

501



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No

05-112195

54 TÍTULO

DERIVADOS DE QUINUCLIDINA QUE SE ENLAZAN CON LOS RECEPTORES

MUSCARINICOS MS

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C 07D 453/02

71 SOLICITANTE

NOVARTIS AG

DOMICILIO

BASILEA, SUIZA

74 APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22 BOGOTÁ, D C ,

Nov 3-2005

65

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL 02-12-2005

SOLICITUD DE



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre **NOVARTIS AG**

Dirección Lichtstrasse 35 CH -4002 Basilea
Suiza

Nacionalidad o Domicilio Basilea Suiza

Lugar de Constitución Suiza

Teléfono 41613241111 Fax 41613227532

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C C ☐

NIT ☐

C E ☐

Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre JIMENA ESCOBAR URIBE

Dirección Cra 11A No 94-76 (Of 305)

Teléfono 6 162051/61 Fax 6 161889

E-mail tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C C ☒

NIT ☐

C E ☐

Otro ☐

Número 39 779 452T P 68228

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre **VER ANEXOS**

Dirección

Nacionalidad o domicilio

Folio 3

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/EP2004/004605 Fecha 30 de abril de 2004

Publicación Internacional No WO 2004/096800 A2 Fecha 11 de noviembre de 2004

6 TITULO (54) DERIVADOS DE QUINUCLIDINA QUE SE ENLAZAN CON LOS
RECEPTORES MUSCARÍNICOS M3.

7

Clasificación Internacional (51)

C07D 453/02; A61K 31/5396

8

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

Reino Unido de la Gran Bretaña
Reino Unido de la Gran Bretaña

(32) Fecha

02 de mayo de 2003

24 de octubre de 2003

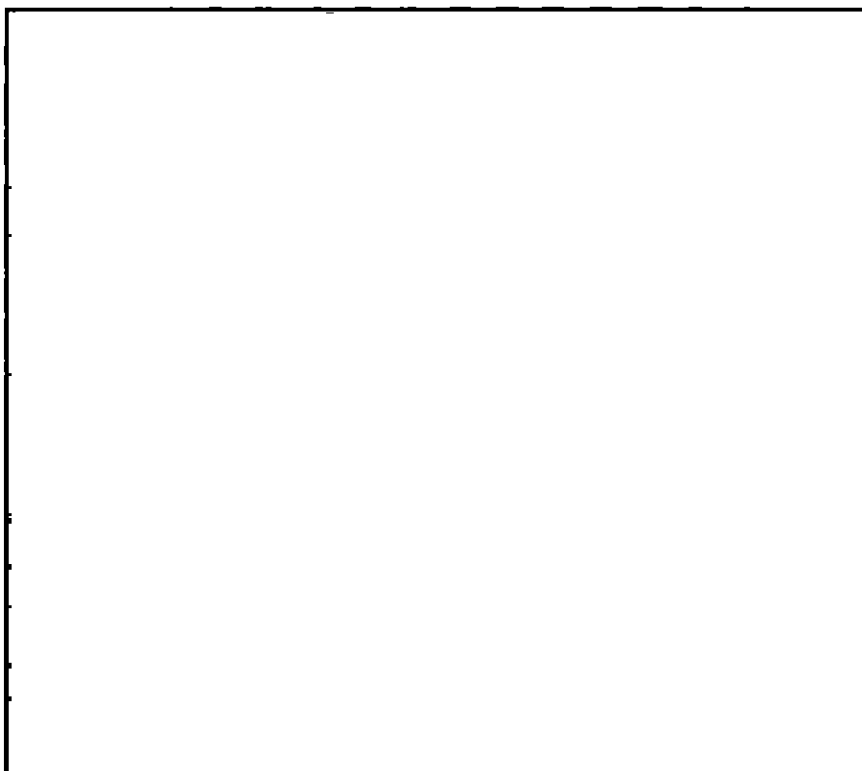
(31) Número de Solicitud

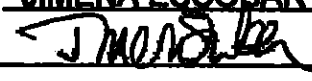
0310232.4

0324887.9

9 Comprobante de pago No 05 - 82.545 **Fecha** 27 de octubre de 2005

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- ☐ Poderes si fuere el caso Protocolo No. 17.398
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional (Resumen descripción reivindicaciones dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen descripción reivindicaciones dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso
- ☐ De ser el caso documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12
- ☐ De ser el caso información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA**12 S lícito la concesión de la patente**

NOMBRE JIMENA ESCOBAR URIBE
FIRMA 

C C 39 779 452 DE Usaquén T P 68 228

As 2889/PCT

2889

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT 800176089 2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 05 82 545
FECHA OCTUBRE 27 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05112195 00000000 Folios: 228
Fecha (AMB): 2005 11-03 14 23:02
Tramite 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	35418873	26/10/2005	7,955,000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	443,000 00
		TOTAL :	\$ 443,000 00

SOM CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

ANEXOS

INVENTORES

- 1) COLLINGWOOD, Stephen, Paul**
(Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB Reino Unido de la Gran Bretaña),
- 2) COX, Brian**
(Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB Reino Unido de la Gran Bretaña),
- 3) BAETTIG, Urs**
(Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB, Reino Unido de la Gran Bretaña),
- 4) BHALAY, Gurdip**
(Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB, Reino Unido de la Gran Bretaña),
- 5) DEVEREUX, Nicholas, James**
(Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB, Reino Unido de la Gran Bretaña)

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **NOVARTIS AG**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente para la invención titulada **“DERIVADOS DE QUINUCLIDINA QUE SE ENLAZAN CON LOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS M3”**

Clase C07D 453/02

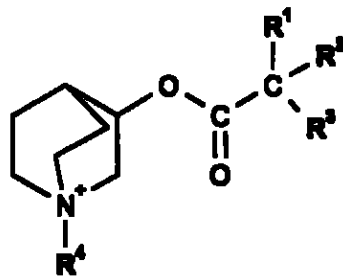

JIMENA ESCOBAR URIBE

C C 39 779 452 de Usaquen

T P 68 228

RESUMEN

5



(I)

10

Los compuestos de la fórmula (I) en forma de sal o
 zwiteriónica en donde R^1 R^2 R^3 y R^4 tienen los
 significados indicados en la memoria descriptiva son útiles
 para el tratamiento de condiciones que sean mediadas por el
 receptor muscarínico M3 También se describen
 composiciones farmacéuticas que contienen a los
 compuestos y un proceso para la preparación de los
 compuestos

15

* * * * *

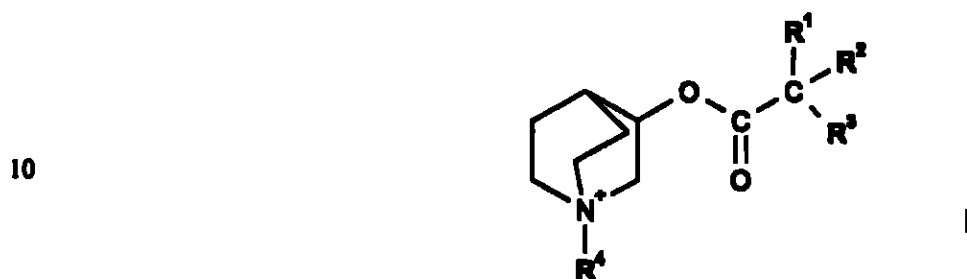
20

25

DERIVADOS DE QUINUCLIDINA QUE SE ENLAZAN
CON LOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS M3

Esta invención se refiere a compuestos orgánicos
 5 a su preparación y a su uso como productos farmacéuticos

En un aspecto la invención proporciona
 compuestos de la fórmula I

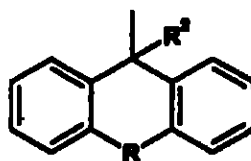


en forma de sal o zwitteriónica en donde

R¹ y R² son cada uno independientemente un grupo
 15 carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o un grupo
 heterocíclico de 4 a 12 miembros que tiene cuando menos un
 heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno
 oxígeno y azufre

o -CR¹R²R³ forman juntos un grupo de la fórmula

20



en donde R es un enlace -O- -S- -CH₂- -CH=CH-
 -CH₂-CH₂ ó -N(CH₃)-

25

R² es hidrógeno halógeno hidroxilo alcoxilo de 1

a 8 átomos de carbono o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono
opcionalmente sustituido por hidroxilo

R^4 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido
por $-NHR^5$ NR^5-CO-R^5 $NR^5-CO-NH R^7$ $-NR^5-SO_2 R^5$ $-CO-$
5 NR^5R^{10} OR^{11} $O-CO NHR^{12}$ $-O CO-R^{13}$ ó $-CO O R^{14}$

o R^4 es alquínilo de 3 a 10 átomos de carbono
opcionalmente sustituido por un grupo carbocíclico de 3 a 15
átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 12
miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo
10 seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

R^5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de
carbono

R^6 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono alquénilo
de 2 a 8 átomos de carbono alquínilo de 2 a 10 átomos de
15 carbono o alcóxilo de 1 a 8 átomos de carbono en cada caso
opcionalmente sustituidos por un grupo carbocíclico de 3 a
15 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 12
miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo
seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

o R^6 es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de
20 carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que
tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a
partir de nitrógeno oxígeno y azufre

R^7 es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de
25 carbono

R⁸ es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono

R⁹ es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono

5 **R¹⁰ es hidrógeno alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por clavo amino nitro carboxilo alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o por un grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que tiene cuando menos un**
10 **heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre**

o R¹⁰ es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a
15 **partir de nitrógeno oxígeno y azufre**

R¹¹ es hidrógeno alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-O-R¹⁶

R¹² es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de
20 **carbono**

R¹³ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono

R¹⁴ es hidrógeno un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono alqueno de 1 a 8 átomos de carbono o
25 **alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido**

por un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono y

R^{16} es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono

5 Los términos utilizados en la memoria descriptiva tienen los siguientes significados

Opcionalmente sustituido significa que el grupo referido puede estar sustituido en una o más posiciones por ejemplo en una dos ó tres posiciones por cualquiera o cualquier combinación de los radicales descritos

10 Alquilo de 1 a 8 átomos de carbono como se utiliza en la presente denota alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono De preferencia alquilo de 1 a 8 átomos de carbono es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono

15 "Alquilleno de 1 a 8 átomos de carbono como se utiliza en la presente denota alquilleno de cadena recta o ramificada que contiene de 1 a 8 átomos de carbono De preferencia alquilleno de 1 a 8 átomos de carbono es alquilleno de 1 a 4 átomos de carbono

20 "Alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono" como se utiliza en la presente denota cadenas de hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contienen de 2 a 8 átomos de carbono y uno o más dobles enlaces de carbono-carbono De preferencia "alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono es

25

alquienilo de 2 a 4 átomos de carbono

"Alquinilo de 2 a 10 átomos de carbono como se utiliza en la presente denota cadenas de hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contienen de 2 a 10 átomos de carbono y uno o más triples enlaces de carbono carbono De preferencia alquinilo de 2 a 10 átomos de carbono es "alquinilo de 3 a 8 átomos de carbono

Grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono como se utiliza en la presente denota un grupo carbocíclico que tiene de 3 a 15 átomos de carbono del anillo por ejemplo un grupo monocíclico ya sea cicloalifático tal como un cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono o bien aromático tal como fenilo el cual puede estar sustituido por uno o más usualmente uno o dos grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo bicíclico tal como biciclo octilo biciclo-nonilo incluyendo indanilo e indenilo y biciclo-decilo incluyendo naftilo nuevamente cualquiera de los cuales puede estar sustituido por uno o más usualmente uno o dos grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono De preferencia el grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono es un grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de carbono por ejemplo ciclopropilo ciclopentilo ciclohexilo cicloheptilo fenilo indanilo o naftilo El grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono puede estar sustituido o insustituido Los sustituyentes preferidos incluyen halógeno (por ejemplo

fluor cloro o bromo) clano hidroxilo amino nitro
carboxilo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono (por ejemplo
metilo o etilo) halo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono
alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono alquilo de 1 a 8 átomos
5 de carbono-carbonilo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-
sulfonilo SO_2NH_2 un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos
de carbono y un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que
tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a
partir de nitrógeno oxígeno y azufre

10 Cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono como se
utiliza en la presente denota cicloalquilo que tiene de 3 a 8
átomos de carbono De preferencia cicloalquilo de 3 a 8
átomos de carbono es cicloalquilo de 3 a 6 átomos de
carbono

15 Haloalquilo de 1 a 8 átomos de carbono como se
utiliza en la presente denota alquilo de 1 a 8 átomos de
carbono como se define anteriormente en la presente
sustituido por uno o más átomos de halógeno de preferencia
uno dos ó tres átomos de halógeno De una forma
20 preferible "haloalquilo de 1 a 8 átomos de carbono es "halo
alquilo de 1 a 4 átomos de carbono"

 "Alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-carbonilo
como se utiliza en la presente denota 'alquilo de 1 a 8
átomos de carbono como se define anteriormente en la
25 presente enlazado con un grupo carbonilo De preferencia

Alquilo de 1 a 8 átomos de carbono carbonilo es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo"

Tioalquilo de 1 a 8 átomos de carbono como se utiliza en la presente denota alquilo de 1 a 8 átomos de carbono como se describe anteriormente en la presente
5 enlazado con S- De preferencia tioalquilo de 1 a 8 átomos de carbono es tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono

"Alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-sulfonilo" como se utiliza en la presente denota alquilo de 1 a 8
10 átomos de carbono como se define anteriormente en la presente enlazado con -SO₂- De preferencia "alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-sulfonilo" es "alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfonilo

Alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono como se
15 utiliza en la presente denota alcoxilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono De preferencia alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono es alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono

Halo alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono" como
20 se utiliza en la presente denota alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono como se define anteriormente en la presente sustituido por uno o más átomos de halógeno de preferencia uno dos ó tres átomos de halógeno De preferencia "halo-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono" es "halo-alcoxilo de 1 a
25 4 átomos de carbono

Di(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)sulfamolio" como se utiliza en la presente denota $\text{SO}_2 \text{NH}_2$ en donde el átomo de nitrógeno está sustituido en dos posiciones por alquilo de 1 a 8 átomos de carbono como se define
5 anteriormente en la presente el cual puede ser igual o diferente De preferencia di(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono)sulfamolio es $\text{SO}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$

Halo o halógeno como se utiliza en la presente denota un elemento perteneciente al grupo 17 (anteriormente
10 el grupo VII) de la Tabla Periódica de los Elementos que puede ser por ejemplo flúor cloro bromo o yodo De preferencia halo ó halógeno es flúor cloro o bromo

"Amino-carbonilo" como se utiliza en la presente denota amino unido a través del átomo de nitrógeno con un
15 grupo carbonilo

Grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre como se utiliza en la presente denota un grupo mono-
20 heterocíclico bi-heterocíclico o tri-heterocíclico el cual puede estar saturado o insaturado que tiene de 4 a 12 átomos del anillo Los grupos mono-heterocíclicos incluyen azetidinio tetrahidrofuranilo furilo pirrolilo pirrolidinilo pirazolilo imidazolilo triazolilo tetrazolilo tienilo triazolilo tiadiazolilo isotiazolilo oxadiazolilo piridinilo oxazolilo
25

isoxazolilo piperidinilo piridinilo pirazinilo piridazinilo
 pirimidinilo piperazinilo morfolinilo triazinilo oxazinilo
 tiazolilo o tetrahidropiranilo Los grupos bi-heterocíclicos
 incluyen tienotienilo benzazolilo benzotienilo
 5 bencimidazolilo benzodioxinilo indazolilo benzotiazolilo
 imidazopiridinilo y naftiridinilo Los grupos heterocíclicos de
 4 a 12 miembros preferidos incluyen azetidinilo
 tetrahidrofuranilo furilo pirrolilo pirazolilo triazolilo
 tienilo tiazolilo tiadiazolilo oxazolilo isoxazolilo
 10 tetrahidropiranilo piperidinilo piridinilo pirazinilo
 pirimidinilo tienotienilo benzazolilo benzotienilo
 bencimidazolilo benzodioxinilo indazolilo y benzotiazolilo
 imidazopiridinilo naftiridinilo El grupo heterocíclico de 4 a
 12 miembros puede estar insustituido o sustituido en una o
 15 más posiciones por ejemplo en una dos ó tres posiciones
 por cualquiera o cualquier combinación de sustituyentes Los
 sustituyentes preferidos incluyen halógeno (por ejemplo
 flúor cloro o bromo) clano oxo hidroxilo carboxilo nitro
 alquilo de 1 a 8 átomos de carbono (por ejemplo metilo ó
 20 etilo) halo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono (por ejemplo
 trifluorometilo) alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-
 carbonilo di-(alquilo de 1 a 8 átomos de carbono) sulfamolio
 y alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente
 sustituido por aminocarbonilo Los sustituyentes
 25 especialmente preferidos incluyen halógeno oxo alquilo de 1

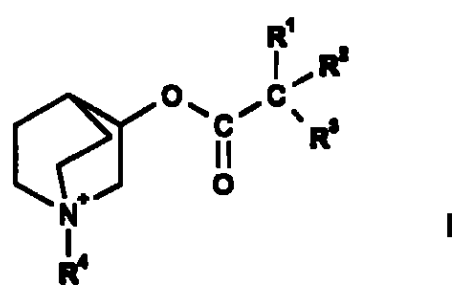
a 4 átomos de carbono y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono carbonilo

A través de toda esta memoria descriptiva y en las siguientes reivindicaciones a menos que el contexto lo requiera de otra manera la palabra comprenden o variaciones tales como comprende o comprendiendo se entenderá para implicar la inclusión de un entero o paso o grupo de enteros o pasos mencionado pero no la exclusión de cualquier otro entero o paso o grupo de enteros o pasos

10

En un segundo aspecto la invención proporciona compuestos de la fórmula I

15



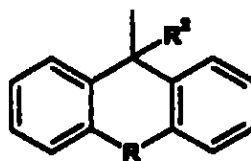
en forma de sal o zwitteriónica en donde

R¹ y R² son cada uno independientemente un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

20

o -CR¹R²R³ forman juntos un grupo de la fórmula

25



en donde R es un enlace O- -S -CH₂- -CH=CH
 5 CH₂ CH₂- ó -N(CH₃)

R² es hidrógeno halógeno hidroxilo alcóxido de 1
 a 8 átomos de carbono o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono
 opcionalmente sustituido por hidroxilo

R⁴ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido
 10 por -NHR⁵ -NR⁵-CO R⁶ -NR⁵-CO-NH-R⁷ -NR⁵-SO₂-R⁸ CO-
 NR⁹R¹⁰ -OR¹¹ -O-CO-NHR¹² -O-CO R¹³ ó -CO-O-R¹⁴

o R⁴ es alquínilo de 3 a 10 átomos de carbono
 opcionalmente sustituido por un grupo carbocíclico de 3 a 15
 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 12
 15 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo
 seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

R⁵ es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de
 carbono

R⁶ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono alquénilo
 20 de 2 a 8 átomos de carbono alquínilo de 2 a 10 átomos de
 carbono o alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono en cada caso
 opcionalmente sustituidos por un grupo carbocíclico de 3 a
 15 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 12
 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo
 25 seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

o R⁶ es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

5 R⁷ es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono

R⁸ es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono

10 R⁹ es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono

R¹⁰ es hidrógeno alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por ciano amino nitro carboxilo alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o por un grupo
15 heterocíclico de 4 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

o R¹⁰ es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que
20 tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

R¹¹ es hidrógeno alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-O-R¹⁸

25 R¹² es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de

carbono

R^{13} es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono

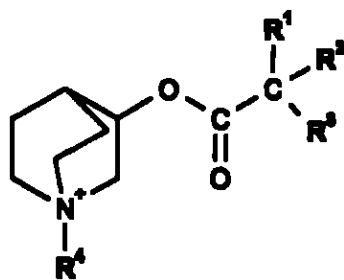
R^{14} es hidrógeno un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono
5 opcionalmente sustituido por un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono y

R^{15} es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono

10

En un tercer aspecto la invención proporciona compuestos de la fórmula I

15

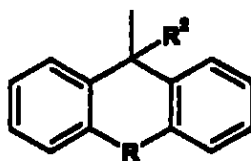


en forma de sal o zwitteriónica en donde

R^1 y R^2 son cada uno independientemente un grupo
20 carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

o $-CR^1R^2R^3$ forman juntos un grupo de la fórmula

25



en donde R es un enlace -O- -S- -CH₂ -CH=CH
5 -CH₂-CH₂- ó -N(CH₃)

R² es hidrógeno halógeno hidroxilo alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo

R⁴ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido
10 por -NHR⁵ -NR⁵-CO-R⁶ NR⁵-CO-NH-R⁷ -NR⁵-SO₂-R⁸ -CO NR⁹R¹⁰ -OR¹¹ -O-CO-NHR¹² O CO-R¹³ ó -CO-O-R¹⁴

o R⁴ es alquínilo de 3 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 12
15 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

R⁵ es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono

R⁶ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono en cualquier caso opcionalmente
20 sustituidos por un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

o R⁶ es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de
25

carbono o un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

5 R^7 es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono

R^8 es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono

R^9 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono

10 R^{10} es hidrógeno alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por ciano amino nitro carboxilo alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o por un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene cuando menos un
15 heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

o R^{10} es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a
20 partir de nitrógeno oxígeno y azufre

R^{11} es hidrógeno alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-O- R^{16}

25 R^{12} es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono

R^{13} es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono

R^{14} es hidrógeno alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono y

R^{15} es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono

Los compuestos preferidos incluyen aquéllos de la fórmula I en forma de sal o zwitteriónica en donde

R^1 y R^3 son cada uno independientemente un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

R^2 es halógeno o hidroxilo

R^4 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por $-NHR^5$ NR^5-CO-R^6 $-NR^5-CO-NH-R^7$ $-NR^5-SO_2-R^8$ $-CO-NR^9R^{10}$ $-O-CO-NHR^{12}$ o $CO-R^{13}$ ó $-CO-O-R^{14}$

o R^4 es alquililo de 3 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

R^5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de

carbono

R^6 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono alquinilo de 2 a 10 átomos de carbono o alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono en cada caso opcionalmente sustituidos por un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

o R^6 es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

R^7 es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono

R^8 es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono

R^9 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono

R^{10} es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por ciano alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o por un grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

o R^{10} es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de

carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

5 R^{12} es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono

R^{13} es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y

10 R^{14} es hidrógeno un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono alqueno de 1 a 8 átomos de carbono o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono

Los compuestos preferidos incluyen aquéllos de la fórmula I en forma de sal o zwitteriónica en donde

15 R^1 y R^3 son cada uno independientemente un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

R^2 es halógeno o hidroxilo

20 R^4 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por $-NHR^5$ $-NR^5-CO-R^6$ $-NR^5-CO-NH-R^7$ $NR^5-SO_2-R^8$ $-CO-NR^9R^{10}$ $-O-CO-NHR^{12}$ o $CO-R^{13}$ ó $CO-O-R^{14}$

25 o R^4 es alquino de 3 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 12

miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo
seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

R^5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de
carbono

5 R^6 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono alquinilo
de 2 a 10 átomos de carbono o alcóxido de 1 a 8 átomos de
carbono en cada caso opcionalmente sustituidos por un
grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o un grupo
heterocíclico de 4 a 12 miembros que tiene cuando menos un
10 heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno
oxígeno y azufre

o R^6 es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de
carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que
tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a
15 partir de nitrógeno oxígeno y azufre

R^7 es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de
carbono

R^8 es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de
carbono

20 R^9 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de
carbono

R^{10} es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono
opcionalmente sustituido por ciano alcóxido de 1 a 8 átomos
de carbono un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de
25 carbono o por un grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que

tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

o R^{10} es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que
5 tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

R^{12} es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono

R^{13} es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y

10 R^{14} es hidrógeno un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono

15 Los compuestos preferidos también incluyen aquéllos de la fórmula I en forma de sal o zwitteriónica en donde

R^1 y R^3 son cada uno independientemente un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o un grupo
20 heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

R^2 es halógeno o hidroxilo

R^4 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido
25 por $-NHR^5$ $-NR^5-CO-R^6$ $-NR^5-CO-NH-R^7$ $-NR^5-SO_2 R^6$ $-CO-$

$NR^9R^{10} -O-CO-NHR^{12} \text{ O } CO-R^{13} \text{ ó } -CO-O R^{14}$

o R^4 es alquililo de 3 a 10 átomos de carbono
opcionalmente sustituido por un grupo carbocíclico de 3 a 15
átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 5 a 12
5 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo
seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

R^5 es hidrógeno

R^6 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o alcóxido
de 1 a 8 átomos de carbono en cualquier caso opcionalmente
10 sustituidos por un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de
carbono o un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que
tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a
partir de nitrógeno oxígeno y azufre

o R^6 es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de
15 carbono o un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que
tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a
partir de nitrógeno oxígeno y azufre

R^7 es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de
carbono

20 R^8 es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de
carbono

R^9 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de
carbono

25 R^{10} es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono
opcionalmente sustituido por ciano alcóxido de 1 a 8 átomos

de carbono un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o por un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

5 o R¹⁰ es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

10 R¹² es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono

R¹³ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y

R¹⁴ es hidrógeno alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono

15

Los compuestos especialmente preferidos incluyen aquéllos de la fórmula I en forma de sal o zwitteriónica en donde

20 R¹ y R³ son cada uno independientemente un grupo aromático carbocíclico de 6 a 10 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

R² es halógeno o hidroxilo

25 R⁴ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido

por NHR^5 $-\text{NR}^5-\text{CO R}^6$ $-\text{NR}^5-\text{CO}-\text{NH}-\text{R}^7$ $-\text{NR}^5 \text{SO}_2-\text{R}^8$ $\text{CO}-$
 NR^9R^{10} $-\text{O CO}-\text{NHR}^{12}$ $-\text{O CO}-\text{R}^{13}$ ó $-\text{CO}-\text{O R}^{14}$

o R^4 es alquínilo de 3 a 8 átomos de carbono
opcionalmente sustituido por un grupo carbocíclico de 3 a 10
5 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 10
miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo
seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

R^5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de
carbono

10 R^6 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono alquínilo
de 2 a 8 átomos de carbono o alcóxilo de 1 a 4 átomos de
carbono en cada caso opcionalmente sustituidos por un
grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de carbono o un grupo
heterocíclico de 4 a 12 miembros que tiene cuando menos un
15 heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno
oxígeno y azufre

o R^6 es un grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de
carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que
tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a
partir de nitrógeno oxígeno y azufre
20

R^7 es un grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de
carbono

R^8 es un grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de
carbono

25 R^9 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de

carbono

R^{10} es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono
opcionalmente sustituido por ciano alcóxido de 1 a 4 átomos
de carbono un grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de
5 carbono o por un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que
tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a
partir de nitrógeno oxígeno y azufre

o R^{10} es un grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de
carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que
10 tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a
partir de nitrógeno oxígeno y azufre

R^{12} es un grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de
carbono

R^{13} es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y

15 R^{14} es hidrógeno un grupo carbocíclico de 3 a 10
átomos de carbono alqueno de 1 a 4 átomos de carbono o
alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido
por un grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de carbono

20 Los compuestos especialmente preferidos incluyen
aquellos de la fórmula I en forma de sal o zwitteriónica en
donde

R^1 y R^2 son cada uno independientemente un grupo
aromático carbocíclico de 6 a 10 átomos de carbono o un
25 grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que tiene cuando

menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

R^2 es halógeno o hidroxilo

R^4 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido
5 por NHR^5 $-NR^5$ $CO-R^8$ NR^5 CO NH R^7 $-NR^5$ SO_2-R^8 $CO-$
 NR^8R^{10} $-O-CO$ NHR^{12} $-O-CO$ R^{13} ó $-CO-O$ R^{14}

o R^4 es alquilnilo de 3 a 8 átomos de carbono
opcionalmente sustituido por un grupo carbocíclico de 3 a 10
átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 10
10 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo
seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

R^5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono

R^6 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono alquilnilo
15 de 2 a 8 átomos de carbono o alcóxido de 1 a 4 átomos de
carbono en cada caso opcionalmente sustituidos por un
grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de carbono o un grupo
heterocíclico de 4 a 12 miembros que tiene cuando menos un
heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno
20 oxígeno y azufre

o R^6 es un grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de
carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que
tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a
partir de nitrógeno oxígeno y azufre

25 R^7 es un grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de

carbono

R^8 es un grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de carbono

5 R^9 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono

R^{10} es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono
opcionalmente sustituido por ciano alcoxilo de 1 a 4 átomos
de carbono un grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de
carbono o por un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que
10 tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a
partir de nitrógeno oxígeno y azufre

o R^{10} es un grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de
carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que
tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a
15 partir de nitrógeno oxígeno y azufre

R^{12} es un grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de
carbono

R^{13} es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y

20 R^{14} es hidrógeno un grupo carbocíclico de 3 a 10
átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono
opcionalmente sustituido por un grupo carbocíclico de 3 a 10
átomos de carbono

25 Los compuestos especialmente preferidos también
incluyen aquéllos de la fórmula I en forma de sal o

zwiteriónica en donde

R^1 y R^3 son cada uno independientemente un grupo aromático carbocíclico de 6 a 10 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene cuando
5 menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

R^2 es halógeno o hidroxilo

R^4 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por NHR^5 $-NR^5-CO$ R^6 $-NR^5-CO-NH-R^7$ $-NR^5$ SO_2-R^8 $CO-$
10 NR^9R^{10} $-O-CO-NHR^{12}$ $-O-CO-R^{13}$ ó $-CO-O-R^{14}$

o R^4 es alquililo de 3 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por un grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo
15 seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

R^5 es hidrógeno

R^6 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcóxilo de 1 a 4 átomos de carbono en cada caso opcionalmente sustituidos por un grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de
20 carbono o un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

o R^6 es un grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que
25 tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a

partir de nitrógeno oxígeno y azufre

R^7 es un grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de carbono

5 R^8 es un grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de carbono

R^9 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono

10 R^{10} es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por ciano alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono un grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de carbono o por un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

15 o R^{10} es un grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

R^{12} es un grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de carbono

20 R^{13} es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y

R^{14} es hidrógeno alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de carbono

25 Los compuestos de la Fórmula I son sales de amonio cuaternario Los contra-iones adecuados son los

contra iones farmacéuticamente aceptables incluyendo por
ejemplo fluoruro cloruro bromuro yoduro nitrato sulfato
fosfato formato acetato trifluoroacetato propionato
butirato lactato citrato tartrato malato maleato succinato
5 benzoato p-clorobenzoato difenilacetato ó trifenilacetato o-
hidroxibenzoato p hidroxibenzoato 1-hidroxi-naftalen-2-
carboxilato 3-hidroxi-naftalen-2-carboxilato metansulfonato
y bencensulfonato

