

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

207
207
Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 540 0860
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-128948- -00009-0000

Fecha: 2008-08-12 15:58:39 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 22

Trámite : 011 Evento : 379 Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 04128948
Asunto : Solicitud de Patente para **NUEVOS DERIVADOS
DE AMIDAS QUINUCLIDINAS**
Solicitante : ALMIRALL AG
Clase : A61K 031/407, A61K 031/439, A61P 001/000, A61P
011/000, A61P 013/000, C07D 453/002, C07D 487/008
Fecha de Presentación: 27 de diciembre de 2004

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al oficio número 4718 notificado por fijación en lista de 4 de abril de 2008.

2. Mediante mi memorial de fecha 2 de julio de 2008 solicité un plazo de 30 días para atender el Oficio No.4718.

3. Mediante oficio número 4718 se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

2.1 DESCRIPCION

En forma resumida el Examinador afirma lo siguiente:

Se sugiere al solicitante incluir en su capítulo descriptivo las estructuras químicas de los compuestos individuales de formula I.

No se presentan resultados comparativos que evidencien las ventajas o el salto tecnológico de los compuestos con respecto al estado de la técnica.

2.2 REIVINDICACIONES

En forma resumida el Examinador afirma lo siguiente:

No es claro cuando incluye en sus reivindicaciones los compuestos: "sales farmacéuticas aceptables".

Reivindicación 25: se reivindica un compuesto por su posterior uso para el tratamiento de una enfermedad.

No se aceptan las combinaciones reivindicadas en las cláusulas 30-31.

Las reivindicaciones 28-29 se refieren a métodos de tratamiento por lo tanto no se acepta según la legislación vigente.

Las reivindicaciones 26-30 se refieren a usos de un compuesto para la fabricación de un medicamento o para tratamiento, por lo tanto no se aceptan según la legislación vigente.

2.3 NOVEDAD

En forma resumida, el Examinador indica lo siguiente:

Los procedimientos de la reivindicación 21 y 23 se superponen con los reivindicados en D1, por lo tanto no son novedosos.

2.4 NIVEL INVENTIVO

D1 enseña compuestos derivados de quinuclidinas, algunos procesos de preparación y composiciones las cuales son agentes muscarínicos con potente efecto de larga duración. La única diferencia con D1 es que esta solicitud posee un sustituyente adicional R1 con un N en vez de un O, pero esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja que otorgue un salto tecnológico ventajoso excepcional.

De la misma forma, la composición reivindicada bajo los parámetros de la reivindicación 24 no es inventiva.

3. MODIFICACIÓN A UNA SOLICITUD EN TRÁMITE

De conformidad con lo establecido en el artículo 34 de la Decisión 486, que permite al solicitante en cualquier momento del trámite efectuar modificaciones sin ampliar el objeto de la invención inicialmente solicitada, me permito presentar un nuevo capítulo reivindicatorio, que comprende veintidós (22) reivindicaciones.

3.1 En atención a la sugerencia hecha por el Examinador, presento anexo en la tabla 2 las estructuras químicas de los compuestos individuales particulares de formula I que se desean proteger.

3.2 Así mismo se adjunta en la tabla 1, datos IC50 de algunos ejemplos representativos. Esta información sustenta claramente la alta potencia de los compuestos reivindicados en la presente invención.

3.3 Por otra parte respecto de la objeción al empleo de la expresión "sales farmacéuticamente aceptables", me permito señalar que dicho término es muy conocido para una persona versada en la materia. Adicionalmente, dicho término esta claramente descrito y limitado en la memoria descriptiva, precisamente en la página 6, líneas 26-35 de la solicitud, en donde es evidente a cuáles compuestos se refieren dichas sales. Por ello, consideramos que una persona medianamente versada en la materia, entendería a qué se refiere este concepto y podría sin lugar a duda llevar a cabo la invención ya que la información técnica necesaria para hacerlo se encuentra plenamente divulgada en la descripción de la presente solicitud.

3.4 De otro lado, las reivindicaciones anteriormente numeradas 25, 26, 27, 28, 29, 30 y 31 fueron eliminadas del nuevo juego de reivindicaciones por estar relacionadas con usos como tal de los compuestos, con métodos de tratamiento, o bien por restarle claridad y concisión al objeto para el cual se pretende obtener protección.

Adicionalmente con el fin de superar la objeción hecha por el Señor Examinador a las reivindicaciones de procedimiento, se han eliminado las cláusulas 21 y 23 pues según su concepto carecían de novedad a la luz de D1.

