This mode of payment may not be available at all receiving Offices)

☒ Authorization to charge the total fees indicated above.☒ (This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the receiving Office so permit.) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.☐ Authorization to charge the fee for priority document.

Receiving Office: RO/ EPO

Deposit Account No.: 2805.0038

Date: 24 June 2003

Name: CRESSWELL, Thomas Anthony

Signature:

NUEVOS DERIVADOS DE QUINUCLIDINA-AMIDA

Esta invención se refiere a nuevos derivados de quinuclidina-amida terapéuticamente útiles, a algunos procedimientos para su preparación y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

Las nuevas estructuras de acuerdo con la invención son agentes antimuscarínicos con un efecto potente y de larga duración. En particular, estos compuestos presentan alta afinidad por los receptores muscarínicos M3. Este subtipo de receptor muscarínico está presente en glándulas y músculos lisos y media los efectos excitadores del sistema parasimpático en la secreción glandular y en la contracción del músculo liso visceral (Chapter 6, Cholinergic Transmission, en H.P. Rang et al., Pharmacology, Churchill Livingstone, New York , 1995).

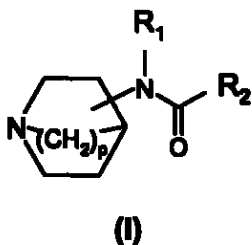
Hasta ahora se conocen antagonistas de M3 que son útiles para tratar enfermedades caracterizadas por un tono parasimpático aumentado, por secreción glandular excesiva o por contracción del músculo liso (R.M. Eglen and S.S. Hegde, (1997), Drug News Perspect., 10(8):462-469).

Ejemplos de esta clase de enfermedades son los trastornos respiratorios, tales como obstrucción pulmonar crónica (COPD), bronquitis, hiperreactividad bronquial, asma, tos y rinitis; trastornos urológicos, tales como incontinencia urinaria, polaquiuria, vejiga neurógena o inestable, cicoespaismo y cistitis crónica; trastornos gastrointestinales, tales como síndrome de colon irritable, colitis espástica, diverticulitis y ulceración péptica; y trastornos cardiovasculares, tales como bradicardia sinusal inducida por el vago (Chapter 7, Muscarinic Receptor Agonists and Antagonists, en Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th edition, McGraw Hill, New York, 2001).

Los compuestos de la invención pueden utilizarse solos o asociados con otros fármacos considerados generalmente eficaces en el tratamiento de estas enfermedades. Por ejemplo, pueden administrarse en combinación con agonistas β_2 , esteroides, fármacos antialérgicos, inhibidores de la fosfodiesterasa IV y/o antagonistas de leucotrieno D4 (LTD4) para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria.

Los nuevos derivados de quinuclidina-amida de la invención tienen la estructura quí-

mica de fórmula (I):



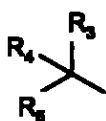
en la que

5

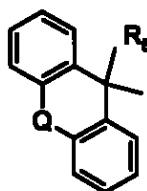
R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido;

R_2 representa un grupo de fórmula i) o ii)

i)



ii)



10

en las que

R_3 representa un grupo seleccionado de fenilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo o 3-tienilo;

15

R_4 representa un grupo seleccionado de alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alquinilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo, cicloalquilmetilo, fenilo, bencilo, fenetilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo o 3-tienilo;

20

y R_5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, metilo o $-CH_2OH$;

estando los anillos bencénicos en la fórmula ii) y los grupos cíclicos representados por R_3 y R_4 opcionalmente sustituidos, cada uno de ellos de forma independiente, con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo inferior lineal o ramificado

25

opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxi inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, nitrilo, cloro, $-CO_2R'$ o $-NR'R''$, en los que R' y R'' representa cada uno indepen-

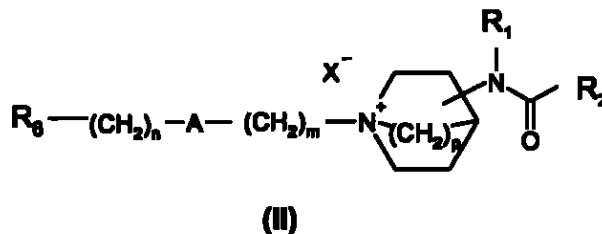
diariamente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido o R' y R'' junto con el átomo al que están unidos forman un grupo cíclico;

- 5 Q representa un enlace sencillo o un grupo $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}=\text{CH}-$;

p es 1 ó 2 y el grupo amida está en las posiciones 2, 3 ó 4 del anillo azabíclico;

- 10 o sus sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo las sales de amonio cuaternario y la totalidad de estereoisómeros individuales y mezclas de los mismos; con la condición de que cuando p es 2, el resto amida está en la posición 3 del anillo de quinucidina, R_1 es hidrógeno y R_3 y R_4 son ambos fenilo no sustituido, entonces
- cuando el citado compuesto no es una sal farmacéuticamente aceptable o es una sal HCl, entonces R_5 no puede ser hidrógeno o hidroxilo; y
 - cuando el citado compuesto es una sal de amonio cuaternario que tiene un grupo metilo unido al átomo de nitrógeno del anillo de quinucidina, entonces R_5 no puede ser hidroxilo.

- 20 Los compuestos de la invención incluyen sales de amonio cuaternario de fórmula (II)



en la que R_1 , R_2 y p son como se han definido antes;

25

m es un número entero de 0 a 8;

n es un número entero de 0 a 4:

- 30 A representa un grupo seleccionado de $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CR}'-$, $-\text{CR}'=\text{CH}-$, $-\text{CR}'\text{R}''-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ y $-\text{NR}'-$, en los que R' y R'' son como se han definido antes.

R₆ representa un átomo de hidrógeno, o un grupo seleccionado de alquilo inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, hidroxil, alcoxil inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, ciano, nitró, -CH=CR'R'', -C(O)OR', -OC(O)R', -SC(O)R', -C(O)NR'R'', -NR'C(O)OR'', -NR'C(O)NR'', cicloalquilo, fenilo, naftalenilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo, benzo[1,3]dioxolilo, heteroarilo o heterocíclico; siendo R' y R'' como se han definido antes; y en los que los grupos cíclicos representados por R₆ están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxil, alquilo inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, fenilo, -OR', -SR', -NR'R'', -NHCOR', -CONR'R'', -CN, -NO₂ y -COOR'; siendo R' y R'' como se han definido antes;

X⁻ representa un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente;

y la totalidad de estereoisómeros individuales y mezclas de los mismos;

con la condición de que cuando p es 2, el resto amida está en la posición 3 del anillo de quinclidina, R₁ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos fenilo no sustituido y R₅ es hidroxil, entonces, en los compuestos de fórmula (II), la secuencia R₆-(CH₂)_n-A-(CH₂)_m- no puede ser un grupo metilo.

Otros objetivos de la presente invención son proporcionar procedimientos para preparar dichos compuestos; composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de dichos compuestos; el uso de los compuestos en la fabricación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades susceptibles de mejorar por antagonismo de los receptores muscarínicos M3; y métodos de tratamiento de enfermedades susceptibles de mejorar por antagonismo de los receptores muscarínicos M3, comprendiendo dichos métodos administrar los compuestos de la invención a un sujeto que necesite dicho tratamiento.

Ciertos derivados de quinclidina-amida, que se encuentran fuera del alcance de la presente invención, han sido descritos en los documentos JP 09328469 y WO 9316048.

Como se utiliza en la presente memoria, un grupo o resto alquilo, puede ser lineal o ramificado, y es típicamente un grupo o resto alquilo inferior. Un grupo o resto alquilo inferior contiene de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y más preferiblemente de 1 a 4, átomos de carbono. En particular, resulta preferido el que el citado grupo o resto alqui-

lo este representado por un grupo o resto metilo, etilo, propilo, incluyendo l-propilo, o butilo, incluyendo n-butilo, sec-butilo y terc-butilo.

- 5 Como se utiliza en la presente memoria, un grupo o resto alquenilo puede ser lineal o ramificado, y es típicamente un grupo o resto alquenilo inferior. Un grupo o resto alquenilo inferior contiene de 2 a 8, preferiblemente de 2 a 6 y más preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono. En particular se prefiere que el citado grupo o resto alquenilo esté representado por un grupo o resto vinilo, alilo ó 1-propenilo.
- 10 Como se utiliza en la presente memoria, un grupo o resto alquinilo puede ser lineal o ramificado y es típicamente un grupo o resto alquinilo inferior. Un grupo o resto alquinilo inferior contiene de 2 a 8, preferiblemente de 2 a 6, y más preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono. En particular resulta preferido el que el citado grupo o resto alquinilo esté representado por un grupo o resto 3-butinilo o 1-propinilo.
- 15 Los grupos alquilo, alquenilo o alquinilo inferiores opcionalmente sustituidos aquí mencionados incluyen grupos alquilo, alquenilo o alquinilo lineales o ramificados como se han definido antes, que pueden estar sustituidos o no sustituidos en cualquier posición con uno o más sustituyentes, por ejemplo con 1, 2 ó 3 sustituyentes. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada uno puede ser igual o diferente. El o los sustituyentes son típicamente átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor y grupos hidroxil o alcoxi.
- 20 Los grupos alcoxi aquí mencionados son grupos alcoxi típicamente inferiores, es decir grupos que contienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y más preferiblemente de 1 a 4, átomos de carbono, siendo la cadena hidrocarbonada lineal o ramificada y estando opcionalmente sustituida en cualquier posición con uno o más sustituyentes, por ejemplo con 1, 2 ó 3 sustituyentes. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. El o los sustituyentes son típicamente
- 30 átomos de halógeno, más preferiblemente átomos de flúor, y grupos hidroxil. Los grupos alcoxi opcionalmente sustituidos preferidos incluyen metoxil, etoxil, n-propoxil, l-propoxil, n-butoxil, sec-butoxil, t-butoxil, trifluorometoxil y difluorometoxil, hidroximetoxil, hidroxietoxil o 2-hidroxipropoxil.
- 35 Los grupos cíclicos aquí mencionados incluyen grupos carbocíclicos y heterocíclicos. Los grupos cíclicos pueden contener uno o más anillos. Los grupos carbocíclicos pueden ser aromáticos o alicíclicos, por ejemplo grupos cicloalquilo. Los grupos heterocí-

clicos también incluyen los grupos heteroarilo.

Los grupos cicloalquilo y los grupos alicíclicos aquí mencionados, a menos que se especifique otra cosa contienen típicamente de 3 a 7 átomos de carbono. Los grupos
5 cicloalquilo y los anillos alicíclicos de 3 a 7 átomos de carbono incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Como se utiliza en la presente memoria un grupo aromático contiene típicamente de 5 a 14, preferiblemente de 5 a 10, átomos de carbono. Ejemplos de grupos aromáticos
10 incluyen fenilo y naftalenilo.

Un grupo heterocíclico o heteroaromático aquí mencionado es generalmente un grupo de 5 a 10 miembros, tal como un grupo de 5, 6 ó 7 miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S y O. Típicamente, están presentes 1, 2, 3 ó 4
15 heteroátomos, preferiblemente 1 ó 2 heteroátomos. Un grupo heterocíclico o heteroaromático puede ser un solo anillo o dos o más anillos condensados en los que al menos un anillo contiene un heteroátomo. Ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen piperidilo, pirrolidilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolilo, imidazolilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, indolinilo, isoindolinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, indolilo, indazolilo, purínilo, quinolizínilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, quinodindinilo, triazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, tienilo y dioxolilo. Ejemplos de grupos heteroaromáticos incluyen piridilo, tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, benzotiazolilo, piridinilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, triazolilo y pirazolilo.
20
25

Como se utiliza en la presente memoria un átomo de halógeno incluye un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, generalmente un átomo de flúor, cloro o bromo.

30

Como se utiliza en la presente memoria, una sal farmacéuticamente aceptable es una sal con un ácido o base farmacéuticamente aceptable. Entre los ácidos farmacéuticamente aceptables se incluyen tanto ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico y nítrico, como ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido cítrico, fumárico, fórmico, maleico, málico, ascórbico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o p-toluenosulfónico. Entre las bases farmacéuticamente aceptables se incluyen hidróxi-
35

dos de metales alcalinos (por ejemplo, sodio o potasio) e hidróxidos de metales alcali-
notérreos (por ejemplo, calcio o magnesio) y bases orgánicas, por ejemplo, alquilami-
nas, aralquilaminas y aminas heterocíclicas. Las sales preferidas de los compuestos
de fórmula (I) son aquellas formadas entre el átomo de nitrógeno del anillo azabíclico
5 y un ácido orgánico o inorgánico.

Otras sales preferidas según la invención son compuestos de amonio cuaternario de
fórmula (II), en la cual un equivalente de un anión (X^-) con la carga positiva del átomo
de N. X^- puede ser un anión de diversos ácidos minerales, tales como por ejemplo,
10 cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, o un anión de un ácido orgánico, tal
como por ejemplo, acetato, formiato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato,
tartrato, malato, mandelato, trifluoroacetato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato. X^-
es preferiblemente un anión seleccionado de cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato,
acetato, maleato, oxalato, succinato o trifluoroacetato. Más preferiblemente X^- es cloru-
15 ro, bromuro, trifluoroacetato o metanosulfonato.

Los compuestos preferidos de fórmula (I) o (II) son aquellos en los que R_1 es hidróge-
no, metilo o etilo, más preferiblemente hidrógeno.

20 En algunas realizaciones preferidas de la invención, R_2 es un grupo de fórmula I), en la
que R_3 es un grupo, que está opcionalmente sustituido con uno o más átomo(s) de
halógeno, seleccionado de fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo o 2-furilo. Más preferiblemente, R_2
es un grupo de fórmula I), en la que R_3 representa un grupo fenilo, 2-tienilo o 2-furilo
que está opcionalmente sustituido con uno o más átomo(s) de halógeno. Más preferi-
25 blemente, R_3 es fenilo o 2-tienilo.

Otros compuestos preferidos que tienen un grupo de fórmula I) son aquellos en los que
 R_4 representa un grupo lineal seleccionado de etilo, n-butilo, vinilo, alilo, 1-propenilo y
1-propinilo, o un grupo que está opcionalmente sustituido con uno o más átomo(s) de
30 halógeno, grupo(s) metilo o metoxi, seleccionado de ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo,
bencilo, fenetilo, 2-tienilo y 3-furilo. Más preferiblemente, los compuestos con un grupo
de fórmula (I) son aquellos en los que R_4 representa un grupo lineal seleccionado de
etilo, n-butilo, vinilo, alilo y 1-propinilo, o un grupo que está opcionalmente sustituido
con uno o más átomo(s) de halógeno, grupo(s) metilo o metoxi, seleccionado de ciclo-
35 pentilo, fenilo, bencilo, fenetilo y 2-tienilo. Más preferiblemente, R_4 es etilo, n-butilo,
vinilo, alilo, ciclopentilo, fenilo, bencilo o 2-tienilo.

En otras realizaciones preferidas de la invención R_4 es un grupo de fórmula II), en la que Q representa un enlace sencillo o un átomo de oxígeno.

En las realizaciones más preferidas de la invención R_4 en los grupos I) o II) es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxil.

Preferiblemente, en los compuestos de fórmula (I) o (II) p es 2 y el grupo amida está en la posición 3 ó 4 del anillo azabíciclico, más preferiblemente en la posición 3.

- 10 Los compuestos particularmente preferidos de fórmula (II) son aquellos en los que m es un número entero de 0 a 6 y n es un número entero de 0 a 4; más preferiblemente m es de 0 a 5 y n de 0 a 2; A representa un grupo seleccionado de $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NR}'-$ y $-\text{S}-$; más preferiblemente A es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$; y R_6 es un átomo de hidrógeno, un grupo clano, un grupo nitró, un grupo $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, un grupo
- 15 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, un grupo $-\text{SC}(\text{O})\text{R}'$, un grupo $-\text{CH}=\text{CH}_2$, un grupo $-\text{CH}=\text{CR}'\text{R}''$, un grupo $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, un grupo alquilo de C_1 - C_4 lineal o ramificado, que está opcionalmente sustituido con uno o más átomo(s) de halógeno, un grupo alcoxi de C_1 - C_4 lineal, que está opcionalmente sustituido con uno o más átomo(s) de halógeno o grupo(s) hidroxil,
- 20 o un grupo cíclico, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre átomos de halógeno, grupos de fórmula $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ o metilo, hidroxil, grupos nitró o fenilo, siendo el grupo cíclico seleccionado de ciclohexilo, fenilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo, 2-tienilo, 1-pirrolidinilo, 1-pirrolilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2-benzotiazolilo, naftalenilo y dioxolilo. Más preferiblemente, los compuestos de fórmula (II) son aquellos en los que m es un número entero de 0 a 5 y n es un número entero
- 25 de 0 a 2; A representa un grupo seleccionado de $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NR}'-$, y $-\text{S}-$; y R_6 es un átomo de hidrógeno, un grupo clano, un grupo $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, un grupo $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, un grupo $-\text{SC}(\text{O})\text{R}'$, un grupo $-\text{CH}=\text{CH}_2$, un grupo $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, un grupo alquilo de C_1 - C_4 lineal o ramificado, un trifluorometilo o un grupo cíclico seleccionado de ciclohexilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo, 2-tienilo, 1-pirrolilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2-benzotiazolilo, naftalenilo, dioxolilo y fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno
- 30 o más sustituyentes seleccionados de entre átomos de halógeno, grupos de fórmula $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, metilo, hidroxil y fenilo. Más preferiblemente R_6 se selecciona de hidrógeno, alquilo de C_1 - C_4 lineal, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, ciclohexilo, fenilo, el cual no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre grupos metilo y
- 35 grupos hidroxil, 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo y 2-tienilo.