Los compuestos de la Fórmula I que contienen un
10 centro básico son capaces de formar sales de adición de
ácido en particular sales de adición de ácido farmacéutica-
mente aceptables Las sales de adición de ácido
farmacéuticamente aceptables del compuesto de la Fórmula I
incluyen aquéllas de los ácidos inorgánicos por ejemplo
15 ácidos halohídricos tales como ácido fluorhídrico ácido
clorhídrico ácido bromhídrico o ácido yodhídrico ácido
nítrico ácido sulfúrico ácido fosfórico y de los ácidos
orgánicos por ejemplo ácidos monocarboxílicos alifáticos
tales como ácido fórmico ácido acético ácido trifluoro
20 acético ácido propiónico y ácido butírico hidroxí ácidos
alifáticos tales como ácido láctico ácido cítrico ácido
tartárico o ácido málico ácidos dicarboxílicos ácido
maleico o ácido succínico ácidos carboxílicos aromáticos
tales como ácido benzoico ácido p-clorobenzoico ácido
25 difenilacético o ácido trifenilacético hidroxí-ácidos

aromáticos tales como ácido o hidroxibenzoico ácido p-hidroxibenzoico ácido 1-hidroxinaftalen-2-carboxílico o ácido 3 hidroxinaftalen-2-carboxílico y ácidos sulfónicos tales como ácido metansulfónico o ácido bencensulfónico
5 Estas sales se pueden preparar a partir de los compuestos de la Fórmula I mediante procedimientos de formación de sal conocidos

Los compuestos de la Fórmula I que contienen grupos ácidos por ejemplo carboxilo también son capaces
10 de formar sales con bases en particular bases farmacéuticamente aceptables tales como aquéllas bien conocidas en este campo las sales adecuadas incluyen sales de metales en particular sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos tales como sales de sodio potasio
15 magnesio o calcio o sales con amoníaco o con aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables o bases heterocíclicas tales como etanolaminas bencilaminas o piridina Estas sales se pueden preparar a partir de los compuestos de la Fórmula I mediante procedimientos de formación de sales
20 conocidos Los compuestos de la Fórmula I que contienen grupos ácidos por ejemplo carboxilo también pueden existir como zwitteriones con el centro de amonio cuaternario

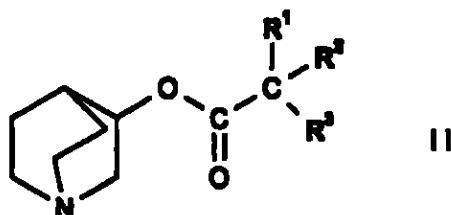
Los compuestos de la invención contienen cuando menos un átomo de carbono asimétrico y por lo tanto
25 existen en formas isoméricas ópticamente activas

individuales o como mezclas de las mismas por ejemplo como mezclas racémicas En los casos en donde existen centros asimétricos adicionales la presente invención también abarca tanto a los isómeros ópticamente activos
5 individuales como a las mezclas por ejemplo las mezclas diaésterioméricas de los mismos

Los compuestos especialmente preferidos específicos de la invención son los descritos posteriormente en la presente en los Ejemplos Éstos tienen una estereo
10 química R en la posición 3 de la quinuclidina

La invención también proporciona un proceso para la preparación de los compuestos de la Fórmula I el cual comprende

(i) (A) hacer reaccionar un compuesto de la
15 Fórmula II



o una forma protegida del mismo en donde R¹
20 R² y R³ son como se definen anteriormente en la presente con un compuesto de la Fórmula III

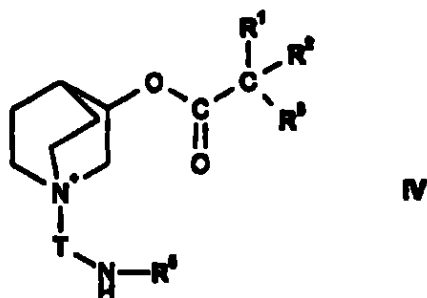


en donde R⁴ es como se define anteriormente en la presente y X es cloro bromo o yodo o

25 (B) para la preparación de los compuestos de

la fórmula I en donde R^4 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por $NR^5CO R^6$ en donde R^5 y R^6 son como se definen anteriormente en la presente hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula IV

5



10

o una forma protegida del mismo en donde R^1 R^2 R^3 y R^5 son como se definen anteriormente en la presente opcionalmente en la presencia de un agente de acoplamiento y T denota alquileno de 1 a 8 átomos de carbono con un compuesto de la fórmula V

15



en donde R^6 es como se define anteriormente en la presente o un derivado formador de amida del mismo tal como un haluro de ácido

20

(C) para la preparación de los compuestos de la fórmula I en donde R^4 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por $-NR^5-CO NH-R^7$ en donde R^5 y R^7 son como se definen anteriormente en la presente hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV o una forma

25

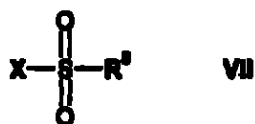
protegida del mismo en donde R^1 R^2 R^3 y R^6 son como se definen anteriormente en la presente y T denota alquileno de 1 a 8 átomos de carbono con un compuesto de la fórmula VI



5 en donde R^7 es como se define anteriormente en la presente

(D) para la preparación de los compuestos de la fórmula I en donde R^4 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por $NR^8-SO_2-R^9$ en donde R^8 y R^9 son como se definen anteriormente en la presente hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV o una forma protegida del mismo en donde R^1 R^2 y R^3 son como se definen anteriormente en la presente y T denota alquileno de 1 a 8 átomos de carbono con un compuesto de la fórmula VII

15

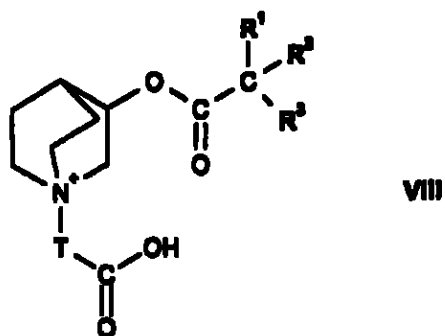


en donde R^8 es como se define anteriormente en la presente y X es halógeno o

20

(E) para la preparación de los compuestos de la fórmula I en donde R^4 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por $-CO NR^9R^{10}$ en donde R^9 y R^{10} son como se definen anteriormente en la presente hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VIII

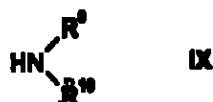
25



5

10

o una forma protegida del mismo en donde R^1
 R^2 y R^3 son como se definen anteriormente en la presente y
 T denota alquilleno de 1 a 8 átomos de carbono
 opcionalmente en la presencia de un agente de acoplamiento
 o un derivado formador de amida del mismo tal como un
 haluro de ácido con un compuesto de la fórmula IX



15

en donde R^9 y R^{10} son como se definen
 anteriormente en la presente y

(ii) recuperar el producto en forma de sal o
 zwitteriónica

20

La variante del proceso (A) se puede efectuar
 empleando procedimientos conocidos para la reacción de
 quinuclidinol ésteres con haluros o de una manera análoga a
 la descrita posteriormente en la presente en los Ejemplos
 La reacción convenientemente se lleva a cabo en agua o en
 un solvente orgánico por ejemplo acetonitrilo dimetil
 formamida (DMF) sulfóxido de dimetilo (DMSO) acetato de
 etilo o cloroformo La reacción se lleva a cabo a una

25

temperatura de entre 20°C y 120°C convenientemente entre la temperatura ambiente y 80°C

La variante del proceso (B) se puede efectuar empleando procedimientos conocidos para la reacción de
5 aminas con ácidos carboxílicos o derivados formadores de amida de los mismos tales como haluros de ácido para dar amidas o de una manera análoga a la descrita posteriormente en la presente en los Ejemplos La reacción entre el ácido carboxílico y la amina se lleva a cabo de
10 manera conveniente en un solvente orgánico por ejemplo dimetil-formamida (DMF) opcionalmente en la presencia de un agente de acoplamiento por ejemplo hexafluoro-fosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il) N N N' N'-tetrametil-uronio (HATU) y una base por ejemplo di-isopropil-etil-amina
15 (DIPEA) o trietil-amina Las temperaturas de reacción adecuadas son de 0°C a 50°C de manera conveniente la temperatura ambiente

La variante del proceso (C) se puede efectuar empleando procedimientos conocidos para la reacción de
20 aminas con isocianatos para dar ureas o de una manera análoga a como se describe posteriormente en la presente en los Ejemplos La reacción se lleva a cabo de manera conveniente en un solvente orgánico por ejemplo dimetil-formamida (DMF) y de preferencia en la presencia de una
25 base por ejemplo DIPEA Las temperaturas de reacción

adecuadas son de -78°C a 40°C de manera conveniente la temperatura ambiente

La variante del proceso (D) se puede efectuar empleando procedimientos conocidos para la reacción de
5 aminas con haluros de sulfonilo para dar sulfonamidas o de una manera análoga a como se describe posteriormente en la presente en los Ejemplos La reacción se lleva a cabo de manera conveniente en un solvente orgánico por ejemplo dimetil-formamida (DMF) y de preferencia en la presencia de
10 una base por ejemplo DIPEA Las temperaturas de reacción adecuadas son de 0°C a 50°C de manera conveniente la temperatura ambiente

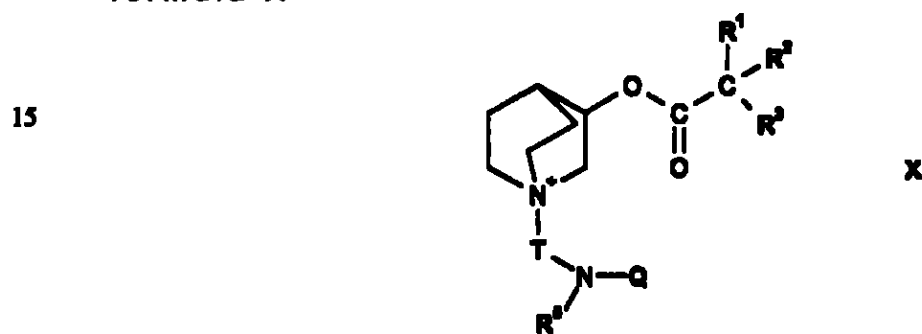
La variante del proceso (E) se puede efectuar empleando procedimientos conocidos para la reacción de
15 ácidos carboxílicos o derivados formadores de amida de los mismos tales como haluros de ácido con aminas para dar amidas o de una manera análoga a como se describe posteriormente en la presente en los Ejemplos La reacción entre el ácido carboxílico y la amina se lleva a cabo de
20 manera conveniente en un solvente orgánico por ejemplo sulfóxido de dimetilo (DMSO) o dimetil-formamida (DMF) opcionalmente en la presencia de un agente de acoplamiento por ejemplo HATU y de preferencia en la presencia de una base por ejemplo DIPEA Las temperaturas de reacción
25 adecuadas son de 0°C a 50°C de manera conveniente la

temperatura ambiente

Los compuestos de la fórmula II son conocidos o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos tales como los que se dan a conocer en W J Rzeszotarski y colaboradores *J Med Chem* 1988 31 1463 en la
5 Publicación de Patente Internacional Numero WO 01/04118 y en la memoria descriptiva de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Numero US 3 833 592

Los compuestos de la fórmula III son conocidos o
10 se pueden preparar mediante procedimientos conocidos

Los compuestos de la fórmula IV se pueden preparar mediante la desprotección de un compuesto de la fórmula X



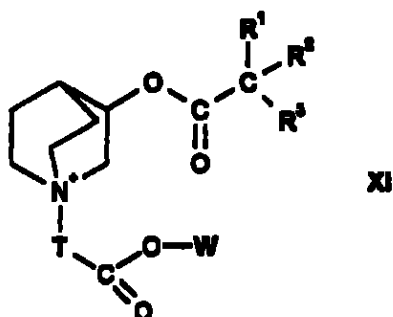
en donde R^1 R^2 R^3 y R^5 son como se definen
20 anteriormente en la presente Q es un grupo protector de amina y T denota alquileo de 1 a 8 átomos de carbono por ejemplo cuando Q es terbutiloxi-carbonilo mediante su tratamiento con un ácido fuerte por ejemplo ácido clorhídrico o ácido bromhídrico el cual convenientemente se lleva a
25 cabo en un solvente orgánico por ejemplo dioxano (1 4 dioxi-

ciclohexano) y las temperaturas de reacción adecuadas son de 0°C a 60°C de manera conveniente la temperatura ambiente

Los compuestos de las fórmulas V VI y VII son conocidos o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos

Los compuestos de la fórmula VIII se pueden preparar mediante la disociación de un éster correspondiente de la fórmula XI

10



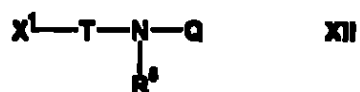
en donde R¹ R² y R³ son como se definen anteriormente en la presente T denota alquileno de 1 a 8 átomos de carbono y W denota un grupo que es fácilmente reemplazable por hidrógeno Por ejemplo cuando W es butilo terciario el compuesto se puede hacer reaccionar con un ácido fuerte anhidro por ejemplo ácido clorhídrico ácido bromhídrico o ácido trifluoro acético el cual se lleva a cabo de manera conveniente en un solvente orgánico por ejemplo dioxano y las temperaturas de reacción adecuadas son de -20°C a 40°C convenientemente la temperatura ambiente

Los compuestos de la fórmula IX son conocidos o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos

25

Los compuestos de la fórmula X se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula II en donde R¹ R² y R³ son como se definen anteriormente en la presente con un compuesto de la fórmula XII

5



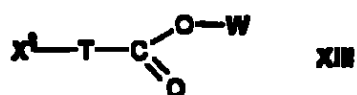
10

en donde R³ es como se define anteriormente en la presente Q es un grupo protector de amina por ejemplo terbutiloxi-carbonilo X¹ es cloro bromo o yodo y T denota alquileno de 1 a 8 átomos de carbono La reacción se lleva a cabo de una manera conveniente en un solvente orgánico por ejemplo dimetil-formamida Las temperaturas de reacción adecuadas son de 40°C a 120°C de manera conveniente entre la temperatura ambiente y 80°C

15

Los compuestos de la fórmula XI se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula II en donde R¹ R² y R³ son como se definen anteriormente en la presente con un compuesto de la fórmula XIII

20



25

en donde T denota alquileno de 1 a 8 átomos de carbono X² es cloro bromo o yodo y W es un grupo que es fácilmente reemplazable por hidrógeno Por ejemplo cuando W es butilo terciario la reacción se lleva a cabo de manera conveniente en un solvente orgánico por ejemplo dimetil-

formamida Las temperaturas de reacción adecuadas son de 0°C a 120°C de manera conveniente entre la temperatura ambiente y 60°C

Los compuestos de las fórmulas XII y XIII son conocidos o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos

Quando se hace referencia en la presente a grupos funcionales protegidos o a grupos protectores los grupos protectores se pueden seleccionar de acuerdo con la naturaleza del grupo funcional por ejemplo como se describe en Protective Groups in Organic Synthesis T W Green y P G M Wuts John Wiley & Sons Inc Tercera Edición 1999 cuya referencia también describe procedimientos adecuados para el reemplazo de los grupos protectores por hidrógeno

Los compuestos de la Fórmula I son sales de amonio cuaternario y se pueden convertir entre diferentes formas de sal empleando cromatografía de intercambio de iones Los compuestos se pueden obtener en la forma de hidratos o solvatos conteniendo un solvente utilizado para la cristalización Los compuestos de la Fórmula I se pueden recuperar de las mezclas de reacción y se pueden purificar empleando métodos conocidos Los isómeros tales como enantiómeros se pueden obtener de una manera convencional por ejemplo mediante cristalización fraccionaria cromatografía de fase quiral o síntesis

asimétrica a partir de los materiales de partida correspondientemente sustituidos asimétricamente por ejemplo ópticamente activos

Los compuestos de la Fórmula I en forma de sal
5 farmacéuticamente aceptable o zwitteriónica referidos posteriormente en la presente de una manera alternativa como los agentes de la invención son útiles como productos farmacéuticos De conformidad con lo anterior la invención
10 también proporciona un compuesto de la Fórmula I en forma de sal farmacéuticamente aceptable o zwitteriónica para utilizarse como un producto farmacéutico Los agentes de la invención actúan como antagonistas muscarínicos en particular como antagonistas del receptor muscarínico M3 inhibiendo de esta manera la contracción del músculo liso
15 inducida por acetilcolina en por ejemplo los sistemas del tracto respiratorio del tracto digestivo y urinario

La afinidad (K_i) de los agentes de la invención en el receptor muscarínico humano de acetilcolina M3 se puede determinar en un ensayo de enlace de filtración competitivo
20 con el antagonista radio-marcado de cloruro de [^3H]-n metil escopolamina-metilo (NMS)

Las membranas preparadas a partir de células CHO establemente transfectadas con el receptor humano M3 a 10 microgramos de proteína/pozo se incuban con diluciones en serie de los agentes de la invención [^3H]NMS (0.25 nM) y
25

50
47

regulador de ensayo (HEPES 20 mM MgCl₂ 1 mM a un pH de 7.4) durante 17 horas a temperatura ambiente. El ensayo se lleva a cabo en un volumen final de 250 microlitros en la presencia de una concentración final de sulfoxido de dimetilo del 1 por ciento. El enlace total de [³H]NMS se determina en ausencia de los agentes de la invención con un volumen sustituido correspondiente de regulador de ensayo. El enlace no específico de [³H]NMS se determina en la presencia de bromuro de ipratropio 300 nM. En seguida del período de incubación las membranas se cosechan sobre una placa de filtro Unifilter^{MR} GF/B conteniendo polietilenimina al 0.05 por ciento utilizando un cosechador de filtración Brandel^{MR} 9600. Las placas del filtro se secan durante 2 horas a 35°C antes de la adición de un cóctel O Microscint^{MR} y se leen en un cintilador Packard Topcount^{MR} utilizando un protocolo de cintilación-³H. Todas las IC₅₀s se calculan con la ayuda del paquete gráfico XL Fit y se derivan los valores K_i utilizando la corrección de Cheng-Prusoff (Cheng Y Prusoff W H (1973) Biochem Pharmacol 22 3099-3109).

Los compuestos de los Ejemplos que se encuentran más adelante en la presente tienen en general valores K_i debajo de 1 μM en el ensayo anterior. Por ejemplo los compuestos de los Ejemplos 17, 34, 52, 54, 71, 76, 96, 114, 138, 159, 170, 190, 209, 221, 242 y 244 tienen valores K_i de M₃ de 0.0144, 0.0023, 0.0019, 0.0001, 0.0005, 0.0011.

0 0046 0 0002 0 0022 0 0007 0 0007 0 0007 0 0010
0 0013 0 0003 y 0 0003 μM respectivamente

Considerando su inhibición del enlace de la
acetilcolina con los receptores muscarínicos M3 los agentes
5 de la invención son útiles en el tratamiento de condiciones
mediadas por el receptor muscarínico M3 en particular
aquellas asociadas con un mayor tono parasimpático que
conduzca a por ejemplo una secreción glandular excesiva o
contracción del músculo liso El tratamiento de acuerdo con
10 la invención puede ser sintomático o profiláctico

Considerando su actividad antimuscarínica los
agentes de la invención son útiles en la relajación del
músculo liso bronquial y en el alivio de la bronco
constricción El alivio de la broncoconstricción se puede
15 medir en modelos tales como los modelos de pleuromografía
in vivo de Chong y colaboradores *J Pharmacol Toxicol
Methods* 1998 39 163 Hammelmann y colaboradores *Am J
Respir Crit Care Med* 1997 156 786 y modelos análogos
Los agentes de la invención por consiguiente son útiles en
20 el tratamiento de enfermedades obstructivas o inflamatorias
de las vías respiratorias En vista de su larga duración de
acción es posible administrar los agentes de la invención
una vez al día en el tratamiento de estas enfermedades En
otro aspecto los agentes de la invención exhiben
25 comúnmente características que indican una baja incidencia

de efectos secundarios comunmente encontrados con los agonistas β_2 tales como taquicardia temblores y desasosiego siendo estos agentes de conformidad con lo anterior adecuados para utilizarse en el tratamiento sobre
5 demanda (de rescate) así como en el tratamiento profiláctico de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias

Las enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que es aplicable la presente
10 invención incluyen asma de cualquier tipo o génesis incluyendo tanto asma intrínseco (no alérgico) como asma extrínseco (alérgico) Se debe entender que el tratamiento de asma también abarca el tratamiento de sujetos por ejemplo menores de 4 ó 5 años de edad que exhiban síntomas de
15 jadeo y que sean diagnosticados o diagnosticables como bebés jadeantes una categoría de paciente establecida de importante preocupación médica y ahora identificada con frecuencia como asmáticos incipientes o en fase temprana (Para mayor conveniencia esta condición asmática particular
20 es referida como síndrome de bebé jadeante)

La eficacia profiláctica en el tratamiento de asma será evidenciada por una frecuencia o severidad reducida del ataque sintomático por ejemplo del ataque asmático o broncoconstrictor agudo una mejora en la función pulmonar
25 o una mejor hiperreactividad de las vías respiratorias

Además se puede evidenciar por un requerimiento reducido de otra terapia sintomática es decir terapia para o pretendida para restringir o abortar el ataque sintomático cuando se presente por ejemplo anti-inflamatoria (por ejemplo corticosteroide) o broncodilatadora El beneficio profiláctico en asma puede ser aparente en particular en sujetos susceptibles al ahogamiento matutino El ahogamiento matutino es un síndrome asmático reconocido común para un porcentaje sustancial de asmáticos y caracterizado por ataque de asma por ejemplo entre las horas de aproximadamente las 4 a 6 am es decir en un tiempo normalmente sustancialmente distante de cualquier terapia de asma sintomática previamente administrada

Otras enfermedades y condiciones inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que es aplicable la presente invención incluyen síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos/aguda (ARDS) enfermedad obstructiva crónica pulmonar o de las vías respiratorias (COPD ó COAD) incluyendo bronquitis crónica o disnea asociada con la misma enfisema así como exacerbación de hiperreactividad de las vías respiratorias a consecuencia de otra terapia con fármacos en particular otra terapia con fármacos inhalados La invención también es aplicable al tratamiento de bronquitis de cualquier tipo o génesis incluyendo por ejemplo bronquitis aguda alérgica

catarral cruposa crónica o ftinoide Otras enfermedades
inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las
que es aplicable la presente invención incluyen
neumoconiosis (una enfermedad inflamatoria comúnmente
5 ocupacional de los pulmones acompañada con frecuencia
por obstrucción de las vías respiratorias ya sea crónica o
aguda y ocasionada por la inhalación repetida de polvos) de
cualquier tipo o génesis incluyendo por ejemplo aluminosis
antracosis asbestosis calcosis ptilosis siderosis
10 silicosis tabacosis y bisinosis

Considerando su actividad antimuscarínica los
agentes de la invención también son útiles en el tratamiento
de una condición que requiera la relajación del músculo liso
del utero vejiga o del sistema vascular Por lo tanto son
15 útiles para la prevención o el alivio de dolores de parto
prematureo en el embarazo También son útiles en el
tratamiento de urticaria crónica y aguda psoriasis
conjuntivitis alérgica actinitis rinitis incluyendo rinitis
alérgica mastocitosis trastornos urinarios tales como
20 incontinencia urinaria (en particular la provocada por vejiga
sobreactiva) polaquiuria vejiga neurogénica o inestable
citoespasmo y cistitis crónica trastornos gastrointestinales
tales como síndrome de intestino irritable colitis espástica
diverticulitis y ulceración péptica y trastornos
25 cardiovasculares tales como bradicardia del seno inducida

vagalmente así como en intervenciones oftálmicas

Los agentes de la invención también son útiles como agentes co-terapéuticos para utilizarse en combinación con otras sustancias de fármacos tales como sustancias de
5 fármaco anti-inflamatorias broncodilatadoras anti-histamínicas descongestionantes o anti-tusivas en particular en el tratamiento de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias tales como las mencionadas anteriormente en la presente por ejemplo como
10 potenciadores de la actividad terapéutica de estos fármacos o como un medio para reducir la dosificación requerida o los efectos secundarios potenciales de estos fármacos. Un agente de la invención se puede mezclar con una o más sustancias de fármaco diferentes en una composición
15 farmacéutica fija o se puede administrar por separado antes de una manera simultánea con o después de las otras sustancias de fármaco. De conformidad con lo anterior la invención incluye una combinación de un agente de la invención como se describe anteriormente en la presente con
20 una sustancia de fármaco anti inflamatoria broncodilatadora antihistamínica descongestionante o anti-tusiva estando este agente de la invención y dicha sustancia de fármaco en la misma composición farmacéutica o en una diferente

Estos fármacos anti-inflamatorios incluyen
25 esteroides en particular glucocorticosteroides tales como

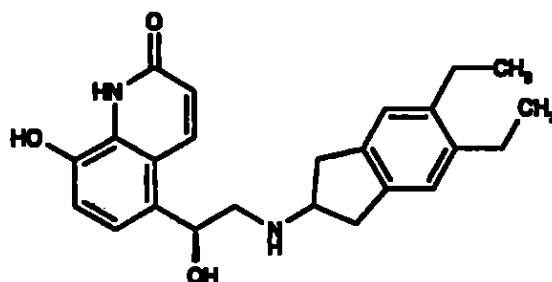
budesonida beclametasona fluticasona ciclesonida o mometasona o los esteroides descritos en las Publicaciones Internacionales Números WO 02/88167 WO 02/12266 WO 02/100879 o WO 02/00679 en especial aquéllos de los
5 Ejemplos 3 11 14 17 19 26 34 37 39 51 60 67 72 73 90 99 y 101 y agonistas de esteroides no esteroideos tales como los que se describen en las Publicaciones Internacionales Números WO 00/00531 WO 02/10143 WO 03/82280 WO 03/082787 WO 03/104195 WO 04/005229
10 antagonistas de LTB4 tales como los descritos en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5 451 700 antagonistas de LTD4 tales como montelukast y zafirlukast inhibidores de PDE4 tales como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline) Roflumilast (Byk Gulden) V-
15 11294A (Napp) BAY19-8004 (Bayer) SCH-351591 (Schering-Plough) Arofillyne (Almirall Prodesfarma) PD189659 (Parke Davis) AWD-12 281 (Asta Medica) CDC-801 (Celgene) SeICID(TM) CC 10004 (Celgene) KW 4490 (Kyowa Hakko Kogyo) WO 03/104204 WO 03/104205 WO 04/000814 WO
20 04/000839 y WO 04/005258 (Merck) así como los descritos en las Publicaciones Internacionales Números WO 98/18796 y WO 03/39544 agonistas A2a tales como los descritos en las Patentes Números EP 1052264 EP 1241176 EP 409595A2 WO 94/17090 WO 96/02543 WO 96/02553 WO 98/28319
25 WO 99/24449 WO 99/24450 WO 99/24451 WO 99/38877 WO

57
84

99/41267 WO 99/67263 WO 99/67264 WO 99/67265 WO
99/67266 WO 00/23457 WO 00/77018 WO 00/78774 WO
01/23399 WO 01/27130 WO 01/27131 WO 01/60835 WO
01/94368 WO 02/00676 WO 02/22630 WO 02/96462 y WO
5 03/086408 y antagonistas A2b tales como los descritos en
la Publicación Internacional Número WO 02/42298

Los agentes de la invención son utiles en la terapia
de combinación con los antagonistas del receptor de
quimiocina bloqueadores del canal de calcio antagonistas
10 de alfa-adrenoceptor agonistas de dopamina antagonistas
de endotelina antagonistas de sustancia-P inhibidores de 5-
LO antagonistas de VLA-4 y teofilina

Los agentes de la invención también son
15 particularmente útiles como agentes co-terapéuticos para
utilizarse en combinación con los agonistas del adrenoceptor
beta-2 o corticosteroides Los agonistas del adrenoceptor
beta 2 adecuados incluyen salbutamol terbutalina
salmeterol y en especial formoterol y las sales
20 farmacéuticamente aceptables del mismo y los compuestos
(en forma libre o de sal o de solvato) de la Fórmula I de la
Publicación Internacional Número WO 0075114 cuyo
documento se incorpora a la presente como referencia de
preferencia los compuestos de los Ejemplos de la misma en
25 especial un compuesto de la Fórmula



5

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos así como los compuestos (en forma libre o de sal o de solvato) de la Fórmula I de la Publicación Internacional Número WO 04/16601

10

Las sustancias de fármaco antihistamínicas co terapéuticas incluyen clorhidrato de cetirizina acetaminofeno fumarato de clemastina prometazina loratidina desloratidina difenilhidramina y clorhidrato de fexofenadina

15

Se pueden utilizar combinaciones de los agentes de la invención y uno o más agonistas del adrenoceptor beta-2 esteroides inhibidores de PDE4 agonistas A2a agonistas A2b y antagonistas de LTD4 por ejemplo en el tratamiento de asma pero en particular de COPD

20

De conformidad con lo anterior la presente invención también proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias el cual comprende administrar a un sujeto en particular a un sujeto humano que lo necesite un compuesto de la Fórmula I ó una sal farmacéuticamente aceptable o

25

solvato del mismo como se describe anteriormente en la presente En otro aspecto la invención proporciona un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo como se describe
5 anteriormente en la presente para utilizarse en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias

Los agentes de la invención se pueden administrar
10 por cualquier vía apropiada por ejemplo oralmente por ejemplo en la forma de una tableta o cápsula parenteralmente por ejemplo intravenosamente tópicamente a la piel por ejemplo en el tratamiento de psoriasis intranasalmente por ejemplo en el tratamiento de fiebre de
15 heno o de preferencia mediante inhalación en particular en el tratamiento de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias En particular los agentes de la invención se pueden suministrar como una formulación inhalable para el tratamiento de COPD y asma

20 En un aspecto adicional la invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo opcionalmente junto con un diluyente o vehículo
25 farmacéuticamente aceptable para el mismo Estas

composiciones se pueden preparar utilizando diluyentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en el campo galénico. Por consiguiente las formas de dosificación oral pueden incluir tabletas y cápsulas. Las formulaciones para administración tópica pueden tomar la forma de cremas, ungüentos, geles o sistemas de suministro transdérmico, por ejemplo parches. Las composiciones para inhalación pueden comprender formulaciones en aerosol u otras formulaciones atomizables o formulaciones en polvo seco.