Así las cosas, el nuevo pliego comprende únicamente reivindicaciones en la categoría de producto y el alcance de protección queda completamente determinado por el tenor de las cláusulas modificadas.

4. NIVEL INVENTIVO

En cuanto a la objeción hecha por el Examinador a este respecto, de manera muy respetuosa pongo de presente que el documento D1 (WO 01/004118) se refiere a derivados de éster de quinuclidina a diferencia de los compuestos de la presente invención que son derivados de amidas quinuclidinas.

De otro lado, no existe ninguna indicación en D1 que sugiera la modificación del grupo éster por el grupo amida. Al respecto, cabe mencionar que es muy conocido para un experto en la materia que, cualquier modificación, y más aún una donde un grupo funcional tan importante es sustituido, puede cambiar drásticamente las propiedades de una molécula dada, por ello una persona versada en la materia, partiendo de D1 no hubiera esperado que los compuestos modificados de este modo fueran activos frente a los receptores muscarínicos M3.

Adicionalmente, mi representada no puede estar de acuerdo con las conclusiones a las que llega el Examinador a este respecto, por cuanto las mismas pasan por alto su obligación de situarse a la fecha de la prioridad reivindicada, esto es, 2 de julio de 2002, toda vez que de antemano asume que la presencia de "un sustituyente adicional R1 con un N en vez de un O...no parece conceder un efecto técnico esperado o una ventaja que otorgue un salto tecnológico ventajoso excepcional".

Lo anterior, por cuanto el Examinador no tuvo en cuenta que no se trata de un cambio de un Oxígeno por un R1 con un N, sino una modificación estructural significativa de grupos funcionales y por lo tanto de un compuesto que tiene una estructura inesperada. Mas aún, los compuestos derivados de amidas quinuclidinas sorprendentemente han demostrado ser antagonistas muscarínicos M3 muy potentes y con efecto de larga duración, como bien está demostrado en la memoria descriptiva y en la tabla 1 aquí adjunta.

Por lo tanto, para reconocer la altura inventiva de la materia reivindicada, se debe tener en cuenta que antes del desarrollo de la presente invención no era obvio que con una modificación estructural tan importante las quinuclidinas fueran activas frente a los receptores muscarínicos M3, e incluso presentarían mejoras sustanciales en términos de potencia y duración del efecto.

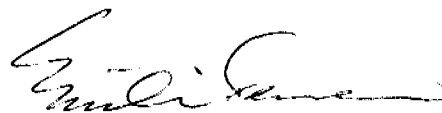
Así entonces, al no existir evidencia alguna de que D1 enseña o sugiere, las composiciones aquí reveladas, la objeción por nivel inventivo se debe tener por superada.

5. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente le solicito se sirva otorgar la presente solicitud pues tanto el pliego descriptivo como las reivindicaciones se presentan de una forma clara y en consecuencia, con fundamento en las mismas una persona versada en la materia podría llevar a cabo la invención aquí reivindicada cumpliendo así con las disposiciones de los artículos 14, 16, 18, 28 y 30 de la Decisión 486.

6. ANEXOS:

1. Nuevo pliego reivindicatorio compuesto por veintidós (22) reivindicaciones.
2. Formulario para modificaciones.
3. Recibo por valor de \$103.000 por concepto de modificaciones en solicitud pendiente.
4. Tabla 1: Datos IC50 de ejemplos.
5. Tabla 2: Estructura Química de compuestos de formula (I).

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

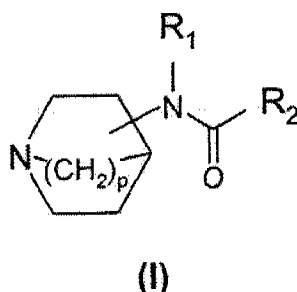
COLO-13440-841-006-3
COLO-16250-845-003-6
✓ AMG\AMG\ID-132214\WPC16250
No. M-2008-132214\AMG

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: ALMIRALL AG Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Suiza. Dirección: Dorfstrasse 38, CH-6340 Baar Suiza Domicilio: CH-6340 Baar Suiza Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@camyp.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 438.019 TP 31.929
4	Número de expediente: <u>04.128.948</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 22 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a esta solicitud de patente y pido que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas. Anexo: Tabla 1: Datos IC50 de algunos ejemplos Anexo: Tabla 2: Estructura químicas de compuestos de fórmula (I)	
6	Comprobante de pago No. <u>8-60.379</u> Fecha: <u>21 de julio de 2008</u>	
7	Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$103.000, por concepto de modificaciones. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO	FIRMA:  C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es un derivado de quinuclidina-amida de fórmula (1):