Más preferidos son los compuestos de fórmula (II) en los que la secuencia $R_6 - (\text{CH}_2)_n$

– A – (CH₂)_m– se elige de metilo, 3-fenoxipropilo, 3-(3-hidroxifenoxi)propilo, alilo, heptilo, 3-fenilpropilo, 3-fenilalilo, 2-fenoxietilo, 2-bencloxielilo, ciclohexilmetilo, 3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)propilo o 5-(2,6-dimetilfenoxi)pentilo, 3-tien-2-ilpropilo o 3-ciclohexilpropilo y X⁻ es bromuro o trifluoroacetato.

5

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) o (II) descritas anteriormente pueden tener uno o más átomos asimétricos, por ejemplo el carbono en la posición 3 del anillo de quinuclidina; el carbono sustituido con R₃, R₄ y R₅ en los compuestos en los que R₂ es un grupo de fórmula I); o el carbono que está unido al grupo carbonilo en los compuestos en los que R₂ es un grupo de fórmula II). Cada uno de estos átomos asimétricos puede tener configuración R o S. Cada uno de los isómeros y sus mezclas están dentro del alcance de la invención.

10

Los compuestos individuales particulares de fórmula (I) incluyen:

15

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetamida,
 N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetamida,
 N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetamida,
 N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2,2-ditien-2-ilacetamida,
 20 N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetamida,
 N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-hidroxi-2-tien-2-ilpent-4-enamida,
 (2*)-N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-hidroxi-2-tien-2-ilbutanamida (diastereoisómero 1),
 (2*)-N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-hidroxi-2-tien-2-ilbutanamida (diastereoisómero 2),
 25 (2*)-N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-hidroxi-2-tien-2-ilbut-3-enamida (diastereoisómero 1),
 (2*)-N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-hidroxi-2-tien-2-ilbut-3-enamida (diastereoisómero 2),
 30 N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2,3-difenilpropanamida,
 N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetamida,
 N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-fenilhexanamida,
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-9H-xanten-9-carboxamida,
 N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-9H-xanten-9-carboxamida,
 35 N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-9H-xanten-9-carboxamida,
 N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-9-hidroxi-9H-fluoren-9-carboxamida,
 N-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il-N-metil-9H-xanten-9-carboxamida,

- N-1-Azabíclclo[2.2.2]oct-3-il-N-etil-9H-xanten-9-carboxamida,
 N-1-Azabíclclo[2.2.2]oct-4-il-2-clclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetamida,
 N-[(3R)-1-Azabíclclo[2.2.2]oct-3-il]-2-hidroxi-2-fenil-2-tien-2-ilacetamida,
 N-[(3R)-1-Azabíclclo[2.2.2]oct-3-il]-2-(5-bromotien-2-il)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-
 5 hidroxiacetamida,
 N-[(3R)-1-Azabíclclo[2.2.2]oct-3-il]-2-fur-2-il-2-hidroxipent-3-inamida,
 N-[(3R)-1-Azabíclclo[2.2.2]oct-3-il]-2-fur-2-il-2-hidroxi-4-(4-metoxifenil)butanamida,
 N-[(3R)-1-Azabíclclo[2.2.2]oct-3-il]-2-fur-3-il-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetamida,
 N-[(3R)-1-Azabíclclo[2.2.2]oct-3-il]-2-clclohexil-2-hidroxi-2-tien-3-ilacetamida y
 10 N-[(3R)-1-Azabíclclo[2.2.2]oct-3-il]-9-hidroxi-9H-fluoren-9-carboxamida
 N-[(3R)-1-Azabíclclo[2.2.2]oct-3-il]-N-metil-9H-xanten-9-carboxamida.
 (2S)-N-[(3R)-1-Azabíclclo[2.2.2]oct-3-il]-2-clclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetamida.
- (*) Configuración no asignada; puede producirse bien el isómero (2R) o el isómero
 15 (2S) de los compuestos anteriores).

Los compuestos individuales particulares de fórmula (II) incluyen:

- Bromuro de 3-(2-hidroxi-2,2-dítien-2-ilacetilamino)-1-metil-1-azoniabíclclo[2.2.2]octano,
 20 Bromuro de 3-(2-hidroxi-2,2-dítien-2-ilacetilamino)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabíclclo-
 [2.2.2]octano,
 Trifluoroacetato de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-dítien-2-ilacetilamino)-1-metil-1-azoniabíclclo-
 [2.2.2]octano,
 Trifluoroacetato de (3R)-1-alil-3-(2-hidroxi-2,2-dítien-2-ilacetilamino)-1-azoniabíclclo-
 25 [2.2.2]octano,
 Trifluoroacetato de (3R)-1-heptil-3-(2-hidroxi-2,2-dítien-2-ilacetilamino)-1-azoniabíclclo-
 [2.2.2]octano,
 Bromuro de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-dítien-2-ilacetilamino)-1-(3-fenilpropil)-1-
 azoniabíclclo[2.2.2]octano,
 30 Trifluoroacetato de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-dítien-2-ilacetilamino)-1-((E)-3-fenilalil)-1-
 azoniabíclclo[2.2.2]octano,
 Bromuro de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-dítien-2-ilacetilamino)-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabíclclo-
 [2.2.2]octano,
 Bromuro de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-dítien-2-ilacetilamino)-1-(3-fenoxipropil)-1-
 35 azoniabíclclo[2.2.2]octano,
 Trifluoroacetato de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-dítien-2-ilacetilamino)-1-[3-(3-hidroxifenoxi)-
 propil]-1-azoniabíclclo[2.2.2]octano,

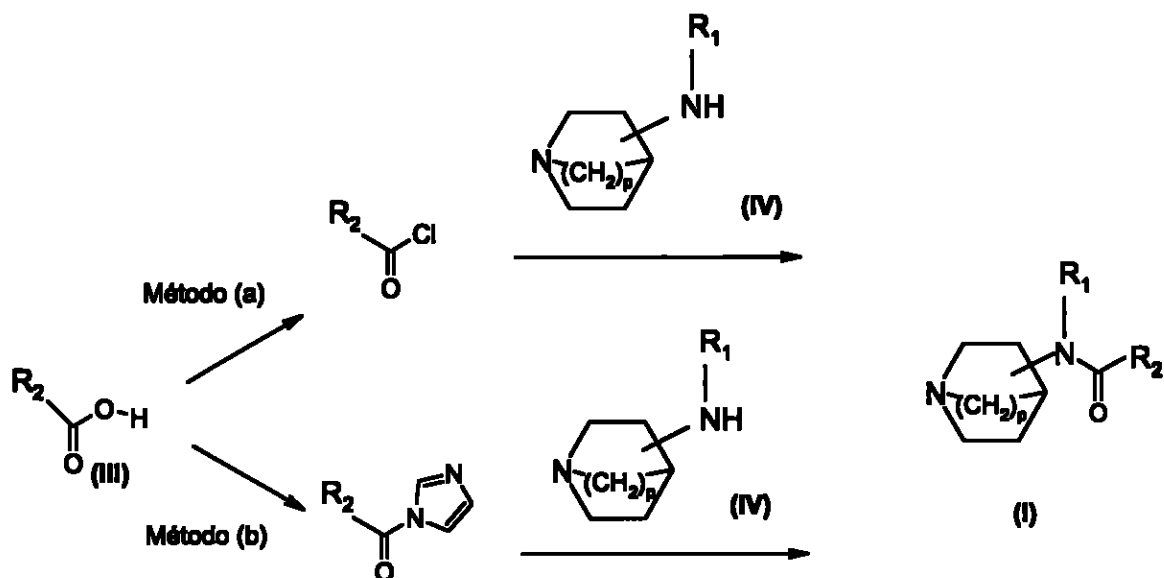
- Trifluoroacetato de (3R)-1-(2-benciloxetil)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
- Bromuro de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-(3-tien-2-ilpropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
- 5 Bromuro de (3S)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
- Bromuro de (3R)-3-(2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
- Bromuro de 1-metil-3-[(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
- 10 Bromuro de 1-(3-fenoxipropil)-3-[(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
- Bromuro de (3R)-1-(3-fenoxipropil)-3-[(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
- Trifluoroacetato de (3S)-1-alil-3-[(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
- 15 Trifluoroacetato de (3S)-1-heptil-3-[(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
- Trifluoroacetato de (3S)-1-clidohexilmetil-3-[(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
- 20 Trifluoroacetato de (3S)-1-(3-clidohexilpropil)-3-[(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
- Bromuro de (3S)-1-(3-fenoxipropil)-3-[(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
- Trifluoroacetato de (3S)-1-[3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)propil]-3-[(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
- 25 Trifluoroacetato de (3S)-1-[5-(2,6-dimetilfenoxi)pentil]-3-[(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
- Bromuro de 3-[(9-hidroxi-9H-fluoren-9-il)carbonil]amino)-1-metil-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
- 30 Bromuro de 3-[(9-hidroxi-9H-fluoren-9-il)carbonil]amino)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
- Trifluoroacetato de (3R)-1-[3-(2-carbamoilfenoxi)propil]-3-[(9-hidroxi-9H-fluoren-9-il)carbonil]amino)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
- Trifluoroacetato de (3R)-1-[4-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-3-[(9-hidroxi-9H-fluoren-9-il)carbonil]amino)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
- 35 Trifluoroacetato de (3R)-3-[(9-hidroxi-9H-fluoren-9-il)carbonil]amino)-1-(4-oxo-4-tien-2-ilbutil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,

- Trifluoroacetato de (3R)-3-[(9-hidroxi-9H-fluoren-9-il)carbonil]amino)-1-{3-(metilfenil-amino)propil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
- Trifluoroacetato de (3R)-3-[(9-hidroxi-9H-fluoren-9-il)carbonil]amino)-1-(3-fenilsulfanil-propil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
- 5 Trifluoroacetato de 3-[metil-(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-(3-pyrrol-1-ilpropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
- Trifluoroacetato de 1-[3-(Bifenil-4-iloxi)propil]-3-[etil-(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
- Trifluoroacetato de (3R)-1-[3-(benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)propil]-3-(2-hidroxi-2-fenil-2-tien-2-ilacetilamino)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
- 10 Trifluoroacetato de (3R)-1-[3-(benzotiazol-2-iloxi)propil]-3-(2-hidroxi-2-fenil-2-tien-2-ilacetilamino)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
- Trifluoroacetato de (3R)-3-(2-fur-2-il-2-hidroxipent-3-ynollamino)-1-[3-(naftalen-1-iloxi)propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
- 15 Trifluoroacetato de (3R)-3-[2-fur-2-il-2-hidroxi-4-(4-metoxifenil)butirilamino]-1-[6-(4-fenilbutoxi)hexil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
- Trifluoroacetato de (3R)-3-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetilamino)-1-(2-hidroxi-2-til)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
- Trifluoroacetato de (3R)-3-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetilamino)-1-(2-etoxietil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
- 20 Trifluoroacetato de (3R)-3-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetilamino)-1-{2-[2-(2-hidroxi-2-til)etoxi]etil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
- Trifluoroacetato de (3R)-3-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetilamino)-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
- 25 Trifluoroacetato de (3R)-1-(4-acetoxibutil)-3-[2-(5-bromotien-2-il)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-hidroxiacetilamino]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
- Trifluoroacetato de (3R)-3-[2-(5-bromotien-2-il)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-hidroxiacetilamino]-1-(4-etoxycarbonilbutil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
- Trifluoroacetato de (3R)-1-(3-acetilsulfanilpropil)-3-[2-(5-bromotien-2-il)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-hidroxiacetilamino]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
- 30 Trifluoroacetato de (3R)-1-(3-cianopropil)-3-(2-hidroxi-2-fenil-2-tien-2-ilacetilamino)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
- Trifluoroacetato de (3R)-1-(2-carbamolletil)-3-(2-hidroxi-2-tien-2-ilpent-4-enollamino)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
- 35 Trifluoroacetato de (3R)-1-(2-[1,3]dioxolan-2-il-etil)-3-(2-hidroxi-2-tien-2-ilpent-4-enollamino)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano y
- Trifluoroacetato de 4-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetilamino)-1-(4-metilpent-3-

- enil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano.
 Formiato de (3R)-1-[3-(2-carbamolifenoxi)propil]-3-[[9-hidroxi-9H-fluoren-9-il]carbonil]-amino)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 Formiato de (3R)-1-[4-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-3-[[9-hidroxi-9H-fluoren-9-il]carbonil]-amino)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 5 Cloruro de (3R)-3-[[9-hidroxi-9H-fluoren-9-il]carbonil]-amino)-1-[3-(metilfenilamino)-propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 Formiato de (3R)-3-[[9-hidroxi-9H-fluoren-9-il]carbonil]-amino)-1-(3-fenilsulfanilpropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 10 Bromuro de (3R)-3-[metil-(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-(3-pirrol-1-ilpropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 Cloruro de (3R)-1-[3-(bifenil-4-iloxi)propil]-3-[metil-(9H-xanten-9-carbonil)amino]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 Cloruro de (3R)-3-(2-fur-2-il-2-hidroxi-pent-3-inoilamino)-1-[3-(naftalen-1-iloxi)propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 15 Bromuro de (3R)-1-[3-(benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)propil]-3-(2-fur-2-il-2-hidroxi-pent-3-inoilamino)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 Cloruro de (3R)-1-[3-(benzotiazol-2-iloxi)propil]-3-(2-fur-2-il-2-hidroxi-pent-3-inoilamino)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 20 Bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetil]amino)-1-(2-hidroxi-letil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 Formiato de (3R)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetil]amino)-1-(2-etoxi-letil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 Bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetil]amino)-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 25 Bromuro de (3R)-1-(4-acetoxibutil)-3-[2-(5-bromotien-2-il)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-hidroxiacetilamino]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 Bromuro de (3R)-3-[2-(5-bromotien-2-il)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-hidroxiacetilamino]-1-(4-etoxycarbonilbutil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 30 Formiato de (3R)-1-(3-acetilsulfanilpropil)-3-[2-(5-bromo-tien-2-il)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-hidroxiacetilamino]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 Bromuro de (3R)-1-(3-clanopropil)-3-[2-fur-2-il-2-hidroxi-4-(4-metoxifenil)butirilamino]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 Formiato de (3R)-1-(2-carbamol-letil)-3-[2-fur-2-il-2-hidroxi-4-(4-metoxifenil)butirilamino]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 35 Bromuro de (3R)-1-(2-[1,3]dioxolan-2-il-etil)-3-[2-fur-2-il-2-hidroxi-4-(4-metoxifenil)-butirilamino]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano.

De acuerdo con otra realización, la presente invención proporciona procedimientos para preparar los nuevos derivados de quinuclidina-amida de fórmulas (I) y (II).

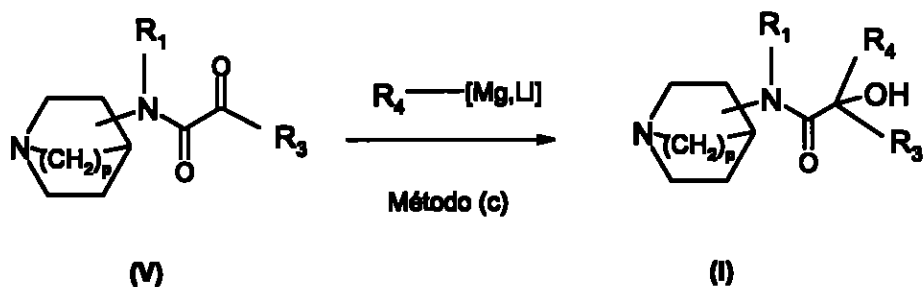
- 5 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir del correspondiente ácido carboxílico de fórmula (III) siguiendo dos métodos (a) y (b) diferentes, ilustrados en el siguiente esquema.