10 Cuando la composición comprende una formulación en aerosol de preferencia contiene por ejemplo un propelente de hidro-fluoro-alcano (HFA) tal como HFA134a ó HFA227 o una mezcla de los mismos y puede contener uno o más co-solventes conocidos en la técnica tales como etanol
15 (hasta el 20 por ciento en peso) y/o uno o más tensoactivos tales como ácido oleico y trioleato de sorbitán y/o uno o más agentes de volumen tales como lactosa. Cuando la composición comprende una formulación en polvo seco de preferencia contiene por ejemplo el compuesto de la
20 Fórmula I que tiene un diámetro de partícula de hasta 10 micras opcionalmente junto con un diluyente o vehículo tal como lactosa de la distribución de tamaños de partículas deseada y un compuesto que ayude a proteger contra el deterioro del desempeño del producto debido a la humedad.
25 Cuando la composición comprende una formulación

nebulizada de preferencia contiene por ejemplo al compuesto de la Fórmula I ya sea disuelto o suspendido en un vehículo que contenga agua un co-solvente tal como etanol o propilenglicol y un estabilizante el cual puede ser

5 un tensoactivo

La invención también incluye (A) un compuesto de la Fórmula I como se describe anteriormente en la presente en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo en una forma inhalable (B)

10 un medicamento inhalable que comprende a este compuesto en una forma inhalable junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable en una forma inhalable (C) un producto farmacéutico que comprende a este compuesto en una forma inhalable en asociación con un dispositivo para

15 inhalación y (D) un dispositivo para inhalación que contiene a este compuesto en una forma inhalable

Las dosificaciones de los agentes de la invención empleados en la práctica de la presente invención por supuesto varlarán dependiendo por ejemplo de la condición particular que se vaya a tratar del efecto deseado y del modo de administración En general las dosificaciones diarias adecuadas para administración mediante inhalación son del orden de 0 0001 a 30 miligramos/kilogramo típicamente de 0 01 a 10 miligramos por paciente mientras

20 que para la administración oral las dosis diarias adecuadas

25

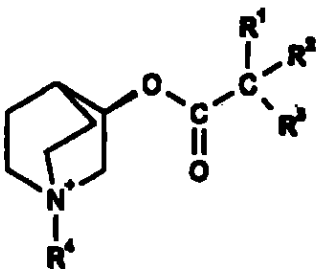
son del orden de 0 01 a 100 miligramos/kilogramo

La invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplos

5 **EJEMPLOS**

Los compuestos especialmente preferidos de la fórmula I incluyen los compuestos de la fórmula XIV

10

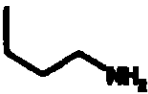


15

en donde R¹ R² R³ y R⁴ son como se muestran en la siguiente Tabla 1 describiéndose el método de preparación posteriormente en la presente Todos los compuestos son sales de amonio cuaternario La tabla también muestra los datos de espectrometría de masas

TABLA 1

20

Ej	R ¹ y R ³	R ²	R ⁴	M/s M+
1		OH		395 4

25

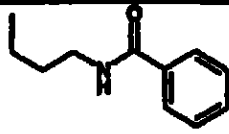
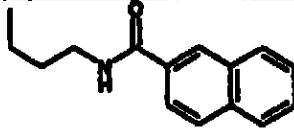
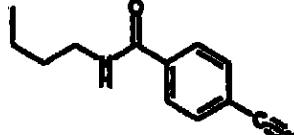
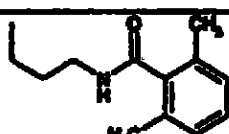
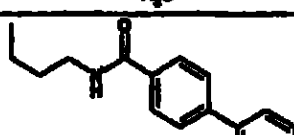
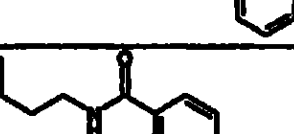
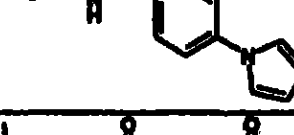
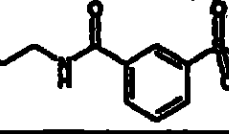
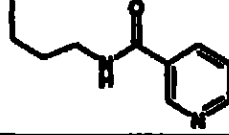
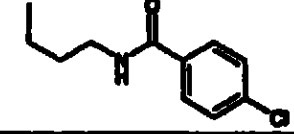
5

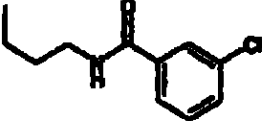
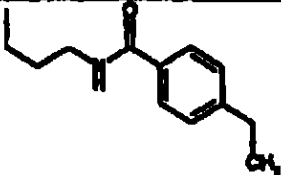
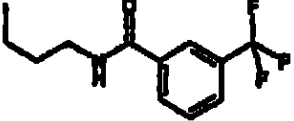
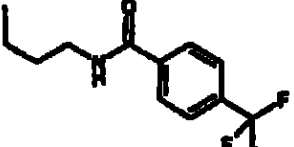
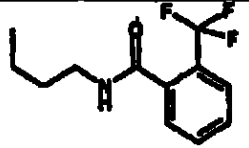
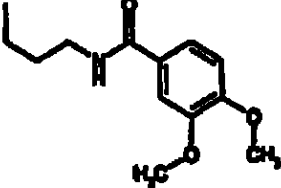
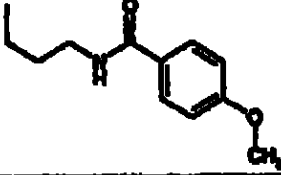
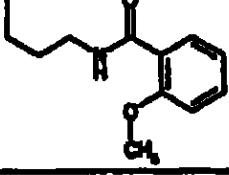
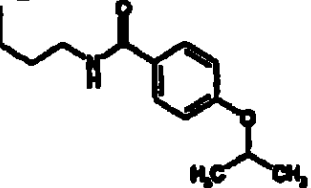
10

15

20

25

R ₁	R ₂ y R ₃	R ₄	R ₅	M ₀ M ₊
2			OH	499.4
3			OH	549.5
4			OH	524.5
5			OH	527.5
6			OH	575.5
7			OH	564.5
8			OH	577.5
9			OH	500.4
10			OH	533.4
11			OH	559.4

E ₁	R ¹ y R ²	R ⁴	R ³	M _s M _t
12			OH	533.4
13			OH	527.4
14			OH	567.4
15			OH	567.4
16			OH	567.4
17			OH	559.5
18			OH	529.4
19			OH	529.4
20			OH	557.5

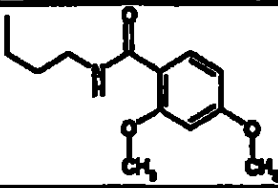
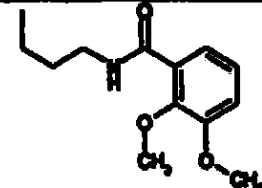
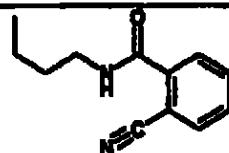
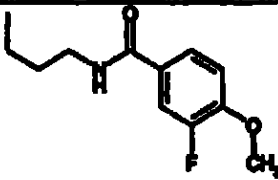
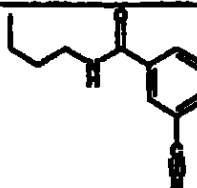
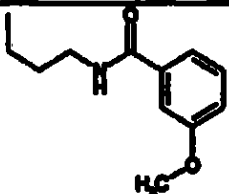
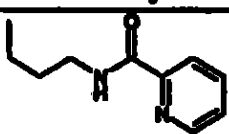
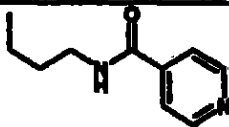
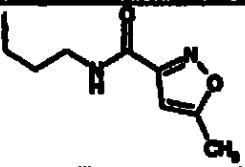
5

10

15

20

25

Ej.	R ¹ y R ³	R ⁴	R ²	M _n M _t
21			OH	559.5
22			OH	559.5
23			OH	524.4
24			OH	547.4
25			OH	524.4
26			OH	529.5
27			OH	500.4
28			OH	500.4
29			OH	504.4

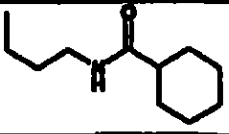
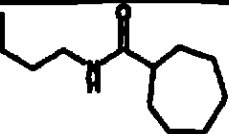
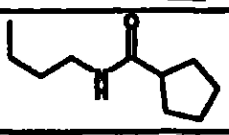
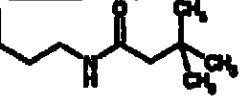
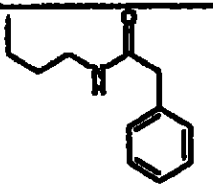
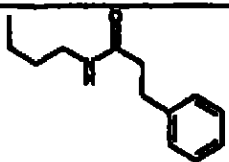
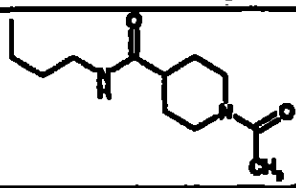
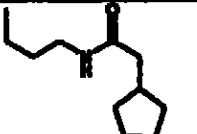
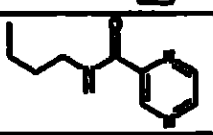
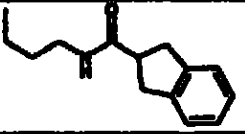
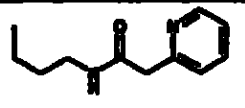
5

10

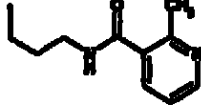
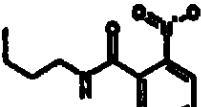
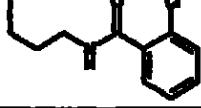
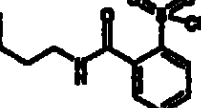
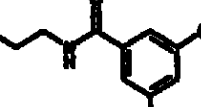
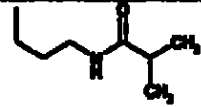
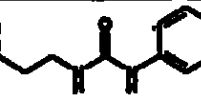
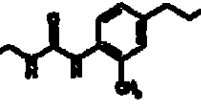
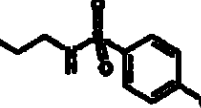
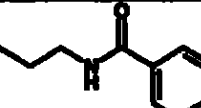
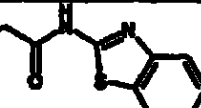
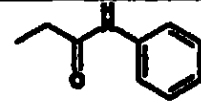
15

20

25

R ¹ y R ³	R ²	R ⁴	R ⁵	M ₀ M ₊
			OH	505.7
			OH	519.7
			OH	491.7
			OH	493.7
			OH	513.7
			OH	527.7
			OH	548.7
			OH	505.7
			OH	501.6
			OH	539.7
			OH	514.7

67
64

Ej	R ¹ y R ³	R ⁴	R ²	M _n M _w
41			OH	514.7
42			OH	544.6
43			OH	533.2
44			OH	577.2
45			OH	527.7
46			OH	465.6
47			OH	514.4
48			OH	584.3
49			OH	535.4
50			OH	485.4
51			OH	546.3
52			OH	471.4

5

10

15

20

25

68
65

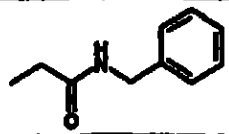
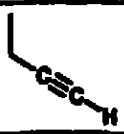
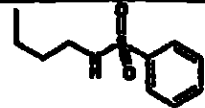
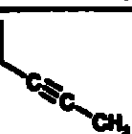
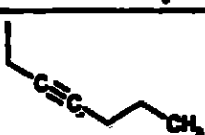
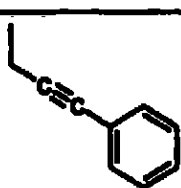
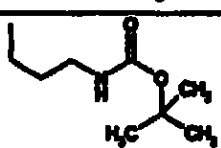
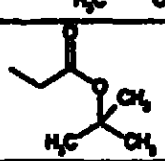
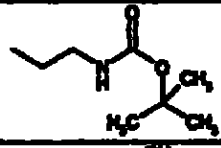
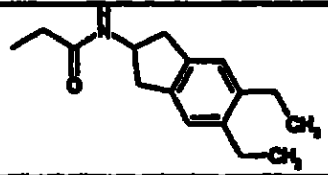
5

10

15

20

25

EI	R ¹ y R ²	R ³	R ⁴	M/e M+
53		OH		485.4
54		OH		376.3
55		OH		535.0
56		OH		390.3
57		OH		418.2
58		OH		452.2
59		OH		495.4
60		OH		452
61		OH		481
62		OH		396
63		OH		367

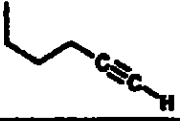
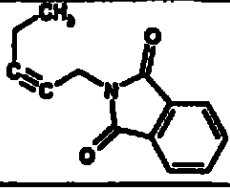
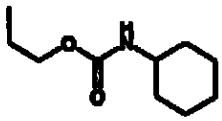
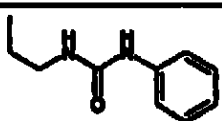
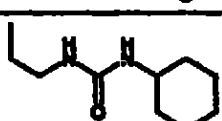
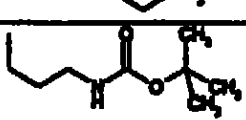
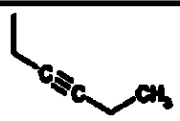
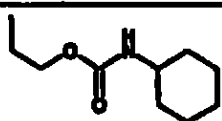
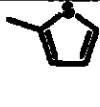
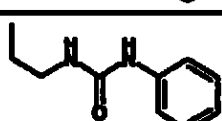
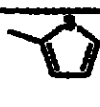
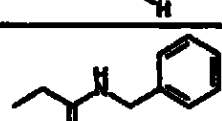
5

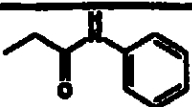
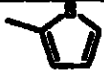
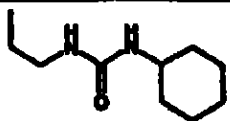
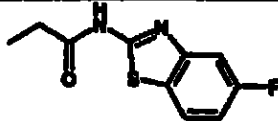
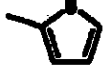
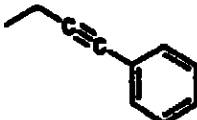
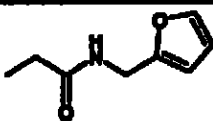
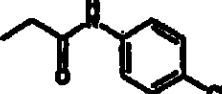
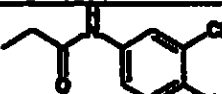
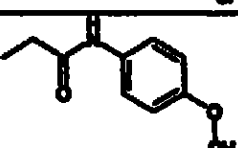
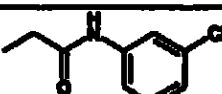
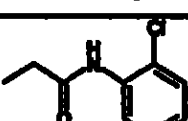
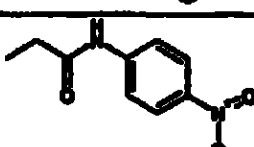
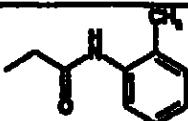
10

15

20

25

El.	R ¹ y R ²	R ⁴	R ³	M/s M+
64			OH	404.2
65			OH	535.2
66			OH	507.4
67			OH	500.4
68			OH	506.5
69			OH	404.3
70			OH	507.3
71			OH	416.3
72			OH	519.4
73			OH	512.3
74			OH	388.2
75			OH	497.1

EJ	R ¹ y R ²	R ³	R ⁴	M _n M _r
76				OH 483.3
77				OH 518.4
78				OH 558.3
79				OH 464.7
80				OH 475.2
81				OH 505.2
82				OH 539.2
83				OH 501.3
84				OH 505.2
85				OH 449.3
86				OH 516.3
87				OH 485.3

5

10

15

20

25

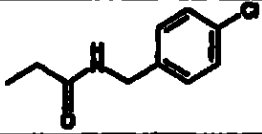
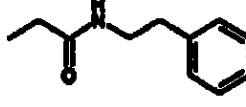
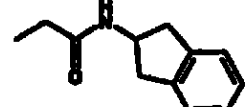
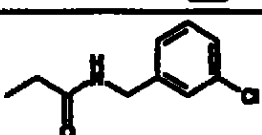
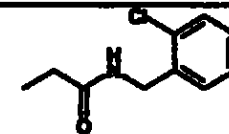
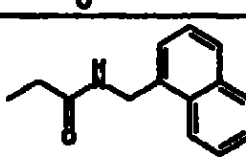
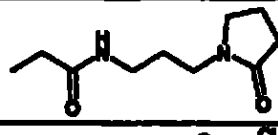
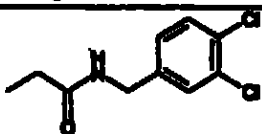
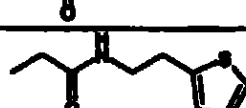
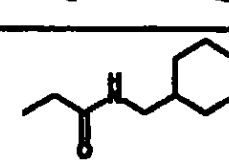
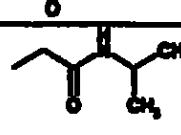
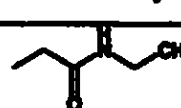
5

10

15

20

25

Ej	R ¹ y R ²	R ³	R ⁴	M/s M+
88		OH		519.2
89		OH		499.3
90		OH		511.3
91		OH		519.2
92		OH		519.2
93		OH		535.3
94		OH		520.3
95		OH		553.2
96		OH		505.3
97		OH		491.3
98		OH		437.3
99		OH		423.2

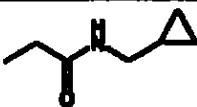
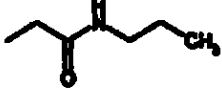
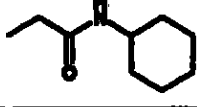
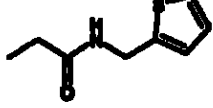
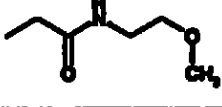
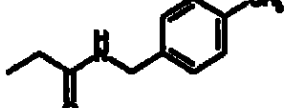
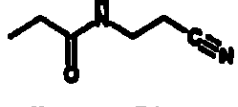
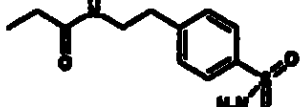
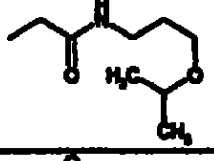
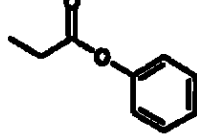
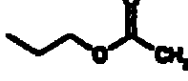
5

10

15

20

25

E ₁	R ¹ y R ³	R ⁴	R ²	M/s M+
100			OH	449.2
101			OH	437.3
102			OH	477.3
103			OH	491.2
104			OH	453.3
105			OH	499.3
106			OH	448.3
107			OH	578.3
108			OH	495.3
109			F	474.3
110			F	378.2
111			F	426.3

73
70

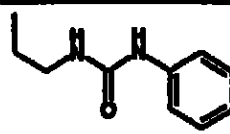
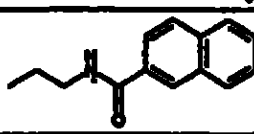
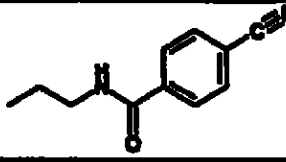
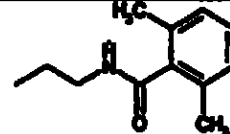
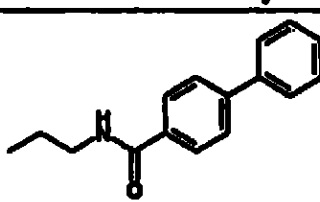
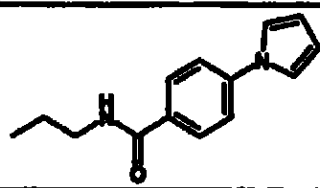
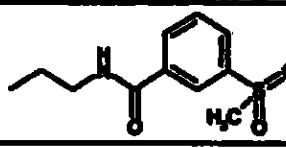
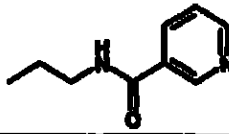
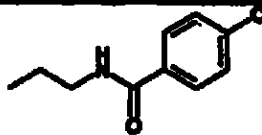
5

10

15

20

25

E _i	R ¹ y R ²	R ⁴	R ³	M/s M ⁺
112			OH	500.4
113			OH	402.3
114			OH	430
115			OH	535.2
116			OH	510.2
117			OH	513.3
118			OH	561.3
119			OH	550.2
120			OH	563.2
121			OH	486.2
122			OH	519.2

74
71

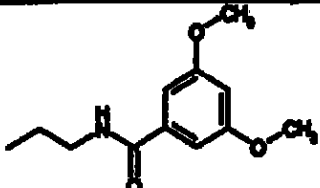
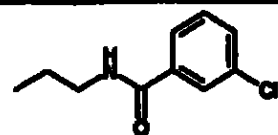
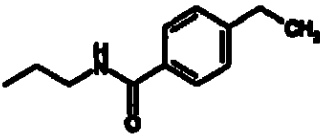
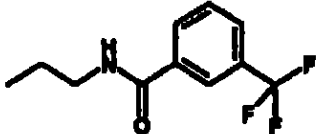
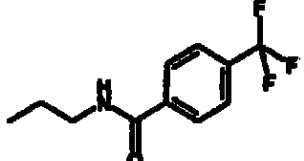
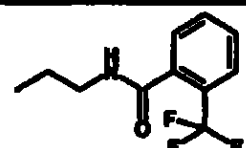
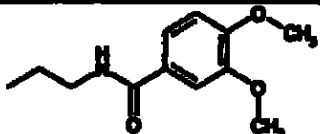
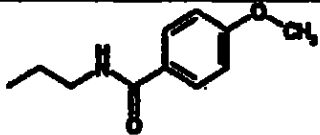
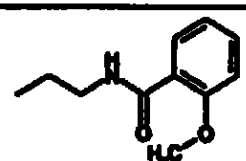
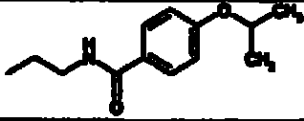
5

10

15

20

25

E ₁	R ¹ y R ²	R ⁴	R ³	M/e M+
123			OH	545.2
124			OH	519.2
125			OH	513.2
126			OH	553.2
127			OH	553.2
128			OH	553.2
129			OH	545.2
130			OH	515.2
131			OH	515.2
132			OH	543.2

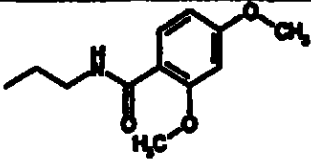
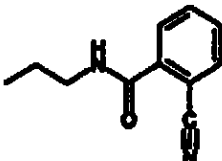
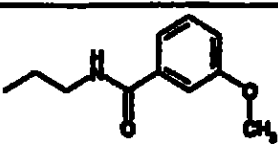
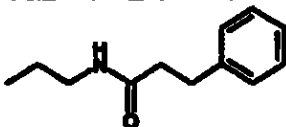
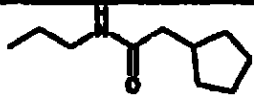
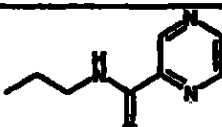
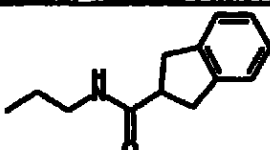
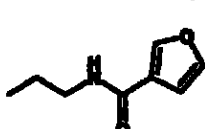
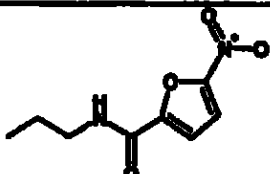
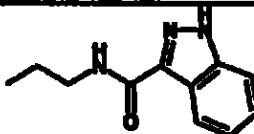
5

10

15

20

25

Ej.	R ¹ y R ²	R ⁴	R ³	M/e M+
133			OH	545.2
134			OH	511.2
135			OH	515.3
136			OH	513.2
137			OH	491.3
138			OH	487.2
139			OH	525.2
140			OH	475.3
141			OH	520.2
142			OH	525.3

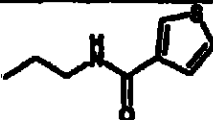
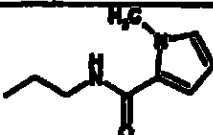
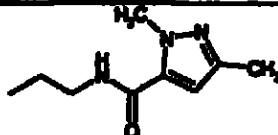
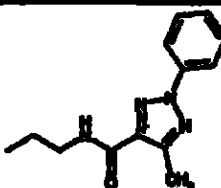
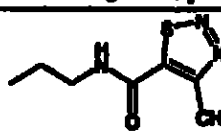
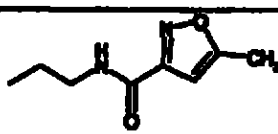
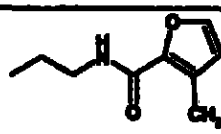
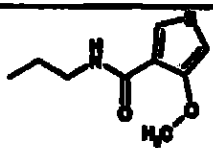
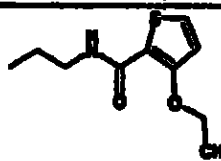
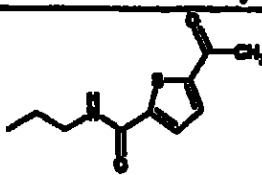
5

10

15

20

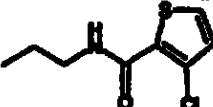
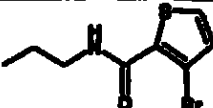
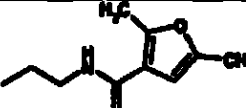
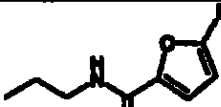
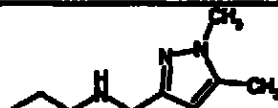
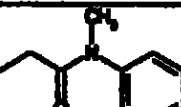
25

E ₁	R ¹ y R ²	R ⁴	R ³	M/e M+
143			OH	491.3
144			OH	488.3
145			OH	503.3
146			OH	566.3
147			OH	507.2
148			OH	490.3
149			OH	489.3
150			OH	521.3
151			OH	535.3
152			OH	533.2

5

10

15

Ej	R ¹ y R ²	R ³	R ⁴	M _s M ₊
153				OH 525.2
154				OH 569.2
155				OH 503.3
156				OH 555.2
157				OH 503.3
158				OH 485.2

Preparación de Ejemplos Específicos

20

25

Las abreviaturas utilizadas son como sigue DAST es trifluoruro de dietil-amino-azufre DCE es dicloro etano DCM es dicloro-metano DIPEA es di-isopropil-etil-amina DME es dimetoxi-etano HATU es hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N N N N tetrametil-uronio HPLC es Cromatografía de Líquidos de Alto Rendimiento CBA Isolute es ácido propil carboxílico NBS es N-bromo-succinimida PyBOP es hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tri-pirrolidino-fosfonio y THF es tetrahidrofurano BEMP 2-

terbutil imino 2-dietil amino-1 3 dimetil-perhidro 1 3 2 diaza
fosforina enlazada con polímero

En los casos en los que se lleva a cabo
cromatografía en columna de fase inversa C18 utilizando
5 ácido trifluoroacético como un componente del eluyente no
se confirmó espectroscópicamente la composición del contra-
ion resultante y en realidad puede ser una mezcla variable
de trifluoroacetato y el haluro resultante de la reacción de
cuaternización Cuando se utiliza hexafluorofosfato de O (7-
10 aza-benzotriazol-1-il)-N N N' N tetrametil-uronio como el
agente de acoplamiento el contra-ion también puede ser
hexafluorofosfato

Ejemplo 1

15 (1R)-1-(3-Amino propil)-3-(2 hidroxil-2,2-difenil acetoxil) 1
azonia-biciclo-[2 2 2]-octano

(I) Bromuro

A una solución agitada de (R)-(1 aza-biciclo-
[2 2 2]oct-3-il)-éster del ácido hidroxil-difenil-acético (5
20 gramos 14 82 milimoles) en dimetil-formamida (40 mililitros)
se le agrega bromuro de 3-amino-propilo (previamente
neutralizado a partir de bromhidrato de bromuro de 3-amino-
propilo utilizando dietil-amina soportada con polímero) (6 47
gramos 29 54milimoles) La mezcla de reacción se calienta a
25 40°C durante la noche y luego se concentra al vacío El

residuo crudo se diluye con acetonitrilo y el precipitado resultante se filtra y se vuelve a disolver en dimetil formamida (20 mililitros) Se agrega resina de Merrifield a esta solución seguida por carbonato de potasio (20 miligramos cantidad catalítica) y la reacción se agita a 40 C durante 24 horas La mezcla de reacción se filtra y se agrega acetonitrilo al filtrado El precipitado resultante se filtra y se seca al vacío para dar el compuesto del título

(ii) Cloruro

10 (a) Bromuro de (R)-1-(3-terbutoxi-carbonil amino propil)-3-(2-hidroxi 2 2-difenil-acetoxi) 1-azonia biciclo-[2 2 2]octano

El (R)-(1 aza-biciclo-[2 2 2]oct-3-il)-éster del ácido hidroxil-difenil-acético (1 gramo 2 97 milimoles) y bromuro de 3-(BOC-amino)-propilo (1 06 gramos 4 73 milimoles) se disuelven en dimetil formamida (10 mililitros) y se agitan a 60°C durante 4 horas El solvente se remueve al vacío y la purificación del residuo crudo mediante cromatografía sobre sílice C18 eluyendo con agua acetonitrilo proporciona el compuesto del título como una espuma incolora

20 (b) Clorhidrato de cloruro de (R)-1-(3 amino-propil)-3-(2-hidroxi-2 2 difenil-acetoxi)-1-azonia-biciclo-[2 2 2]octano

A una solución agitada de bromuro de (R) 1-(3-terbutoxi-carbonil-amino-propil)-3-(2-hidroxi-2 2-difenil

25

acetoxi)-1-azonia-biciclo-[2 2 2]octano [Ejemplo 1(ii)(a)] (1 gramo 2 02 milimoles) en dioxano (10 mililitros) a temperatura ambiente se le agrega ácido clorhídrico (1 5 mililitros solución acuosa 4M) La mezcla de reacción se
5 agita durante 16 horas y el solvente se remueve al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco

Ejemplo 2

Trifluoroacetato de (R)-1-(3-benzoil-amino-propil) 3 (2-
10 hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-azonia-biciclo [2 2 2]-octano

A una solución agitada de ácido benzoico (0 012 gramos 0 1 milimoles) y HATU (0 038 gramos 0 1 milimoles) en dimetil-formamida (0 5 mililitros) se le agrega DIPEA (0 05 mililitros) La mezcla de reacción se deja reposar a
15 temperatura ambiente durante 15 minutos después de cuyo tiempo se agrega una solución que comprende clorhidrato de cloruro de (R)-1-(3-amino-propil)-3-(2 hidroxi 2 2-difenil-acetoxi)-1-azonia-biciclo [2 2 2]octano [Ejemplo 1(ii)] (0 047 gramos 0 1 milimoles) en dimetil-formamida (0 5 mililitros)
20 La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y el solvente se remueve al vacío La purificación mediante HPLC de preparación dirigida por masas eluyéndose con acetonitrilo agua ácido trifluoro-acético produce el compuesto del título como un aceite
25 incoloro

Ejemplos 3 a 46

Estos compuestos es decir trifluoroacetato de (R)
3-(2 hidroxil-2 2-difenil-acetoxi)-1-{3-[(naftalen-2 carbonil)
amino]-propil}-1-azonia-biciclo-[2 2 2]-octano
5 trifluoroacetato de (R) 1 [3 (4-ciano-benzoil amino) propil] 3-
(2 hidroxil-2 2-difenil-acetoxi)-1-azonia-biciclo-[2 2 2] octano
trifluoroacetato de (R)-1-[3-(2 6-dimetil-benzoil-amino)
propil]-3-(2-hidroxil-2 2-difenil-acetoxi)-1-azonia-biciclo-
[2 2 2]octano trifluoroacetato de (R)-1-{3-[(bifenil 4
10 carbonil)-amino]-propil}-3-(2 hidroxil-2 2-difenil-acetoxi) 1
azonia-biciclo-[2 2 2] octano trifluoroacetato de (R)-3 (2-
hidroxil-2 2-difenil-acetoxi)-1-[3-(4-pirrol 1-il-benzoil amino)-
propil]-1-azonia-biciclo-[2 2 2] octano trifluoroacetato de
(R)-3-(2-hidroxil 2 2-difenil-acetoxi)-1 [3-(3-metansulfonil
15 benzoil-amino)-propil]-1-azonia-biciclo-[2 2 2] octano
trifluoroacetato de (R)-3-(2 hidroxil-2 2-difenil-acetoxi)-1-{3-
[(piridin-3 carbonil)-amino]-propil}-1-azonia-biciclo-
[2 2 2]octano trifluoroacetato de (R)-1-[3-(4-cloro benzoil-
amino)-propil]-3-(2-hidroxil-2 2 difenil-acetoxi)-1-azonia-
20 biciclo-[2 2 2] octano trifluoroacetato de (R)-1-[3-(3 5-
dimetoxi-benzoil amino)-propil]-3-(2-hidroxil 2 2 difenil
acetoxi)-1-azonia-biciclo-[2 2 2]octano trifluoroacetato de
(R)-1-[3-(3-cloro-benzoil amino)-propil] 3-(2-hidroxil-2 2-
difenil-acetoxi)-1-azonia-biciclo-[2 2 2]-octano
25 trifluoroacetato de (R)-1-[3-(4-etil-benzoil-amino)-propil]-3-