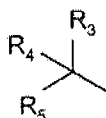


en la que

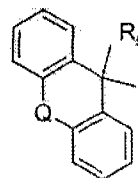
R₁ representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido;

R₂ representa un grupo de fórmula i) o ii)

i)



ii)



en las que

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;

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 opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxi inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, nitro, ciano, $-CO_2R'$ o $-NR'R''$, en los que R' y R'' representa cada uno independientemente 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;

Q representa un enlace sencillo o un grupo $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-$, $-O-CH_2-$, $-S-$, $-SCH_2-$ o $-CH=CH-$;

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

o sus sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo sales de amonio cuaternario y la totalidad de isómeros individuales y mezclas de los mismos;

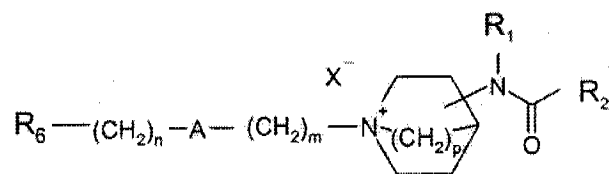
con la condición de que cuando p es 2, el resto amida se encuentra en la posición 3 del anillo de quinuclidina, R_1 es hidrógeno y R_3 y R_4 son ambos fenilo no sustituido, entonces

-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 presenta un grupo metilo unido al átomo de nitrógeno del anillo de quinuclidina, entonces R_5 no puede ser hidroxilo.

213
215

2. Un compuesto según la reivindicación 1, el cual es una sal de amonio cuaternario de fórmula (II)



(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;

n es un número entero de 0 a 4:

A representa un grupo seleccionado de $-CH_2-$, $-CH=CR'-$, $-CR'=CH-$, $-CR'R''-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_2-$ y $-NR'-$, en los que R' y R'' son como se han definido en la reivindicación 1;

R_6 representa un átomo de hidrógeno, o un grupo seleccionado de alquilo inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxi inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, ciano, nitro, $-CH=CR'R''$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-SC(O)R'$, $-C(O)NR'R''$, $-NR'C(O)OR''$, $-NR'C(O)NR''$, cicloalquilo, fenilo, naftalenilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo, benzo[1,3]dioxolilo, heteroarilo o 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, hidroxilo, alquilo inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, fenilo, $-OR'$, $-SR'$, $-NR'R''$, $-NHCOR'$, $-CONR'R''$, $-CN$, $-NO_2$ y $-COOR'$; siendo R' y R'' como se han definido en la reivindicación 1; y

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, R₁ es hidrógeno, R₃ y R₄ son ambos fenilo no sustituido y R₅ es hidroxilo, entonces en los compuestos de fórmula (II) la secuencia R₆-(CH₂)_n-A-(CH₂)_m- no puede ser un grupo metilo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó la reivindicación 2, en el que R₁ es hidrógeno, metilo o etilo.

4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que R₁ es hidrógeno.

5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R₂ es un grupo de fórmula i), en la que R₃, 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.

6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que R₂ es un grupo de fórmula i), en la que R₃ representa un grupo fenilo, 2-tienilo o 2-furilo que está opcionalmente sustituido con uno o más átomo(s) de halógeno.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 y 6, en el que R₂ es un grupo de fórmula i), en la que R₃ representa fenilo o 2-tienilo.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R₄ 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_5 es hidrógeno o hidroxilo.

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 azabíclico.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el grupo amida está en la posición 3 del anillo azabíclico.

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 ciano, un

grupo nitro, un grupo $-C(O)OR'$, un grupo $-OC(O)R'$, un grupo $-SC(O)R'$, un grupo $-CH=CH_2$, un grupo $-CH=CR'R''$, un grupo $-C(O)NR'R''$, 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) hidroxilo, 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, hidroxilo, 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, hidroxilo 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 hidroxilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo y 2-tienilo.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en el que la secuencia $R_6 - (CH_2)_n - A - (CH_2)_m -$ 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-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,

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),

(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),

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-2,3-difenilpropanamida,

270
220

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,

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-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-N-metil-9H-xanten-9-carboxamida

(2S)-N-[(3R)-1-Azabicyclo[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-azoniabicyclo[2.2.2]octano,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