- 10 Algunos de los compuestos de fórmula (IV) están comercialmente disponibles, por ejemplo 3-aminoquinuclidina (Aldrich, dihidrocloruro), (3R)-aminoquinuclidina (Aldrich, Finorga, dihidrocloruro) y (3S)-aminoquinuclidina (Aldrich, dihidrocloruro).

- 15 La (3R)-N-metilquinuclidin-3-amina se ha preparado como se ha descrito en la sección experimental.

- 20 Los compuestos de fórmula (I), en los que R_2 es un grupo de fórmula i) y R_4 es un grupo hidroxil pueden prepararse también a partir de los compuestos de fórmula (V) por reacción con el correspondiente derivado organometálico.



Los compuestos de fórmula (V) pueden prepararse a partir de los ácidos glicólicos correspondientes siguiendo métodos equivalentes a los métodos (a) y (b) descritos en el Esquema 1.

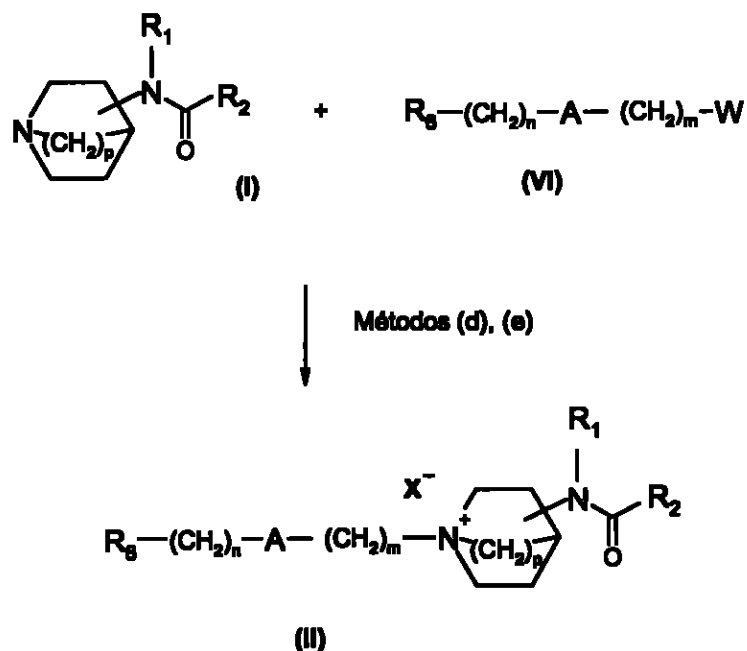
Ciertos compuestos de fórmula (V) son nuevos y están dentro del alcance de la presente invención. En particular:

N-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il-2-oxo-2-tien-2-ilacetamida,

10 N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-oxo-2-tien-2-ilacetamida y

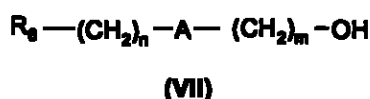
N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-oxo-2-tien-2-ilacetamida.

Los derivados de amonio cuaternario de fórmula (II) pueden prepararse, como se ilustra en el siguiente esquema, por reacción de los compuestos de fórmula (I) con un agente alquilante de fórmula (VI) utilizando dos métodos posibles -(d) o (e)-, descritos con detalle en la sección experimental. El método (e) implica el uso de técnicas de extracción en fase sólida que permiten la preparación paralela de varios compuestos.



En la fórmula (VI), W representa cualquier grupo eliminable adecuado, preferiblemente un grupo X⁻ como se ha definido antes para los compuestos de fórmula (II). Cuando W es un grupo eliminable distinto de X⁻, la sal de amonio cuaternario de fórmula (II) se obtiene a partir del producto del método (d) o (e) por una reacción de intercambio de acuerdo con métodos típicos para sustituir el anión W⁻ por el anión X⁻ deseado.

Los compuestos de fórmula general (VI) que no están comercialmente disponibles se han preparado de acuerdo con métodos típicos. Por ejemplo, los compuestos en los que n = 0 y A = -O-, -S-, NR' se obtuvieron por reacción del derivado de alcohol, tior o amina correspondiente, o su sal de sodio o potasio, con un agente alquilante de fórmula general Y-(CH₂)_m-W, en la que W es como se ha definido antes; más preferiblemente W es un átomo de halógeno e Y un átomo de halógeno o un éster sulfonato. En otros ejemplos, los compuestos de fórmula general (VI), en los que n es al menos 1 se sintetizaron a partir del derivado de alcohol correspondiente de fórmula general (VII) por métodos conocidos en la técnica.



Los compuestos de fórmulas (I) y (II) pueden tener uno o más carbonos asimétricos. Todos los estereoisómeros posibles, cada uno de los isómeros y sus mezclas están

también incluidos en el alcance de la presente invención. Los diastereoisómeros de los compuestos pueden separarse por métodos convencionales, por ejemplo por cromatografía o cristalización.

- 5 Las estructuras de los compuestos fueron confirmadas por ^1H -RMN y EM. Los espectros de RMN se obtuvieron utilizando un instrumento Varian 300 MHz o bien un instrumento Bruker DPX-250. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (δ) del tetrametilsilano de referencia interna. La pureza de los compuestos se determinó por HPLC, utilizando cromatografía en fase Inversa con un instrumento Waters. Los iones moleculares se produjeron por espectrometría de masa con ionización y electropulverización empleando un instrumento Hewlett Packard.

Método (a)

- 15 **Preparación de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-fenilhexanamida (Ejemplo 27)**

Se preparó ácido 2-fenilhexanoico por alquilación de ácido fenilacético con 1-clorobutano siguiendo un método típico. A continuación se añadió cloruro de oxalilo (0,88 ml, 0,0101 mol) a una solución de 1,62 g de ácido 2-fenilhexanoico (0,0084 mol) y dimetilformamida (DMF, una gota) en 25 ml de CHCl_3 (exento de etanol) a 0°C . La mezcla se agitó y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Después de una hora a esta temperatura, se evaporaron los disolventes y el residuo se disolvió en CHCl_3 y se evaporó de nuevo. Este procedimiento se repitió dos veces. El aceite obtenido se disolvió en CHCl_3 y la solución obtenida se enfrió a 0°C . Se añadió una solución de (3R)-aminoquinuclidina (1,28 g, 0,0101 mol) en CHCl_3 . La mezcla se agitó y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Después de una hora a esta temperatura, la mezcla de reacción se diluyó con CHCl_3 y se lavó con una solución al 10% de carbonato de potasio acuoso, a continuación se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó obteniéndose 3,57 g de un aceite que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, CHCl_3 :MeOH: NH_4OH 90:10:1 como eluyente). Se reunieron las fracciones apropiadas y se evaporaron obteniéndose 2,42 g de un sólido que después de tratamiento con éter isopropílico proporcionó 1,59 g (63,1%) del producto del epígrafe en forma de una mezcla de diastereoisómeros.
p.f.: 136°C .

- 35 EM $[\text{M}+1]^+$: 301

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$): (mezcla de diastereoisómeros 50:50) δ 0,84 (t, 3H), 1,10-1,60 (m, 9H), 1,70 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,25-2,50 (m, 1H), 2,50-2,80 (m, 4H), 2,94 & 3,05

(m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 7,15-7,40 (m, 5H), 8,04 (m, 1H, NH).

Preparación de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-N-metil-9H-xanten-9-carboxamida (Ejemplo 47)

- 5 Se añadió cloruro de oxalilo (0,540 ml, 0,0062 mol) a una solución de ácido 9H-xanten-9-carboxílico (1,16 g, 0,0051 mol) y dimetilformamida (dos gotas) en 20 ml de CHCl_3 (exento de etanol) a 0°C. La mezcla se permitió calentar a temperatura ambiente con agitación y se mantuvo 1 h a esta temperatura. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a vacío, y el residuo obtenido se disolvió en
- 10 CHCl_3 (15 ml) y se concentró de nuevo. Este procedimiento se repitió dos veces. El residuo obtenido se disolvió en CHCl_3 y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió una solución de 0,865 g (0,0062 mol) de (3R)-N-metil-quinuclidin-3-amina (intermedio I-4) en 10 ml de CHCl_3 . La mezcla se permitió calentar a temperatura ambiente con agitación. Después de 4 horas a esta temperatura, la mezcla de reacción se trató con K_2CO_3
- 15 (solución saturada) y la fase acuosa se extrajo con CHCl_3 . Las soluciones orgánicas se combinaron y se lavaron con K_2CO_3 (solución saturada) y agua, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, CHCl_3 : NH_4OH 99:1 $\rightarrow$ CHCl_3 : MeOH : NH_4OH 98:2:1 como eluyente), proporcionando 900 mg (50%) del producto del epígrafe.
- 20 **EM [M+1]⁺: 349**
¹H-RMN (400 MHz, 60°C, CDCl_3): δ 7,26 – 7,19 (m, 4H), 7,10 – 7,01 (m, 4H), 5,51 (s, 1H), 4,18 (multiplete ancho, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,85-2,40 (m, 6H), 1,85-1,20 (m, 5H).

25 Preparación de (3R)-N-metilquinuclidin-3-amina (Intermedio I-4)

- Se disolvió 1 g (0,0079 mol) de (3R)-aminoquinuclidina en 20 ml de CH_2Cl_2 y se añadieron 1,22 ml (0,0087 mol) de trietilamina. La solución obtenida se enfrió a 0°C, se añadió ClCO_2Et (0,835 ml, 0,0087 mol) y la mezcla se agitó 15 h a temperatura ambiente. Después de este tiempo, se evaporaron los disolventes, el residuo obtenido se
- 30 disolvió en CHCl_3 y la solución se lavó con K_2CO_3 (solución saturada) y agua. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se utilizó sin purificación adicional como se describe a continuación.
- El residuo obtenido se disolvió en 15 ml de THF, la solución se enfrió a 0°C y se añadieron 0,601g (0,016 mol) de LiAlH_4 en varias porciones. La mezcla de reacción se
- 35 calentó a reflujo durante 4 h. Después de este tiempo, se enfrió a 0°C y se descompuso el exceso de hidruro mediante la adición consecutiva, con agitación, gota a gota y cuidadosamente de 0,6 ml de H_2O , 0,6 ml de NaOH (solución al 10%) y 1,8 ml de

105

H₂O. Cuando finalizó la descomposición, la mezcla de reacción se filtró y el sedimento se lavó con THF and CHCl₃, las soluciones orgánicas se combinaron y se concentraron hasta sequedad, obteniéndose 830 mg (75%) del producto del epígrafe, estructura confirmada por ¹H-RMN y ¹³C-RMN.

- 5 ¹³C-RMN (CDCl₃): δ 57,0 (CH), 56,5 (CH₂), 47,5 (CH₂), 46,9 (CH₂), 34,3 (CH₃), 26,1 (CH₂), 24,6 (CH), 19,9 (CH₂).

Los siguientes ejemplos de fórmula (I) se prepararon por el método (a) a partir del ácido carboxílico apropiado:

- 10 N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2,3-difenilpropanamida (Ejemplo 25)
a partir del ácido 2,3-difenilpropiónico
N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-9H-xanten-9-carboxamida (Ejemplo 28)
N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-9H-xanten-9-carboxamida (Ejemplo 31)
N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-9H-xanten-9-carboxamida (Ejemplo 33)
15 y los tres anteriores a partir del ácido 9H-xanten-9-carboxílico.

Método (b)

- 20 Preparación de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2,2-difen-2-ilacetamida (Ejemplo 17)

- Se produjo el ácido 2,2-difen-2-ilacético por hidrólisis de éster metílico del ácido 2,2-difen-2-ilacético, preparado previamente como ha sido descrito por F. Leonard and I. Ehranthal, *J. Am. Chem. Soc.*, (1951), Vol 73, pag 2216. Se disolvieron 1,2 g (0,0054 mol) de ácido 2,2-difen-2-ilacético en 25 ml de THF. A esta disolución se añadieron
25 0,96 g (0,00594 mol) de 1,1'-carbonildiimidazol y la mezcla se llevó a reflujo durante una hora. La reacción se controló por TLC siguiendo la formación de la imidazolda. Cuando se completó la reacción se añadieron 0,75 g (0,00594 mol) de (3R)-aminoquinuclidina. La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 16 h, se enfrió, se diluyó con éter y se lavó con agua. La capa orgánica se extrajo con HCl 2N, la solución
30 ácida se alcalinizó con K₂CO₃ y se extrajo con CHCl₃. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó hasta obtener 0,60 g de un aceite que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, CHCl₃:MeOH:NH₄OH 90:10:1 como eluyente). Las fracciones apropiadas se reunieron y evaporaron obteniéndose 0,31 g del producto del epígrafe (17,3%).

- 35 p.f.: 165°C

EM [M+1]⁺: 333

¹H-RMN (CDCl₃) : δ 1,43 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,65-2,85

(m, 4H), 3,31 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,98 (d, 1H, NH), 7,0 (m, 4H), 7,28 (m, 2H).

Preparación de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-9-hidroxi-9H-fluoren-9-carboxamida (Ejemplo 44)

5 Se disolvieron 5 g (0,022 mol) de ácido 9-hidroxi-9H-fluoren-9-carboxílico en 50 ml de DMF seca y se añadieron 4,2 g (0,026 mol) de 1,1'-carbonyldiimidazol. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de este tiempo, se añadieron 3,26 g (0,026 mol) de (3R)-aminoquinuclidina y 0,324 g (0,0027 mol) de DMAP (4-
10 (dimetilamino)piridina). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas, después se concentró a vacío para eliminar la DMF y el residuo obtenido se disolvió en AcOEt. La solución orgánica se lavó con NaHCO₃ (solución saturada) y agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, CHCl₃:
15 NH₄OH 100:1 → CHCl₃: MeOH:NH₄OH 80:20:1 como eluyente). Se combinaron las fracciones apropiadas y se evaporaron, proporcionando 304 mg del producto del epígrafe (4%).

EM [M+1]⁺: 335

20 ¹H-RMN (CDCl₃): δ 7,67 – 7,62 (m, 2H), 7,42 – 7,36 (m, 4H), 7,32 – 7,25 (m, 2H), 6,08 – 5,93 (m, NH, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,00 – 2,87 (m, 1H), 2,52 – 2,27 (m, 4H), 2,02 – 1,92 (m, 1H), 1,80 – 1,76 (m, 1H), 1,51 – 1,44 (m, 2H), 1,26 – 1,17 (m, 2H).

Preparación de (2S)-N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetamida (Ejemplo 49)

25 El compuesto del epígrafe se preparó como se describe en el ejemplo 44, partiendo de ácido (2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacético. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, CHCl₃: MeOH: NH₄OH 99:1:1 → CHCl₃: MeOH:NH₄OH 97:3:1 como eluyente), proporcionando 800 mg del producto del epígrafe impurificado con imidazol. El producto obtenido se disolvió en CHCl₃ y se lavó con
30 H₂O (x 3). La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío, proporcionando 650 mg del producto del epígrafe (44% del ácido de partida). Estructura confirmada por ¹H-RMN y EM.

EM [M+1]⁺: 335

35 ¹H-RMN (CDCl₃): δ 7,24 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,64 (d, NH, 1H), 3,91 – 3,81 (m, 1H), 3,33 – 3,23 (m, 1H), 2,88 – 2,69 (m, 5H), 2,42 – 2,33 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,69 – 1,36 (m, 12H)

Se preparó el ácido (2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacético como se describe en el documento WO/02053564.

Se prepararon los siguientes Ejemplos de fórmula (I) de acuerdo con el método (b) a partir del ácido carboxílico apropiado:

5

N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetamida (Ejemplo 19)

a partir del ácido 2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacético, que se produjo por hidrólisis del éster metílico del ácido 2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacético, compuesto descrito por E. Atkinson et al., *J. Med. Chem.*, (1977), Vol 20, nº 12, 1612-1617, y en el documento WO02/053564.

10

N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetamida (Ejemplo 26)

15 a partir del ácido 2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacético,

N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-9H-xanten-9-carboxamida (Ejemplo 28)

a partir del ácido 9H-xanten-9-carboxílico,

N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-9-hidroxi-9H-fluoren-9-carboxamida (Ejemplo 41)

a partir del ácido 9-hidroxi-9H-fluoren-9-carboxílico.

20

Método (c)

Preparación de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-oxo-2-tien-2-ilacetamida (Compuesto Intermedio I-1)

25 Se añadió cloruro de oxalilo (4,5 ml, 0,0516 mol) a una solución de 6,68 g (0,0428 mol) de ácido 2-oxo-2-tien-2-ilacético y DMF (varias gotas) en 100 ml de CHCl_3 (exento de etanol) a 0°C. La mezcla se agitó y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Después de dos horas a esta temperatura, se evaporaron los disolventes y el residuo se disolvió en CHCl_3 y se evaporó de nuevo. Se repitió dos veces este procedimiento.