(2-hidroxi-2 2-difenil acetoxi) 1 azonia-biciclo-[2 2 2] octano
trifluoroacetato de (R) 3-(2-hidroxi-2 2 difenil-acetoxi)-1-[3-
(3-trifluoro-metil-benzoil-amino)-propil]-1-azonia-biciclo-
[2 2 2]-octano trifluoroacetato de (R)-3 (2-hidroxi 2 2-
5 difenil acetoxi)-1-[3-(4 trifluoro-metil-benzoil amino)-propil]
1-azonia-biciclo-[2 2 2]-octano trifluoroacetato de (R) 3-(2
hidroxi-2 2-difenil acetoxi)-1-[3-(2 trifluoro metil benzoil
amino) propil] 1-azonia-biciclo-[2 2 2]-octano
trifluoroacetato de (R)-1-[3-(3 4-dimetoxi-benzoil-amino)
10 propil] 3-(2-hidroxi-2 2-difenil-acetoxi)-1 azonia-biciclo-
[2 2 2]-octano trifluoroacetato de (R)-3-(2-hidroxi-2 2-
difenil-acetoxi)-1-[3 (4-metoxi benzoil-amino) propil] 1
azonia-biciclo [2 2 2]octano trifluoroacetato de (R)-3 (2-
hidroxi-2 2-difenil-acetoxi)-1 [3 (2-metoxi-benzoil-amino)
15 propil] 1-azonia-biciclo-[2 2 2]-octano trifluoroacetato de
(R)-3-(2-hidroxi-2 2-difenil acetoxi) 1-[3-(4-isopropoxi
benzoil-amino)-propil] 1 azonia-biciclo-[2 2 2] octano
trifluoroacetato de (R)-1-[3 (2 4 dimetoxi-benzoil amino)
propil]-3 (2-hidroxi 2 2-difenil-acetoxi) 1-azonia biciclo-
20 [2 2 2] octano trifluoroacetato de (R)-1-[3-(2 3-dimetoxi-
benzoil-amino) propil]-3-(2-hidroxi-2 2-difenil acetoxi)-1-
azonia-biciclo-[2 2 2]octano trifluoroacetato de (R)-1-[3 (2-
ciano-benzoil-amino)-propil]-3-(2-hidroxi-2 2-difenil-acetoxi)-
1 azonia biciclo-[2 2 2] octano trifluoroacetato de (R)-1 [3
25 (3-fluoro-4 metoxi benzoil-amino)-propil]-3 (2-hidroxi-2 2-

difenil acetoxi)-1 azonia biciclo[2 2 2]-octano
 trifluoroacetato de (R)-1-[3-(3 ciano-benzoil-amino)-propil]-3-
 (2-hidroxi-2 2-difenil-acetoxi)-1-azonia-biciclo-[2 2 2] octano
 trifluoroacetato de (R)-3-(2-hidroxi 2 2 difenil-acetoxi)-1-[3-
 5 (3 metoxi-benzoil amino) propil]-1-azonia-biciclo [2 2 2]-
 octano trifluoroacetato de (R)-3-(2-hidroxi 2 2-difenil-
 acetoxi)-1-{3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-propil}-1-azonia-
 biciclo-[2 2 2]-octano trifluoroacetato de (R)-3 (2-hidroxi-
 2 2-difenil-acetoxi)-1 [3 [(piridin-4-carbonil) amino]-propil]-1
 10 azonia biciclo [2 2 2]octano trifluoroacetato de (R)-3-(2
 hidroxi-2 2-difenil-acetoxi) 1 {3-[(5-metil-isoxazol-3-
 carbonil)-amino] propil}-1-azonia-biciclo [2 2 2]-octano
 trifluoroacetato de (R)-1 {3 (ciclohexan-carbonil amino)
 propil]-3-(2 hidroxi-2 2-difenil acetoxi)-1-azonia biciclo
 15 [2 2 2]-octano trifluoroacetato de (R) 1-[3-(cicloheptan-
 carbonil-amino)-propil]-3-(2-hidroxi-2 2-difenil-acetoxi) 1-
 azonia-biciclo-[2 2 2] octano trifluoroacetato de (R)-1-[3-
 (ciclopentan-carbonil-amino) propil]-3-(2-hidroxi-2 2-difenil
 acetoxi)-1-azonia-biciclo-[2 2 2]-octano trifluoroacetato de
 20 (R)-1-[3-(3 3-dimetil-butiril-amino) propil] 3-(2-hidroxi-2 2-
 difenil-acetoxi)-1-azonia-biciclo-[2 2 2]-octano
 trifluoroacetato de (R)-3-(2 hidroxi-2 2-difenil-acetoxi)-1-(3
 fenil-acetil-amino propil)-1-azonia-biciclo [2 2 2]-octano
 trifluoroacetato de (R) 3 (2-hidroxi 2 2-difenil-acetoxi)-1-[3-
 25 (3-fenil-propionil amino)-propil]-1 azonia biciclo-[2 2 2]-

octano trifluoroacetato de (R)-1-{3 [(1-acetil-piperidin 4 carbonil)-amino]-propil}-3-(2-hidroxi-2 2-difenil-acetoxi)-1-azonia-biciclo-[2 2 2]-octano trifluoroacetato de (R)-1 [3 (2-ciclopentil-acetil-amino)-propil]-3-(2-hidroxi-2 2-difenil-acetoxi)-1-azonia-biciclo [2 2 2] octano trifluoroacetato de (R)-3 (2-hidroxi-2 2-difenil-acetoxi)-1 {3-[(pirazin-2-carbonil) amino]-propil}-1-azonia-biciclo-[2 2 2]-octano trifluoroacetato de (R) 3 (2-hidroxi-2 2-difenil acetoxi)-1-{3 [(indano-2-carbonil) amino]-propil}-1-azonia-biciclo [2 2 2]-octano trifluoroacetato de (R)-3-(2-hidroxi-2 2-difenil-acetoxi)-1-[3-(2-piridin-2-il-acetil-amino) propil] 1-azonia-biciclo-[2 2 2]-octano trifluoroacetato de (R) 3-(2 hidroxi-2 2-difenil-acetoxi)-1 {3-[(2-metil piridin-3-carbonil)-amino]-propil}-1-azonia-biciclo [2 2 2]-octano trifluoroacetato de (R)-3-(2-hidroxi-2 2-difenil-acetoxi)-1-[3-(2-nitro benzoi-amino)-propil]-1-azonia-biciclo-[2 2 2] octano trifluoroacetato de (R)-1-[3-(2-cloro-benzoi amino) propil] 3-(2-hidroxi-2 2-difenil-acetoxi)-1-azonia biciclo-[2 2 2]-octano trifluoroacetato de (R) 3 (2-hidroxi 2 2-difenil acetoxi) 1 [3 (2-metansulfonil-benzoi amino)-propil]-1 azonia-biciclo [2 2 2]-octano trifluoroacetato de (R)-1-[3-(3 5-dimetil-benzoi-amino)-propil] 3 (2-hidroxi 2 2-difenil-acetoxi)-1 azonia-biciclo-[2 2 2]-octano y trifluoroacetato de (R)-3-(2-hidroxi-2 2-difenil-acetoxi)-1-(3 isobutiril-amino-propil)-1-azonia-biciclo-[2 2 2] octano respectivamente se preparan

todos mediante el procedimiento del Ejemplo 2 a partir de cloruro de (R)-1-(3-amino-propil)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-azonia-biciclo-[2,2,2]-octano [Ejemplo 1(ii)] y el ácido apropiado

5

Ejemplo 47

Trifluoroacetato de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-[3-(3-fenil-ureido)-propil]-1-azonia-biciclo-[2,2,2]-octano

A una solución que comprende cloruro de (R)-1-(3-amino-propil)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-azonia-biciclo-[2,2,2]-octano [Ejemplo 1(ii)] (0.023 gramos, 0.05 milimoles) y DIPEA (0.025 mililitros) en N,N-dimetil-formamida (0.25 mililitros) se le agrega isocianato de fenilo (0.006 mililitros). La mezcla de reacción se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche. La purificación empleando HPLC de preparación dirigida a la masa eluyendo con acetonitrilo-agua-ácido trifluoroacético proporciona el compuesto del título

20 Ejemplo 48

Trifluoroacetato de (R)-1-[3-[3-(4-butil-2-metil-fenil)-ureido]-propil]-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-azonia-biciclo-[2,2,2]-octano

Este compuesto se hace mediante un procedimiento análogo al del trifluoroacetato de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-

25

acetoxi)-1-[3 (3 fenil-ureido)-propil]-1-azonia biciclo-[2 2 2]-octano (Ejemplo 47) mediante el reemplazo del isocianato de fenilo con 4-butil-1-isocianato 2-metil-benceno

5 **Ejemplo 49**

Trifluoroacetato de (R)-3 2 hidroxil-2,2-difenil acetoxil 1 [2-(toluen 4-sulfonilamino)-etil]-1 azonia-biciclo-[2 2 2]-octano

10 (i) Bromuro de (R)-1-(2-terbutoxi carbonil amino-etil) 3-(2-hidroxil-2 2 difenil acetoxil 1-azonia biciclo-[2 2 2] octano

15 A una suspensión agitada de (R)-(1 aza-biciclo-[2 2 2]-oct 3-il)-éster del ácido hidroxil-difenil-acético (2 5 gramos 7 42 milimoles) en N N dimetil-formamida (50 mililitros) bajo una atmósfera de argón se le agrega terbutil-éster del ácido (2-bromo etil)-carbámico (2 5 gramos 11 16 milimoles) La mezcla de reacción se calienta a 60°C durante la noche y luego se remueve el solvente al vacío para dar un aceite color café el cual se utiliza crudo en el

20 siguiente paso

(ii) Bromhidrato de bromuro de (R) 1 (2-amino etil)-3-(2-hidroxil-2 2-difenil-acetoxil)-1 azonia-biciclo-[2 2 2]-octano

25 A una suspensión agitada de bromuro de (R) 1-(2-terbutoxi-carbonil amino etil)-3-(2-hidroxil-2 2 difenil

acetoxi)-1-azonia-biciclo [2 2 2]-octano (0 5 gramos 1 04 milimoles) en dioxano (25 mililitros) se le agrega una solución de bromuro de hidrógeno en dioxano (1 mililitro preparada burbujeando gas de HBr a través de dioxano enfriado seco) La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche El solvente se remueve al vacío y la purificación del residuo crudo mediante cromatografía sobre sílice C18 eluyendo con agua acetonitrilo proporciona el compuesto como un sólido color café

10 (iii) Trifluoroacetato de (R)-3-(2 hidroxí 2 2 difenil-acetoxi)-1 [2-(toluen-4-sulfonil-amino) etil] 1 azonia-biciclo-[2 2 2]-octano

Una solución que comprende bromhidrato de bromuro de (R)-1-(2-amino-etil)-3-(2-hidroxí-2 2-difenil-acetoxi)-1-azonia-biciclo [2 2 2]-octano [Ejemplo 50 (ii)] (0 032 gramos 0 059 milimoles) cloruro de p-toluen sulfonilo (0 011 gramos 0 059 milimoles) y DIPEA (0 041 mililitros 0 236 milimoles) en N N-dimetil formamida (0 5 mililitros) se deja agitándose a temperatura ambiente durante 66 horas La purificación utilizando HPLC de preparación dirigida a la masa eluyendo con acetonitrilo agua ácido trifluoroacético proporciona el compuesto del título

Ejemplo 50

25 Bromuro de (R)-1 (2-benzoil-amino-etil)-3-(2 hidroxí 2.2

difenil acetoxi)-1-azonia biciclo-[2.2.2]-octano

(i) Bromuro de (R)-1-(2-terbutoxi carbonil-amino-etil) 3-(2-hidroxi-2,2-difenil acetoxi)-1-azonia-biciclo [2,2,2] octano

5 A una suspensión agitada de (R) (1-aza biciclo-[2,2,2]-oct-3-ii)-éster del ácido hidroxi difenil-acético (2,5 gramos 7,42 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (50 mililitros) bajo una atmósfera de argón se le agrega terbutil éster del ácido (2-bromo-etil) carbámico (2,5 gramos 11,16
10 milimoles) La mezcla de reacción se calienta a 60°C durante la noche y luego se remueve el solvente al vacío para dar un aceite color café el cual se utiliza crudo en el siguiente paso

(ii) Bromhidrato de bromuro de (R)-1-(2-amino-etil)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-azonia-biciclo-[2,2,2]-
15 octano

A una suspensión agitada de bromuro de (R)-1-(2-terbutoxi-carbonil-amino-etil)-3-(2-hidroxi 2,2-difenil-acetoxi) 1-azonia biciclo-[2,2,2]-octano (0,5 gramos 1,04
20 milimoles) en dioxano (25 mililitros) se le agrega una solución de bromuro de hidrógeno en dioxano (1 mililitro preparada mediante el burbujeo de gas de HBr a través de dioxano seco enfriado) La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche El solvente se
25 remueve al vacío y la purificación del residuo crudo

mediante cromatografía sobre sílice C18 eluyendo con agua acetonitrilo proporciona el compuesto del título como un sólido color café

(III) Bromuro de (R)-1 (2 benzil amino etil)-3 (2-
5 hidroxi-2,2 difenil-acetoxi)-1-azonia-biciclo [2,2,2]-octano

A una suspensión agitada de bromhidrato de bromuro de (R) 1 (2-amino etil)-3 (2-hidroxi 2,2-difenil-acetoxi)-1-azonia-biciclo-[2,2,2]-octano [50(II)] (0,28 gramos 0,517 milimoles) en diclorometano a 0°C se le agrega trietil-
10 amina (0,216 mililitros 1,552 milimoles) seguida por bromuro de benzilo (0,122 mililitros 1,03 milimoles) La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 1,5 horas y el solvente se remueve al vacío. La purificación del residuo crudo mediante cromatografía sobre sílice C18 eluyendo con agua
15 acetonitrilo proporciona el compuesto del título

Ejemplo 51

Trifluoroacetato de (R)-1-[(5-fluoro-benzotiazol 2-
11carbamoyl)-metil]-3-(2-hidroxi 2,2-difenil-acetoxi) 1
20 azonia biciclo [2,2,2]-octano

Se agregan (R) (1-aza biciclo-[2,2,2] oct 3 II)-éster del ácido hidroxi difenil acético (0,050 gramos 0,148 milimoles) 2-bromo-N-(5 fluoro benzotiazol-2 II)-acetamida (0,064 gramos 0,222 milimoles) y carbonato de potasio
25 (0,01 gramos cantidad catalítica) a sulfóxido de dimetilo (0,5

mililitros) y se agitan juntos a 40°C durante la noche. La purificación utilizando HPLC de preparación dirigida a la masa eluyendo con acetonitrilo: agua: ácido trifluoroacético proporciona el compuesto del título.

5

Ejemplo 52

(R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-fenil-carbamoyl

metil-1-azonia biciclo-[2,2,2]-octano

(i) Trifluoroacetato

10

A un frasco sellado conteniendo (R)-(1-aza biciclo-[2,2,2]-oct-3-il)-éster del ácido hidroxi-difenil-acético (0.020 gramos, 0.059 milimoles en sulfóxido de dimetilo) se le agrega 2-cloro-N-fenil-acetamida (0.030 gramos, 0.177 milimoles en cloruro de metileno). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche y la purificación utilizando HPLC de preparación dirigida a la masa eluyendo con acetonitrilo: agua: ácido trifluoroacético proporciona el compuesto del título.

15

20

(ii) Cloruro

25

Se agregan (R)-(1-aza biciclo-[2,2,2]-oct-3-il)-éster del ácido hidroxi-difenil-acético (0.2 gramos, 0.593 milimoles) y 2-cloro-N-fenil acetamida (0.12 gramos, 0.89 milimoles) a sulfóxido de dimetilo (2 mililitros) y se agitan a 40°C durante la noche. El solvente se remueve al vacío y la

purificación mediante cromatografía sobre sílice C18 eluyendo con agua acetonitrilo da el compuesto del título como una sal de cloruro

5 **Ejemplo 53**

Trifluoroacetato de (R)-1-(bencil-carbamoyl-metil)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil acetoxi)-1 azonia biciclo-[2 2 2]-octano

El compuesto del título se hace mediante un procedimiento análogo al del cloruro de (R) 3-(2-hidroxi 2 2
10 difenil acetoxi)-1-fenil-carbamoyl metil-1-azonia biciclo-[2 2 2]-octano [Ejemplo 52 (ii)] mediante el reemplazo de la 2 cloro-N fenil acetamida con 3-cloro-N-fenil-propionamida

Ejemplos 54 a 58

15 Estos compuestos es decir trifluoroacetato de (R)-3-(2-hidroxi-2 2-difenil-acetoxi)-1-prop-2 inil 1-azonia biciclo-[2 2 2] octano trifluoroacetato de (R) 1-(3-bencen-sulfonil-amino-propil)-3-(2 hidroxi-2 2-difenil-acetoxi)-1-azonia-biciclo-[2 2 2] octano trifluoroacetato de (R)-1-but 2
20 inil-3-(2 hidroxi-2 2-difenil-acetoxi)-1 azonia-biciclo [2 2 2] octano trifluoroacetato de (R)-1-hex-2-inil-3 (2 hidroxi 2 2-difenil-acetoxi)-1-azonia-biciclo-[2 2 2]-octano y trifluoroacetato de (R)-3-(2 hidroxi-2 2-difenil-acetoxi) 1 (3-fenil prop-2-inil)-1 azonia-biciclo-[2 2 2]-octano se preparan
25 mediante un procedimiento análogo al del trifluoroacetato de

(R)-3-(2 hidroxil-2,2-difenil-acetoxil)-1-fenil-carbamoil-metil-1-azonia-biciclo-[2,2,2]-octano [Ejemplo 52 (i)] mediante el reemplazo de la 2-cloro-N-fenil acetamida con el haluro de alquilo apropiado

5

Ejemplo 59

Bromuro de (R)-1-(3 terbutoxil-carbonil-amino-propil) 3-(2 hidroxil-2,2-difenil acetoxil)-1 azonia-biciclo [2,2,2]-octano

La preparación de este compuesto se describe en el Ejemplo 1 (ii) (a)

10

Ejemplo 60

Bromuro de (R)-1-terbutoxil-carbonil-metil-3 (2-hidroxil-2,2-difenil-acetoxil)-1-azonia-biciclo-[2,2,2] octano

15

A una solución que comprende (R)-(1-aza-biciclo-[2,2,2] oct-3-il)-éster del ácido hidroxil-difenil acético (0.2 gramos 0.593 milimoles) en cloroformo seco (5 mililitros) se le agrega bromoacetato de terbutilo (0.438 mililitros 2.98 milimoles). La mezcla de reacción se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se remueve al vacío y la purificación del residuo crudo mediante cromatografía sobre sílice C18 eluyendo con agua acetonitrilo proporciona el compuesto del título como un sólido blanco.

20

25

Ejemplo 61

Bromuro de (R)-1-(2-terbutoxi-carbonil-amino-etil)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano

El compuesto del título se hace mediante un procedimiento análogo al del bromuro de (R)-1-terbutoxi-carbonil-metil-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano (Ejemplo 60) mediante el reemplazo del bromoacetato de terbutilo con el terbutil éster del ácido (2-bromo-etil)-carbámico

10

Ejemplo 62

Trifluoroacetato de (R)-1-carboxi-metil-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano

A una solución agitada de bromuro de (R)-1-terbutoxi-carbonil-metil-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano (Ejemplo 60) (0.14 gramos o 0.264 milimoles) en cloroformo (5 mililitros) se le agrega ácido trifluoroacético (1 mililitro). La mezcla de reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se remueve al vacío y la purificación del residuo mediante cromatografía sobre sílice C18 eluyendo con agua-acetonitrilo proporciona el compuesto del título como un sólido blanco

20

Ejemplo 63

Trifluoroacetato de (R)-1-[(5,6-dietil-indan-2-il)-carbamoil]

25

**metil]-3 (2-hidroxi-2,2-difenil acetoxi)-1-azonia-biciclo-
[2.2.2]-octano**

A una suspensión agitada de trifluoroacetato de
(R)-1-carboxi-metil-3 (2 hidroxi 2 2 difenil-acetoxi)-1-azonia-
5 biciclo-[2 2 2]-octano [Ejemplo 62] (0 052 gramos 0 102
milimoles) en N N-dimetil formamida seca (5 mililitros) se le
agregan DIPEA (0 070 mililitros 0 408 milimoles) HATU
(0 097 gramos 0 255 milimoles) y clorhidrato de 5 6-dietil
indan 2-ilamina (0 058 gramos 0 255 milimoles) La mezcla
10 se deja agitándose a temperatura ambiente durante la noche
El solvente se remueve al vacío y la purificación mediante
HPLC de preparación dirigida a la masa eluyendo con
acetonitrilo agua ácido trifluoroacético proporciona el
compuesto del título

15 De una manera alternativa a una suspensión
agitada de trifluoroacetato de (R)-1-carboxi-metil-3 (2
hidroxi-2 2-difenil-acetoxi) 1-azonia-biciclo-[2 2 2] octano
[Ejemplo 62] (0 052 gramos 0 102 milimoles) en N N-dimetil
formamida seca (5 mililitros) se le agregan DIPEA (0 053
20 mililitros 0 306 milimoles) HATU (0 058 gramos 0 153
milimoles) y clorhidrato de 5 6 dietil-indan-2-ilamina (0 035
gramos 0 153 milimoles) La mezcla se deja agitándose a
temperatura ambiente durante la noche El solvente se
remueve al vacío y la purificación mediante HPLC de
25 preparación dirigida a la masa eluyendo con acetonitrilo

agua ácido trifluoroacético proporciona el compuesto del título

Ejemplo 64

5 Trifluoroacetato de (R) 3 (2-hidroxi 2,2-difenil acetoxi) 1 pent-4 inil-1 azonia-biciclo-[2 2 2]-octano

Se agregan (R)-(1 aza-biciclo-[2 2 2]-oct 3 il)-éster del ácido hidroxi-difenil acético (0 02 gramos 0 059 milimoles) 5 cloro pent-1-ino (0 0073 gramos 0 071 milimoles) yoduro de sodio (0 009 gramos cantidad catalítica) y carbonato de potasio (0 009 gramos cantidad catalítica) a acetonitrilo (0 5 mililitros) y se agitan juntos durante 9 horas La purificación se lleva a cabo utilizando HPLC de preparación dirigida a la masa eluyendo con acetonitrilo agua ácido trifluoroacético Se lleva a cabo una purificación adicional mediante el calentamiento del producto resultante en resina Merrifield en acetonitrilo a 80°C durante 6 horas La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente y luego se filtra El filtrado se concentra al vacío para proporcionar el producto del título como un aceite

10

15

20

Ejemplo 65

25 Trifluoroacetato de (R)-1-[3-(1,3 dioxo-1,3-dihidro-isoindol 2-il)-prop-2-inil]-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-

1-azonia biciclo-[2 2 2]-octano

El compuesto del título se hace mediante un procedimiento análogo al del trifluoroacetato de (R) 3-(2-hidroxi 2 2 difenil-acetoxi)-1 pent-4 inil-1-azonia-biciclo-

5 [2 2 2]-octano (Ejemplo 64) mediante el reemplazo del 5-cloro-pent-1 ino con la 2-(3 cloro-prop-1 inil) isoindol 1 3-diona del acetonitrilo con sulfóxido de dimetilo y sin agregar carbonato de potasio

10 **Ejemplos 66 a 69**

Estos compuestos es decir trifluoroacetato de (R)-1-(2 ciclohexil-carbamoyloxi-etil)-3-(2-hidroxi 2 2 difenil-acetoxi)-1-azonia biciclo-[2 2 2]-octano trifluoroacetato de (R)-3-(2-hidroxi-2 2-difenil acetoxi) 1 [2-(3-fenil-ureido) 15 etil]-1 azonia-biciclo-[2 2 2]-octano trifluoroacetato de (R)-1-[2-(3-ciclohexil-ureido)-etil] 3 (2 hidroxi-2 2-difenil-acetoxi)-1-azonia-biciclo-[2 2 2] octano y trifluoroacetato de (R) 3-(2-hidroxi-2 2-difenil acetoxi)-1 pent 2-inil-1-azonia-biciclo-[2 2 2]-octano se preparan todos mediante un 20 procedimiento análogo al del trifluoroacetato de (R) 3 (2-hidroxi-2 2-difenil-acetoxi)-1-pent-4-inil-1-azonia-biciclo-[2 2 2]-octano (Ejemplo 64) mediante el reemplazo del acetonitrilo con sulfóxido de dimetilo y del 5 cloro-pent-1-ino con el haluro de alquilo apropiado

Ejemplo 70**Bromuro de (R)-1 (3-terbutoxi-carbonil-amino-propil)-3 (2-hidroxi 2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi) 1-azonia biciclo-[2.2.2]-octano**

5 (i) Metil-éster del ácido hidroxi-di-tiofen-2-il
acético

Se agrega hidróxido de potasio (100 mililitros
solución 1.25 M) a 2,2'-tienilo (Ubichem) a temperatura
ambiente y la mezcla de reacción se calienta a reflujo
10 durante 4 horas y luego se enfría a temperatura ambiente.
La solución se acidifica a un pH de 2 y se extrae con acetato
de etilo (100 mililitros 3 veces). Las porciones orgánicas
combinadas se lavan con agua (100 mililitros) se secan sobre
 Na_2SO_4 y se enfrían a 0°C. Se agrega por goteo TMS-
15 diazometano (20 mililitros de una solución 2M en hexanos) y
la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente. Se agrega
ácido acético (4 mililitros) y la mezcla de reacción se deja a
temperatura ambiente durante la noche. El solvente se
remueve al vacío y el producto crudo se seca y se tritura
20 con hexano para proporcionar el compuesto del título como
un sólido amorfo color café.

(ii) (R)-(1 aza-biciclo [2.2.2]-oct-3-il)-éster del
ácido hidroxi-di-tiofen-2-il-acético

25 A un matraz conteniendo metal de sodio (0.018

gramos 0 786 milimoles) bajo una atmósfera de argón se le
agregó una suspensión que comprendía metil-éster del ácido
hidroxi di-tiofen-2 il-acético [Ejemplo 70 (I)] (0 2 gramos
0 786 milimoles) y (R) 1 aza-biciclo-[2 2 2] octan 3-ol (0 149
5 gramos 1 179 milimoles) en tolueno (3 mililitros) La mezcla
de reacción se agitó bajo la atmósfera inerte a 85°C durante
4 horas y el solvente se removió al vacío El residuo crudo
resultante se disolvió en diclorometano y se lavó con una
solución saturada de bicarbonato de sodio La porción
10 orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para
proporcionar un aceite color café La trituración con
acetonitrilo proporciona el compuesto del título

(iii) Bromuro de (R)-1-(3-terbutoxi-carbonil amino-
15 propil)-3-(2 hidroxi-2 2-di-tiofen 2 il acetoxi)-1-azonia-
biciclo-[2 2 2]-octano

Se disuelven (R)-(1-aza-biciclo-[2 2 2]-oct-3 il)-
éster del ácido hidroxi-di-tiofen-2-il-acético (0 758 gramos
2 17 milimoles) y bromuro de 3(BOC-amino)-propilo (0 775
20 gramos 3 25 milimoles) en N N-dimetil formamida (7
mililitros) y se calientan a 60°C durante 2 5 horas El
solvente se remueve al vacío y la purificación del residuo
crudo mediante cromatografía sobre sílice C18 eluyendo con
agua acetonitrilo proporciona el compuesto del título como
25 un aceite

Ejemplos 71 a 75

Estos compuestos es decir trifluoroacetato de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi)-1-pent-2-ino-1-azonia-biciclo-[2,2,2]-octano trifluoroacetato de (R)-1-(2-ciclohexil-carbamoyloxi-etil)-3-(2-hidroxi-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi)-1-
5 azonia-biciclo-[2,2,2]-octano trifluoroacetato de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi)-1-[2-(3-fenil-ureido)-etil]-1-azonia-biciclo-[2,2,2]-octano trifluoroacetato de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi)-1-prop-2-ino-1-azonia-
10 biciclo-[2,2,2]-octano y trifluoroacetato de (R)-1-(bencil-carbamoyl-metil)-3-(2-hidroxi-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi)-1-azonia-biciclo-[2,2,2]-octano se hacen todos mediante un procedimiento análogo al del trifluoroacetato de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-pent-4-ino-1-azonia-biciclo
15 [2,2,2]-octano (Ejemplo 64) mediante el reemplazo del (R)-(1-aza-biciclo-[2,2,2]-oct-3-il)-éster del ácido hidroxi-difenil-acético con (R)-(1-aza-biciclo-[2,2,2]-oct-3-il)-éster del ácido hidroxi-di-tiofen-2-il-acético (Ejemplo 70 (ii)) mediante el reemplazo del acetonitrilo con sulfóxido de dimetilo y
20 mediante el reemplazo del 5-cloro-pent-1-ino con el haluro de alquilo apropiado

Preparación alternativa del compuesto del Ejemplo 71 como una sal de bromuro

25 Una solución de 1-bromo-2-pentino (0.51 gramos

105
97

3 44 milimoles) en cloroformo (2 mililitros) se trata con resina de TEA soportado por polímero. Después de unos cuantos minutos se agrega esta solución a una solución de (R)-(1-aza-biciclo-[2 2 2]-oct-3-il)-éster del ácido hidroxidi-tiofen-2-il-acético (Ejemplo 70 (ii)) (1 0 gramos 2 87 milimoles) en cloroformo (2 mililitros). La mezcla resultante se calienta a 50°C durante 18 horas y la mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente. Se aísla un sólido blanco mediante filtración, se lava con cloroformo y se seca. La recristalización a partir de cloroformo-acetonitrilo, el lavado del sólido resultante con acetonitrilo frío y el secado al vacío dan el bromuro de (R)-3-(2-hidroxidi-tiofen-2-il-acetoxi)-1-pent-2-ynil-1-azonia-biciclo-[2 2 2]-octano.