221
221

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,
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,
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,
Trifluoroacetato de (3S)-1-heptil-3-[(9H-xanten-9-ilcarbonil)amino]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano,
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,
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,
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.
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

227
222

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

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

Cloruro de (3R)-3-(2-fur-2-il-2-hidroxipent-3-inoilamino)-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-inoilamino)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

Cloruro de (3R)-1-[3-(benzotiazol-2-iloxi)propil]-3-(2-fur-2-il-2-hidroxipent-3-inoilamino)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-3-{[(25)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetil] amino}-1-(2-hidroxietyl)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

Formiato de (3R)-3-{[(25)-2-ciclopentil-2-hidroxi-2-tien-2-ilacetil] amino}-1-(2-etoxietyl)-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

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-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-cianopropil)-3-[2-fur-2-il-2-hidroxi-4-(4-metoxifenil)butirilamino]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

Formiato de (3R)-1-(2-carbamoietyl)-3-[2-fur-2-il-2-hidroxi-4-(4-metoxifenil)butirilamino]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

223
223

Bromuro de (3R)-1-(2-[1,3]dioxolan-2-iletíl)-3-[2-fur-2-il-2-hidroxi-4-(4-metoxifenil)-butirilamino]-1-azoniabíciclo[2.2.2]octano

21. Un compuesto de fórmula (V), que es uno de:

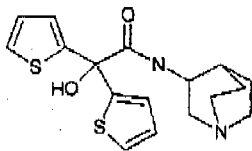
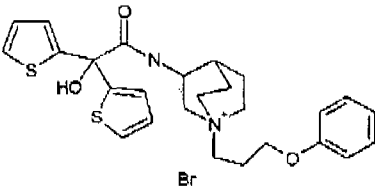
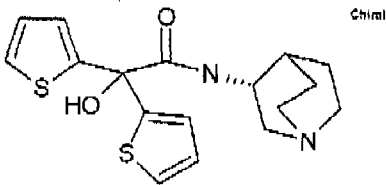
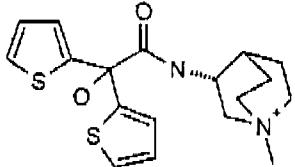
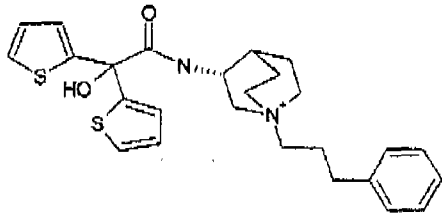
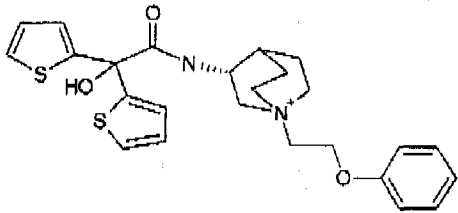
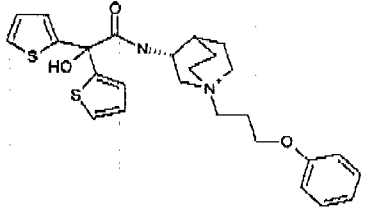
N-1-azabíciclo[2.2.2]oct-3-il-2-oxo-2-tien-2-ilacetamida,
N-[(3R)-1-azabíciclo[2.2.2]oct-3-il]-2-oxo-2-tien-2-lacetamida y
N-[(3S)-1-azabíciclo[2.2.2]oct-3-il]-2-oxo-2-tien-2-ilacetamida.

22. 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.

AMG\AMG\ID-132213\WPC16250

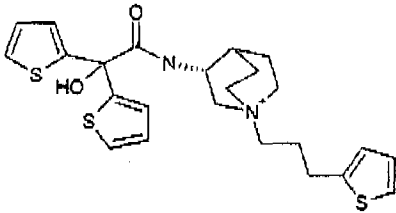
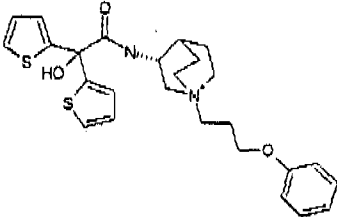
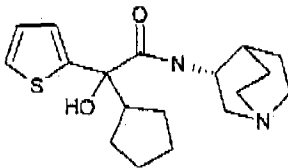
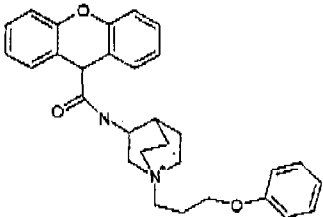
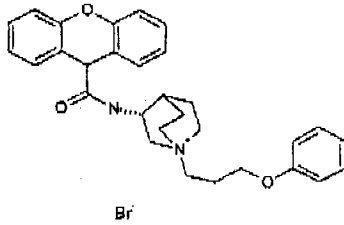
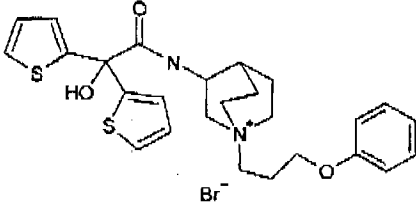
224
224