30 El aceite obtenido se disolvió en CHCl_3 y la solución obtenida se enfrió a 0°C. Se añadió una solución de (3R)-aminoquinuclidina (5,91 g, 0,0468 mol) en 50 ml de CHCl_3 . La mezcla se agitó y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Después de 18 horas a esta temperatura, la mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa de K_2CO_3 . La solución acuosa básica se extrajo de nuevo con CHCl_3 . Las fases orgánicas

35 se reunieron, lavaron con agua, secaron sobre Na_2SO_4 y evaporaron obteniéndose 11,34 g del producto del epígrafa.

EM $[M+1]^+$: 265.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,40-1,85 (m, 4H), 2,0 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,70-3,0 (m, 4H), 3,4 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,50 (d, 1H, NH), 7,85 (m, 1H), 8,40 (m, 1H).

5 Siguiendo un procedimiento equivalente se prepararon los siguientes compuestos intermedios:

N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-oxo-2-tien-2-ilacetamida (Compuesto Intermedio I-2)

N-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-oxo-2-tien-2-ilacetamida (Compuesto Intermedio I-3)

10

Preparación de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetamida (Ejemplo 4)

Se preparó una solución de bromuro de 2-tienilmagnesio a partir de 2,27 g (0,094 mol) de magnesio y 15,4 g (0,094 mol) de 2-bromotiofeno en 150 ml de THF. Esta solución se añadió a una solución de 11,34 g (0,043 mol) de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-oxo-2-tien-2-ilacetamida (compuesto intermedio I-1) en 120 ml de THF. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una hora, se llevó a reflujo durante una hora, se enfrió y trató con una solución saturada de cloruro de amonio. La solución obtenida se alcalinizó con una solución de K₂CO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se trató con carbón activo. La solución obtenida se filtró a través de Celite y se evaporaron los disolventes obteniéndose un sólido que se trató con éter y se filtró obteniéndose 8,77 g (58,5%) del compuesto del epígrafe.

p.f.: 169°C.

25 EM [M+1]⁺: 349.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,30 (m, 1H), 1,42-1,75 (m, 3H), 1,77 (m, 1H), 2,50-2,75 (m, 4H), 2,83 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,54 (s, 1H, OH), 7,97 (d, 1H, NH).

30 Los siguientes Ejemplos de fórmula (I) se prepararon de acuerdo con el método (c) utilizando N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-oxo-2-tien-2-ilacetamida (compuesto intermedio I-1) y el correspondiente reactivo de Grignard:

N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-hidroxi-2-tien-2-ilpent-4-enamida (Ejemplo 20).

35 **(2*)-N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-hidroxi-2-tien-2-ilbutanamida (diastereoisómero 1, Ejemplo 21) y**

(2*)-N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-hidroxi-2-tien-2-ilbutanamida (diastereoisómero 2, Ejemplo 21).

sómero 2, Ejemplo 22)

los dos diastereoisómeros se separaron por cromatografía en columna (gel de sílice, CHCl₃/MeOH/NH₄OH 90:10:1 como eluyente), diastereoisómero 1: primer diastereoisómero obtenido, diastereoisómero 2: segundo diastereoisómero obtenido.

- 5 **(2*)-N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-hidroxi-2-fenil-2-ibut-3-enamida (diastereoisómero 1, Ejemplo 23) y**

(2*)-N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-hidroxi-2-fenil-2-ibut-3-enamida (diastereoisómero 2, Ejemplo 24)

- 10 los dos diastereoisómeros se separaron por cromatografía en columna (gel de sílice, CHCl₃/MeOH/NH₄OH 90:10:1 como eluyente), diastereoisómero 1: primer diastereoisómero obtenido, diastereoisómero 2: segundo diastereoisómero obtenido.

(*) Configuración no asignada.

- 15 Los siguientes compuestos de fórmula (I) también se prepararon de acuerdo con el método (c).

N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-hidroxi-2,2-difenil-2-ilacetamida (Ejemplo 15) preparado a partir del compuesto intermedio I-2 y 2-fenil-litio (comercialmente disponible).

- 20 **N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-2-hidroxi-2,2-difenil-2-ilacetamida (Ejemplo 1)** preparado a partir del compuesto intermedio I-3 y 2-fenil-litio.

Preparación de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-(5-bromofenil)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-hidroxiacetamida (Ejemplo 48)

- 25 Se añadió cloruro de oxalilo (1,16 ml, 0,013 mol) a una suspensión de ácido 2-(5-bromofenil)-2-oxoacético (2,6 g, 0,011 mol) y dos gotas de DMF en 30 ml de CHCl₃ (exento de etanol) enfriado a 0°C. La mezcla se permitió calentar a temperatura ambiente con agitación. Después de 1,5 horas, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a vacío y el residuo obtenido se disolvió en CHCl₃ (15 ml) y se concentró de nuevo. Este procedimiento se repitió dos veces. El residuo obtenido se disolvió en
- 30 CHCl₃ (30 ml), la solución se enfrió a 0°C y se añadieron 1,67 g (0,013 mol) de (3R)-aminoquinuclidina. La mezcla se permitió calentar a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 3 horas. Después de este tiempo, la mezcla se trató con K₂CO₃ (solución saturada) y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se
- 35 combinaron, se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto obtenido (N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-(5-bromofenil)-2-oxoacetamida) se utilizó sin purificación adicional como se describe a continuación.

10

El producto obtenido se disolvió en THF seco (45 ml). La solución obtenida se enfrió a -80°C y se añadieron 14,4 ml de una solución 1M en THF de bromuro de 4-fluoro-3-metilfenilmagnesio (0,014 mol). La mezcla se agitó durante 3 horas a baja temperatura. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se trató con NH_4Cl (solución saturada) y se extrajo con AcOEt . La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporaron los disolventes. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, CHCl_3 : MeOH : NH_4OH 99:1:1 $\rightarrow$ CHCl_3 : MeOH : NH_4OH 96:4:1), proporcionando 2,1 g del compuesto del epígrafe (42% del ácido de partida) en forma de una mezcla de diastereoisómeros.

10 EM $[M+1]^+$: 453, 455

^1H -RMN (CDCl_3): (mezcla de diastereoisómeros) δ 7,35 – 7,20 (m, 2H), 7,08 – 6,89 (m, 3H), 6,80 (dd, 1H), 3,93 – 3,84 (m, 1H), 3,18 – 3,07 (m, 1H), 2,69 – 2,58 (m, 4H), 2,33 – 2,22 (m, 4H), 1,92 – 1,87 (m, 1H), 1,63 – 1,42 (m, 4H)

15 El ácido 2-(5-bromotien-2-il)-2-oxoacético se obtuvo mediante la hidrólisis de 2-(5-bromotien-2-il)-2-oxoacetato de etilo por un método estándar (EtOH , NaOH 2N, 60°C , 1,5 h).

20 **Preparación de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-fur-2-il-2-hidroxipent-3-inamida (Ejemplo 45)**

Se añadieron a una suspensión enfriada a 0°C de 1,72 g (0,012 mol) de ácido 2-fur-2-il-2-oxoacético y dos gotas de DMF en 40 ml de CHCl_3 (exento de etanol), 1,17 ml (0,013 mol) de cloruro de oxalilo. La mezcla resultante se permitió calentar a temperatura ambiente con agitación y se continuó agitando durante 1 hora. Después de este tiempo, la mezcla se concentró hasta sequedad a vacío, y el residuo obtenido se disolvió en CHCl_3 (20 ml) y se concentró de nuevo. Este procedimiento se repitió dos veces. El producto obtenido se disolvió en CHCl_3 (50 ml), la solución se enfrió a 0°C y se añadieron 1,7 g (0,013 mol) de (3R)-aminoquinuclidina. La mezcla se permitió calentar a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 16 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se trató con K_2CO_3 (solución saturada) y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron. El producto obtenido (N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-(2-furil)-2-oxoacetamida) se utilizó sin purificación adicional como se describe a continuación.

35 Se disolvió este producto en THF seco (50 ml). La solución obtenida se enfrió a -80°C y se añadieron 28 ml de una solución 0,5 M en THF de bromuro de 1-propinilmagnesio (0,014 mol). La mezcla se permitió calentar a temperatura ambiente durante 3 horas.

Después de este tiempo, la mezcla de reacción se trató con NH_4Cl (solución saturada) y se extrajo con AcOEt y CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y los disolventes se evaporaron. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, CHCl_3 : MeOH : NH_4OH 97:3:1 → CHCl_3 : MeOH : NH_4OH 94:6:1 como eluyente), proporcionando 1,38 g del compuesto del epígrafe (39% del ácido de partida) en forma de una mezcla de diastereoisómeros.

5 $\text{EM} [\text{M}+1]^+ : 289$

^1H -RMN (CDCl_3): (mezcla de diastereoisómeros) δ 7,36 – 7,35 (m, 1H), 6,87 – 6,76 (m, NH, 1H), 6,54 – 6,52 (m, 1H), 6,34 – 6,32 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,29 – 3,17 (m, 10 1H), 2,78 – 2,64 (m, 4H), 2,47 – 2,35 (m, 1H), 2,00 – 1,90 (m, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,70 – 1,39 (m, 4H).

Preparación de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-fur-2-yl-2-hidroxi-4-(4-metoxifenil)butanamida (Ejemplo 46)

15 Este producto se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 45, partiendo de 2 g (0,014 mol) de ácido 2-fur-2-yl-2-oxoacético, y utilizando cloruro de 4-metoxifenetil-magnesio (0,021 mol, 43 ml de una solución 0,5 M en THF) como reactivo de Grignard. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, CHCl_3 : MeOH : NH_4OH 99:1:1 → CHCl_3 : MeOH : NH_4OH 97:3:1 como eluyente),

20 proporcionando 2,4g del compuesto del epígrafe (44% del ácido de partida) en forma de una mezcla de diastereoisómeros.

$\text{EM} [\text{M}+1]^+ : 385$

^1H -RMN (CDCl_3): (mezcla de diastereoisómeros) δ 7,39 – 7,38 (m, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 6,70 – 6,67 (m, NH, 1H), 6,41 – 6,35 (m, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,78 (s, 3H),

25 3,33 – 3,24 (m, 1H), 2,82 – 2,19 (m, 9H), 1,96 – 1,87 (m, 1H), 1,67 – 1,40 (m, 4H)

Método (d)

Preparación de bromuro de (3R)-1-(3-fenoxipropil)-3-[(9H-xanten-9-ylcarbonil)-amino]-1-azonabicyclo[2.2.2]octano (Ejemplo 32)

30 Se disolvieron 0,3 g (0,00089 mol) de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-9H-xanten-9-carboxamida (Ejemplo 31) en 6 ml de THF. A esta solución se añadieron 0,21 ml (0,287 g, 0,001335 mol) de (3-bromopropoxi)benceno. La mezcla se llevó a reflujo durante 4 horas y a continuación se agitó 17 h a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción y el sólido obtenido se lavó varias veces con éter y se secó. Se obtuvieron 0,48 g (98%) del producto del epígrafe.

35 p.f.: 278,5-279,2°C.

EM [M-Br]⁺: 469.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,80-2,0 (m, 3H), 2,05-2,30 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,30-3,65 (m, 6H), 3,82 (m, 1H), 4,05 (t, 2H), 4,10 (m, 1H), 5,05 (s, 1H), 6,90-7,0 (m, 3H), 7,05-7,20 (m, 4H), 7,25-7,42 (m, 6H), 9,01 (d, 1H, NH).

5

Preparación de bromuro de 3-[[[9-hidroxi-9H-fluoren-9-Il)carbonil]amino]-1-metil-1-azoniabliciclo[2.2.2]octano (Ejemplo 42)

Se disolvieron 0,245 g (0,00073 mol) de N-(1-azabliciclo[2.2.2]oct-3-il)-9-hidroxi-9H-fluoren-9-carboxamida (Ejemplo 41) en 4 ml de acetonitrilo y 6 ml de CHCl₃. A esta
10 solución se añadieron 5,46 ml de una solución 1M de bromuro de metilo en acetonitrilo y la mezcla se agitó durante 96 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂. A continuación se evaporaron los disolventes. El residuo se coevaporó tres veces con éter. Se añadió éter al residuo y se agitó la mezcla. El sólido obtenido se filtró y lavó varias veces con éter. El rendimiento fue 0,26 g (83,8%) del compuesto del epígrafe.

15 p.f.: 197,5-203,6°C.

EM [M-Br]⁺: 349.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,80-2,0 (m, 3H), 2,10-2,25 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 3,35-3,70 (m, 5H), 3,78 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 6,82 (s, 1H, OH), 7,30 (m, 2H), 7,43 (m, 4H), 7,79 (m, 2H), 8,81 (d, 1H, NH).

20

Método (e)

Preparación de trifluoroacetato de (3S)-1-ciclohexilmetil-3-[(9H-xanten-9-Il)carbonil]amino]-1-azoniabliciclo[2.2.2]octano (Ejemplo 36)

25 Se disolvieron 28,15 mg (0,0842 mmol) de N-[(3S)-1-azabliciclo[2.2.2]oct-3-il]-9H-xanten-9-carboxamida (Ejemplo 33) en 0,5 ml de DMSO. Se añadió una solución de 74,37 mg (0,421 mmol) de (bromometil)ciclohexano en 0,5 ml de DMSO y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se purificó por extracción en fase sólida con un cartucho Mega Bond Elut de intercambio catiónico, previamente acondicionado a pH = 7,5 con tampón de NaH₂PO₄ 0,1 M. La mezcla de reac-
30 ción se aplicó al cartucho y se lavó en primer lugar con 2 ml de DMSO y a continuación tres veces con 5 ml de acetonitrilo, retirando por lavado todos los materiales de partida. El derivado de amonio se eluyó con 5 ml de solución 0,03 M de TFA en CH₃CN:CHCl₃ (2:1). Esta solución se neutralizó con 300 mg de poli(4-vinilpiridina), se
35 filtró y evaporó hasta sequedad. El rendimiento fue 12,4 mg del producto del epígrafe (27,0%).

[M-CF₃COO]⁺: 431.

Preparación de trifluoroacetato de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-[3-(3-hidroxifenoxi)propil]-1-azoniabliciclo[2.2.2]octano (Ejemplo 12)

El compuesto del epígrafe se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 36 a partir de
5 30 mg (0,0861 mmol) de N-[(3R)-1-azabliciclo[2.2.2]oct-3-il]-2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetamida (Ejemplo 4) (disuelto en 0,5 ml de DMSO) y 78 mg (0,418 mmol) de 3-(3-cloropropoxi)fenol (disuelto en 0,5 ml de DMSO). El rendimiento fue 12,7 mg del producto del epígrafe (24%).

[M-CF₃COO]⁺: 499.

10

También incluidas en el alcance de la presente invención están las composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, al menos un derivado de quinulidina-amida de fórmula (I) o (II) asociado con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente a la composición se le da una forma adecuada para
15 administración oral.

Los vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables que se mezclan con el compuesto o compuestos activos, para formar la composición de esta invención son muy conocidos per se y los excipientes utilizados dependen entre otros del método de ad-
20 ministración de la composición.

Las composiciones de esta invención se adaptan preferiblemente para administración oral. En este caso, la composición para administración oral puede tomar forma de comprimidos, comprimidos con cubierta pelicular, líquido para inhalación, polvo para
25 inhalación y aerosol para inhalación; conteniendo en todos los casos uno o más compuestos de la invención; dichas preparaciones pueden realizarse por métodos muy conocidos en la técnica.

Los diluyentes que pueden usarse en las preparaciones de la composición incluyen los
30 diluyentes líquidos y sólidos que sean compatibles con el principio activo, junto con agentes colorantes o aromatizantes, si se desean. Los comprimidos o comprimidos con cubierta pelicular pueden contener convenientemente entre 1 y 500 mg, preferiblemente de 5 a 300 mg de principio activo. Las composiciones para inhalación pueden contener entre 1 µg y 1000 µg, preferiblemente de 10 µg a 800 µg de principio
35 activo. En terapia humana, la dosis del compuesto de fórmulas (I) o (II) depende del efecto y duración del tratamiento deseados; las dosis para adultos están generalmente comprendidas entre 3 mg y 300 mg al día en el caso de comprimidos y entre 10 µg y

800 µg al día en el caso de composición para inhalación.

Acción farmacológica

5

Los resultados de la fijación a los receptores muscarínicos humanos y del ensayo de broncoespasmo en cobayas, se obtuvieron como se describe a continuación.

Estudios en los receptores muscarínicos humanos.

10

La fijación de [3H]-NMS a receptores muscarínicos humanos se realizó de acuerdo con Waelbroek et al (1990), Mol. Pharmacol., 38: 267-273. Se realizaron los ensayos a 25°C. Se utilizaron preparaciones de membranas procedentes de células K1 de ovario de hámster chino (CHO) establemente transfectadas que expresan los genes de los receptores muscarínicos M3 humanos.