15 Ejemplo 76

Trifluoroacetato de (R)-3-(2-hidroxidi-tiofen-2-il-acetoxi)-1-fenil-carbamoyl metil-1-azonia-biciclo-[2 2 2]-octano

Se agregan (R)-(1-aza-biciclo-[2 2 2]-oct-3-il)-éster del ácido hidroxidi-tiofen-2-il-acético (Ejemplo 70 (ii)) (0 03 gramos 0 0857 milimoles), 2 cloro-N-fenil acetamida (0 0218 gramos 0 129 milimoles), yoduro de sodio (0 0026 gramos cantidad catalítica) y carbonato de potasio (0 0026 gramos cantidad catalítica) a sulfóxido de dimetilo (1 mililitro) y se calientan a 40°C durante la noche. Entonces

se remueve el solvente al vacío y la purificación se lleva a cabo utilizando HPLC de preparación dirigida a la masa eluyendo con acetonitrilo agua ácido trifluoroacético Se requiere una purificación adicional y se lleva a cabo mediante cromatografía sobre sílice C18 eluyendo con agua acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título

Ejemplos 77 a 79

Estos compuestos es decir trifluoroacetato de (R) 1-[2-(3-ciclohexil-ureido) etil]-3-(2-hidroxi-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi) 1-azonia biciclo-[2,2,2]-octano trifluoroacetato de (R) 1-[(5-fluoro-benzotiazol-2-il-carbamoil) metil]-3-(2-hidroxi-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi) 1-azonia-biciclo-[2,2,2]-octano y trifluoroacetato de (R) 3-(2-hidroxi-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi) 1-(3-fenil-prop-2-inil)-1-azonia biciclo-[2,2,2]-octano se preparan todos mediante un procedimiento análogo al del trifluoroacetato de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi)-1-fenil-carbamoil-metil-1-azonia-biciclo-[2,2,2]-octano (Ejemplo 76) mediante el reemplazo de la 2-cloro-N-fenil-acetamida con el haluro de alquilo apropiado

Ejemplo 80

Trifluoroacetato de (R)-1-[(furan-2-il-metil) carbamoil]-metil]-3-(2-hidroxi-2,2-difenil acetoxi)-1-azonia-biciclo [2,2,2]-octano

A una solución del trifluoroacetato de (R) 1-carboxi-metil-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-azonia-biciclo-[2,2,2] octano [Ejemplo 62] (0.04 gramos 0.078 milimoles) en diclorometano (0.5 mililitros) se le agregan
5 DIPEA (0.056 mililitros) y C-furan-2-il metil-amina (0.056 mililitros 0.634 milimoles) seguida por PyBOP (0.055 gramos 0.106 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro). La mezcla de reacción se deja agitándose a temperatura ambiente durante 48 horas. La purificación
10 inicial se lleva a cabo utilizando Extracción en Fase Sólida con una columna previamente acondicionada a un pH de 8 (pH ajustado utilizando Isolute CBA). Se lleva a cabo una purificación adicional utilizando HPLC de preparación dirigida a la masa eluyendo con acetonitrilo agua ácido
15 trifluoroacético para proporcionar el compuesto del título.

De una manera alternativa a una solución del trifluoroacetato de (R) 1-carboxi-metil-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-azonia-biciclo-[2,2,2]-octano [Ejemplo 62] (0.04 gramos 0.078 milimoles) en diclorometano (0.5
20 mililitros) se le agregan DIPEA (0.056 mililitros) y C-furan-2-il-metil-amina (0.021 mililitros 0.234 milimoles) seguida por PyBroP (0.055 gramos 0.118 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro). La mezcla de reacción se deja agitándose a temperatura ambiente durante 48 horas. La
25 purificación inicial se lleva a cabo utilizando Extracción en

Fase Sólida con una columna previamente acondicionada a un pH de 8 (pH ajustado utilizando Isolute CBA) Se lleva a cabo una purificación adicional utilizando HPLC de preparación dirigida a la masa eluyendo con acetonitrilo agua ácido trifluoroacético para proporcionar el compuesto del título

Ejemplos 81 a 108

Estos compuestos es decir trifluoroacetato de (R)-1-[(4-cloro-fenil-carbamoil)-metil] 3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-azonia biciclo-[2,2,2] octano trifluoroacetato de (R)-1-[(3,4-dicloro-fenil-carbamoil)-metil]-3-(2-hidroxi 2,2 difenil-acetoxi)-1-azonia-biciclo-[2,2,2]-octano trifluoroacetato de (R) 3 (2 hidroxi-2,2 difenil acetoxi) 1-[(4-metoxi fenil-carbamoil)-metil]-1-azonia-biciclo [2,2,2]-octano trifluoroacetato de (R)-1-[(3 cloro fenil-carbamoil)-metil]-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi) 1 azonia-biciclo-[2,2,2] octano trifluoroacetato de (R)-1-[(2 cloro fenil-carbamoil)-metil]-3 (2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi) 1 azonia-biciclo-[2,2,2] octano trifluoroacetato de (R)-3-(2-hidroxi 2,2 difenil-acetoxi)-1-[(4 nitro fenil-carbamoil) metil] 1-azonia biciclo [2,2,2]-octano trifluoroacetato de (R) 3 (2-hidroxi-2,2 difenil-acetoxi)-1-(o tolii-carbamoil-metil)-1-azonia biciclo-[2,2,2]-octano trifluoroacetato de (R)-1 [(4-cloro-bencil carbamoil) metil]-3-(2-hidroxi 2,2-difenil acetoxi)-1-azonia-biciclo-[2,2,2]-octano trifluoroacetato de (R)-3 (2-hidroxi-2,2 difenil-acetoxi)-1-

(fenetil carbamoił metil)-1-azonia-biciclo [2 2 2]-octano
 trifluoroacetato de (R) 3-(2-hidroxi-2 2-difenil-acetoxi)-1-
 (indan 2-ilcarbamoił-metil) 1 azonia biciclo-[2 2 2] octano
 trifluoroacetato de (R) 1-[(3-cloro bencil-carbamoił) metil]-3-
 5 (2-hidroxi-2 2-difenil-acetoxi)-1-azonia biciclo-[2 2 2]-octano
 trifluoroacetato de (R) 1 [(2-cloro bencil-carbamoił) metil]-3-
 (2-hidroxi-2 2-difenil-acetoxi) 1 azonia-biciclo [2 2 2]-octano
 trifluoroacetato de (R)-3-(2-hidroxi-2 2-difenil-acetoxi)-1-
 {[(naftalen-1 ilmetil) carbamoił] metil}-1-azonia-biciclo-
 10 [2 2 2] octano trifluoroacetato de (R)-3-(2-hidroxi-2 2-
 difenil-acetoxi)-1-[[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil-carbamoił]-
 metil]-1 azonia-biciclo-[2 2 2]-octano trifluoroacetato de (R)-
 1-[(3 4-dicloro-bencil-carbamoił) metil]-3-(2-hidroxi-2 2-
 difenil acetoxi)-1 azonia-biciclo-[2 2 2] octano
 15 trifluoroacetato de (R) 3 (2-hidroxi-2 2-difenil-acetoxi)-1-[(2
 tlofen 2-il-etil-carbamoił) metil]-1 azonia-biciclo-[2 2 2]-
 octano trifluoroacetato de (R)-1-[(ciclo-hexil-metil-
 carbamoił)-metil]-3-(2 hidroxi-2 2 difenil-acetoxi) 1-azonia-
 biciclo-[2 2 2]-octano trifluoroacetato de (R)-3 (2-hidroxi
 20 2 2-difenil-acetoxi)-1 (isopropil-carbamoił metil) 1-azonia
 biciclo-[2 2 2]-octano trifluoroacetato de (R)-1-etil
 carbamoił metil-3 (2 hidroxi 2 2 difenil acetoxi)-1-azonia
 biciclo-[2 2 2]-octano trifluoroacetato de (R) 1-[(ciclo-propil
 metil carbamoił)-metil]-3-(2-hidroxi-2 2-difenil-acetoxi)-1
 25 azonia biciclo-[2 2 2]-octano trifluoroacetato de (R)-3-(2

hidroxi-2 2-difenil-acetoxi) 1 propil-carbamoil metil 1 azonia-
biciclo-[2 2 2]-octano trifluoroacetato de (R) 1-ciclohexil-
carbamoil metil-3 (2 hidroxi 2 2-difenil-acetoxi) 1-azonia-
biciclo-[2 2 2]-octano trifluoroacetato de (R)-3-(2-hidroxi
5 2 2-difenil-acetoxi)-1-[[tlofen-2-ilmetil]-carbamoil] metil]-1-
azonia-biciclo-[2 2 2]-octano trifluoroacetato de (R) 3-(2-
hidroxi-2 2-difenil-acetoxi)-1-[(2-metoxi-etil-carbamoil)-
metil]-1 azonia-biciclo-[2 2 2] octano trifluoroacetato de (R)-
3-(2-hidroxi-2 2-difenil-acetoxi) 1-[(4-metil bencil carbamoil)-
10 metil]-1-azonia-biciclo-[2 2 2]-octano trifluoroacetato de (R)-
1-[(2 ciano-etil-carbamoil)-metil]-3-(2-hidroxi-2 2-difenil-
acetoxi)-1-azonia-biciclo [2 2 2]-octano trifluoroacetato de
(R)-3-(2-hidroxi-2 2-difenil-acetoxi)-1-[[2-(4-sulfamoil-fenil)-
etil-carbamoil]-metil] 1 azonia-biciclo-[2 2 2] octano y
15 trifluoroacetato de (R)-3-(2-hidroxi-2 2-difenil-acetoxi) 1-[(3-
isopropoxi-propil-carbamoil)-metil]-1-azonia-biciclo-[2 2 2]
octano se preparan todos mediante un procedimiento análogo
al del trifluoroacetato de (R) 1-[[furan 2-ilmetil]-carbamoil]-
metil]-3-(2-hidroxi 2 2-difenil acetoxi)-1-azonia-biciclo-
20 [2 2 2]-octano (Ejemplo 80) mediante el reemplazo de la C-
furan 2-il-metil-amina con la amina apropiad

Ejemplo 109

Bromuro de (R)-3-(2-fluoro-2,2-difenil-acetoxi)-1-fenoxi- carbonil-metil-1-azonia-biciclo-[2 2 2]-octano

25 (i) (R) (1-aza-biciclo-[2 2 2]-oct-3 il)-éster del

ácido fluoro-difenil-acético

A una solución agitada y enfriada (0°C) de DAST (0 101 mililitros 0 826 milimoles) en diclorometano (0 5 mililitros) bajo una atmósfera de argón se le agrega por goteo durante 10 minutos una suspensión de (R)-(1 aza-biciclo-[2 2 2]-oct-3-il) éster del ácido hidroxí difenil-acético (0 209 gramos 0 62 milimoles) en diclorometano (10 mililitros) La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 1 hora después de cuyo tiempo se agrega por goteo agua (5 mililitros) seguida por una solución de carbonato ácido de sodio (3 mililitros NaHCO₃ al 10 por ciento en peso/peso) para ajustar el pH de la solución a un pH de 8 La mezcla de reacción se diluye con diclorometano (10 mililitros) y se separa la porción orgánica La capa acuosa se extrae con diclorometano (10 mililitros) y las porciones orgánicas se combinan se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío La purificación del residuo crudo se lleva a cabo mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con diclorometano metanol para proporcionar el compuesto del título como un aceite color café

(ii) Bromuro de (R)-3 (2-fluoro-2 2 difenil-acetoxi)-1-fenoxi carbonil-metil-1-azonia-biciclo-[2 2 2]-octano

A una solución de (R)-(1-aza-biciclo-[2 2 2]-oct-3-il)-éster del ácido fluoro difenil acético [Ejemplo 109 (i)]

(0 034 gramos 0 1 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (0 25 mililitros) se le agrega fenil éster del ácido bromo-acético (0 071 mililitros 0 5 milimoles) La mezcla de reacción se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche La

5 purificación se lleva a cabo mediante cromatografía sobre sílice C18 eluyendo con agua acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro

Ejemplos 110 y 111

Estos compuestos es decir bromuro de (R)-3-(2-fluoro-2 2-difenil-acetoxi)-1-prop 2-inil-1 azonia-biciclo-

10 [2 2 2]-octano y bromuro de (R)-1-(2-acetoxi-etil)-3 (2-fluoro-2 2 difenil-acetoxi)-1-azonia biciclo-[2 2 2]-octano se preparan mediante un método análogo al del bromuro de (R)-3-(2-fluoro-2 2 difenil-acetoxi) 1-fenoxi-carbonil-metil 1-

15 azonia-biciclo-[2 2 2]-octano (Ejemplo 109) mediante el reemplazo del fenil-éster del ácido bromo-acético con el haluro de alquilo apropiado

Ejemplo 112

Trifluoroacetato de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-

20 [2-(3-fenil-ureido) etil] 1 azonia-biciclo-[2 2 2]-octano

Este compuesto se hace de una manera análoga al trifluoroacetato de (R)-3-(2 hidroxi-2 2-difenil-acetoxi)-1-[2-(toluen-4-sulfonil-amino)-etil] 1 azonia-biciclo [2 2 2]-octano (Ejemplo 49) mediante el reemplazo del cloruro de p-toluensulfonilo con isocianato de fenilo

25

Ejemplo 113

Trifluoroacetato de (R)-1-but-2-ino-3-(2-hidroxi-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi)-1-azonia-biciclo-[2,2,2]-octano

Este compuesto se hace de una manera análoga al
5 trifluoroacetato de (R)-3-(2 hidroxi-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi)
1-fenil-carbamoil-metil 1 azonia-biciclo [2,2,2]-octano
(Ejemplo 76) mediante el reemplazo de la 2 cloro-N-fenil-
acetamida con el haluro de alquilo apropiado

Ejemplo 114

10 **Trifluoroacetato de (R)-1-hex-2-ino-3-(2-hidroxi-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi)-1-azonia biciclo-[2,2,2]-octano**

Una solución agitada que comprende (R) (1-aza-
biciclo [2,2,2]-oct-3-il)-éster del ácido hidroxi di-tiofen-2-il
acético (Ejemplo 70 (ii)) (0.03 gramos 0.086 milimoles) 1
15 bromo-2-hexino (0.021 gramos 0.0129 milimoles) carbonato
de potasio (0.002 gramos cantidad catalítica) en acetonitrilo
(0.5 mililitros) se calienta a 50°C durante la noche. El
solvente se remueve al vacío y la purificación mediante
HPLC de preparación dirigida a la masa eluyendo con
20 acetonitrilo agua ácido trifluoroacético proporciona el
compuesto del título

Ejemplo 115

**Trifluoroacetato de (R)-3-(2 hidroxi-2,2-difenil acetoxi)-1-
{2 [(naftalen-2-carbonil)-amino]-etil}-1-azonia-biciclo-
25 [2,2,2]-octano**

A una solución de ácido naftalen-2-carboxílico (0 019 gramos 0 113 milimoles) en N N-dimetil formamida (0 28 mililitros) se le agrega di-isopropil-etilamina (0 02 mililitros 0 113 milimoles) en N N-dimetil-formamida (1 mililitro) seguida por HATU (0 043 gramos 0 113 milimoles) en N N-dimetil-formamida (0 28 mililitros) La mezcla de reacción se deja reposar durante 20 minutos después de cuyo tiempo se agrega una solución que comprende bromhidrato de bromuro de (R)-1-(2-amino-etil)-3-(2-hidroxi 2 2-difenil-acetoxi)-1-azonia biciclo-[2 2 2]-octano [Ejemplo 10 49 (II)] (0 051 gramos 0 113 milimoles) y se agrega di-isopropil-etilamina (0 02 mililitros 0 113 milimoles) en N N dimetil-formamida (0 57 mililitros) La mezcla de reacción se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche La purificación inicial se lleva a cabo utilizando Extracción en 15 Fase Sólida con un cartucho de 1 gramo de Isolute ALB Se lleva a cabo una purificación adicional utilizando HPLC de preparación dirigida a la masa eluyendo con acetonitrilo agua ácido trifluoroacético para proporcionar el compuesto del título 20

Ejemplos 116 a 157

Estos compuestos es decir trifluoroacetato de (R)-1-[2-(4-ciano benzoil-amino)-etil]-3 (2-hidroxi-2 2-difenil-acetoxi)-1-azonia-biciclo [2 2 2]-octano trifluoroacetato de 25 (R)-1-[2-(2 6-dimetil-benzoil-amino)-etil]-3-(2 hidroxi-2 2-

difenil-acetoxi)-1-azonia biciclo-[2 2 2]-octano
 trifluoroacetato de (R)-1-{2 [(bifenil-4 carbonil)-amino]-etil}
 3-(2-hidroxi-2 2-difenil-acetoxi)-1 azonia-biciclo-[2 2 2]
 octano trifluoroacetato de (R) 3-(2-hidroxi-2 2-difenil-
 5 acetoxi) 1-[2-(4-pirrol-1 il-benzoil amino) etil]-1-azonia-
 biciclo [2 2 2]-octano trifluoroacetato de (R)-3-(2-hidroxi-
 2 2 difenil-acetoxi)-1-[2-(3 metansulfonil-benzoil-amino) etil]-
 1-azonia biciclo [2 2 2] octano trifluoroacetato de (R) 3 (2-
 hidroxi 2 2 difenil-acetoxi)-1-{2-[(piridin-3 carbonil)-amino]-
 10 etil}-1-azonia-biciclo [2 2 2]-octano trifluoroacetato de (R)-
 1-[2-(4-cloro-benzoil-amino)-etil] 3 (2-hidroxi-2 2 difenil
 acetoxi)-1-azonia-biciclo [2 2 2]-octano trifluoroacetato de
 (R)-1 [2-(3 5-dimetoxi benzoil amino)-etil]-3-(2-hidroxi-2 2-
 difenil-acetoxi)-1-azonia biciclo-[2 2 2]-octano
 15 trifluoroacetato de (R) 1 [2-(3-cloro-benzoil amino)-etil]-3-(2
 hidroxi-2 2 difenil-acetoxi)-1-azonia-biciclo-[2 2 2]-octano
 trifluoroacetato de (R)-1-[2-(4-etil-benzoil-amino)-etil]-3-(2-
 hidroxi-2 2-difenil-acetoxi)-1-azonia-biciclo-[2 2 2]-octano
 trifluoroacetato de (R)-3-(2 hidroxi-2 2-difenil-acetoxi) 1 [2
 20 (3 trifluoro metil-benzoil-amino)-etil]-1-azonia-biciclo-[2 2 2]-
 octano trifluoroacetato de (R)-3-(2-hidroxi-2 2 difenil-
 acetoxi)-1 [2-(4-trifluoro-metil benzoil-amino)-etil]-1 azonia
 biciclo-[2 2 2] octano trifluoroacetato de (R)-3-(2-hidroxi
 2 2 difenil-acetoxi)-1-[2-(2-trifluoro-metil-benzoil-amino)-
 25 etil]-1-azonia-biciclo [2 2 2]-octano trifluoroacetato de (R)-

1 [2 (3 4-dimetoxi-benzoil-amino)-etil]-3-(2-hidroxi-2 2
difenil-acetoxi)-1-azonia-biciclo-[2 2 2]-octano
trifluoroacetato de (R) 3 (2-hidroxi-2 2-difenil-acetoxi)-1-[2-
(4-metoxi-benzoil-amino)-etil]-1-azonia biciclo-[2 2 2]-octano
5 trifluoroacetato de (R) 3 (2-hidroxi-2 2-difenil-acetoxi) 1 [2
(2-metoxi-benzoil-amino) etil] 1-azonia-biciclo-[2 2 2]-octano
trifluoroacetato de (R)-3-(2-hidroxi-2 2 difenil-acetoxi)-1-[2-
(4 isopropoxi benzoil-amino) etil]-1-azonia biciclo-[2 2 2]
octano trifluoroacetato de (R) 1-[2-(2 4-dimetoxi benzoil
10 amino)-etil]-3-(2-hidroxi 2 2-difenil acetoxi)-1-azonia biciclo-
[2 2 2] octano trifluoroacetato de (R) 1-[2-(2-ciano-benzoil-
amino)-etil]-3-(2-hidroxi-2 2 difenil-acetoxi)-1-azonia biciclo-
[2 2 2]-octano trifluoroacetato de (R)-3-(2 hidroxi 2 2
difenil-acetoxi)-1-[2-(3-metoxi-benzoil-amino)-etil]-1-azonia-
15 biciclo [2 2 2]-octano trifluoroacetato de (R)-3-(2-hidroxi
2 2-difenil acetoxi)-1-[2-(3 fenil-propionil-amino)-etil] 1-
azonia-biciclo-[2 2 2]-octano trifluoroacetato de (R)-1-[2-(2-
ciclopentil-acetil-amino) etil]-3 (2-hidroxi-2 2-difenil-
acetoxi)-1 azonia-biciclo [2 2 2]-octano trifluoroacetato de
20 (R)-3-(2-hidroxi 2 2-difenil-acetoxi)-1-{2-[(pirazin-2
carbonil)-amino] etil}-1-azonia-biciclo-[2 2 2] octano
trifluoroacetato de (R)-3-(2 hidroxi-2 2 difenil-acetoxi)-1-{2
[(Indan-2-carbonil)-amino]-etil} 1-azonia-biciclo-[2 2 2]
octano trifluoroacetato de (R) 1-[2 (2-carbamoil-benzoil-
25 amino)-etil]-3 (2-hidroxi-2 2 difenil-acetoxi) 1-azonia-biciclo-

[2 2 2]-octano y trifluoroacetato de (R)-3-(2-hidroxi-2 2-difenil-acetoxi)-1-[2-(2-nitro-benzoi amino) etil]-1-azonia
biciclo-[2 2 2]-octano trifluoroacetato de (R)-3-(2-hidroxi
2 2-difenil-acetoxi)-1-[2-(2-piridin-3 il-acetil-amino)-etil]-1
5 azonia-biciclo-[2 2 2]-octano trifluoroacetato de (R) 1 {2-
[(furan-3-carbonil)-amino]-etil}-3-(2-hidroxi-2 2-difenil
acetoxi) 1-azonia biciclo-[2 2 2]-octano trifluoroacetato de
(R)-3-(2-hidroxi-2 2 difenil-acetoxi)-1 {2-[(5 nitro-furan 2
carbonil)-amino]-etil}-1-azonia-biciclo-[2 2 2]-octano
10 trifluoroacetato de (R) 3 (2-hidroxi 2 2-difenil acetoxi)-1-{2
[(1H-indazol-3-carbonil)-amino] etil}-1-azonia biciclo-[2 2 2]-
octano trifluoroacetato de (R)-3-(2-hidroxi-2 2-difenil-
acetoxi)-1-{2 [(tiofen-3-carbonil) amino]-etil}-1-azonia-
biciclo-[2 2 2]-octano trifluoroacetato de (R)-3-(2-hidroxi
15 2 2-difenil-acetoxi)-1-{2-[(1-metil-1H-pirrol-2-carbonil)-
amino] etil}-1-azonia-biciclo-[2 2 2]-octano trifluoroacetato
de (R)-1 {2-[(2 5-dimetil-2H-pirazol 3-carbonil) amino]-etil}
3-(2-hidroxi-2 2-difenil-acetoxi)-1-azonia-biciclo-[2 2 2]-
octano trifluoroacetato de (R)-3-(2-hidroxi-2 2 difenil-
20 acetoxi) 1-{2-[(5-metil-2-fenil-2H {1 2 3}-triazol-4-carbonil)
amino]-etil}-1 azonia-biciclo [2 2 2]-octano trifluoroacetato
de (R)-3-(2 hidroxi-2 2-difenil-acetoxi) 1-{2 [(4-metil-[1 2 3]-
tiadiazol-5 carbonil) amino]-etil}-1-azonia-biciclo-[2 2 2]
octano trifluoroacetato de (R)-3-(2 hidroxi-2 2-difenil
25 acetoxi)-1-{2 [(5 metil-isoxazol-3-carbonil) amino]-etil} 1-

azonia-biciclo-[2 2 2]-octano trifluoroacetato de (R) 3-(2-
hidroxi-2 2-difenil-acetoxi) 1 {2-[(3-metil-furan-2-carbonil)-
amino]-etil}-1-azonia-biciclo [2 2 2] octano trifluoroacetato
de (R) 3-(2-hidroxi 2 2-difenil-acetoxi) 1-{2 [(4-metoxi-tiofen-
5 3 carbonil) amino]-etil}-1-azonia biciclo-[2 2 2] octano
trifluoroacetato de (R)-1-{2-[(3-etoxi-tiofen-2-carbonil)-
amino]-etil}-3-(2-hidroxi-2 2-difenil-acetoxi) 1-azonia-biciclo
[2 2 2]-octano trifluoroacetato de (R)-1-{2-[(5-acetil tiofen-
2-carbonil)-amino] etil} 3 (2-hidroxi 2 2 difenil acetoxi)-1
10 azonia-biciclo-[2 2 2]-octano trifluoroacetato de (R) 1 {2-[(3-
cloro-tiofen-2-carbonil)-amino] etil} 3-(2-hidroxi-2 2-difenil-
acetoxi) 1-azonia biciclo-[2 2 2] octano trifluoroacetato de
(R)-1-{2-[(3-bromo-tiofen-2-carbonil)-amino]-etil}-3-(2-
hidroxi 2 2-difenil-acetoxi) 1 azonia-biciclo-[2 2 2]-octano
15 trifluoroacetato de (R)-1-{2 [(2 5 dimetil-furan-3-carbonil)-
amino]-etil}-3-(2-hidroxi-2 2-difenil-acetoxi)-1-azonia-biciclo
[2 2 2]-octano trifluoroacetato de (R)-1-{2-[(5 bromo-furan-2-
carbonil)-amino]-etil}-3-(2-hidroxi-2 2-difenil-acetoxi)-1
azonia-biciclo-[2 2 2]-octano trifluoroacetato de (R)-1-(2
20 [(1 5-dimetil 1H pirazol-3-carbonil)-amino] etil}-3-(2 hidroxi-
2 2-difenil-acetoxi)-1-azonia-biciclo-[2 2 2]-octano se
preparan todos mediante un procedimiento análogo al del
trifluoroacetato de (R)-3-(2 hidroxi-2 2-difenil-acetoxi) 1 {2-
[(naftalen 2-carbonil)-amino] etil}-1-azonia-biciclo-[2 2 2]-
25 octano (Ejemplo 115) mediante el reemplazo del ácido

naftalen-2-carboxílico con el ácido apropiado

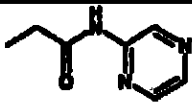
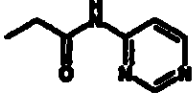
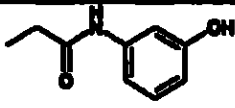
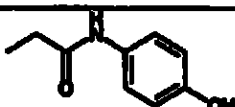
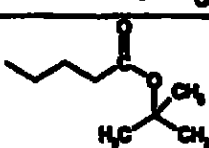
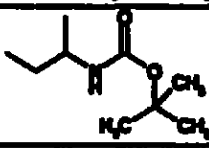
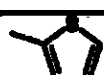
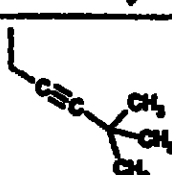
Ejemplo 158

(R) 3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-[(metil-fenil-carbamoyl)-metil]-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano

5 Se disuelven (R) (1 aza-biciclo [2.2.2]-oct-3 il)-
éster del ácido hidroxi-difenil-acético (0.03 gramos 0.09
milimoles) y 2-cloro-N-metil-N-fenil-acetamida (0.025 gramos
0.136 milimoles) en acetonitrilo-sulfóxido de dimetilo (3.25
mililitros) y se agitan juntos durante 18 horas a 50°C. Se
10 agrega resina de clorometil-poliestireno (resina Merrifield) y
la reacción se agita durante 4 horas adicionales a
temperatura ambiente. La filtración y la purificación
utilizando HPLC de preparación dirigida a la masa eluyendo
con acetonitrilo, agua, ácido trifluoroacético seguida por el
15 tratamiento con base de Hünig enlazada con polímero, luego
la disolución en acetato de etilo y el lavado con agua, secado
y concentración al vacío dan el producto del título como un
sólido.

20 Otros compuestos especialmente preferidos de la
fórmula I incluyen los compuestos de la fórmula XIV en donde
R¹, R², R³ y R⁴ son como se muestran en la siguiente Tabla
2 describiéndose posteriormente en la presente el método de
preparación. Todos los compuestos son sales de amonio
cuaternario. La tabla también muestra los datos de
25 espectrometría de masas.