Tabla 1: Datos IC50 de algunos ejemplos

Ejemplos	Estructura molecular	IC50 M3 (Nm)
1		27
3		44
4		14
5		27
8		11
10		14
11		27

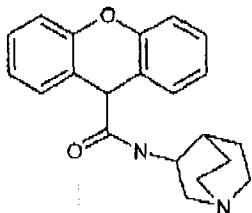
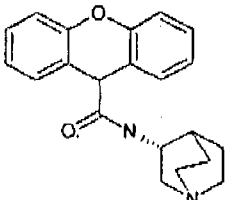
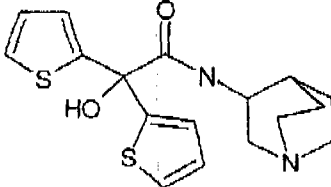
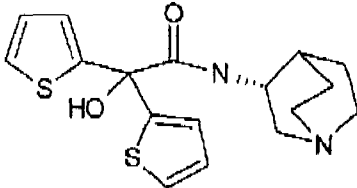
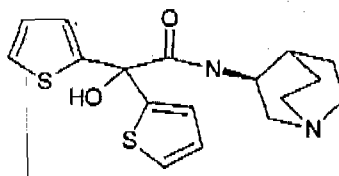
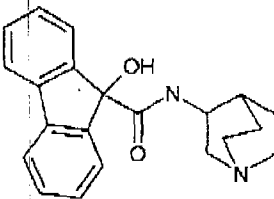
225
225

Tabla 1: Datos IC50 de algunos ejemplos

Ejemplos	Estructura molecular	IC50 M3 (Nm)
14	 Chiral	8,7
18	 Chiral	27
19	 Chiral	58
30		46
32	 Br	7,9
	 Br ⁻	44

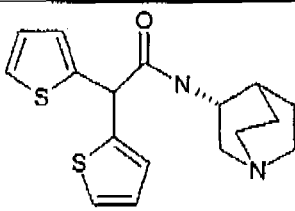
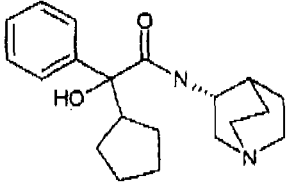
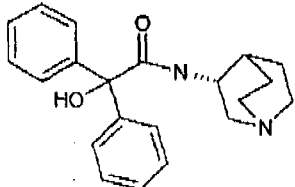
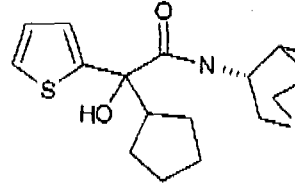
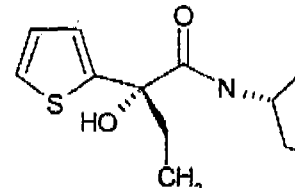
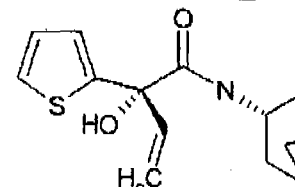
728
726

Tabla 2: Estructura químicas de compuestos de fórmula (I)

Ejemplo	Estructura químicas de los compuestos de fórmula (I)
28	
31	
1	
4	
15	
41	

227
227

Tabla 2: Estructura químicas de compuestos de fórmula (I)

Ejemplo	Estructura químicas de los compuestos de fórmula (I)
17	
19	
25	 CHIRAL
26	 CHIRAL
21	 CHIRAL
23	 CHIRAL

228
228

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-128948- -00009-0000

Fecha: 2008-08-12 15:58:39 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 22

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 8 - 60,379
FECHA : JULIO 28 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2678332	28/07/2008	43,095,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
12		MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

COLO. 16250-845-003-6.