15

Para determinación de Cl_{50} , las preparaciones de las membranas se pusieron en suspensión en DPBS hasta una concentración final de 89 µg/ml para el subtipo M3. La suspensión de las membranas se incubó con el compuesto tritiado durante 60 min. Después de incubación, la fracción de la membrana se separó por filtración y se determinó la radiactividad fijada. La fijación no específica se determinó por adición de atropina 10^{-4} M. Se analizaron por duplicado al menos seis concentraciones para generar curvas de desplazamiento individuales.

20

Los resultados obtenidos muestran que los compuestos de la presente invención tienen altas afinidades por los receptores muscarínicos M3, preferiblemente receptores muscarínicos humanos. Así, la Cl_{50} de los compuestos preferidos de la invención es inferior a 100 nM. Los compuestos más preferidos, tales como los compuestos de los ejemplos 1, 3, 4, 8, 10, 11, 14, 19, 30 y 32 descritos a continuación, tienen una Cl_{50} inferior a 60 nM.

30

Ensayo del broncoespasmo en cobayas

35

Los estudios se realizaron de acuerdo con H. Konzett and F. Rössler (1940), Arch. Exp. Path. Pharmacol. 195: 71-74. Se nebulizaron soluciones acuosas de los agentes que se van a ensayar y se inhalaron a cobayas machos ventilados y anestesiados (Dunkin-Hartley). Se determinó la respuesta bronquial a la inoculación intravenosa de

acetilcolina antes y después de la administración del fármaco y los cambios en la resistencia pulmonar en diversos momentos se expresaron como porcentaje de la inhibición del broncoespasmo.

- 5 Los compuestos de la presente invención inhiben la respuesta de broncoespasmo a la acetilcolina con alta potencia y una prolongada duración de acción.

De los resultados antes descritos los expertos en la técnica pueden entender fácilmente que los compuestos de la presente invención tienen excelente actividad antimuscarínica M3 y por tanto son útiles para el tratamiento de enfermedades en las que esté implicado el receptor muscarínico M3, incluyendo trastornos respiratorios como obstrucción pulmonar crónica (COPD), bronquitis, hiperreactividad bronquial, asma, tos y rinitis; trastornos urológicos tales como incontinencia urinaria, polaquiuria, vejiga neurológica o inestable, cistoespasmo y cistitis crónica; trastornos gastrointestinales tales como el síndrome de colon irritable, colitis espástica, diverticulitis y ulceración péptica; y trastornos cardiovasculares, tales como bradicardia sinusal inducida por el vago.

La presente invención proporciona así un compuesto de fórmulas (I) o (II) o una de sus composiciones farmacéuticamente aceptables, que comprende un compuesto de fórmulas (I) o (II) para utilizar en un método de tratamiento de un ser humano o animal por terapia, en particular para el tratamiento de enfermedades o trastornos respiratorios, urológicos o gastrointestinales.

La presente invención proporciona además el uso de un compuesto de fórmulas (I) o (II) o una de sus composiciones farmacéuticamente aceptables que comprende un compuesto de fórmulas (I) o (II) para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno respiratorio, urológico o gastrointestinal.

Además, los compuestos de fórmulas (I) o (II) y las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmulas (I) o (II) pueden utilizarse en un método para tratar una enfermedad o trastorno respiratorio, urológico o gastrointestinal, comprendiendo dicho método administrar a un paciente humano o animal que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz y no tóxica de un compuesto de fórmulas (I) o (II) o una composición que comprenda un compuesto de fórmulas (I) o (II).

Además, los compuestos de fórmulas (I) o (II) y las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmulas (I) o (II) pueden utilizarse en combinación con

otros fármacos eficaces en el tratamiento de estas enfermedades. Por ejemplo con agonistas β_2 , esteroides, fármacos antialérgicos, inhibidores de la fosfodiesterasa IV y/o inhibidores del leucotrieno D4 (LTD4), para un uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria.

5

La presente invención será además ilustrada con los siguientes ejemplos. Los ejemplos se dan únicamente para ilustración y no han de considerarse como limitativos de la invención.

10 **Ejemplo 1**

N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-2-hidroxi-2,2-difenil-2-lacetamida

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con el método c. El rendimiento fue 0,67 g, 15,2%.

p.f.: 185°C.

15 **EM [M+1]⁺: 349.**

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,30 (m, 1H), 1,40-1,75 (m, 3H), 1,77 (m, 1H), 2,50-2,75 (m, 4H), 2,83 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 6,94 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,53 (s, 1H, OH), 7,95 (d, 1H, NH).

20 **Ejemplo 2**

Bromuro de 3-(2-hidroxi-2,2-difenil-2-lacetilamino)-1-metil-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y d. El rendimiento de la etapa final fue 0,16 g, 68%.

25 **EM [M-Br]⁺: 363.**

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,76 (m, 1H), 1,85-2,08 (m, 3H), 2,14 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 3,30-3,60 (m, 5H), 3,75 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,65 (s, 1H, OH), 8,64 (d, 1H, NH).

30 **Ejemplo 3**

Bromuro de 3-(2-hidroxi-2,2-difenil-2-lacetilamino)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y d. El rendimiento de la etapa final fue 0,24 g, 82,7%.

35 **p.f.: 180,6-188,3°C.**

EM [M-Br]⁺: 483.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,78 (m, 1H), 1,90-2,25 (m, 6H), 3,30-3,65 (m, 7H), 3,67-3,80

(m, 1H), 4,05 (t, 2H), 4,24 (m, 1H), 6,94-7,0 (m, 5H), 7,07 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,66 (s, 1H, OH), 8,74 (d, 1H, NH).

Ejemplo 4

5 N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-Il]-2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetamida

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con el método c. El rendimiento fue 8,77 g, 58,5%.

p.f.: 169°C.

EM [M+1]⁺: 349.

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,30 (m, 1H), 1,42-1,75 (m, 3H), 1,77 (m, 1H), 2,50-2,75 (m, 4H), 2,83 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,54 (s, 1H, OH), 7,97 (d, 1H, NH).

Ejemplo 5

15 Trifluoroacetato de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-metil-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y e. El rendimiento de la etapa final fue 0,0124 g, 30,2%.

EM [M-CF₃COO]⁺: 363.

20

Ejemplo 6

Trifluoroacetato de (3R)-1-allyl-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y e. El rendimiento de la etapa final fue 0,010 g, 23,1%.

25

EM [M-CF₃COO]⁺: 389.

Ejemplo 7

30 Trifluoroacetato de (3R)-1-heptil-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y e. El rendimiento de la etapa final fue 0,0118 g, 24,4%.

EM [M-CF₃COO]⁺: 447.

35

Ejemplo 8

Bromuro de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y d. El rendimiento de la etapa final fue 0,49 g, 78%.

p.f.: 117,3-118,9°C.

EM [M-Br]⁺: 467.

- 5 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,75 (m, 1H), 1,80-2,05 (m, 5H), 2,09 (m, 1H), 2,60 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 3,25-3,60 (m, 5H), 3,68 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 6,96 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,20-7,40 (m, 5H), 7,45 (m, 2H), 7,62 (s, 1H, OH), 8,70 (d, 1H, NH).

Ejemplo 9

- 10 **Trifluoroacetato de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-((E)-3-fenilalil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano**

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y e. El rendimiento de la etapa final fue 0,0032 g, 6,4%.

[M-CF₃COO]⁺: 465.

15

Ejemplo 10

Bromuro de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

- 20 El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y d. El rendimiento de la etapa final fue 0,470 g, 74%.

p.f.: 112,6-113,9°C.

EM [M-Br]⁺: 469.

- 25 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,77 (m, 1H), 1,90-2,15 (m, 4H), 3,40-3,80 (m, 7H), 3,86 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,43 (m, 2H), 6,95-7,0 (m, 5H), 7,04 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,66 (s, 1H, OH), 8,72 (d, 1H, NH).

Ejemplo 11

Bromuro de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

- 30 El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y d. El rendimiento de la etapa final fue 0,65 g, 80%.

p.f.: 182°C.

EM [M-Br]⁺: 483.

- 35 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,76 (m, 1H), 1,85-2,25 (m, 6H), 3,25-3,65 (m, 7H), 3,65-3,82 (m, 1H), 4,05 (t, 2H), 4,23 (m, 1H), 6,90-7,0 (m, 5H), 7,04 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,65 (s, 1H, OH), 8,73 (d, 1H, NH).

Ejemplo 12

Trifluoroacetato de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-[3-(3-hidroxifenoxi)propil]-1-azoniabliciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y e. El rendimiento de la etapa final fue 0,0127 g, 24,0%.

[M-CF₃COO]⁺: 499.

Ejemplo 13

Trifluoroacetato de (3R)-1-(2-bencloxietil)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-azoniabliciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y e. El rendimiento de la etapa final fue 0,0148 g, 28,4%.

[M-CF₃COO]⁺: 483.

Ejemplo 14

Bromuro de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-(3-tien-2-ilpropil)-1-azoniabliciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y d. El rendimiento de la etapa final fue 0,49 g, 77%.

p.f.: 111,1-113,2°C.

EM [M-Br]⁺: 473.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,75 (m, 1H), 1,85-2,15 (m, 6H), 2,84 (t, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,25-3,45 (m, 3H), 3,45-3,62 (m, 2H), 3,70 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 6,90-7,0 (m, 4H), 7,05 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,65 (s, 1H, OH), 8,71 (d, 1H, NH).

Ejemplo 15

N-[(3S)-1-Azabliciclo[2.2.2]oct-3-il]-2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetamida

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con el método c. El rendimiento fue 0,44 g, 7,67%.

EM [M+1]⁺: 349.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,40-1,70 (m, 4H), 1,98 (m, 1H), 2,40-2,47 (m, 1H), 2,60-2,85 (m, 4H), 3,24 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,01 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,33 (m, 2H).

Ejemplo 16

Bromuro de (3S)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabliciclo[2.2.2]octano

120

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos c y d. El rendimiento de la etapa final fue 0,36 g, 70,6%.

p.f.: 172,8-173,9°C.

EM [M-Br]⁺: 483.

- 5 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,78 (m, 1H), 1,85-2,25 (m, 6H), 3,25-3,65 (m, 7H), 3,70-3,82 (m, 1H), 4,04 (t, 2H), 4,24 (m, 1H), 6,90-7,0 (m, 5H), 7,06 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,65 (s, 1H, OH), 8,74 (d, 1H, NH).

Ejemplo 17

- 10 N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-Il]-2,2-ditien-2-ilacetamida

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con el método b. El rendimiento fue 0,31 g, 17,3%.

p.f.: 165°C.

EM [M+1]⁺: 333.

- 15 ¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,43 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,65-2,85 (m, 4H), 3,31 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,98 (d, 1H, NH), 7,0 (m, 4H), 7,28 (m, 2H).

Ejemplo 18

- 20 Bromuro de (3R)-3-(2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos b y d. El rendimiento de la etapa final fue 0,21 g, 79,8%.

p.f.: 135,6-137,1°C.

- 25 EM [M-Br]⁺: 467.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,83 (m, 1H), 1,94 (m, 2H), 2,0-2,25 (m, 4H), 3,19 (m, 1H), 3,30-3,55 (m, 6H), 3,86 (m, 1H), 4,03 (t, 2H), 4,18 (m, 1H), 5,65 (s, 1H), 6,93-6,98 (m, 5H), 7,01-7,06 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 9,10 (d, 1H, NH).

- 30 Ejemplo 19

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-Il]-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetamida

El compuesto del epígrafe se sintetizó en forma de una mezcla de diastereoisómeros de acuerdo con el método b. El rendimiento fue 0,12 g, 27,9%.

EM [M+1]⁺: 335.

- 35 ¹H-RMN (DMSO-d₆): (mezcla de diastereoisómeros 50:50) δ 1,20-1,80 (m, 13H), 2,50-2,90 (m, 6H), 3,04 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 5,98 & 6,01 (s, 1H, OH), 6,93 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,59 (m, 1H, NH).

Ejemplo 20**N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-Il]-2-hidroxi-2-fen-2-Ilpent-4-enamida**

El compuesto del epígrafe se sintetizó en forma de una mezcla de diastereoisómeros de acuerdo con el método c. El rendimiento fue 1,92 g, 82,4%.

p.f.: 54,4-58,3°C.

EM [M+1]⁺: 307.

¹H-RMN (DMSO-d₆): (mezcla de diastereoisómeros) δ 1,25 (m, 1H), 1,40-1,75 (m, 4H), 2,45-2,70 (m, 5H), 2,70-3,10 (m, 3H), 3,65 (m, 1H), 5,0-5,10 (m, 2H), 5,60-5,80 (m, 1H), 6,50 & 6,52 (s, 1H, OH), 6,95 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,60 (d, 1H, NH).

Ejemplo 21**(2*)-N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-Il]-2-hidroxi-2-fen-2-Ilbutanamida**

(diastereoisómero 1, 70:30)

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con el método c. El rendimiento fue 0,19 g, 34% (basado en un solo isómero).

p.f.: 139,0-140,7°C.

EM [M+1]⁺: 295.

¹H-RMN (DMSO-d₆): (diastereoisómero 1, 70:30) δ 0,80 (t, 3H), 1,27 (m, 1H), 1,40-1,80 (m, 4H), 1,83 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 2,45-2,70 (m, 4H), 2,79 (m, 1H), 2,90-3,10 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 6,28 & 6,31 (s, 1H, OH), 6,94 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,62 (d, 1H, NH).

(*): configuración no asignada.

Ejemplo 22**(2*)-N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-Il]-2-hidroxi-2-fen-2-Ilbutanamida**

(diastereoisómero 2, 27:73)

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con el método c. El rendimiento fue 0,42 g, 75% (basado en un solo isómero).

p.f.: 68,9-70,2°C.

EM [M+1]⁺: 295.

¹H-RMN (DMSO-d₆): (diastereoisómero 2, 27:73) δ 0,82 (t, 3H), 1,26 (m, 1H), 1,40-1,80 (m, 4H), 1,86 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,45-2,70 (m, 4H), 2,78 (m, 1H), 2,90-3,10 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 6,29 & 6,32 (s, 1H, OH), 6,93 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,62 (d, 1H, NH).

(*): configuración no asignada.

Ejemplo 23

(2*)-N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-Il]-2-hidroxi-2-fenil-2-propil-3-enamida
(diastereoisómero 1)

5 El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con el método c. El rendimiento fue 0,21 g, 18,9% (basado en un solo isómero).

p.f.: 171,7-173,2°C.

EM [M+1]⁺: 293.

¹H-RMN (DMSO-d₆): (diastereoisómero 1) δ 1,27 (m, 1H), 1,40-1,75 (m, 4H), 2,50-
10 2,70 (m, 4H), 2,77 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 5,18 (d, 1H), 5,38 (d, 1H), 6,41
(dd, 1H), 6,71 (s, 1H, OH), 6,95 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,70 (d, 1H, NH).
(*) : configuración no asignada.

Ejemplo 24

15 **(2*)-N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-Il]-2-hidroxi-2-fenil-2-propil-3-enamida**
(diastereoisómero 2)

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con el método c. El rendimiento fue 0,21 g, 18,9% (basado en un solo isómero).

p.f.: 53,8-55,0°C.

20 EM [M+1]⁺: 293.

¹H-RMN (DMSO-d₆): (diastereoisómero 2) δ 1,27 (m, 1H), 1,40-1,75 (m, 4H), 2,50-
2,70 (m, 4H), 2,81 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 5,21 (d, 1H), 5,40 (d, 1H), 6,45
(dd, 1H), 6,74 (s, 1H, OH), 6,96 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,72 (d, 1H, NH).
(*) : configuración no asignada.

25

Ejemplo 25

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-Il]-2,3-difenilpropanamida

El compuesto del epígrafe se sintetizó en forma de una mezcla de diastereoisómeros de acuerdo con el método a. El rendimiento fue 1,21 g, 82,3%.

30 p.f.: 142°C.

EM [M+1]⁺: 335.

¹H-RMN (DMSO-d₆): (mezcla de diastereoisómeros) δ 0,95-1,30 (m, 2H), 1,35-1,50
(m, 2H), 1,52 (m, 1H), 2,14-2,27 (m, 1H), 2,50-2,65 (m, 4H), 2,81-2,96 (m, 2H), 3,24-
3,32 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,78-3,89 (m, 1H), 7,10-7,45 (m, 10H), 8,13 (m, 1H, NH).

35

Ejemplo 26

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-Il]-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetamida

El compuesto del epígrafe se sintetizó en forma de una mezcla de diastereoisómeros de acuerdo con el método b. El rendimiento fue 0,25 g, 28,4%.

p.f.: 69,8-73,3°C.

EM [M+1]⁺: 329.