TABLE 2

E1	R ¹ y R ²	R ⁴	R ³	M/s M+
159			OH	485.1
160			OH	473.1
161			OH	487.2
162			OH	487.3
163			OH	480.25
164			OH	495.3
165			OH	417.2
166			OH	428.1
167			OH	433.3

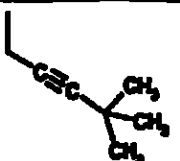
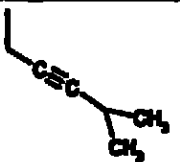
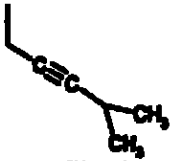
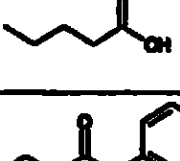
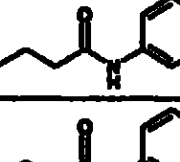
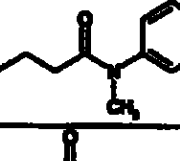
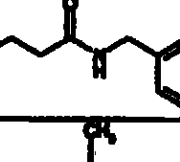
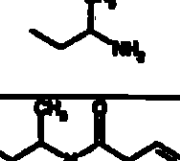
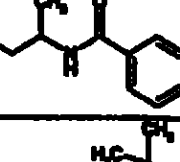
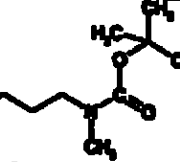
5

10

15

20

25

El.	R ¹ y R ³	R ⁴	R ⁵	M/s M+
168			OH	452.2
169			OH	419.9
170			OH	431.9
171			OH	405.2
172			OH	424.2
173			OH	499.3
174			OH	513.35
175			OH	513.3
176			OH	395.3
177			OH	499.3
178			OH	509.3

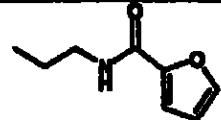
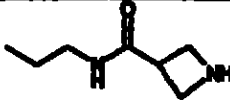
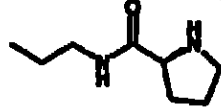
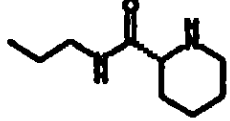
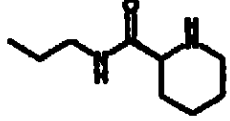
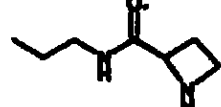
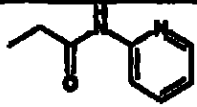
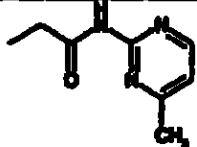
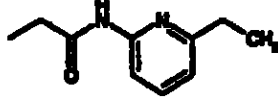
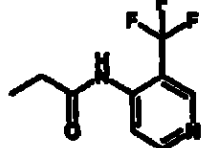
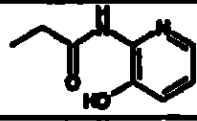
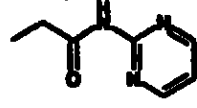
5

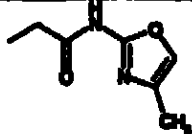
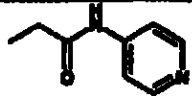
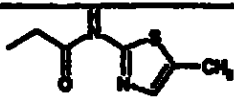
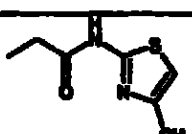
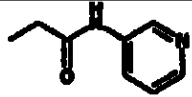
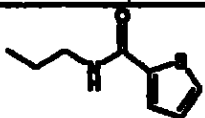
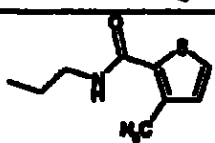
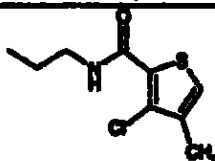
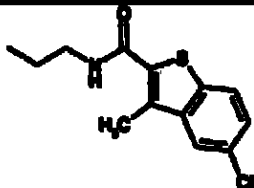
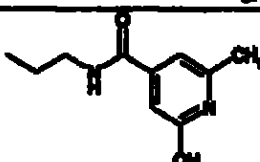
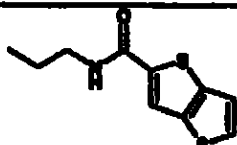
10

15

20

25

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	M/e M+
190					OH	473.3
191					OH	464
192					OH	478
193					OH	492
194					OH	492
195					OH	464
196					OH	472
197					OH	487
198					OH	500.4
199					OH	540.6
200					OH	488
201					OH	473

Ex	R ¹ y R ²	R ⁴	R ³	M _s M+
202			OH	476
203			OH	472
204			OH	492
205			OH	492
206			OH	472
207			OH	491.3
208			OH	
209			OH	539.2
210			OH	589.2
211			OH	516.3
212			OH	547.2

119
117

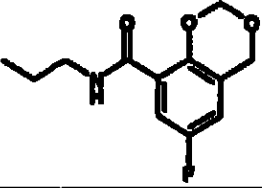
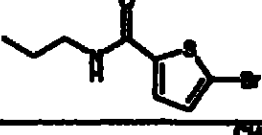
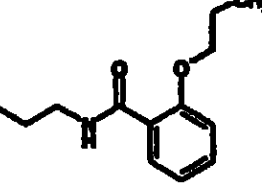
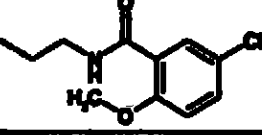
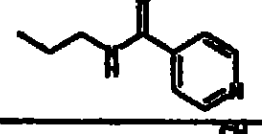
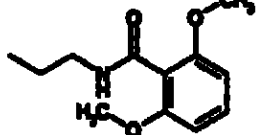
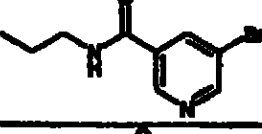
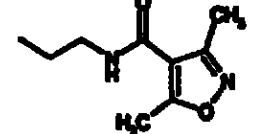
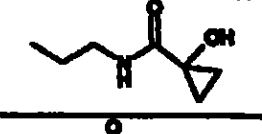
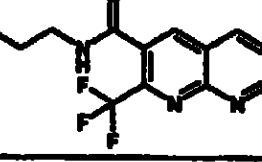
5

10

15

20

25

El.	R ¹ y R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	M/s M+
213				OH	561.3
214				OH	571.2
215				OH	543.3
216				OH	549.3
217				OH	486.3
218				OH	549.3
219				OH	566.2
220				OH	504.3
221				OH	463.3
222				OH	603.3

120
118

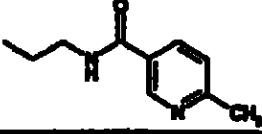
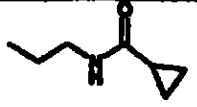
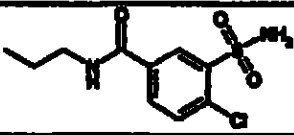
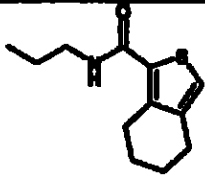
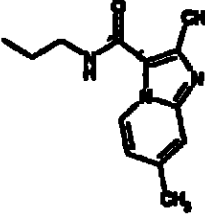
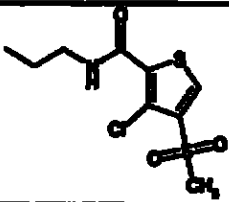
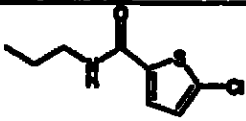
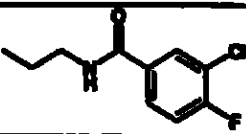
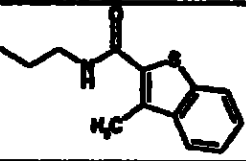
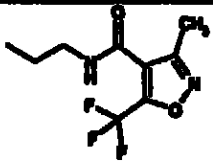
5

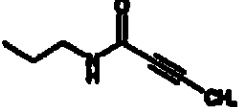
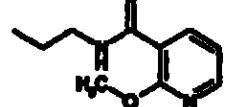
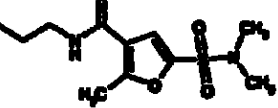
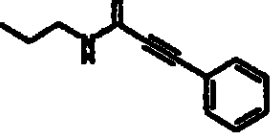
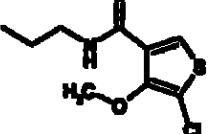
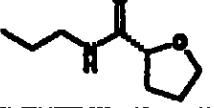
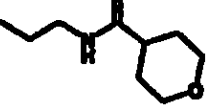
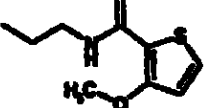
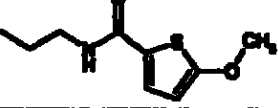
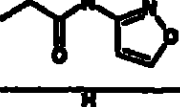
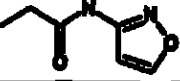
10

15

20

25

Ex	R ¹ y R ³	R ²	R ³	M/s M+
223			OH	
224			OH	449.3
225			OH	598.2
226			OH	545.3
227			OH	553.3
228			OH	603.2
229			OH	525.2
230			OH	537.2
231			OH	555.3
232			OH	558.3

E ₁	R ¹ y R ³	R ⁴	R ²	M _s M ₊
233			OH	447.3
234			OH	316.3
235			OH	396.3
236			OH	309.3
237			OH	335.2
238			OH	479.4
239			OH	493.35
240			OH	322
241			OH	331.2
242			OH	462.2
243			OH	474.1
244			OH	485.1

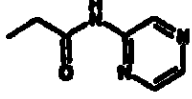
5

10

15

20

25

Ej.	R ¹ y R ³	R ⁴	R ²	M/s M+
245			OH	473.2

5 **Preparación de Ejemplos Específicos**

Ejemplo 159

A) Sal de bromuro de (R) 3-(2-hidroxi 2,2 di-tiofen 2-il-acetoxi)-1-(pirazin-2-ilcarbamoil metil)-1-azonia biciclo [2.2.2] octano

10 i) 2-bromo-N-pirazin-2-il-acetamida

A una solución de 2-amino-pirazina (5.0 gramos 52.6 milimoles) en cloroformo (250 mililitros) bajo una atmósfera de argón se le agrega trietil-amina (8.79 mililitros 63.1 milimoles) y se reduce la temperatura de la
15 mezcla resultante hasta -40°C. A esta solución se le agrega por goteo una solución de bromuro de bromo-acetilo (4.57 mililitros 52.6 milimoles) en cloroformo durante 20 minutos y se continúa la agitación de -20°C a -40°C durante 1 hora. Entonces se apaga la mezcla de reacción mediante su adición
20 a una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Posteriormente se separa el cloroformo y se lava en secuencia con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, ácido cítrico 0.5 M y salmuera. La concentración seguida por purificación mediante cromatografía en columna de sílice por evaporación instantánea (elución en gradiente
25

acetato de etilo/hexano 4 6 a 4 1) da el compuesto del título

ii) Bromuro de (R)-3 (2-hidroxi-2 2 di-tiofen-2-il-acetoxi)-1 (pirazin-2-ilcarbamoil metil) 1-azonia-biciclo-
5 [2 2 2]-octano

Una solución de 2 bromo-N-pirazin-2-il-acetamida (0 77 gramos 3 56 milimoles) y (R)-(1-aza-biciclo-[2 2 2]-oct 3-il)-éster del ácido hidroxi-di-tiofen-2-il-acético (Ejemplo 70 (ii)) (1 12 gramos 3 23 milimoles) en cloroformo seco se
10 calienta a 50°C durante 2 horas. Luego la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se extrae con agua. La capa acuosa se concentra bajo presión reducida y luego se vuelve a disolver en un pequeño volumen de acetonitrilo conteniendo unas cuantas gotas de agua. La mezcla se deja reposar a
15 temperatura ambiente durante varias horas. el sólido resultante se filtra y se seca y luego se vuelve a disolver en un pequeño volumen de agua conteniendo unas cuantas gotas de acetonitrilo. Después de varias horas se forma un sólido el cual se filtra y se seca para dar el compuesto del título
20 como un sólido blanco

B) Sal de cloruro de (R)3-(2-hidroxi-2.2 di-tiofen 2 il-acetoxi)-1 (pirazin-2-ilcarbamoil metil) 1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano

Se combinan pirazin-2-il-amina (400 microlitros
25 solución 0 5 M en N N dimetil-formamida) y trietil amina

(500 microlitros solución 0.5 M en N,N-dimetil formamida) y se enfrían en un baño de hielo. Se agrega por goteo cloruro de cloro-acetilo (500 microlitros solución 0.5 M en N,N-dimetil-formamida) y se agita a 0°C durante 1 hora. A la 2
5 cloro-N- pirazin-2-il-acetamida cruda y el (R)-(1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3 il) éster del ácido hidroxil-di-tiofen-2 il-acético (Ejemplo 70 (II)) (800 microlitros solución 0.25 M en N,N-dimetil formamida) se les agrega trietil amina (30 microlitros 1 equivalente) y la mezcla se agita a
10 temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se les agregan PS-Bromo-acetamido-metil-NovaGel en 2.3 milimoles/gramo (0.3 gramos) y trietil amina (30 microlitros 1 equivalente) y se agitan a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtra y
15 se agrega al filtrado el PS-ácido bromoacético en 1.2 milimoles/gramo (0.2 gramos) y se agita a 30°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se pasa a través de un cartucho de 1 gramo de Isolute SPE (Al-B). El solvente se remueve al vacío y la purificación del residuo crudo mediante HPLC de
20 preparación dirigida a la masa eluyendo con agua acetonitrilo ácido trifluoroacético proporciona el compuesto como un aceite amarillo.

Ejemplos 160 a 171

25 Estos compuestos es decir bromuro de (R) 3-(2-

hidroxí-2 2-difenil-acetoxi) 1 (pirimidín-4-ilcarbamoil-metil)-
 1-azonia-biciclo-[2 2 2]-octano bromuro de (R)-3-(2-hidroxí
 2 2-difenil acetoxi)-1-[(3-hidroxí-fenil carbamoil)-metil] 1-
 azonia-biciclo-[2 2 2]-octano bromuro de (R)-3-(2 hidroxí
 5 2 2-difenil-acetoxi)-1-[(4-hidroxí fenil-carbamoil)-metil]-1-
 azonia-biciclo-[2 2 2]-octano bromuro de (R)-1-(3-terbutoxi
 carbonil-propil)-3-(2-hidroxí-2 2-difenil-acetoxi)-1-azonia
 biciclo-[2 2 2]-octano bromuro de (R) 1-((R/S) 2-terbutoxi-
 carbonil-amino-propil) 3 (2-hidroxí-2 2-difenil-acetoxi)-1-
 10 azonia-biciclo-[2 2 2]-octano bromuro de (R) 1-(3-
 ciclopropil-prop-2-inil) 3-(2-hidroxí-2 2-difenil-acetoxi)-1-
 azonia biciclo-[2 2 2]-octano bromuro de (R)-1-(3
 ciclopropil-prop-2 inil)-3-(2-hidroxí-2 2-di-tiofen 2-il-
 acetoxi)-1-azonia biciclo-[2 2 2]-octano bromuro de (R)-1-
 15 (4 4-dimetil-pent-2-inil)-3-(2-hidroxí-2 2-difenil-acetoxi)-1-
 azonia-biciclo-[2 2 2]-octano bromuro de (R)-1-(4 4-dimetil-
 pent-2-inil)-3-(2-hidroxí-2 2 di tiofen-2-il-acetoxi)-1-azonia-
 biciclo [2 2 2]-octano bromuro de (R)-3 (2-hidroxí-2 2-
 difenil-acetoxi)-1 (4 metil pent-2-inil) 1-azonia-biciclo-
 20 [2 2 2]-octano bromuro de (R)-3-(2-hidroxí-2 2-di tiofen 2 il-
 acetoxi)-1-(4-metil-pent 2 inil) 1 azonia-biciclo [2 2 2]-
 octano y bromuro de (R)-3-(2-hidroxí 2 2-difenil-acetoxi)-1-
 pent-3-inil-1-azonia biciclo [2 2 2]-octano se preparan todos
 de una manera análoga al bromuro de (R)-1-terbutoxi-
 25 carbonil-metil-3 (2-hidroxí-2 2 difenil-acetoxi)-1 azonia

biciclo-[2 2 2] octano (Ejemplo 60) mediante el reemplazo del bromoacetato de terbutilo con el haluro orgánico apropiado y el calentamiento de la mezcla a 50°C durante 2 a 21 horas. Los compuestos se purifican ya sea mediante
5 trituración con solventes orgánicos cromatografía C18 (como para el Ejemplo 60) o bien recristalización a partir de acetonitrilo agua o cloroformo. Los haluros requeridos para la cuaternización están comercialmente disponibles o bien se sintetizan fácilmente mediante los métodos bien conocidos
10 en este campo.

Ejemplo 172

Bromuro de (R)-1-(3-carboxi-propil)-3 (2-hidroxi-2 2-difenil-acetoxi)-1-azonia biciclo-[2 2 2]-octano

15 A una solución agitada de bromuro de (R) 1-(3-terbutoxi-carbonil-propil)-3-(2 hidroxi-2 2-difenil-acetoxi) 1-azonia-biciclo-[2 2 2] octano [Ejemplo 163] (0.2 gramos 0.41 milimoles) en cloruro de metileno (1.5 mililitros) bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente se le agrega
20 ácido bromhídrico (al 33 por ciento en ácido acético 0.36 mililitros). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos la concentración es seguida por disolución en agua / acetonitrilo y se agita durante 30 minutos adicionales. Entonces la concentración da el producto del
25 título.

Ejemplos 173 a 175

Estos compuestos es decir trifluoroacetato de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil acetoxi)-1-(3-fenil-carbamoil propil)-1-azonia-biciclo-[2,2,2]-octano trifluoroacetato de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-[3-(metil-fenil-carbamoil)-propil]-1-azonia-biciclo-[2,2,2] octano y trifluoroacetato de (R)-1-(3-bencil-carbamoil-propil)-3-(2 hidroxi-2,2-difenil acetoxi)-1-azonia biciclo-[2,2,2]-octano se preparan todos de una manera análoga al trifluoroacetato de (R)-1-[(5,6 dietil-indan-2-ilcarbamoil)-metil]-3-(2 hidroxi-2,2 difenil-acetoxi)-1-azonia-biciclo-[2,2,2]-octano [Ejemplo 63] pero mediante el reemplazo del trifluoroacetato de (R)-1-carboxi-metil 3-(2-hidroxi-2,2 difenil acetoxi)-1-azonia-biciclo [2,2,2] octano [Ejemplo 62] con bromuro de (R)-1-(3-carboxi-propil)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil acetoxi) 1 azonia biciclo-[2,2,2]-octano [Ejemplo 172] y mediante el reemplazo del clorhidrato de 5,6-dietil-indan-2-ilamina con la amina apropiada

Ejemplo 176

Clorhidrato de cloruro de (R)-1-(2-amino-propil)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi) 1-azonia-biciclo-[2,2,2] octano

Este compuesto se prepara de una manera análoga al bromhidrato de bromuro de (R)-1-((R/S) 2-amino etil)-3-(2 hidroxi-2,2-difenil-acetoxi) 1 azonia-biciclo-[2,2,2]-octano [Ejemplo 49(ii)] pero mediante el reemplazo del bromuro de

(R)-1 (2-terbutoxi-carbonil amino-etil)-3-(2-hidroxi-2 2-difenil-acetoxi)-1-azonia-biciclo-[2 2 2]-octano [Ejemplo 49(I)] con el bromuro de (R)-1-((R/S)-2-terbutoxi-carbonil amino-propil)-3 (2-hidroxi-2 2-difenil-acetoxi)-1-azonia
5 biciclo-[2 2 2]-octano [Ejemplo 164] y la solución de bromuro de hidrógeno en dioxano con una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano El producto se aísla después de la concentración del medio de reacción sin mayor purificación

10 **Ejemplo 177**

Trifluoroacetato de (R)-1-((R/S)-2-benzoil-amino-propil) 3-(2-hidroxi-2,2 difenil-acetoxi)-1-azonia-biciclo-[2 2 2]-octano

Este compuesto se prepara de una manera análoga
15 al trifluoroacetato de (R)-1-(3 benzoil-amino-propil)-3-(2 hidroxi-2 2-difenil-acetoxi) 1-azonia-biciclo[2 2 2]-octano [Ejemplo 2] pero mediante el reemplazo del clorhidrato de cloruro de (R)-1 (3-amino propil)-3-(2-hidroxi 2 2-difenil acetoxi)-1-azonia-biciclo [2 2 2]-octano [Ejemplo 1 (II)] con
20 el clorhidrato de cloruro de (R)-1 ((R/S) 2-amino-propil) 3 (2-hidroxi 2 2 difenil-acetoxi)-1-azonia-biciclo-[2 2 2]-octano

Ejemplo 178

Cloruro de (R)-1-[3 (terbutoxi-carbonil-metil-amino)-propil]-3-2 hidroxi-2,2-difenil acetoxi)-1-azonia-biciclo-
25

[2.2.2]-octano

El terbutil éster del ácido (3-cloro-propil)-metil carbámico (2 00 gramos 9 629 milimoles) se solubiliza en N N-dimetil-formamida (20 mililitros) y se agrega DIPEA
 5 enlazada con poliestireno y se remueve después de unos cuantos minutos Esta solución se agrega entonces a una mezcla de (R)-(1-aza bicyclo-[2 2 2]-oct 3-il)-éster del ácido hidroxil-difenil-acético (2 1634 gramos 6 419 milimoles) y 200 miligramos de K₂CO₃ seguido por la adición de yoduro de sodio (10 miligramos) y calentamiento a 60°C durante 2
 10 días Luego se agregan a la mezcla 2 5 gramos de resina Merrifield y 100 miligramos de K₂CO₃ y se reasume el calentamiento a 40°C durante 12 horas Entonces se remueve la resina y la mezcla se purifica mediante cromatografía en
 15 columna C18 en gradiente para dar el producto del título

Ejemplo 179**Bromuro de (R)-1 [2-(4-hidroxil-benzoil-amino)-etil]-3-(2-hidroxil-2,2 difenil-acetoxil)-1 azonia-biciclo-[2 2 2]-octano**

20 i) Bromuro de (R)-1-[2-(4-benciloxil benzoil-amino) etil]-3-(2-hidroxil-2 2-difenil acetoxil)-1-azonia bicyclo-[2 2 2] octano

A una solución de ácido 4-benciloxil-benzoico (0 126 miligramos 0 55 milimoles) en N N-dimetil-formamida
 25 (3 mililitros) se le agrega di-isopropil-etilamina (0 3

mililitros) seguida por HATU (0 155 miligramos 0 55 milimoles) La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente después de cuyo tiempo se agrega una solución que comprende bromhidrato de bromuro de (R)-1-(2-amino etil)-3-(2-hidroxi-2 2-difenil-acetoxi) 1 azonia-biciclo-[2 2 2]-octano [Ejemplo 49 (II)] (0 200 gramos 0 37 milimoles) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche La purificación se lleva a cabo utilizando cromatografía en columna C18 de preparación eluyendo con acetonitrilo agua para proporcionar el compuesto del título

ii) Bromuro de (R)-1 [2-(4-hidroxi benzoiil amino) etil]-3-(2-hidroxi-2 2-difenil-acetoxi)-1-azonia-biciclo-[2 2 2] octano

A una solución de bromuro de (R)-1-[2-(4-benciloil-benzoiil-amino)-etil]-3-(2-hidroxi-2 2 difenil-acetoxi) 1 azonia-biciclo-[2 2 2] octano (0 075 gramos 0 11 milimoles) en N N-dimetil-formamida (1 mililitro) bajo una atmósfera de argón se le agrega Pd al 10 por ciento sobre carbón (40 miligramos) y la solución resultante se hidrogena durante 3 horas Luego se remueve el catalizador mediante filtración y la concentración al vacío produce el compuesto del título

Ejemplo 180

Cloruro de (R) 1 [2-(3-hidroxi-benzoiil-amino)-etil]-3 (2-

hidroxi 2,2-difenil-acetoxi)-1-azonia-biciclo-[2 2 2]-octano

i) Clorhidrato de cloruro de (R)-1 (2-amino-etil) 3-(2-hidroxi-2 2-difenil acetil)-1-azonia-biciclo [2 2 2]-octano

5 A una solución de bromuro de (R)-1-(2-terbutoxi carbonil-amino-etil) 3 (2-hidroxi-2 2-difenil acetil)-1-azonia-biciclo-[2 2 2]-octano [Ejemplo 49(i)] (8 292 gramos 14 82 milimoles) en dioxano (100mililitros) a temperatura ambiente se le agrega ácido clorhídrico (18 5 mililitros 4 M en dioxano) La mezcla de reacción se agita durante 20
10 horas El solvente se remueve al vacío y la purificación del residuo crudo mediante cromatografía sobre sílice C18 eluyendo con agua acetonitrilo proporciona el producto del título como un sólido blanco

15 ii) Cloruro de (R)-1 [2 (3-hidroxi-benzolil amino) etil]-3-(2 hidroxi 2 2-difenil-acetoxi)-1-azonia-biciclo-[2 2 2]-octano

Este se prepara de una manera análoga al bromuro de (R) 1-[2-(4-hidroxi-benzolil-amino) etil]-3-(2-hidroxi-2 2-difenil-acetoxi) 1-azonia-biciclo-[2 2 2]-octano [Ejemplo 179] pero el ácido 4-benciloxi-benzoico es reemplazado por el ácido 3-benciloxi-benzoico y el bromhidrato de bromuro de (R)-1-(2-amino-etil)-3 (2-hidroxi-2 2-difenil acetoxi) 1
20 azonia biciclo-[2 2 2]-octano es sustituido por clorhidrato de cloruro de (R) 1-(2 amino-etil)-3-(2-hidroxi-2 2-difenil-
25

acetoxi)-1-azonia-biciclo-[2 2 2] octano [Ejemplo 180 (i)]

Ejemplo 181

Bromuro de (R) 1-bencilloxi-carbonil-metil-3 (2-hidroxi-2,2 difenil-acetoxi)-1-azonia-biciclo-[2,2 2]-octano

Una suspensión de (R)-(1-aza biciclo-[2 2 2]-oct 3-il)-éster del ácido hidroxi-difenil-acético (1 gramo 2 96 milimoles) y bencil-éster del ácido bromoacético (0 516 mililitros 3 26 milimoles) en acetato de etilo (20 mililitros) se calienta a 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y el precipitado se remueve mediante filtración. La recristalización a partir de acetonitrilo (20 mililitros) da el compuesto del título.

Ejemplo 182

Bromhidrato de bromuro de (R)-3-(2-hidroxi 2,2 difenil acetoxi)-1-(2 metil-amino etil) 1-azonia-biciclo [2 2 2]-octano

Se agrega terbutil-éster del ácido (2-bromo-etil) metil-carbámico (0 09 gramos 0 38 milimoles) a una solución de (R) (1 aza biciclo-[2 2 2]-oct-3-il)-éster del ácido hidroxi-difenil-acético (0 265 gramos 0 79 milimoles) en N N-dimetil formamida (10 mililitros). La mezcla resultante se calienta a 60°C durante 5 horas y se concentra. Este procedimiento se repite dos veces dando el compuesto del

título como una mezcla que contiene el (R)-(1-aza-biciclo [2 2 2]-oct-3-ii)-éster del ácido hidroxil-difenil-acético

Ejemplo 183

5 Trifluoroacetato de (R) 1 [2-(benzoin-metil-amino) etil]-3 (2-hidroxil-2,2-difenil-acetoxil)-1-azonia-biciclo-[2 2 2]-octano

El producto crudo del Ejemplo 182 se disuelve en acetonitrilo (10 mililitros) se filtra y luego se enfría sobre
10 un baño de hielo bajo una atmósfera de argón. A esta solución enfriada se le agrega trietil-amina (127 microlitros) seguida por bromuro de benzoin (64 microlitros) y la reacción se agita durante 1 hora. La purificación se lleva a cabo utilizando HPLC de preparación dirigida a la masa
15 eluyendo con acetonitrilo agua ácido trifluoroacético para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 184

Trifluoroacetato de (R) 1-[(2-bromo-fenil-carbamil)-metil]-3-(2-hidroxil 2,2-difenil-acetoxil) 1-azonia-biciclo-[2 2 2]-octano

(i) N-(2-bromo-fenil)-2-cloro-acetamida

Se disuelven 2-bromo-anilina (371 microlitros 487 milimoles) y trietil-amina (651 microlitros 584 milimoles) en
25 N N dimetil-formamida (2 mililitros) y se enfrían en un baño

de hielo Se agrega por goteo cloruro de cloro-acetilo (371 microlitros 4.67 milimoles) y se agita a 0°C durante 1 hora El solvente se remueve al vacío y se utiliza crudo en el siguiente paso

5 ii) Trifluoroacetato de (R)-1-[(2-bromo fenil carbamoyl)-metil]-3 (2-hidroxi-2,2 difenil acetoxi)]-1 azonia biciclo-[2,2,2]-octano

Se disuelven N-(2-bromo-fenil)-2-cloro-acetamida (155 miligramos 0.622 milimoles) y (R)-(1-aza-biciclo-
10 [2,2,2] oct 3-ii)-éster del ácido hidroxi-difenil-acético (210 miligramos 0.622 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (4 mililitros) La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 2 horas Se agrega PS Bromoacetamidometil-NovaGel en 2.3 milimoles/gramo (0.5 gramos) a la mezcla de reacción y se
15 agita a temperatura ambiente durante 4 horas Se agrega PS-Trifenilfosfina en 3 milimoles/gramo (0.5 gramos) a la mezcla de reacción y se agita a temperatura ambiente durante la noche La mezcla de reacción se pasa entonces a través de un cartucho de 1 gramo de Isolute SPE (Al-B) El solvente se
20 remueve al vacío y la purificación del residuo crudo mediante HPLC de preparación dirigida a la masa eluyendo con agua acetonitrilo ácido trifluoroacético proporciona el compuesto del título

Ejemplos 185 a 189

25 Estos compuestos es decir trifluoroacetato de (R)-

1-[(3 4-dimetil-isoxazol 5 ilcarbamoil) metil]-3 (2-hidroxi 2 2-difenil-acetoxi) 1-azonia-biciclo-[2 2 2]-octano
trifluoroacetato de (R)-3-(2-hidroxi-2 2-difenil-acetoxi)-1-[(3-metil-[1 2 4]-tiadiazol-5-ilcarbamoil) metil]-1 azonia biciclo
5 [2 2 2]-octano trifluoroacetato de (R) 1-[(5 bromo-3 4-dimetil piridin-2-il-carbamoil)-metil]-3-(2-hidroxi 2 2-difenil acetoxi)-1 azonia-biciclo [2 2 2]-octano trifluoroacetato de (R) 1 [(2 5-dimetil-2H-pirazol 3 ilcarbamoil) metil] 3 (2-hidroxi 2 2-difenil-acetoxi)-1-azonia biciclo-[2 2 2]-octano y
10 trifluoroacetato de (R)-1-[(2 etil-2H pirazol-3-ilcarbamoil)-metil] 3-(2-hidroxi 2 2-difenil-acetoxi)-1 azonia biciclo-[2 2 2]-octano se preparan todos de una manera análoga al trifluoroacetato de (R)-1-[(2-bromo-fenil carbamoil)-metil]-3-(2 hidroxi-2 2 difenil-acetoxi)]-1-azonia biciclo [2 2 2] octano
15 [Ejemplo 184] mediante el reemplazo de la 2-bromoanilina con la amina apropiada

Ejemplo 190

Hexafluorofosfato de (R) 1 (2-[(furan-2-carbonil) amino]-etil)-3-(2 hidroxi-22-difenil-acetil)-1-azonia-biciclo-[2 2 2]octano

A una solución agitada de ácido 2 furoico (91 5 miligramos 8 21 milimoles) y HATU (284 miligramos 7 52 milimoles) en N N-dimetil-formamida (7 5 mililitros) se le
25 agrega morfolina enlazada con polímero en 2 5

milimoles/gramo (1 36 gramos 34 2 milimoles) La mezcla de
reacción se deja reposar a temperatura ambiente durante 15
minutos después de cuyo tiempo se agrega una solución que
comprende clorhidrato de cloruro de (R)-1-(2-amino-etil)-3-
5 (2-hidroxi-2 2 difenil-acetil)-1-azonia-biciclo-[2 2 2]-octano
[Ejemplo 180 (i)] (310 miligramos 6 84 milimoles) en N N
dimetil-formamida (7 5 mililitros) La mezcla de reacción se
agita a temperatura ambiente durante la noche La mezcla de
reacción se pasa a través de un cartucho de 2 gramos de
10 Isolute SPE (Al-B) El filtrado se concentra al vacío y la
purificación del residuo crudo mediante cromatografía sobre
sílice C18 eluyendo con agua acetonitrilo proporciona el
compuesto del título como un sólido blanco

15 **Ejemplo 191**

**Trifluoroacetato de (R)-1 {2-[(azetidín 3-carbonil)-amino]-
etil}-3-(2-hidroxi 2,2-difenil-acetoxi)-1-azonia-biciclo-
[2 2 2]-octano**

(i) (R)-1 {2-[1-terbutoxi-carbonil-azetidín-3
20 carbonil)-amino]-etil} 3 (2-hidroxi-2 2-difenil acetoxi)-1-
azonia-biciclo-[2 2 2] octano

Este compuesto se prepara de una manera análoga
al hexafluorofosfato de (R)-1-{2-[(furan-2-carbonil)-amino]-
etil}-3-(2-hidroxi-2 2-difenil-acetil)-1-azonia-biciclo [2 2 2]
25 octano [Ejemplo 190] mediante el reemplazo del ácido 2-

furolico con ácido 1 BOC-azetidin-3 carboxílico

(ii) Trifluoroacetato de (R)-1 (2-[(azetidin 3 carbonil) amino]-etil} 3 (2-hidroxi 2 2 difenil-acetoxi) 1 azonia-biciclo-[2 2 2] octano

5 Se disuelve el hexafluorofosfato de (R)-1-{2 [(1 terbutoxi-carbonil azetidin-3-carbonil)-amino]-etil}-3-(2-hidroxi-2 2-difenil-acetoxi)-1-azonia-biciclo-[2 2 2] octano en TFA DCM (1 1) (2 mililitros) y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora Se agregan TFA DCM (2 mililitros)
10 a la mezcla de reacción para terminar la reacción El solvente se remueve al vacío y la purificación del residuo crudo mediante HPLC de preparación dirigida a la masa eluyendo con agua acetonitrilo ácido trifluoroacético proporciona el compuesto del título

15

Ejemplos 192 a 195

Estos compuestos es decir trifluoroacetato de (R) 3 (2-hidroxi-2 2-difenil-acetoxi) 1-{2-[(S) pirrolidin-2 carbonil)-amino]-etil} 1 azonia-biciclo-[2 2 2]-octano
20 trifluoroacetato de (R) 3 (2-hidroxi 2 2-difenil acetoxi)-1-{2-[(R)-piperidin-2-carbonil)-amino] etil}-1-azonia-biciclo-[2 2 2]-octano trifluoroacetato de (R)-3-(2-hidroxi-2 2-difenil acetoxi)-1 {2 [(S) piperidin-2 carbonil)-amino] etil} 1 azonia-biciclo-[2 2 2]-octano y trifluoroacetato de (R)-1 {2-
25 [(S)-azetidin-2-carbonil)-amino] etil}-3-(2-hidroxi-2 2-difenil

acetoxi) 1-azonia biciclo-[2 2 2]-octano se preparan de una manera análoga al trifluoroacetato de (R)-1 {2-[(azetidin-3-carbonil)-amino]-etil} 3 (2-hidroxi 2 2 difenil-acetoxi)-1-azonia-biciclo-[2 2 2]-octano [Ejemplo 191] mediante el
5 reemplazo del ácido 1-BOC azetidin 3-carboxílico con el aminoácido protegido por BOC correspondiente

Ejemplo 196

Trifluoroacetato de (R) 3-(2-hidroxi-2,2 difenil-acetoxi)-1-(piridin-2-ilcarbamoil metil)-azonia-biciclo-[2 2 2]-octano
10

Este compuesto se prepara de una manera análoga al trifluoroacetato de (R)-1-[(2 bromo fenil-carbamoil) metil]-3-(2-hidroxi 2 2-difenil-acetoxi)]-1-azonia-biciclo-[2 2 2]-octano [Ejemplo 184] Sin embargo en lugar de utilizar la
15 PS-trifenil-fosfina se utiliza BEMP en 2 3 milimoles/gramo (0 1 gramos 1 equivalente) con el PS-bromoacetamidometil-NovaGel en 2 3 milimoles/gramo (0 3 gramos 1 equivalente)

Ejemplo 197

Cloruro de (R)-3 (2 hidroxi 2,2-difenil acetoxi) 1-[(4 metil-pirimidin-2-ilcarbamoil) metil]-1 azonia-biciclo-[2 2 2]-octano
20

Este compuesto se prepara de una manera análoga al cloruro de (R)3-(2-hidroxi-2 2 di-tiofen-2-il acetoxi)-1-(pirazin-2-ilcarbamoil metil)-1-azonia-biciclo-[2 2 2]-octano
25

[Ejemplo 159B] mediante la sustitución del (R)-(1-aza
biciclo-[2 2 2]-oct-3-il)-éster del ácido hidrox-di-tiofen-2-il
acético y la pirazin-2-il-amina con (R) (1-aza biciclo-[2 2 2]-
oct-3-il)-éster del ácido hidrox-difenil acético y 4-metil
5 pirimidin-2-ilamina

Ejemplos 198 a 201

Estos compuestos es decir trifluoroacetato de (R)
1-[(6-etil piridin-2-ilcarbamoil) metil] 3-(2-hidroxi-2 2-difenil-
10 acetoxi)-1-azonia-biciclo [2 2 2]-octano trifluoroacetato de
(R)-3 (2 hidroxi-2 2-difenil-acetoxi)-1-[(3-trifluoro-metil-
piridin-4 ilcarbamoil) metil] 1 azonia-biciclo-[2 2 2]-octano
trifluoroacetato de (R)-3-(2 hidroxi-2 2-difenil-acetoxi)-1-[(3-
hidroxi-piridin 2-ilcarbamoil) metil]-1-azonia-biciclo [2 2 2]-
15 octano y trifluoroacetato de (R)-3 (2-hidroxi 2 2-difenil
acetoxi)-1-(pirimidin-2-ilcarbamoil-metil)-1-azonia biciclo-
[2 2 2]-octano se preparan todos de una manera análoga al
cloruro de (R)-1-[(2 bromo fenil-carbamoil)-metil]-3-(2-
hidroxi-2 2-difenil-acetoxi)-1-azonia-biciclo-[2 2 2]-octano
20 [Ejemplo 184] mediante la sustitución de la 2-bromo-anilina
con las aminas heterocíclicas correspondientes sin embargo
en estos ejemplos no se utiliza la PS-trifenil fosfina

Ejemplos 202 a 206

25 Los compuestos del título es decir cloruro de (R)-

3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-[(4-metil-oxazol-2-ilcarbamoil)-metil]-1-azonia-biciclo-[2,2,2] octano cloruro de (R) 3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(piridin-4-ilcarbamoil metil)-1-azonia-biciclo-[2,2,2]-octano cloruro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-[(5-metil-tiazol-2-ilcarbamoil) metil] 1-azonia-biciclo-[2,2,2] octano cloruro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-[(4-metil-tiazol-2-ilcarbamoil)-metil] 1-azonia-biciclo-[2,2,2] octano y cloruro de (R) 3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(piridin-3-ilcarbamoil-metil) 1-azonia-biciclo-[2,2,2]-octano se preparan todos de una manera análoga al cloruro de (R) 3-(2-hidroxi-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi)-1-(pirazin-2-ilcarbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-[2,2,2]-octano [Ejemplo 159B] mediante la sustitución del (R)-(1-aza-biciclo-[2,2,2]-oct-3-il)-éster del ácido hidroxi-di-tiofen-2-il-acético con (R)-(1-aza-biciclo-[2,2,2]-oct-3-il) éster del ácido hidroxi-difenil-acético y reemplazando la pirazin-2-il-amina con las aminas heterocíclicas correspondientes

Ejemplo 207

Hexafluorofosfato de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil acetil)-1-{2-[tiofen-2-carbonil] amino}-etil}-1-azonia-biciclo-[2,2,2]-octano

A una solución agitada de ácido 2-tiofencarboxílico (15,4 miligramos 0,12 milimoles) y HATU (42 miligramos

0 11 milimoles) en N N dimetil-formamida (0 6 mililitros) se
le agrega trietil amina (42 microlitros 0 3 milimoles) La
mezcla de reacción se deja reposar durante 20 minutos
después de cuyo tiempo se agrega una solución que
5 comprende bromuro de (R)-1-(2-amino-etil)-3 (2 hidroxil-2 2-
difenil-acetil)-1-azonia-biciclo-[2 2 2] octano [Ejemplo 49 (ii)]
(45 miligramos 0 1 milimoles) en N N-dimetil-formamida (0 6
mililitros) La mezcla de reacción se agita a temperatura
ambiente durante la noche La mezcla de reacción se pasa a
10 través de un cartucho de 1 gramo de Isolute SPE (Al-B) y el
filtrado se concentra al vacío La purificación mediante HPLC
de preparación dirigida a la masa eluyendo con agua
acetonitrilo ácido trifluoroacético proporciona el compuesto
del título

15

Ejemplos 208 a 241

Estos compuestos es decir hexafluorofosfato de
(R) 3-(2 hidroxil-2 2-difenil-acetoxil)-1-{2-[(3-metil-tiofen 2
carbonil)-amino]-etil} 1-azonia-biciclo-[2 2 2] octano
20 hexafluorofosfato de (R)-1-(2-[(3-cloro-4-metil-tiofen 2
carbonil) amino]-etil} 3 (2-hidroxil-2 2-difenil-acetoxil)-1
azonia-biciclo-[2 2 2]-octano hexafluorofosfato de (R)-1 {2
[(5-cloro-3-metil benzo-[b]-tiofen-2-carbonil)-amino] etil}-3
(2 hidroxil-2 2-difenil-acetoxil)-1-azonia biciclo [2 2 2] octano
25 hexafluorofosfato de (R)-3-(2-hidroxil-2 2-difenil acetoxil)-1-

(2 [(2 hidroxí 6-metil-piridin 4 carbonil)-amino]-etil)-1-
azonia-biciclo-[2 2 2] octano hexafluorofosfato de (R)-3-(2
hidroxí-2 2-difenil-acetoxi)-1-{2-[(tieno-[3 2 b]-tiofen-2-
carbonil) amino]-etil} 1 azonia-biciclo-[2 2 2]-octano
5 hexafluorofosfato de (R) 1 {2-[(6-fluoro-4H-benzo [1 3]
dioxin-8-carbonil) amino] etil}-3-(2-hidroxí 2 2 difenil
acetoxi) 1-azonia-biciclo-[2 2 2]-octano hexafluorofosfato de
(R) 1 {2 [(5 bromo-tiofen-2-carbonil)-amino]-etil} 3-(2
hidroxí 2 2-difenil acetoxi)-1 azonia-biciclo [2 2 2] octano
10 hexafluorofosfato de (R)-3-(2 hidroxí-2 2-difenil-acetoxi) 1
[2-(2-propoxi benzoi-amino) etil]-1-azonia biciclo-[2 2 2]
octano hexafluorofosfato de (R) 1-[2-(5-cloro-2-metoxi-
benzoi-amino)-etil]-3 (2-hidroxí-2 2-difenil-acetoxi) 1
azonia biciclo-[2 2 2]-octano hexafluorofosfato de (R)-3-(2
15 hidroxí-2 2-difenil-acetoxi) 1 {2-[(piridin 4-carbonil) amino]-
etil}-1 azonia-biciclo-[2 2 2] octano hexafluorofosfato de
(R)-1-[2 (2 6-dimetoxi-benzoi-amino) etil]-3-(2 hídroxí-2 2-
difenil-acetoxi)-1-azonia-biciclo-[2 2 2]-octano
hexafluorofosfato de (R)-1-{2 [(5 bromo piridin-3 carbonil)-
20 amino] etil}-3-(2-hidroxí 2 2 difenil-acetoxi)-1-azonia-biciclo-
[2 2 2] octano hexafluorofosfato de (R)-1-{2 [(3 5 dimetil-
isoxazol-4 carbonil)-amino]-etil} 3-(2-hídroxí-2 2-difenil
acetoxi) 1-azonia biciclo-[2 2 2] octano hexafluorofosfato de
(R)-1-{2-[(1-hidroxí-ciclo propan carbonil)-amino] etil}-3 (2-
25 hidroxí-2 2-difenil-acetoxi)-1-azonia-biciclo-[2 2 2]-octano

hexafluorofosfato de (R) 3 (2-hidroxi-2 2 difenil acetoxi)-1
{2 [(2 trifluoro-metil-[1 8] naftiridin 3-carbonil) amino]-etil}
1-azonia-biciclo-[2 2 2] octano hexafluorofosfato de (R) 3
(2-hidroxi 2 2-difenil acetoxi)-1-{2-[(6 metil piridin-3-
5 carbonil) amino]-etil} 1 azonia-biciclo-[2 2 2]octano
hexafluorofosfato de (R)-1-[2-(ciclopropan-carbonil-amino)
etil]-3-(2-hidroxi-2 2-difenil-acetoxi)-1 azonia-biciclo-[2 2 2]
octano hexafluorofosfato de (R) 1-[2-(4-cloro-3-sulfamoil
benzoil-amino)-etil]-3-(2-hidroxi-2 2 difenil-acetoxi) 1
10 azonia-biciclo-[2 2 2] octano hexafluorofosfato de (R) 3 (2
hidroxi-2 2-difenil-acetoxi)-1-{2-[(4 5 6 7-tetrahidro-benzo-
[c] tiofen-1-carbonil) amino]-etil} 1 azonia-biciclo-[2 2 2]-
octano hexafluorofosfato de (R)-1-{2 [(2 7 dimetil imidazo-
[1 2 a]-piridin-3-carbonil)-amino] etil}-3-(2-hidroxi-2 2-
15 difenil acetoxi)-1-azonia-biciclo-[2 2 2]-octano
hexafluorofosfato de (R)-1-{2-[(3-cloro-4-metan-sulfonil
tiofen 2 carbonil)-amino]-etil} 3-(2-hidroxi 2 2-difenil
acetoxi)-1-azonia biciclo-[2 2 2] octano hexafluorofosfato de
(R)-1-{2-[(5-cloro tiofen-2-carbonil)-amino]-etil} 3-(2-hidroxi-
20 2 2-difenil acetoxi)-1-azonia-biciclo-[2 2 2]-octano
hexafluorofosfato de (R) 1-[2-(3-cloro-4 fluoro-benzoil
amino)-etil]-3-(2-hidroxi-2 2-difenil-acetoxi)-1-azonia-biciclo
[2 2 2] octano hexafluorofosfato de (R)-3-(2-hidroxi-2 2-
difenil-acetoxi) 1-{2-[(3-metil-benzo-[b]-tiofen-2 carbonil)-
25 amino]-etil}-1-azonia biciclo [2 2 2] octano hexafluorofosfato

de (R)-3 (2-hidroxi 2 2-difenil-acetoxi)-1-{2-[(3 metil-5-trifluoro-metil-isoxazol-4-carbonil)-amino] etil} 1 azonia
biciclo [2 2 2] octano hexafluorofosfato de (R)-3-(2-hidroxi
2 2 difenil-acetoxi)-1-[2-(1 oxo-but-2-inilamino) etil]-1-
5 azonia-biciclo-[2 2 2] octano hexafluorofosfato de (R) 3 (2-
hidroxi 2 2 difenil-acetoxi)-1-{2-[(2 metoxi piridin-3
carbonil)-amino]-etil}-1-azonia biciclo-[2 2 2]-octano
hexafluorofosfato de (R) 1 {2-[(5-dimetil-sulfamoil-2-metil
furan 3-carbonil)-amino]-etil} 3 (2 hidroxi-2 2-difenil-
10 acetoxi)-1 azonia-biciclo [2 2 2]-octano hexafluorofosfato de
(R) 3 (2 hidroxi-2 2-difenil-acetoxi)-1 {2-(3 fenil-propinoil-
amino)-etil}-1-azonia-biciclo-[2 2 2]-octano hexafluorofosfato
de (R)-1-{2-[(5-cloro-4-metoxi-tiofen-3-carbonil) amino]-etil}
3-(2-hidroxi-2 2-difenil-acetoxi) 1-azonia-biciclo-[2 2 2]-
15 octano hexafluorofosfato de (R)-3-(2-hidroxi 2 2-difenil
acetoxi) 1-{2-[(R)-tetrahidro furan-2-carbonil) amino]-etil} 1
azonia biciclo-[2 2 2]-octano hexafluorofosfato de (R) 3 (2-
hidroxi-2 2-difenil acetoxi) 1 {2-[(tetrahidro-piran 4-
carbonil)-amino]-etil}-1-azonia-biciclo-[2 2 2]-octano
20 hexafluorofosfato de (R)-3-(2 hidroxi 2 2-difenil-acetoxi)-1-
[2 [(3-metoxi-tiofen 2-carbonil)-amino]-etil]-1-azonia-biciclo-
[2 2 2]-octano y hexafluorofosfato de (R)-3 (2 hidroxi-2 2
difenil acetoxi)-1 {2 [(5-metoxi tiofen 2 carbonil)-amino]-
etil}-1-azonia-biciclo [2 2 2]-octano se preparan todos de
25 una manera análoga al hexafluorofosfato de (R)-3-(2 hidroxi-

2 2-difenil-acetil) 1-{2 [tiofen-2-carbonil)-amino] etil}-1-
azonia-biciclo-[2 2 2]-octano [Ejemplo 207] mediante la
sustitución del ácido 2-tiofen-carboxílico con el ácido
carboxílico correspondiente

5

Ejemplo 242

Bromuro de (R)-3-(2 hidroxil-2,2-difenil-acetoxil)-1-
(isoxazol-3-ilcarbamoil metil)-1-azonia-biciclo-[2 2 2]-
octano

10

i) 2-bromo-N-isoxazol-3-il-acetamida

15

A una solución agitada de bromuro de bromo acetilo
(5 36 mililitros 61 6 milimoles) en dietil éter (100 mililitros)
a -40°C se le agrega por goteo durante 20 minutos una
solución de 3-amino-isoxazol (5 0 mililitros 67 0 milimoles) y
trietil-amina (8 5 mililitros 61 4 milimoles) en dietil-éter (20
mililitros) Se agrega dietil-éter adicional (50 mililitros) y se
continúa la agitación durante 3 horas La mezcla de reacción
se filtra y entonces la solución se lava con una solución de
carbonato de sodio 1 M ácido clorhídrico 1 M y salmuera

20

La concentración seguida por purificación
mediante cromatografía en columna de sílice por evaporación
instantánea (acetato de etilo / iso-hexano 4 7) da el
compuesto del título como un sólido blanco

25

ii) Bromuro de (R) 3-(2 hidroxil-2 2 difenil-
acetoxil)-1-(isoxazol-3-ilcarbamoil-metil)-1 azonia-biciclo-

[2 2 2]-octano

Una solución de 2 bromo-N isoxazol-3 il acetamida (0 82 gramos 4 0 milimoles) en cloroformo / acetonitrilo (1 1) se agrega a una solución de (R)- (1-aza biciclo-[2 2 2]-
5 oct-3-il)-éster del ácido hidroxil-difenil-acético (1 12 gramos 3 32 milimoles) en cloroformo seco (10 mililitros) y la mezcla resultante se calienta a 55°C bajo una atmósfera de argón durante 4 horas. Entonces la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se concentra. El residuo se disuelve en
10 acetonitrilo y la concentración seguida por re-disolución en acetona caliente y enfriamiento dan un precipitado tipo gelatina el cual se filtra. La recristalización del precipitado crudo a partir de acetonitrilo conteniendo unas cuantas gotas de agua seguida por una cristalización adicional a partir de
15 acetonitrilo dan el compuesto del título como cristales color café claro.

En un método alternativo para la preparación de la 2-bromo-N-isoxazol 3 il-acetamida a una solución agitada de bromuro de bromoacetilo (5 36 mililitros 61 6 milimoles) en
20 dietil-éter (100 mililitros) a -40°C se le agrega por goteo durante 20 minutos una solución de 3 amino isoxazol (5 0 mililitros 67 7 milimoles) y trietil-amina (8 5 mililitros 61 4 milimoles) en dietil-éter (20 mililitros). Se agrega dietil-éter adicional (50 mililitros) y se continúa la agitación durante 3
25 horas. La mezcla de reacción se filtra y luego la solución se

lava con una solución de carbonato de sodio 1 M ácido clorhídrico 1 M y salmuera. La concentración seguida por purificación mediante cromatografía en columna de sílice por evaporación instantánea (acetato de etilo / iso-hexano 3/7) dan el compuesto del título como un sólido blanco.

Ejemplo 243

Bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi)-1-(isoxazol-3-il-carbamoyl-metil)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano

Una solución de 2-bromo-N-isoxazol-3-il-acetamida [Ejemplo 242(i)] (0.70 gramos, 3.5 milimoles) en cloroformo (10 mililitros) se agrega a una solución de (R)-1-aza-biciclo-[2.2.2]-oct-3-il)-éster del ácido hidroxi-di-tiofen-2-il acético (1.01 gramos, 2.9 milimoles) en acetonitrilo (5 mililitros) y la mezcla resultante se calienta a 55°C bajo una atmósfera de argón durante 4 horas. Entonces la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se concentra. El residuo se tritura con acetato de etilo y luego se purifica mediante cromatografía en columna de fase inversa C-18 (eluyente agua-acetonitrilo) para dar el compuesto del título como una espuma blanca.

Ejemplo 244

Bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi)-

**(pirimidin-4-ilcarbamoil metil)-1-azonia-biciclo-[2 2 2]
octano**

i) 2-bromo-N-pirimidin 4-il-acetamida

A una solución de 4-amino-pirimidina (7 0 gramos
5 73 6 milimoles) en cloroformo (300 mililitros) bajo una
atmósfera de argón se le agrega trietil amina (12 3
mililitros 88 3 milimoles) y la temperatura de la mezcla
resultante se reduce hasta 40°C A esta solución se le agrega
por goteo una solución de bromuro de bromo-acetilo (6 4
10 mililitros 73 6 milimoles) en cloroformo (5 mililitros) y se
continúa la agitación durante 1 5 horas Entonces la mezcla
de reacción se apaga mediante su adición a una solución
acuosa saturada de bicarbonato de sodio Posteriormente se
separa el cloroformo y se lava con una solución de ácido
15 cítrico 0 5 M La concentración seguida por purificación
mediante cromatografía en columna de sílice por evaporación
instantánea (elución en gradiente acetato de etilo / hexano
1 4 hasta metanol / acetato de etilo 1 10) dan el compuesto
del título

20 **ii) Bromuro de (R) 3-(2-hidroxi-2 2 di-tiofen 2 il-
acetoxi)-1-(pirimidin-4-ilcarbamoil-metil)-1-azonia-biciclo-
[2 2 2] octano**

Una solución de 2-bromo N-pirimidin 4-il-acetamida
(0 90 gramos 4 17 milimoles) y (R)-(1 aza-biciclo-[2 2 2] oct-
25 3-il)-éster del ácido hidroxi-di-tiofen-2-il-acético (Ejemplo 70

(li)) (1 32 gramos 3 79 milimoles) en cloroformo seco-acetonitrilo (20 mililitros + 4 mililitros) se calienta a 50°C durante 3 horas. La mezcla se enfría entonces a temperatura ambiente y se concentra. La purificación mediante
5 cromatografía en columna C18 de fase inversa (elución de gradiente desde el 100 por ciento de agua hasta el 100 por ciento de acetonitrilo) da después de la concentración un sólido color café claro. El sólido se trituro con acetonitrilo caliente y luego se disolvió en acetonitrilo caliente
10 conteniendo unas cuantas gotas de agua. Después de reposar a 5°C durante varias horas se forman cristales los cuales se filtran y se secan para dar el compuesto del título.

Ejemplo 245

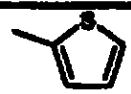
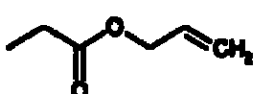
15 (R)-3-(2-hidroxil-2,2-difenil-acetoxil)-1-(pirazin-2-
ilcarbamoyl-metil)-1-azonia-biciclo-[2.2.2]-octano

Una solución de 2-bromo-N-pirazin-2-il-acetamida (1 50 gramos 6 94 milimoles) y (R)-(1-aza-biciclo [2 2 2] oct-3-il)-éster del ácido hidroxil-difenil-acético (2 13 gramos
20 6 31 milimoles) en cloroformo seco (10 mililitros) se calienta a 50°C durante 2 horas. Entonces la mezcla se enfría a temperatura ambiente se filtra y se concentra. La espuma resultante se disuelve en acetonitrilo y se enfría a -20°C se forma un aceite color naranja a partir del cual se decanta la
25 capa de acetonitrilo. El aceite color naranja se disuelve en

agua y se lava con cloroformo antes de la concentración La re-disolución en agua caliente seguida por precipitación mediante enfriamiento a temperatura ambiente dan el producto del título como un sólido blanco

5 Los compuestos especialmente preferidos adicionales de la fórmula I incluyen los compuestos de la fórmula XIV en donde R¹ R² R³ y R⁴ son como se muestran en la siguiente Tabla 3 describiéndose el método de preparación posteriormente en la presente Todos los
10 compuestos son sales de amonio cuaternario La tabla también muestra los datos de espectrometría de masas

TABLA 3

Ej.	R ¹ y R ²	R ⁴	R ³	M/s M+
246			OH	448.3
247			OH	408.3

20 Preparación de Ejemplos Específicos

Ejemplo 246

1-allyloxi-carbonil-metil-3-(2 hidroxil-2,2-di-tiofen 2 il-
acetoxil-1 azonla-biciclo [2,2,2]-octano

Una solución de alil éster del ácido bromo-acético
25 (0.8 gramos 4.46 milimoles) y (R) (1 aza-biciclo-[2,2,2]-oct

3 ii) éster del ácido hidroxil di tiofen-2-ilacético (Ejemplo 70
(ii)) (1.3 gramos 3.7 milimoles) en cloroformo seco se
calienta a 50°C durante 2 horas. Luego se permite que el
contenido se enfríe y entonces se concentra al vacío. Este
5 residuo se recupera entonces en agua al 1 por ciento en
acetona a reflujo y se deja enfriar a temperatura ambiente.
Después de varias horas se forma un sólido el cual se filtra
y se seca para dar el compuesto del título como un sólido
color café.

10

Ejemplo 247

1-carboxi-metil 3 (2 hidroxil 2,2-di-tiofen-2-il-acetoxil) 1 azonia biciclo-[2.2.2]-octano

A una solución agitada de 1-aliloxi carbonil-metil
15 3-(2-hidroxil-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxil)-1 azonia biciclo-
[2.2.2]-octano (Ejemplo 246) (0.79 gramos 1.50 milimoles)
en cloroformo seco bajo argón se le agrega tetraquis-
paladio-trifenil-fosfina (0.02 gramos 0.017 milimoles). La
mezcla se agita a temperatura ambiente bajo argón durante
20 minutos antes de agregar morfolina (0.196 mililitros 2.25
milimoles). La agitación se continúa durante 4 horas
adicionales a temperatura ambiente. La mezcla se concentra
al vacío y se purifica mediante cromatografía en columna C18
en gradiente para dar un sólido amarillo pálido. Luego se
25 vuelve a disolver el sólido en un pequeño volumen de

acetonitrilo conteniendo unas cuantas gotas de agua
Después de varias horas se forma un sólido el cual se filtra
y se seca para dar el compuesto del título como un sólido
amarillo pálido

5

10

15

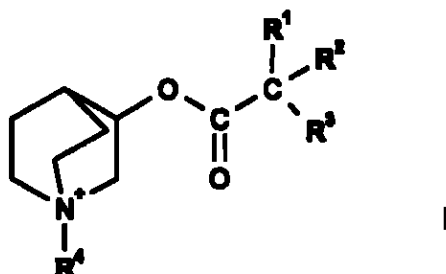
20

25

REIVINDICACIONES

1 Un compuesto de la fórmula I

5



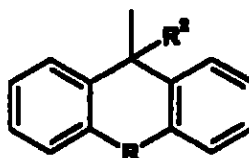
en forma de sal o zwitteriónica en donde

10

R¹ y R² son cada uno independientemente un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

15

o CR¹R²R³ forman juntos un grupo de la fórmula



20

en donde R es un enlace O -S -CH₂- -CH=CH -CH₂-CH₂- ó -N(CH₃)-

R² es hidrógeno halógeno hidroxilo alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo

25

R⁴ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por -NHR⁵ -NR⁵-CO R⁶ -NR⁵-CO-NH R⁷ -NR⁶ SO₂-R⁸ -CO-

$\text{NR}^9\text{R}^{10} -\text{OR}^{11} -\text{O}-\text{CO}-\text{NHR}^{12} \quad \text{O}-\text{CO}-\text{R}^{13} \quad \text{ó} \quad -\text{CO} \quad \text{O} \quad \text{R}^{14}$

o R^4 es alquínilo de 3 a 10 átomos de carbono
opcionalmente sustituido por un grupo carbocíclico de 3 a 15
átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 12
5 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo
seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

R^5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de
carbono

R^6 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono alquénilo
10 de 2 a 8 átomos de carbono alquínilo de 2 a 10 átomos de
carbono o alcóxilo de 1 a 8 átomos de carbono en cada caso
opcionalmente sustituidos por un grupo carbocíclico de 3 a
15 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 12
miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo
15 seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

o R^6 es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de
carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que
tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a
partir de nitrógeno oxígeno y azufre

20 R^7 es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de
carbono

R^8 es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de
carbono

25 R^9 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de
carbono

R^{10} es hidrógeno alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por ciano amino nitro carboxilo alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o por un grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

o R^{10} es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

R^{11} es hidrógeno alquilo de 1 a 8 átomos de carbono alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-O- R^{16}

R^{12} es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono

R^{13} es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono

R^{14} es hidrógeno un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono alqueno de 1 a 8 átomos de carbono o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono y

R^{15} es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono

2 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación
1 en donde

R¹ y R³ son cada uno independientemente un grupo
carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o un grupo
5 heterocíclico de 4 a 12 miembros que tiene cuando menos un
heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno
oxígeno y azufre

R² es halógeno o hidroxilo

R⁴ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido
10 por NHR⁵ -NR⁵ CO-R⁶ NR⁵-CO-NH-R⁷ -NR⁵ SO₂-R⁸ -CO
NR⁹R¹⁰ -O CO-NHR¹² -O-CO R¹³ ó -CO O-R¹⁴

o R⁴ es alquinilo de 3 a 10 átomos de carbono
opcionalmente sustituido por un grupo carbocíclico de 3 a 15
átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 12
15 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo
seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

R⁵ es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de
carbono

R⁶ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono alquinilo
20 de 2 a 10 átomos de carbono o alcóxido de 1 a 8 átomos de
carbono en cada caso opcionalmente sustituidos por un
grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o un grupo
heterocíclico de 4 a 12 miembros que tiene cuando menos un
heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno
25 oxígeno y azufre

o R⁶ es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

5 R⁷ es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono

R⁸ es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono

10 R⁹ es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono

R¹⁰ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por ciano alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o por un grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que
15 tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

o R¹⁰ es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a
20 partir de nitrógeno oxígeno y azufre

R¹² es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono

R¹³ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y

25 R¹⁴ es hidrógeno un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono alquenilo de 1 a 8 átomos de carbono o

alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono

3 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación
5 2 en donde

R^1 y R^3 son cada uno independientemente un grupo aromático carbocíclico de 6 a 10 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de
10 nitrógeno oxígeno y azufre

R^2 es halógeno o hidroxilo

R^4 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por $-NHR^5$ $-NR^5-CO R^6$ $NR^5-CO NH R^7$ $-NR^5-SO_2-R^8$ $-CO-NR^8R^{10}$ $O-CO-NHR^{12}$ $O CO R^{13}$ ó $-CO-O-R^{14}$

15 o R^4 es alquínilo de 3 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por un grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

20 R^5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono

R^6 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono alquínilo de 2 a 8 átomos de carbono o alcóxilo de 1 a 4 átomos de carbono en cada caso opcionalmente sustituidos por un
25 grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de carbono o un grupo

heterocíclico de 4 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

o R^6 es un grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

R^7 es un grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de carbono

10 R^8 es un grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de carbono

R^9 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono

15 R^{10} es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por ciano alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono un grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de carbono o por un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

20 o R^{10} es un grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

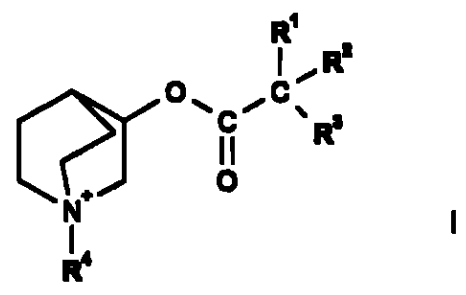
25 R^{12} es un grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de carbono

R^{13} es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y

R^{14} es hidrógeno un grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de carbono alqueno de 1 a 4 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por un grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de carbono

4 Un compuesto de la fórmula I

10



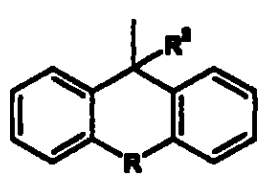
en forma de sal o zwitteriónica en donde

15

R^1 y R^2 son cada uno independientemente un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

o $-CR^1R^2R^3$ forman juntos un grupo de la fórmula

20



en donde R es un enlace -O- -S- CH_2 -CH=CH - CH_2-CH_2- ó -N(CH₃)

25

R^2 es hidrógeno halógeno hidroxilo alcoxilo de 1

a 8 átomos de carbono o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono
opcionalmente sustituido por hidroxilo