- 5 ¹H-RMN (DMSO-d₆): (mezcla de diastereoisómeros) δ 1,25 (m, 3H), 1,35-1,75 (m, 10H), 2,40-2,70 (m, 4H), 2,76 (m, 1H), 2,90-3,10 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 5,60 & 5,62 (s, 1H, OH), 7,20-7,23 (m, 1H), 7,27-7,33 (m, 2H), 7,52-7,61 (m, 3H).

Ejemplo 27

- 10 **N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-Il]-2-fenilhexanamida**

El compuesto del epígrafe se sintetizó en forma de una mezcla de diastereoisómeros de acuerdo con el método a. El rendimiento fue 1,59 g, 63,1%.

p.f.: 136°C.

EM [M+1]⁺: 301.

- 15 ¹H-RMN (DMSO-d₆): (mezcla de diastereoisómeros 50:50) δ 0,84 (t, 3H), 1,10-1,60 (m, 9H), 1,70 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,25-2,50 (m, 1H), 2,50-2,80 (m, 4H), 2,94 & 3,05 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 7,15-7,40 (m, 5H), 8,04 (m, 1H, NH).

Ejemplo 28

- 20 **N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-Il)-9H-xanten-9-carboxamida**

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con el método b. El rendimiento fue 0,28 g, 19%.

p.f.: 251°C.

EM [M+1]⁺: 335.

- 25 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,25-1,60 (m, 3H), 1,67 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 2,40-2,50 (m, 1H), 2,55-2,75 (m, 3H), 2,82 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 5,0 (s, 1H), 7,05-7,15 (m, 4H), 7,25-7,35 (m, 4H), 8,51 (d, 1H, NH).

El compuesto del epígrafe se sintetizó también de acuerdo con el método a. El rendimiento fue 2,11 g, 52,6%.

30

Ejemplo 29

Bromuro de 1-metil-3-[(9H-xanten-9-Ilcarbonil)amino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]-octano

- 35 El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos a y d. El rendimiento de la etapa final fue 0,25 g, 77,6%.

p.f.: 318°C.

EM [M-Br]⁺: 349.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,80-2,0 (m, 3H), 2,10 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,30-3,50 (m, 4H), 3,80 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 5,06 (s, 1H), 7,08-7,16 (m, 4H), 7,28-7,35 (m, 4H), 8,98 (d, 1H, NH).

5 Ejemplo 30

Bromuro de 1-(3-fenoxipropil)-3-[(9H-xanten-9-licarbonil)amino]-1-azoniabliciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos a y d. El rendimiento de la etapa final fue 0,44 g, 100%.

10 p.f.: 242°C.

EM $[\text{M}-\text{Br}]^+$: 469.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,80-2,0 (m, 3H), 2,05-2,30 (m, 4H), 3,25-3,70 (m, 7H), 3,82 (m, 1H), 4,05 (t, 2H), 4,10 (m, 1H), 5,15 (s, 1H), 6,90-7,0 (m, 3H), 7,05-7,20 (m, 4H), 7,25-7,42 (m, 6H), 9,16 (d, 1H, NH).

15

Ejemplo 31

N-[(3R)-1-Azabliciclo[2.2.2]oct-3-il]-9H-xanten-9-carboxamida

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con el método a. El rendimiento fue 1,03 g, 43,4%.

20 p.f.: 239,7-241,4°C.

EM $[\text{M}+1]^+$: 335.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,25-1,60 (m, 3H), 1,66 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 2,42-2,50 (m, 1H), 2,55-2,75 (m, 3H), 2,85 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 5,0 (s, 1H), 7,05-7,15 (m, 4H), 7,25-7,35 (m, 4H), 8,52 (d, 1H, NH).

25

Ejemplo 32

Bromuro de (3R)-1-(3-fenoxipropil)-3-[(9H-xanten-9-licarbonil)amino]-1-azoniabliciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos a y d. El rendimiento de la etapa final fue 0,48 g, 98%.

30

p.f.: 278,5-279,2°C.

EM $[\text{M}-\text{Br}]^+$: 469.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,80-2,0 (m, 3H), 2,05-2,30 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,30-3,65 (m, 6H), 3,82 (m, 1H), 4,05 (t, 2H), 4,10 (m, 1H), 5,05 (s, 1H), 6,90-7,0 (m, 3H), 7,05-7,20 (m, 4H), 7,25-7,42 (m, 6H), 9,01 (d, 1H, NH).

35

Ejemplo 33

125-

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-Il]-9H-xanten-9-carboxamida

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con el método a. El rendimiento fue 1,1 g, 60%.

p.f.: 244,2-244,9°C.

5 EM [M+1]⁺: 335.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,25-1,60 (m, 3H), 1,66 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 2,42-2,50 (m, 1H), 2,55-2,75 (m, 3H), 2,83 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 5,0 (s, 1H), 7,05-7,15 (m, 4H), 7,25-7,35 (m, 4H), 8,53 (d, 1H, NH).

10 **Ejemplo 34**

Trifluoroacetato de (3S)-1-ail-3-[(9H-xanten-9-Ilcarbonil)amino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos a y e. El rendimiento de la etapa final fue 0,0091 g, 22,1%.

15 EM [M-CF₃COO]⁺: 375.

Ejemplo 35

Trifluoroacetato de (3S)-1-heptil-3-[(9H-xanten-9-Ilcarbonil)amino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

20 El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos a y e. El rendimiento de la etapa final fue 0,0097 g, 21,0%.

EM [M-CF₃COO]⁺: 433.

Ejemplo 36

25 **Trifluoroacetato de (3S)-1-ciclohexilmetil-3-[(9H-xanten-9-Ilcarbonil)amino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano**

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos a y e. El rendimiento de la etapa final fue 0,0124 g, 27,0%.

EM [M-CF₃COO]⁺: 431.

30

Ejemplo 37

Trifluoroacetato de (3S)-1-(3-ciclohexilpropil)-3-[(9H-xanten-9-Ilcarbonil)amino]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos a y e. El rendimiento de la etapa final fue 0,0045 g, 9,3%.

35

EM [M-CF₃COO]⁺: 459.

Ejemplo 38

Bromuro de (3S)-1-(3-fenoxipropil)-3-[(9H-xanten-9-Ilcarbonil)amino]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos a y d. El rendimiento de la etapa final fue 0,28 g, 85%.

p.f.: 279,0-280,4°C.

EM [M-Br]⁺: 469.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,80-2,0 (m, 3H), 2,05-2,30 (m, 4H), 3,20-3,30 (m, 1H), 3,30-3,65 (m, 6H), 3,82 (m, 1H), 4,05 (t, 2H), 4,11 (m, 1H), 5,10 (s, 1H), 6,90-7,0 (m, 3H), 7,05-7,20 (m, 4H), 7,25-7,42 (m, 6H), 9,10 (d, 1H, NH).

Ejemplo 39

Trifluoroacetato de (3S)-1-[3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-Illoxil)propil]-3-[(9H-xanten-9-Ilcarbonil)amino]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos a y e. El rendimiento de la etapa final fue 0,0114 g, 21,2%.

EM [M-CF₃COO]⁺: 523.

Ejemplo 40

Trifluoroacetato de (3S)-1-[5-(2,6-dimetilfenoxil)pentil]-3-[(9H-xanten-9-Ilcarbonil)amino]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos a y e. El rendimiento de la etapa final fue 0,0101 g, 18,7%.

EM [M-CF₃COO]⁺: 525.

Ejemplo 41

N-(1-Azabicciclo[2.2.2]oct-3-Il)-8-hidroxi-9H-fluoren-9-carboxamida

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con el método b. El rendimiento fue 1,06 g, 17,6%.

p.f.: 230°C.

EM [M+1]⁺: 335.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,0-1,30 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,57 (m, 3H), 3,05 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 5,45 (bs, 1H), 5,71 (d, 1H, NH), 7,20-7,50 (m, 6H), 7,55-7,70 (m, 2H).

Ejemplo 42

Bromuro de 9-[(9-hidroxi-9H-fluoren-9-Il)carbonil]amino]-1-metil-1-azoniabicciclo-

[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos b y d. El rendimiento de la etapa final fue 0,26 g, 83,8%.

p.f.: 197,5-203,6°C.

5 EM [M-Br]⁺: 349.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,80-2,0 (m, 3H), 2,10-2,25 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 3,35-3,70 (m, 5H), 3,78 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 6,82 (s, 1H, OH), 7,30 (m, 2H), 7,43 (m, 4H), 7,79 (m, 2H), 8,81 (d, 1H, NH).

10 **Ejemplo 43**

Bromuro de 3-[(9-hidroxi-9H-fluoren-9-Il)carbonil]amino)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos b y d. El rendimiento de la etapa final fue 0,35 g, 87,5%.

15 p.f.: 264°C.

EM [M-Br]⁺: 469.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,80-2,0 (m, 3H), 2,10-2,30 (m, 4H), 3,30-3,55 (m, 5H), 3,67 (m, 2H), 3,79 (m, 1H), 4,08 (t, 2H), 4,20 (m, 1H), 6,82 (s, 1H, OH), 6,97 (m, 3H), 7,32 (m, 4H), 7,43 (m, 4H), 7,79 (m, 2H), 8,88 (d, 1H, NH).

20

Ejemplo 44

N-[(3R)-1-Azabicciclo[2.2.2]oct-3-Il]-9-hidroxi-9H-fluoren-9-carboxamida

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con el método b. El rendimiento fue 0,304g, 4%.

25 EM [M+1]⁺: 335

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7,67 – 7,62 (m, 2H), 7,42 – 7,36 (m, 4H), 7,32 – 7,25 (m, 2H), 6,08 – 5,93 (m, NH, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,00 – 2,87 (m, 1H), 2,52 – 2,27 (m, 4H), 2,02 – 1,92 (m, 1H), 1,80 – 1,76 (m, 1H), 1,51 – 1,44 (m, 2H), 1,26 – 1,17 (m, 2H).

30 **Ejemplo 45**

N-[(3R)-1-Azabicciclo[2.2.2]oct-3-Il]-2-fur-2-Il-2-hidroxipent-3-Inamida

El compuesto del epígrafe se sintetizó en forma de una mezcla de diastereoisómeros de acuerdo con el método c. El rendimiento fue 1,38 g, 39%

EM [M+1]⁺: 289

35 ¹H-RMN (CDCl₃): (mezcla de diastereoisómeros) δ 7,38 – 7,35 (m, 1H), 6,87 – 6,76 (m, NH, 1H), 6,54 – 6,52 (m, 1H), 6,34 – 6,32 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,29 – 3,17 (m, 1H), 2,78 – 2,64 (m, 4H), 2,47 – 2,35 (m, 1H), 2,00 – 1,90 (m, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,70 –

1,39 (m, 4H).

Ejemplo 46

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-fur-2-yl-2-hidroxi-4-(4-metoxifenil)butanamida

5 El compuesto del epígrafe se preparó en forma de una mezcla de diastereoisómeros de acuerdo con el método c. El rendimiento fue 2,4 g, 44%

EM [M+1]⁺: 385

¹H-RMN (CDCl₃): (mezcla de diastereoisómeros) δ 7,39 – 7,38 (m, 1H), 7,09 (d, 2H),
6,82 (d, 2H), 6,70 – 6,67 (m, NH, 1H), 6,41 – 6,35 (m, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,78 (s, 3H),
10 3,33 – 3,24 (m, 1H), 2,82 – 2,19 (m, 9H), 1,96 – 1,87 (m, 1H), 1,67 – 1,40 (m, 4H)

Ejemplo 47

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-N-metil-9H-xanten-9-carboxamida

15 El producto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con el método a. El rendimiento fue 0,9 g, 50%.

EM [M+1]⁺: 349

¹H-RMN (400 MHz, 60°C, CDCl₃): δ 7,26 – 7,19 (m, 4H), 7,10 – 7,01 (m, 4H), 5,51 (s, 1H), 4,18 (multiplete ancho, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,85-2,40 (m, 6H), 1,85-1,20 (m, 5H)

20 Ejemplo 48

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-(5-bromotien-2-yl)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-hidroxiacetamida

El compuesto del epígrafe se sintetizó en forma de una mezcla de diastereoisómeros de acuerdo con el método c. El rendimiento fue 2,1 g, 42%.

25 EM [M+1]⁺: 453, 455

¹H-RMN (CDCl₃): (mezcla de diastereoisómeros) δ 7,35 – 7,20 (m, 2H), 7,08 – 6,89 (m, 3H), 6,80 (dd, 1H), 3,93 – 3,84 (m, 1H), 3,18 – 3,07 (m, 1H), 2,69 – 2,58 (m, 4H), 2,33 – 2,22 (m, 4H), 1,92 – 1,87 (m, 1H), 1,63 – 1,42 (m, 4H)

30 Ejemplo 49

(2S)-N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetamida

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con el método b. El rendimiento fue 0,650 g, 44%.

EM [M+1]⁺: 335

35 ¹H-RMN (CDCl₃): δ 7,24 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,64 (d, NH, 1H), 3,91 – 3,81 (m, 1H), 3,33 – 3,23 (m, 1H), 2,88 – 2,69 (m, 5H), 2,42 – 2,33 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,69 – 1,36 (m, 12H)

Ejemplo 50

Cloruro de (3R)-1-[3-(benzotiazol-2-iloxi)propil]-3-(2-fur-2-il-2-hidroxipent-3-inollamino)-1-azoniabliciclo[2.2.2]octano

- 5 El compuesto del epígrafe se sintetizó en forma de una mezcla de diastereoisómeros de acuerdo con los métodos c y d.

El tiempo de reacción para la etapa final (condiciones: THF, temperatura de reflujo) fue de 7 días. El producto obtenido se purificó mediante diversos lavados con éter. El rendimiento fue 0,337 g (75%).

- 10 EM [M-Cl]⁺: 480

HPLC: mezcla de diastereoisómeros 49:51

- ¹H-NMR (DMSO-d₆): (mezcla de diastereoisómeros) δ 8,53 – 8,49 (m, NH, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,53 – 7,39 (m, 2H), 7,26 – 7,19 (m, 2H), 6,43 – 6,38 (m, 2H), 4,20 – 4,14 (m, 1H), 4,05 – 3,99 (m, 2H), 3,76 – 3,65 (m, 1H), 3,60-3,20 (m, 7H), 2,20-1,65 (m, 7H), 1,87 (s, 3H)
- 15

Ejemplo 51

Cloruro de (3R)-3-(2-fur-2-il-2-hidroxipent-3-inollamino)-1-[3-(naftalen-1-iloxi)propil]-1-azoniabliciclo[2.2.2]octano

- 20 El compuesto del epígrafe se sintetizó en forma de una mezcla de diastereoisómeros de acuerdo con los métodos c y d.

El tiempo de reacción para la etapa final (condiciones: THF, temperatura de reflujo) fue de 7 días. El producto obtenido se purificó mediante diversos lavados con éter. El rendimiento fue 0,252 g (57%).

- 25 EM [M-Cl]⁺: 473

HPLC: mezcla de diastereoisómeros 48:52

- ¹H-NMR (DMSO-d₆): (mezcla de diastereoisómeros) δ 8,62 – 8,58 (m, NH, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,90 – 7,86 (m, 1H), 7,61 – 7,40 (m, 5H), 7,25 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,46 – 6,39 (m, 2H), 4,30 – 4,20 (m, 3H), 3,95 – 3,30 (m, 8H), 2,42 – 2,25 (m, 2H), 2,20 – 1,70 (m, 5H), 1,89 (s, 3H).
- 30

Ejemplo 52

Bromuro de (3R)-1-[3-(benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)propil]-3-(2-fur-2-il-2-hidroxipent-3-inollamino)-1-azoniabliciclo[2.2.2]octano

- 35 El compuesto del epígrafe se sintetizó en forma de una mezcla de diastereoisómeros de acuerdo con los métodos c y d.

El tiempo de reacción para la etapa final (condiciones: THF, temperatura de reflujo) fue

130

de 2 días. El producto obtenido se purificó mediante diversos lavados con éter. El rendimiento fue 0,320 g (78%).

EM [M-Br]⁺: 467

HPLC: mezcla de diastereoisómeros 52:48

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆): (mezcla de diastereoisómeros) δ 8,54 – 8,49 (m, NH, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,45 – 6,36 (m, 3H), 5,96 (s, 2H), 4,26 – 4,15 (m, 1H), 4,00 – 3,95 (m, 2H), 3,82 – 3,70 (m, 1H), 3,61 – 3,28 (m, 7H), 2,15 – 1,74 (m, 7H), 1,89 (s, 3H).

10 Ejemplo 53

Bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fen-2-ilacetil]amino)-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1-azoniabliciclo-[2.2.2]octano

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con el método d a partir del ejemplo 49.

- 15 El tiempo de reacción (condiciones: THF, temperatura de refujo) fue de 3 días. El producto obtenido se purificó mediante diversos lavados con éter. El rendimiento fue 0,183 g (77%).

EM [M-Br]⁺: 445

- 20 ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,28 (d, NH, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,11 (s, OH, 1H), 4,21 – 4,12 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,59 – 3,30 (m, 5H), 3,25 – 3,17 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,41 – 2,25 (m, 2H), 2,05 – 1,80 (m, 6H), 1,80-1,62 (m, 1H), 1,62-1,30 (m, 8H)

Ejemplo 54

- 25 **Bromuro de (3R)-3-[(2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fen-2-ilacetil]amino)-1-(2-hidroxietil)-1-azoniabliciclo[2.2.2]-octano**

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con el método d a partir del ejemplo 49.

- 30 El tiempo de reacción (condiciones: THF, temperatura de reflujo) fue de 5 días. El producto obtenido se purificó mediante diversos lavados con éter. El rendimiento fue 0,174 g (84%).

EM [M-Br]⁺: 379

- 35 ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,24 (d, NH, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,10 (s, OH, 1H), 5,27 (t, OH, 1H), 5,20-5,10 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,85 – 3,75 (m, 2H), 3,75-3,20 (m, 5H), 2,83 – 2,77 (m, 1H), 2,00 – 1,85 (m, 4H), 1,77 – 1,66 (m, 1H), 1,53 – 1,41 (m, 8H)

Ejemplo 55**Bromuro de (3R)-1-(4-acetoxibutil)-3-[2-(5-bromotien-2-il)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-hidroxilacetilamino]-1-azoniabliciclo[2.2.2]octano**

El compuesto del epígrafe se sintetizó en forma de una mezcla de diastereoisómeros de acuerdo con los métodos c y d. El tiempo de reacción para la etapa final (condiciones: THF, temperatura de reflujo) fue 41 horas. El producto obtenido se purificó mediante diversos lavados con éter. El rendimiento fue 0,190 g (88%).

EM [M-Br]⁺: 569, 567

¹H-NMR (DMSO-d₆): (mezcla de diastereoisómeros) δ 8,72 (d, NH, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,36 – 7,18 (m, 2H), 7,13 – 7,06 (m, 2H), 6,91 (t, 1H), 4,25 – 4,18 (m, 1H), 4,06 – 4,00 (m, 2H), 3,72 – 3,26 (m, 6H), 3,19 – 3,11 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,21 – 1,84 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,95 – 1,54 (m, 8H)

Ejemplo 56**Bromuro de (3R)-3-[2-(5-bromotien-2-il)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-hidroxilacetilamino]-1-(4-etoxycarbonilbutil)-1-azoniabliciclo[2.2.2]octano**

El compuesto del epígrafe se sintetizó en forma de una mezcla de diastereoisómeros de acuerdo con los métodos c y d. El tiempo de reacción para la etapa final (condiciones: THF, temperatura de reflujo) fue 46 horas. El producto obtenido se purificó mediante diversos lavados con éter. El rendimiento fue 0,201 g (92%).

EM [M-Br]⁺: 583, 581

¹H-NMR (DMSO-d₆): (mezcla de diastereoisómeros) δ 8,72 (d, NH, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,36 – 7,18 (m, 2H), 7,13 – 7,06 (m, 2H), 6,91 (t, 1H), 4,26 – 4,16 (m, 1H), 4,06 (c, 2H), 3,65 – 3,30 (m, 6H), 3,18 – 3,09 (m, 2H), 2,40 – 2,32 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,08 – 1,48 (m, 9H), 1,18 (t, 3H)

Ejemplo 57**Bromuro de (3R)-1-(3-clanopropil)-3-[2-fur-2-il-2-hidroxil-4-(4-metoxifenil)-butirilamino]-1-azoniabliciclo[2.2.2]octano**

El compuesto del epígrafe se sintetizó en forma una mezcla de diastereoisómeros de acuerdo con los métodos c y d. El tiempo de reacción para la etapa final (condiciones: THF, temperatura de reflujo) fue 3 días. El producto obtenido se purificó mediante diversos lavados con éter. El rendimiento fue 0,113 g (65%).

EM [M-Br]⁺: 452

¹H-NMR (DMSO-d₆): (mezcla de diastereoisómeros) δ 8,49 – 8,40 (m, NH, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 6,41 – 6,35 (m, 2H), 6,33 (d, 1H), 4,27 – 4,19 (m, 1H), 3,80-3,85 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,63 – 3,36 (m, 5H), 3,23 – 3,17 (m, 2H), 2,68 –

2,60 (m, 3H), 2,40 – 1,73 (m, 10H)

Ejemplo 58

Bromuro de (3R)-1-(2-[1,3]dioxolan-2-il-etil)-3-[2-fur-2-il-2-hidroxi-4-(4-metoxifenil)butirilamino]-1-azoniabliciclo[2.2.2]octano

5 El compuesto del epígrafe se sintetizó en forma de una mezcla de diastereoisómeros de acuerdo con los métodos c y d. El tiempo de reacción para la etapa final (condiciones: THF, temperatura de reflujo) fue 3 días. El producto obtenido se purificó mediante diversos lavados con éter. El rendimiento fue 0,128 g (70%).

10 EM [M-Br]⁺: 485

¹H-NMR (DMSO-d₆): (mezcla de diastereoisómeros) δ 8,47 – 8,37 (m, NH, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 6,40 – 6,35 (m, 2H), 6,32 (d, 1H), 4,94 – 4,90 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,96 – 3,77 (m, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,59 – 3,21 (m, 7H), 2,72 – 2,61 (m, 1H), 2,41 – 1,74 (m, 10H).

15

Ejemplo 59

Cloruro de (3R)-3-[[[9-hidroxi-9H-fluoren-9-il)carbonil]-amino]-1-[3-(metilfenilamino)propil]-1-azoniabliciclo[2.2.2]octano

20 El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos b y d. El tiempo de reacción para la etapa final (condiciones: THF:CHCl₃ 1:1, temperatura de reflujo) fue 20 días. El producto obtenido se purificó mediante lavado con CHCl₃ caliente y éter. El rendimiento fue 0,052 g (33%).

EM [M-Cl]⁺: 482

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,86 (d, NH, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,45 – 7,16 (m, 8H), 6,81 – 6,62 (m, 4H), 4,23 – 4,14 (m, 1H), 3,76 – 3,53 (m, 2H), 3,43 – 3,17 (m, 8H), 2,91 (s, 3H), 2,23 – 1,77 (m, 7H).

Ejemplo 60

30 **Bromuro de (3R)-3-[metil-(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-(3-pirrol-1-ilpropil)-1-azoniabliciclo[2.2.2]octano**

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos a y d. El tiempo de reacción para la etapa final (condiciones: THF, temperatura de reflujo) fue 2 días. El producto obtenido se purificó mediante diversos lavados con éter. El rendimiento fue 0,257 g (83%).

35 EM [M-Br]⁺: 456

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7,34 – 7,06 (m, 8H), 6,78 (m, 2H), 6,01 (m, 2H), 5,75 (s, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,94 – 3,88 (m, 2H), 3,72 – 3,25 (m, 6H), 3,39 (s, 3H), 3,20-3,05 (m, 2H),

2,22 – 1,88 (m, 7H).

Ejemplo 61

Cloruro de (3R)-1-[3-(bifenil-4-iloxi)propil]-3-[metil-(9H-xanten-9-carbonil)amino]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

5

El compuesto del epígrafe se sintetizó de acuerdo con los métodos a y d. El tiempo de reacción para la etapa final (condiciones: THF, temperatura de reflujo) fue 11 días. El producto obtenido se purificó mediante diversos lavados con THF y éter. El rendimiento fue 0,195 g (57%).

10

EM [M-Cl]⁺: 559
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7,62 (d, 4H), 7,47 – 7,02 (m, 13H), 5,77 (s, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,13 – 4,06 (m, 2H), 3,82 – 3,31 (m, 8H), 3,42 (s, 3H), 2,25 – 1,91 (m, 7H).

Los siguientes ejemplos ilustran las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención y los procedimientos para su preparación.

15

Ejemplo 62

Preparación de una composición farmacéutica: comprimidos

Formulación:

20

Compuesto de la presente invención	5,0 mg
Lactosa	113,6 mg
Celulosa microcristalina	28,4 mg
Anhídrido silícico ligero	1,5 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg

25

Utilizando una máquina mezcladora, se mezclaron 15 g del compuesto de la presente invención con 340,8 g de lactosa y 85,2 g de celulosa microcristalina. La mezcla se sometió a moldeo por compresión utilizando un compactador de rodillos para obtener un material comprimido en forma de escamas. El material comprimido en forma de escamas se pulverizó utilizando un molino de martillo, y el material pulverizado se tamizó a través de un tamiz de malla 20. Al material tamizado se le añadieron una porción de 4,5 g de anhídrido silícico ligero y 4,5 g de estearato de magnesio y se mezclaron. El producto mezclado se sometió a una máquina de formación de comprimidos equipada con un sistema de matriz/punzón de 7,5 mm de diámetro, obteniendo 3.000 comprimidos cada uno de 150 mg de peso.

30

35

Ejemplo 63

Preparación de una composición farmacéutica: comprimidos recubiertos

Formulación:

	Compuesto de la presente invención	5,0 mg
	Lactosa	95,2 mg
5	Almidón de maíz	40,8 mg
	Polivinilpirrolidona K25	7,5 mg
	Estearato de magnesio	1,5 mg
	Hidroxiopropilcelulosa	2,3 mg
	Polietilenglicol 6000	0,4 mg
10	Dióxido de titanio	1,1 mg
	Talco purificado	0,7 mg

- Utilizando una máquina granuladora de lecho fluidizado, se mezclaron 15 g del compuesto de la presente invención con 285,6 g de lactosa y 122,4 g de almidón de maíz.
- 15 Por separado, se disolvieron 22,5 g de polivinilpirrolidona en 127,5 g de agua para preparar una solución de fijación. Utilizando una máquina granuladora de lecho fluidizado, la solución de fijación se pulverizó sobre la mezcla anterior obteniendo gránulos. Se añadió a los gránulos obtenidos una porción de 4,5 g de estearato de magnesio y se mezclaron. La mezcla obtenida se sometió a una máquina formadora de comprimidos
- 20 equipada con un sistema biconcavo de matriz/punzón de 6,5 mm de diámetro, obteniendo con ello 3.000 comprimidos cada uno de 150 mg de peso.
- Por separado, se preparó una solución de recubrimiento por suspensión de 6,9 g de hidroxipropilmetilcelulosa 2910, 1,2 g de polietilenglicol 6000, 3,3 g de dióxido de titanio y 2,1 g de talco purificado en 72,6 g de agua. Utilizando un sistema de alto recu-
- 25 brimiento, se recubrieron los 3.000 comprimidos antes preparados con la solución de recubrimiento obteniéndose los comprimidos con cubierta pelicular, cada uno de 154,5 mg de peso.

Ejemplo 64

30 Preparación de una composición farmacéutica: líquido para inhalación

Formulación:

Compuesto de la presente invención	400 µg
Solución salina fisiológica	1 ml

- 35 Se disolvió una porción de 40 mg del compuesto de la presente invención en 90 ml de disolución salina fisiológica y la solución se ajustó hasta un volumen total de 100 ml con la misma solución salina, se distribuyó en porciones de 1 ml en ampollas con una

capacidad de 1 ml y a continuación se esterilizó a 115°C durante 30 minutos dando un líquido para inhalación.

Ejemplo 65

5 Preparación de una composición farmacéutica: polvo para inhalación

Formulación:

Compuesto de la presente invención	200 µg
Lactosa	4.000 µg

- 10 Una porción de 20 g del compuesto de la presente invención se mezcló uniformemente con 400 g de lactosa y una porción de 200 mg de esta mezcla se envasó en un inhalador de polvo que se utiliza exclusivamente para producir polvo para inhalación.

Ejemplo 66

15 Preparación de una composición farmacéutica: aerosol para inhalación

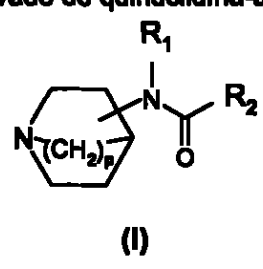
Formulación:

Compuesto de la presente invención	200 µg
Alcohol etílico deshidratado (absoluto) USP	8.400 µg
1,1,1,2-Tetrafluoroetano (HFC-134A)	46.810 µg

- 20 El concentrado de principio activo se preparó disolviendo 0,0480 g del compuesto de la presente invención en 2,0160 g de alcohol etílico. Se añadió el concentrado a un aparato de relleno apropiado. El concentrado de principio activo se distribuyó en un envase para aerosol, se purgó el espacio en cabeza del envase con nitrógeno o vapor
- 25 HFC-134A (los ingredientes de purga no deben contener más de 1 ppm de oxígeno) y se cerró herméticamente con válvula. A continuación se introdujeron a presión en el envase herméticamente cerrado 11,2344 g del agente propulsor HFC-134A.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es un derivado de quinucidina-amida de fórmula (I):

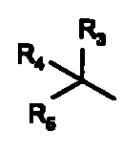


5 en la que

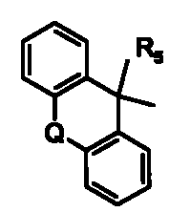
R₁ representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido;

10 R₂ representa un grupo de fórmula i) o ii)

i)



ii)



en las que

15 R₃ representa un grupo seleccionado de fenilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo o 3-tienilo;

R₄ representa un grupo seleccionado de alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alquinilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo, cicloalquilmetilo, fenilo, bencilo, fenetilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo o 3-tienilo;

20

y R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxil, metilo o -CH₂OH;

estando los anillos bencénicos en la fórmula ii) y los grupos cíclicos representados por R₃ y R₄ opcionalmente sustituidos, cada uno de ellos de forma independiente, con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, hidroxil, alcoxi inferior lineal o ramificado, opcionalmente sus-

25

tituido, nitro, ciano, $-\text{CO}_2\text{R}'$ o $-\text{NR}'\text{R}''$, en los que R' y R'' representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado, opcionalmente sustituido o R' y R'' junto con el átomo al que están unidos forman un grupo cíclico;

5

Q representa un enlace sencillo o un grupo $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{SCH}_2-$ o $-\text{CH}=\text{CH}-$;

p es 1 ó 2 y el grupo amida está en las posiciones 2, 3 ó 4 del anillo azabíclico;

10

o sus sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo sales de amonio cuaternario y la totalidad de isómeros individuales y mezclas de los mismos;

15

con la condición de que cuando p es 2, el resto amida se encuentra en la posición 3 del anillo de quinucidina, R_1 es hidrógeno y R_3 y R_4 son ambos fenilo no sustituido, entonces

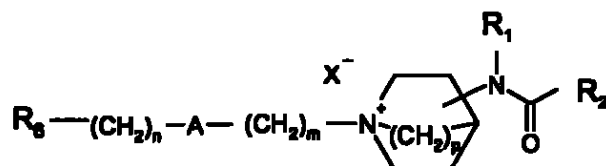
-cuando el citado compuesto no es una sal farmacéuticamente aceptable o es una sal HCl, entonces R_6 no puede ser hidrógeno o hidróxido; y

20

-cuando el citado compuesto es una sal de amonio cuaternario que presenta un grupo metilo unido al átomo de nitrógeno del anillo de quinucidina, entonces R_6 no puede ser hidróxido.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, el cual es una sal de amonio cuaternario de fórmula (II)

25



(II)

en la que R_1 , R_2 y p son como se han definido en la reivindicación 1;

m es un número entero de 0 a 8;

30

n es un número entero de 0 a 4;

A representa un grupo seleccionado de $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CR}'-$, $-\text{CR}'=\text{CH}-$, $-\text{CR}'\text{R}''-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ y $-\text{NR}'-$, en los que R' y R'' son como se han definido en la reivindicación 1;

- 5 R_6 representa un átomo de hidrógeno, o un grupo seleccionado de alquilo inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, hidroxil, alcoxi inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, clano, nitro, $-\text{CH}=\text{CR}'\text{R}''$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{SC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{OR}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}''$, cicloalquilo, fenilo, naftalenilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo, benzo[1,3]dioxolilo, heteroarilo o heterociclilo; siendo R' y R'' como se han definido en la reivindicación 1; y en los que los grupos cíclicos representados por R_6 están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxil, alquilo inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, fenilo, $-\text{OR}'$, $-\text{SR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NHCOR}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ y $-\text{COOR}'$; siendo R' y R'' como se han definido en la reivindicación 1; y

- 15 X^- representa un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente, y la totalidad de isómeros individuales y mezclas de los mismos;
Con la condición de que cuando p es 2, el resto amida se encuentra en la posición 3 del anillo de quinuclidina, R_1 es hidrógeno, R_3 y R_4 son ambos fenilo no sustituido y R_5 es hidroxil, entonces en los compuestos de fórmula (II) la secuencia $\text{R}_6-(\text{CH}_2)_m-\text{A}-(\text{CH}_2)_n-$ no puede ser un grupo metilo.

- 20 3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó la reivindicación 2, en el que R_1 es hidrógeno, metilo o etilo.

- 25 4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que R_1 es hidrógeno.

5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R_2 es un grupo de fórmula I), en la que R_3 , el cual está opcionalmente sustituido por uno o más átomo(s) de halógeno, es un grupo seleccionado de entre fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo o 2-furilo.

- 30 6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que R_2 es un grupo de fórmula I), en la que R_3 representa un grupo fenilo, 2-tienilo o 2-furilo que está opcionalmente sustituido con uno o más átomo(s) de halógeno.

- 35 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 y 6, en el

que R_2 es un grupo de fórmula i), en la que R_3 representa fenilo o 2-tienilo.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R_4 representa un grupo lineal seleccionado de etilo, n-butilo, vinilo, alilo y 1-propenilo y 1-propinilo, o un grupo que está opcionalmente sustituido con uno o más átomo(s) de halógeno, grupo(s) metilo o metoxi, seleccionado de ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, fenetilo, 2-tienilo y 3-furilo.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que R_4 representa un grupo lineal seleccionado de etilo, n-butilo, vinilo, alilo y 1-propinilo, o un grupo que está opcionalmente sustituido con uno o más átomo(s) de halógeno, grupo(s) metilo o metoxi, seleccionados de ciclopentilo, fenilo, bencilo, fenetilo y 2-tienilo.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 y 9, en el que R_4 representa un grupo seleccionado de etilo, n-butilo, vinilo, alilo, ciclopentilo, fenilo, bencilo o 2-tienilo.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R_2 es un grupo de fórmula ii), en la que Q representa un enlace sencillo o un átomo de oxígeno.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R_3 es hidrógeno o hidroxil.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que p es 2 y el grupo amida está en las posiciones 3 ó 4 del anillo azabícliclo.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el grupo amida está en la posición 3 del anillo azabícliclo.

15. Un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 14, en el que m es un número entero de 0 a 6 y n es un número entero de 0 a 4; A representa un grupo seleccionado de $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NR}'-$ y $-\text{S}-$; y R_6 es un átomo de hidrógeno, un grupo clavo, un grupo nitro, un grupo $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, un grupo $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, un grupo $-\text{SC}(\text{O})\text{R}'$, un grupo $-\text{CH}=\text{CH}_2$, un grupo $-\text{CH}=\text{CR}'\text{R}''$, un grupo $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, un grupo alquilo de C_1 - C_4 lineal o ramificado, que está opcionalmente sustituido con uno o más átomo(s) de halógeno, un grupo alcoxi de C_1 - C_4 lineal,

140

que está opcionalmente sustituido con uno o más átomo(s) de halógeno o grupo(s) hidroxil, o un grupo cíclico, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre átomos de halógeno, grupos de fórmula $-C(O)NR'R''$ y grupos metilo, hidroxil, nitro y fenilo, siendo el grupo cíclico seleccionado de ciclohexilo, fenilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo, 2-tienilo, 1-pirrolidinilo, 1-pirrolilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2-benzotiazolilo, naftalenilo y dioxolilo.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en el que m es un número entero de 0 a 5 y n es un número entero de 0 a 2; A representa un grupo seleccionado entre $-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-NR'-$, y $-S-$; y R_6 es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo $-C(O)OR'$, un grupo $-OC(O)R'$, un grupo $-SC(O)R'$, un grupo $-CH=CH_2$, un grupo $-C(O)NR'R''$, un grupo alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado, un trifluorometilo o un grupo cíclico seleccionado entre ciclohexilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo, 2-tienilo, 1-pirrolilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2-benzotiazolilo, naftalenilo, dioxolilo y fenilo, el cual está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno, grupos de fórmula $-C(O)NR'R''$, grupos metilo, hidroxil y fenilo.

17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15 y 16, en el que m es un número entero de 0 a 5 y n es un número entero de 0 a 2; A representa un grupo seleccionado de $-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$; y R_6 se selecciona de hidrógeno, alquilo de C_1-C_4 lineal, $-CH=CH_2$, ciclohexilo, fenilo, el cual está no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados a partir de grupos metilo e hidroxil, 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo y 2-tienilo.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en el que la secuencia $R_6 - (CH_2)_m - A - (CH_2)_n -$ se selecciona de metilo, 3-fenoxipropilo, 3-(3-hidroxifenoxi)propilo, alilo, heptilo, 3-fenilpropilo, 3-fenilalilo, 2-fenoxietilo, 2-benciloxietilo, ciclohexilmetilo, 3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)propilo, 5-(2,6-dimetilfenoxi)pentilo, 3-tien-2-ilpropilo ó 3-ciclohexilpropilo y X es bromuro o trifluoroacetato.

19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es un solo isómero.

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó la reivindicación 2, que es uno de:
N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-2-hidroxil-2,2-ditien-2-ilacetamida,

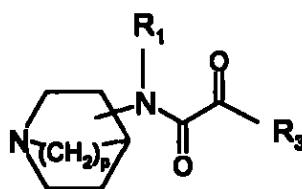
- N-[(3R)-1-Azabíclclo[2.2.2]oct-3-il]-2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetamida,
 N-[(3S)-1-Azabíclclo[2.2.2]oct-3-il]-2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetamida,
 N-[(3R)-1-Azabíclclo[2.2.2]oct-3-il]-2,2-ditien-2-ilacetamida,
 N-[(3R)-1-Azabíclclo[2.2.2]oct-3-il]-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetamida,
 5 N-[(3R)-1-Azabíclclo[2.2.2]oct-3-il]-2-hidroxi-2-tien-2-ilpent-4-enamida,
 (2*)-N-[(3R)-1-Azabíclclo[2.2.2]oct-3-il]-2-hidroxi-2-tien-2-ilbutanamida (diastereoisó-
 mero 1),
 (2*)-N-[(3R)-1-Azabíclclo[2.2.2]oct-3-il]-2-hidroxi-2-tien-2-ilbutanamida (diastereoisó-
 mero 2),
 10 (2*)-N-[(3R)-1-Azabíclclo[2.2.2]oct-3-il]-2-hidroxi-2-tien-2-ilbut-3-enamida (diastereoi-
 sómero 1),
 (2*)-N-[(3R)-1-Azabíclclo[2.2.2]oct-3-il]-2-hidroxi-2-tien-2-ilbut-3-enamida (diastereoi-
 sómero 2),
 N-[(3R)-1-Azabíclclo[2.2.2]oct-3-il]-2,3-difenilpropanamida,
 15 N-[(3R)-1-Azabíclclo[2.2.2]oct-3-il]-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetamida,
 N-[(3R)-1-Azabíclclo[2.2.2]oct-3-il]-2-fenilhexanamida,
 N-(1-Azabíclclo[2.2.2]oct-3-il)-9H-xanten-9-carboxamida,
 N-[(3R)-1-Azabíclclo[2.2.2]oct-3-il]-9H-xanten-9-carboxamida,
 N-[(3S)-1-Azabíclclo[2.2.2]oct-3-il]-9H-xanten-9-carboxamida,
 20 N-(1-Azabíclclo[2.2.2]oct-3-il)-9-hidroxi-9H-fluoren-9-carboxamida,
 N-[(3R)-1-Azabíclclo[2.2.2]oct-3-il]-N-metil-9H-xanten-9-carboxamida
 (2S)-N-[(3R)-1-Azabíclclo[2.2.2]oct-3-il]-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetamida
 Bromuro de 3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-metil-1-azoniabíclclo[2.2.2]octano,
 Bromuro de 3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabíclclo-
 25 [2.2.2]octano,
 Trifluoroacetato de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-metil-1-azoniabíclclo-
 [2.2.2]octano,
 Trifluoroacetato de (3R)-1-alil-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-azoniabíclclo-
 [2.2.2]octano,
 30 Trifluoroacetato de (3R)-1-heptil-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-azoniabíclclo-
 [2.2.2]octano,
 Bromuro de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-(3-fenilpropil)-1-
 azoniabíclclo[2.2.2]octano,
 Trifluoroacetato de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-(E)-3-fenilalil)-1-
 35 azoniabíclclo[2.2.2]octano,
 Bromuro de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabíclclo-
 [2.2.2]octano,

- Bromuro de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
 Trifluoroacetato de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-[3-(3-hidroxifenoxi)propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
- 5 Trifluoroacetato de (3R)-1-(2-benciloxietil)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
 Bromuro de (3R)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-(3-tien-2-ilpropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
 Bromuro de (3S)-3-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
- 10 Bromuro de (3R)-3-(2,2-ditien-2-ilacetilamino)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
 Bromuro de 1-metil-3-[(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
 Bromuro de 1-(3-fenoxipropil)-3-[(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
- 15 Bromuro de (3R)-1-(3-fenoxipropil)-3-[(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
 Trifluoroacetato de (3S)-1-all-3-[(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
 Trifluoroacetato de (3S)-1-heptil-3-[(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
- 20 Trifluoroacetato de (3S)-1-ciclohexilmetil-3-[(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
 Trifluoroacetato de (3S)-1-(3-ciclohexilpropil)-3-[(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
- 25 Bromuro de (3S)-1-(3-fenoxipropil)-3-[(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
 Trifluoroacetato de (3S)-1-[3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)propil]-3-[(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
- 30 Trifluoroacetato de (3S)-1-[5-(2,6-dimetilfenoxi)pentil]-3-[(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
 Bromuro de 3-[(9-hidroxi-9H-fluoren-9-il)carbonil]amino)-1-metil-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
 Bromuro de 3-[(9-hidroxi-9H-fluoren-9-il)carbonil]amino)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano.
- 35 Formiato de (3R)-1-[3-(2-carbamoilfenoxi)propil]-3-[(9-hidroxi-9H-fluoren-9-il)carbonil]amino)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

- Formiato de (3R)-1-[4-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-3-[[9-hidroxi-9H-fluoren-9-il]carbonil]amino)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
- Cloruro de (3R)-3-[[9-hidroxi-9H-fluoren-9-il]carbonil]amino)-1-[3-(metilfenilamino)-propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
- 5 Formiato de (3R)-3-[[9-hidroxi-9H-fluoren-9-il]carbonil]amino)-1-(3-fenilsulfanilpropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
- Bromuro de (3R)-3-[metil-(9H-xanten-9-il)carbonil]amino)-1-(3-pirrol-1-ilpropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
- Cloruro de (3R)-1-[3-(bifenil-4-iloxi)propil]-3-[metil-(9H-xanten-9-carbonil)amino)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
- 10 Cloruro de (3R)-3-(2-fur-2-il-2-hidroxipent-3-inollamino)-1-[3-(naftalen-1-iloxi)propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
- Bromuro de (3R)-1-[3-(benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)propil]-3-(2-fur-2-il-2-hidroxipent-3-inollamino)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
- 15 Cloruro de (3R)-1-[3-(benzotiazol-2-iloxi)propil]-3-(2-fur-2-il-2-hidroxipent-3-inollamino)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
- Bromuro de (3R)-3-[[2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetil]amino)-1-(2-hidroxietyl)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
- Formiato de (3R)-3-[[2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetil]amino)-1-(2-etoxietyl)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
- 20 Bromuro de (3R)-3-[[2S)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetil]amino)-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
- Bromuro de (3R)-1-(4-acetoxibutil)-3-[2-(5-bromotien-2-il)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-hidroxiacetilamino)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
- 25 Bromuro de (3R)-3-[2-(5-bromotien-2-il)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-hidroxiacetilamino)-1-(4-etoxicarbonilbutil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
- Formiato de (3R)-1-(3-acetilsulfanilpropil)-3-[2-(5-bromotien-2-il)-2-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-hidroxiacetilamino)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
- Bromuro de (3R)-1-(3-clanopropil)-3-[2-fur-2-il-2-hidroxi-4-(4-metoxifenil)butirilamino)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
- 30 Formiato de (3R)-1-(2-carbamolletil)-3-[2-fur-2-il-2-hidroxi-4-(4-metoxifenil)butirilamino)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
- Bromuro de (3R)-1-(2-[1,3]dioxolan-2-iletil)-3-[2-fur-2-il-2-hidroxi-4-(4-metoxifenil)-butirilamino)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
- 35

21. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I), como se ha definido en la reivindicación 1 y en la que R_2 es un grupo de fórmula I) y R_5 es un grupo hidroxi,

comprendiendo dicho procedimiento hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V)



(V)

- 5 en la que R₁ y R₃ son como se han definido en la reivindicación 1, con el derivado organometálico correspondiente, R₄-[Mg, Li], donde R₄ es como se ha definido en la reivindicación 1.
22. Un compuesto de fórmula (V), que es uno de:
- 10 N-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il-2-oxo-2-tien-2-ilacetamida,
N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-oxo-2-tien-2-lacetamida y
N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2-oxo-2-tien-2-ilacetamida.
- 15 23. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (II), como se ha definido en la reivindicación 2, comprendiendo dicho procedimiento hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I), como se ha definido en la reivindicación 2 con un agente alquilante de fórmula R₆-(CH₂)_n-A-(CH₂)_m-W, en la que R₆, n, A y m son como se han definido en la reivindicación 2 y W representa cualquier grupo eliminable adecuado.
- 20 24. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, mezclado con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 25 25. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, para el tratamiento de un estado patológico o enfermedad susceptible de mejorar por antagonismo de los receptores muscarínicos M3.
26. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado patológico o
- 30 20, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado patológico o

45

enfermedad susceptible de mejorar por antagonismo de receptores muscarínicos M3.

27. El uso de acuerdo con la reivindicación 26, en el que el estado patológico es una enfermedad o trastorno respiratorio, urológico o gastrointestinal.

5

28. Un método para tratar un sujeto afectado de un estado patológico o enfermedad susceptible de mejorar por antagonismo de receptores muscarínicos M3, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20.

10

29. Un método de acuerdo con la reivindicación 28, en el que el estado patológico es una enfermedad o trastorno respiratorio, urológico o gastrointestinal.

30. Una combinación de productos que comprende:

15

(i) un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20; y
(ii) otro compuesto eficaz en el tratamiento de una enfermedad o trastorno respiratorio, urológico o gastrointestinal para uso simultáneo, por separado o secuencial.

20

31. Una combinación de productos de acuerdo con la reivindicación 30, que comprende:

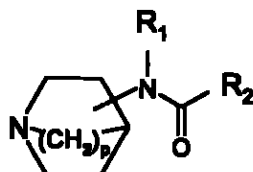
25

(i) un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20; y
(ii) un agonista β_2 , esteroide, fármaco antialérgico, inhibidor de la fosfodiesterasa IV y/o antagonista del leucotrieno D4 (LTD4) para un uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria.

RESUMEN

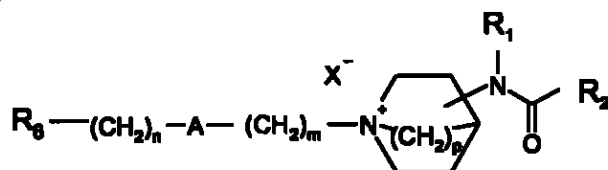
Nuevos derivados de quinuclidina-amida que tienen la estructura química de fórmula general (I)

5



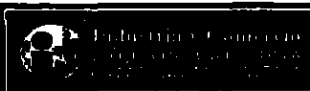
(I)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo las sales cuaternarias de fórmula (II)



(II)

10 así como procedimientos para su preparación, las composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia como antagonistas de receptores muscarínicos M3.



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



147

Expediente No			No de Folia
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	2	1
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		
Observaciones: <i>Orte final</i>			

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 95,697
FECHA : DICIEMBRE 13 DE 2004

148
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04128348 00000000 Folios: 148
Fecha (AMD): 2004-12-27 17:03:00
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32758707	13/12/2004	51,017,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

06 13440-841-006-3

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD	()	(☒)
Indicacion de que se solicita la concesion de una patente.	()	(☒)
Datos de Identificacion del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	(☒)
Descripcion de la invencion.	()	(☒)
Dibujos de ser estos pertinentes.	()	(☒)
Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	(☒)
COMPLETA (☒)	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
Indicacion de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de Identificacion del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
Representacion grafica o fotografica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseno.	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
Indicacion de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
Datos de Identificacion del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
Representacion grafica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:



Fecha:

2020

Bogotá D C
Doctor(a)
EMILIO FERRERO
Apoderado(a)
ALMIRALL PROFARMA

11913

No de Expediente	04-128948
Solicitud internacional	PCT/EP2003/006708
Fecha límite inicio fase nacional	2004-02-02
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

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:

- El solicitante debe adjuntar la traducción de las modificaciones efectuadas a la solicitud, previas a la fecha límite para ingreso a fase nacional.

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.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,
21 ENE 2005
202063

PR

21 SEP 2005