R^4 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido
por $-NHR^5$ NR^5-CO-R^5 $-NR^5 CO NH-R^7$ $-NR^5 SO_2-R^5$ $-CO-$
5 NR^9R^{10} OR^{11} $-O-CO-NHR^{12}$ $-O CO-R^{13}$ ó $-CO-O-R^{14}$

o R^4 es alquililo de 3 a 10 átomos de carbono
opcionalmente sustituido por un grupo carbocíclico de 3 a 15
átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 12
miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo
10 seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

R^5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de
carbono

R^6 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono alquenoilo
de 2 a 8 átomos de carbono alquililo de 2 a 10 átomos de
15 carbono o alcóxilo de 1 a 8 átomos de carbono en cada caso
opcionalmente sustituidos por un grupo carbocíclico de 3 a
15 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 12
miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo
seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

o R^6 es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de
20 carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que
tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a
partir de nitrógeno oxígeno y azufre

R^7 es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de
25 carbono

R^8 es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono

R^9 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono

5 R^{10} es hidrógeno alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por ciano amino nitro carboxilo alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o por un grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que tiene cuando menos un
10 heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

o R^{10} es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a
15 partir de nitrógeno oxígeno y azufre

R^{11} es hidrógeno alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-O- R^{15}

R^{12} es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de
20 carbono

R^{13} es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono

R^{14} es hidrógeno un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono
25 opcionalmente sustituido por un grupo carbocíclico de 3 a 15

átomos de carbono y

R^{15} es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono

5 5 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 en donde

10 R^1 y R^3 son cada uno independientemente un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

R^2 es halógeno o hidroxilo

15 R^4 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por $-NHR^5$ $-NR^5-CO-R^6$ $-NR^5 CO NH R^7$ $-NR^5 SO_2-R^8$ $-CO-NR^9R^{10}$ $-O-CO-NHR^{12}$ $-O-CO R^{13}$ ó $-CO O-R^{14}$

20 o R^4 es alquinilo de 3 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

R^5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono

25 R^6 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono alquinilo de 2 a 10 átomos de carbono o alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono en cada caso opcionalmente sustituidos por un

grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

5 o R⁶ es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

10 R⁷ es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono

 R⁸ es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono

 R⁹ es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono

15 R¹⁰ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por ciano alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o por un grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

20

 o R¹⁰ es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

25 R¹² es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de

carbono

R^{13} es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y

R^{14} es hidrógeno un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono
5 opcionalmente sustituido por un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono

6 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en donde

10 R^1 y R^3 son cada uno independientemente un grupo aromático carbocíclico de 6 a 10 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

15 R^2 es halógeno o hidroxilo

R^4 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por $-NHR^5$ $-NR^5-CO R^6$ $-NR^5-CO-NH-R^7$ $NR^5-SO_2-R^8$ CO NR^9R^{10} $O-CO-NHR^{12}$ $O CO R^{13}$ ó $CO-O-R^{14}$

o R^4 es alquililo de 3 a 8 átomos de carbono
20 opcionalmente sustituido por un grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

R^5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de
25 carbono

R⁶ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono alquino de 2 a 8 átomos de carbono o alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono en cada caso opcionalmente sustituidos por un grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

o R⁶ es un grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

R⁷ es un grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de carbono

R⁸ es un grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de carbono

R⁹ es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono

R¹⁰ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por ciano alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono un grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de carbono o por un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

o R¹⁰ es un grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que

tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

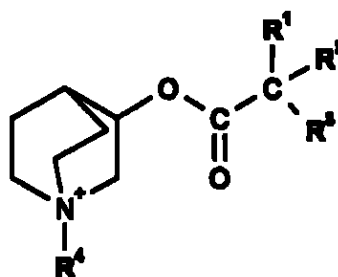
R^{12} es un grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de carbono

5 R^{13} es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y

R^{14} es hidrógeno un grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por un grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de carbono

10

7 Un compuesto de la fórmula I



15

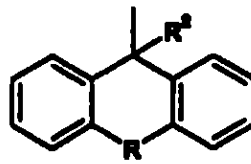
en forma de sal o zwitteriónica en donde

R^1 y R^2 son cada uno independientemente un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

20

o $-CR^1R^2R^3$ forman juntos un grupo de la fórmula

25



en donde R es un enlace -O S- -CH₂ -CH=CH
5 -CH₂-CH₂- ó N(CH₃)

R² es hidrógeno halógeno hidroxilo alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxilo

R⁴ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido
10 por -NHR⁵ -NR⁵-CO R⁶ -NR⁵-CO-NH-R⁷ NR⁶ SO₂-R⁸ -CO-NR⁹R¹⁰ OR¹¹ -O-CO-NHR¹² -O-CO-R¹³ ó -CO-O-R¹⁴

o R⁴ es alquínilo de 3 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 4 a 12
15 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

R⁵ es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono

R⁶ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono en cualquier caso opcionalmente
20 sustituidos por un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono ó un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

o R⁶ es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de
25

carbono o un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

5 R^7 es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono

R^8 es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono

R^9 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono

10 R^{10} es hidrógeno alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por ciano amino nitro carboxilo alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o por un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene cuando menos un
15 heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

o R^{10} es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a
20 partir de nitrógeno oxígeno y azufre

R^{11} es hidrógeno alquilo de 1 a 8 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono O R^{16}

25 R^{12} es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono

R^{13} es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono

R^{14} es hidrógeno alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono y

R^{15} es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono

8 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 en donde

R^1 y R^3 son cada uno independientemente un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

R^2 es halógeno o hidroxilo

R^4 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por $-NHR^5$ $-NR^5-CO-R^6$ $-NR^5-CO-NH-R^7$ $-NR^5-SO_2-R^8$ CO NR^9R^{10} $-O-CO-NHR^{12}$ $-O-CO-R^{13}$ ó $-CO-O R^{14}$

o R^4 es alquilo de 3 a 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido por un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

R^5 es hidrógeno

R⁶ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono en cualquier caso opcionalmente sustituidos por un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que
5 **tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre**

o R⁶ es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que
10 **tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre**

R⁷ es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono

R⁸ es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono

15 **R⁹ es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono**

R¹⁰ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por ciano alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de
20 **carbono o por un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre**

o R¹⁰ es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que
25 **tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a**

partir de nitrógeno oxígeno y azufre

R^{12} es un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono

R^{13} es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono y

5 R^{14} es hidrógeno alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o un grupo carbocíclico de 3 a 15 átomos de carbono

9 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación
10 8 en donde

R^1 y R^3 son cada uno independientemente un grupo aromático carbocíclico de 6 a 10 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de
15 nitrógeno oxígeno y azufre

R^2 es halógeno o hidroxilo

R^4 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por $-NHR^5$ NR^5-CO-R^6 $-NR^5-CO-NH-R^7$ $-NR^5-SO_2-R^8$ $-CO$ NR^9R^{10} $-O-CO-NHR^{12}$ $-O-CO-R^{13}$ ó $-CO-O-R^{14}$

20 o R^4 es alquínilo de 3 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por un grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre

25 R^5 es hidrógeno

R⁶ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono en cada caso opcionalmente sustituidos por un grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 5 a 12 miembros que
5 **tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre**

o R⁶ es un grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que
10 **tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre**

R⁷ es un grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de carbono

R⁸ es un grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de carbono

15 **R⁹ es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono**

R¹⁰ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por ciano alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono un grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de
20 **carbono o por un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir de nitrógeno oxígeno y azufre**

o R¹⁰ es un grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de carbono o un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros que
25 **tiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a**

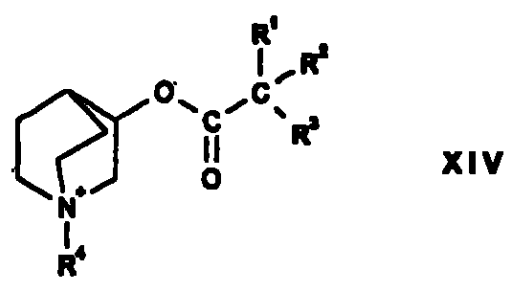
partir de nitrógeno oxígeno y azufre

R^{12} es un grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de carbono

R^{13} es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y

R^{14} es hidrógeno alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo carbocíclico de 3 a 10 átomos de carbono

10 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 el cual también es un compuesto de la fórmula XIV



15 en donde R^1 R^2 R^3 y R^4 son como se muestran en la siguiente tabla

20

25

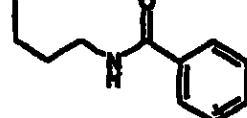
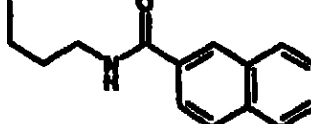
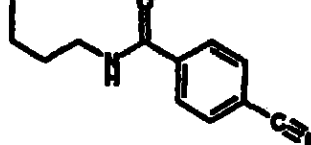
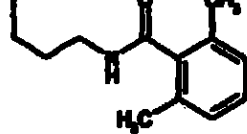
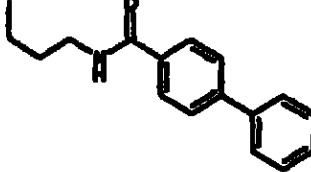
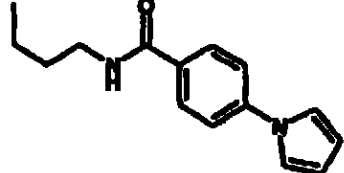
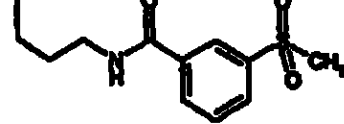
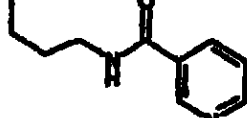
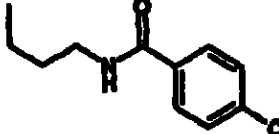
5

10

15

20

25

R^1 y R^3	R^4	R^2
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH

175
174

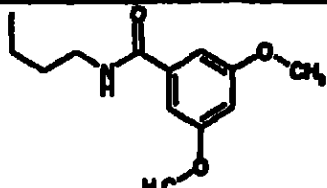
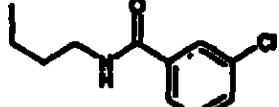
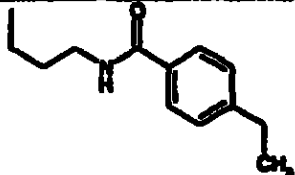
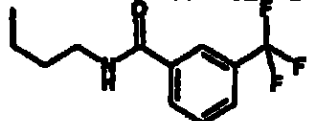
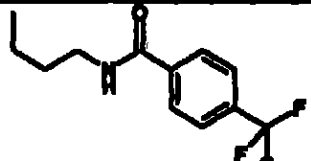
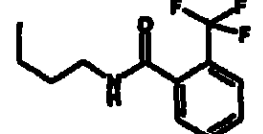
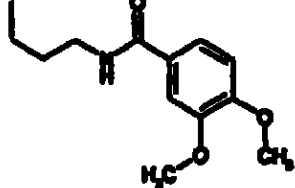
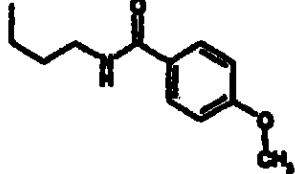
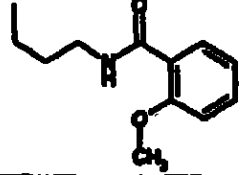
5

10

15

20

25

R^1 y R^3	R^4	R^2
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH

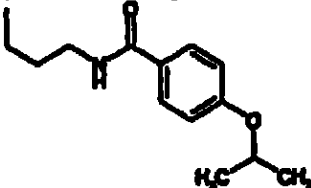
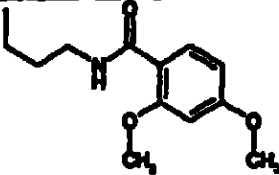
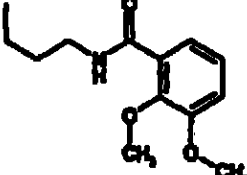
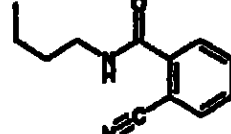
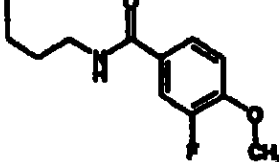
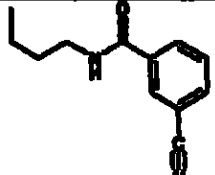
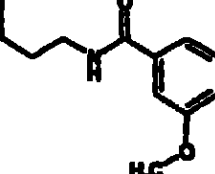
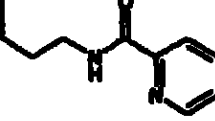
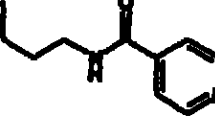
5

10

15

20

25

R^1 y R^2	R^4	R^3
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH

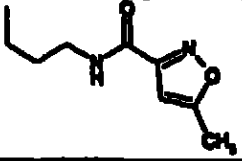
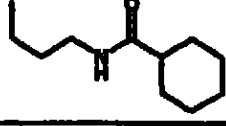
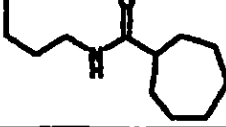
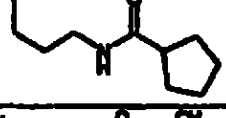
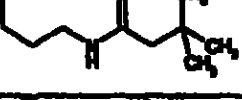
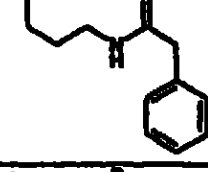
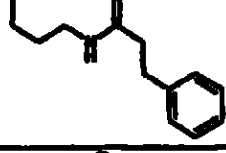
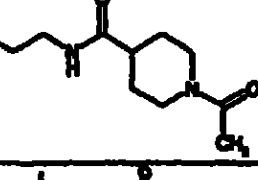
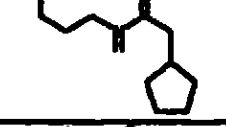
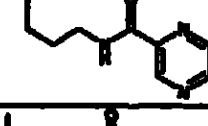
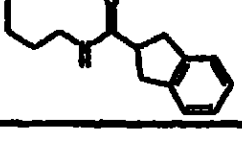
5

10

15

20

25

R^1 $\vee$ R^3	R^4	R^2
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH

179
177

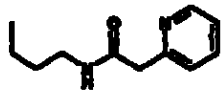
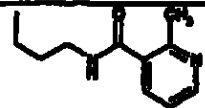
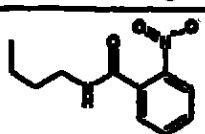
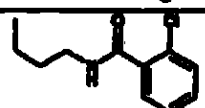
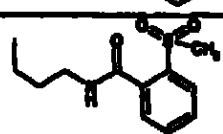
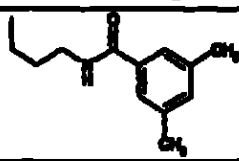
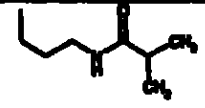
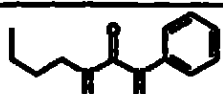
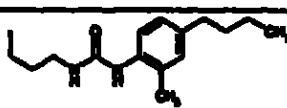
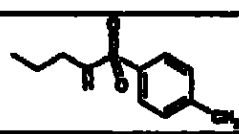
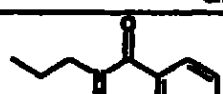
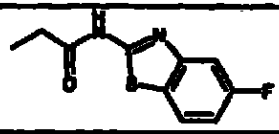
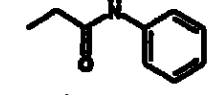
5

10

15

20

25

R^1 y R^2	R^4	R^3
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH

132
178

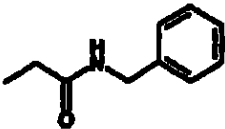
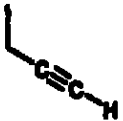
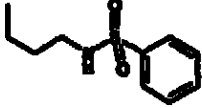
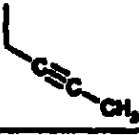
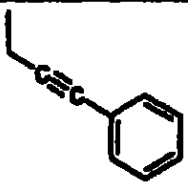
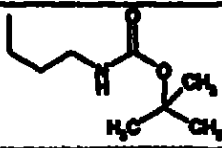
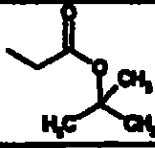
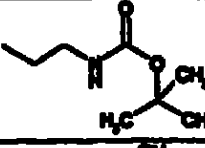
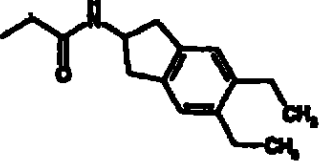
5

10

15

20

25

R^1 y R^2	R^4	R^3
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH

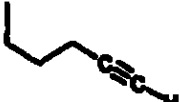
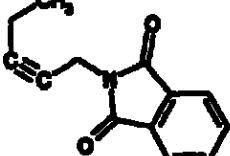
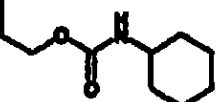
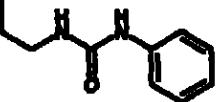
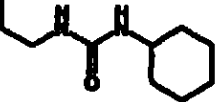
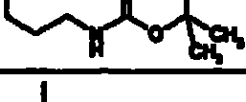
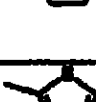
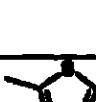
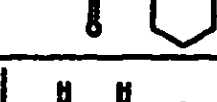
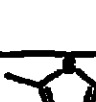
5

10

15

20

25

R^1 y R^2	R^4	R^3
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH

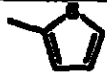
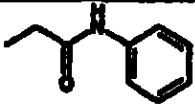
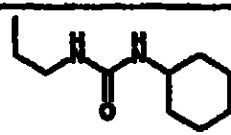
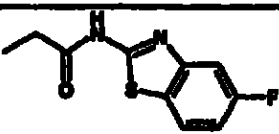
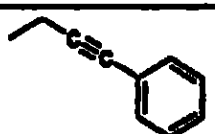
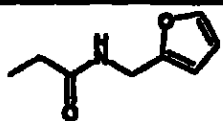
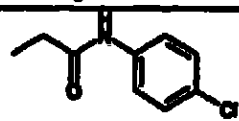
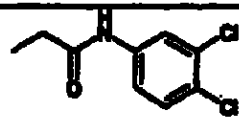
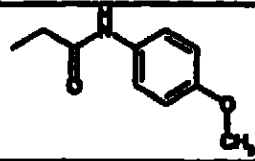
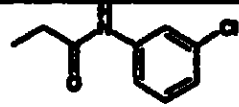
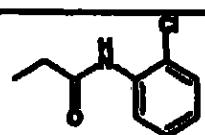
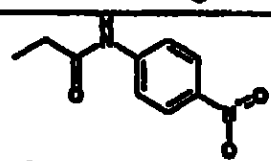
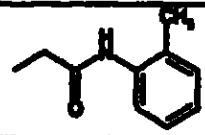
5

10

15

20

25

R^1 y R^2	R^4	R^3
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH

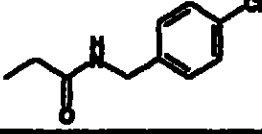
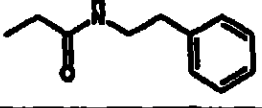
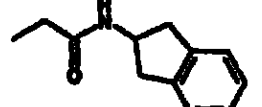
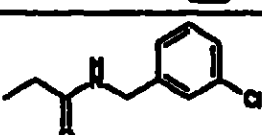
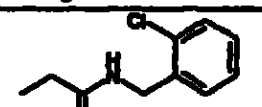
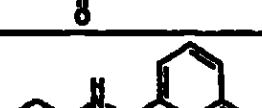
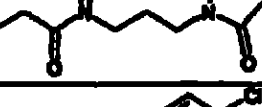
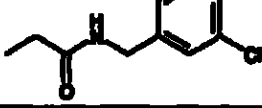
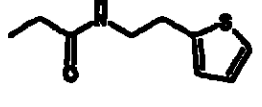
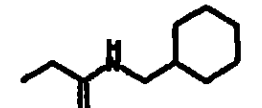
5

10

15

20

25

R^1 y R^2	R^4	R^3
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH

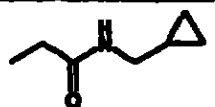
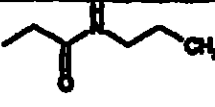
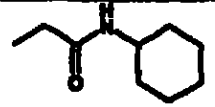
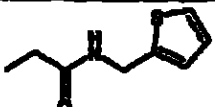
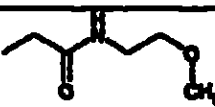
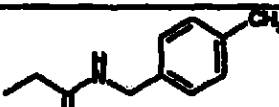
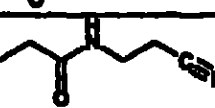
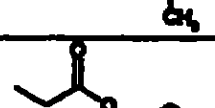
5

10

15

20

25

R^1 y R^3	R^4	R^2
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		F
		F
		F

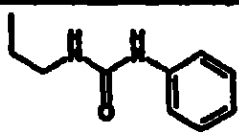
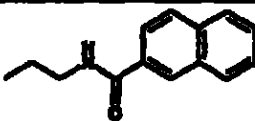
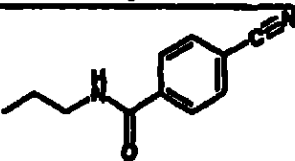
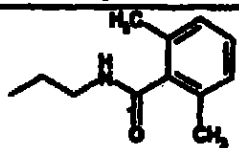
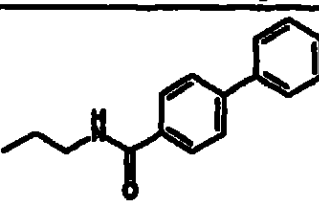
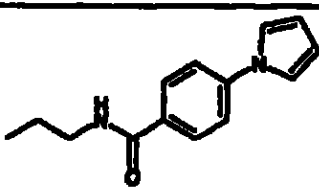
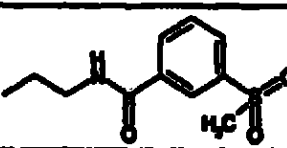
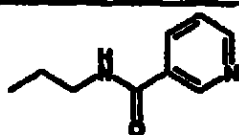
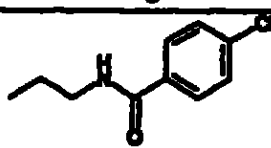
5

10

15

20

25

R^1 y R^2	R^4	R^3
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH

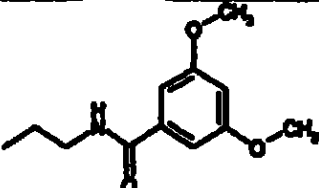
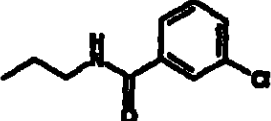
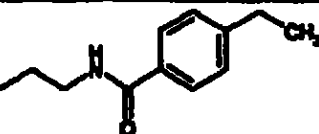
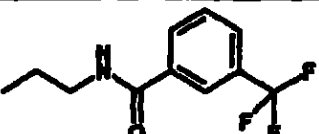
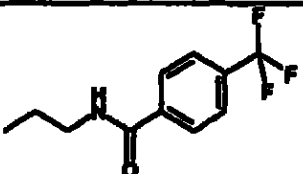
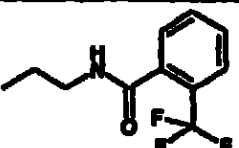
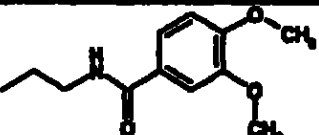
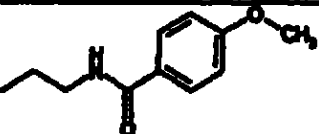
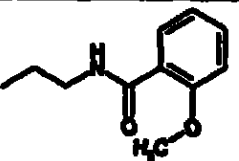
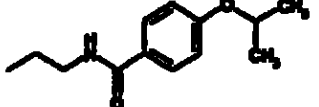
5

10

15

20

25

R^1 y R^3	R^4	R^2
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH

187
185

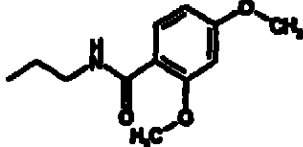
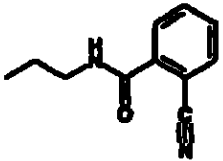
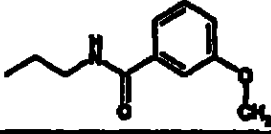
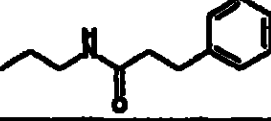
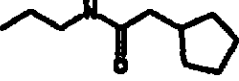
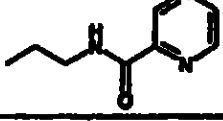
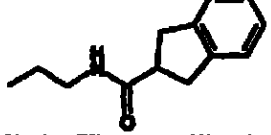
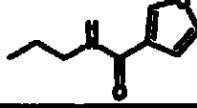
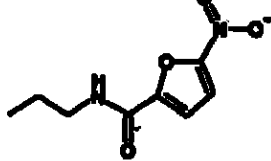
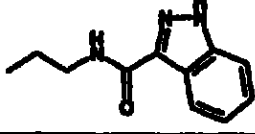
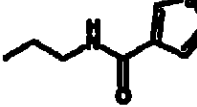
5

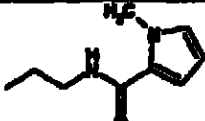
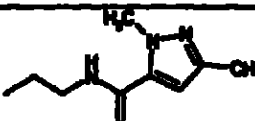
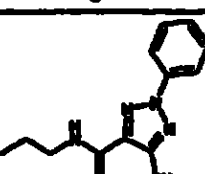
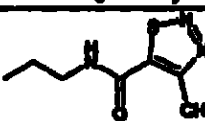
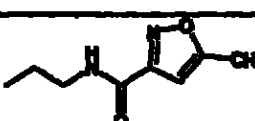
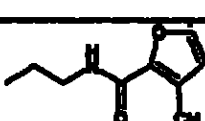
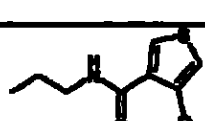
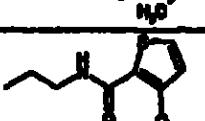
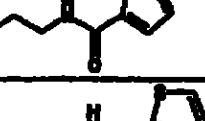
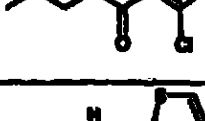
10

15

20

25

R^1 & R^2	R^3	R^4
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH

R^1 y R^2	R^3	R^4	
			OH
			OH
			OH
			OH
			OH
			OH
			OH
			OH
			OH
			OH
			OH
			OH

5

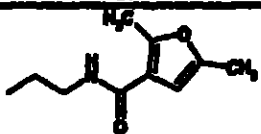
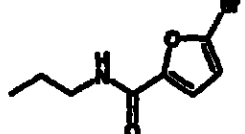
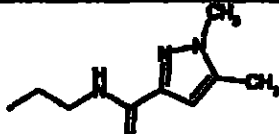
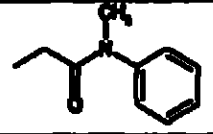
10

15

20

25

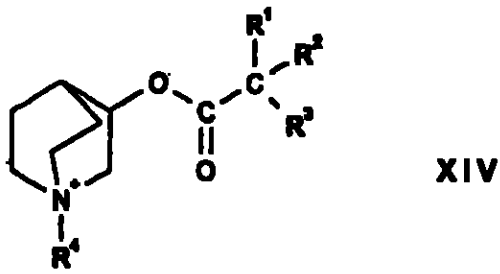
189
187

R ¹ y R ³	R ⁴	R ²
		OH
		OH
		OH
		OH

5

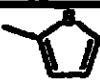
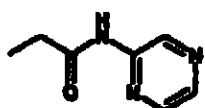
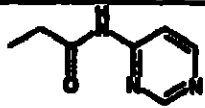
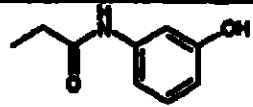
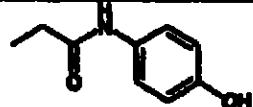
10

11 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 el cual también es un compuesto de la fórmula XIV



15

en donde R¹ R² R³ y R⁴ son como se muestran en la siguiente tabla

R ¹ y R ³	R ⁴	R ²
		OH
		OH
		OH
		OH

20

25

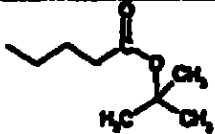
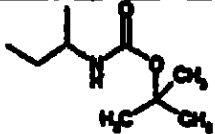
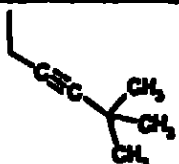
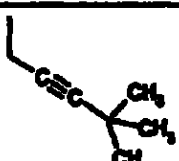
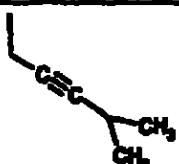
5

10

15

20

25

R^1 y R^3	R^4	R^2
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH

124
189

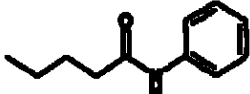
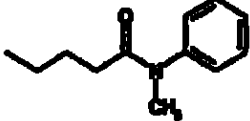
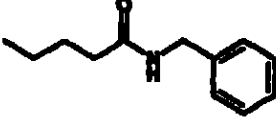
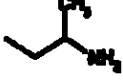
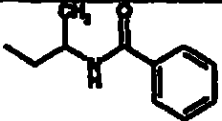
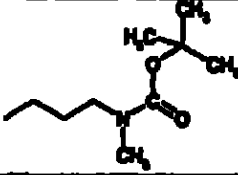
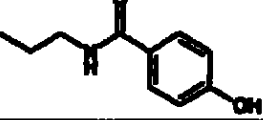
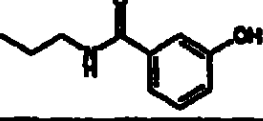
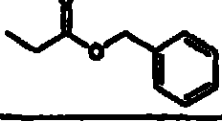
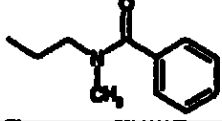
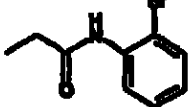
5

10

15

20

25

R ¹ y R ³	R ⁴	R ²
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH

192
190

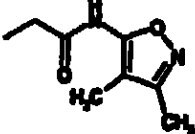
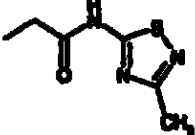
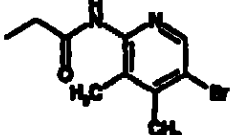
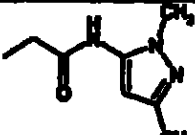
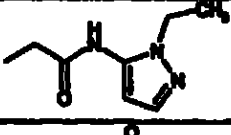
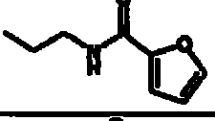
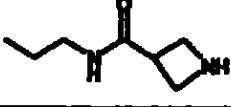
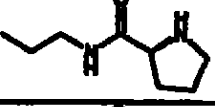
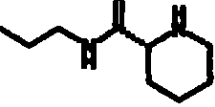
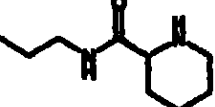
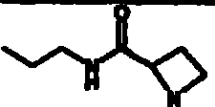
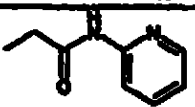
5

10

15

20

25

R^1 y R^2	R^4	R^3
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH

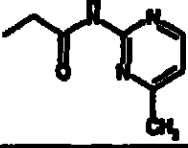
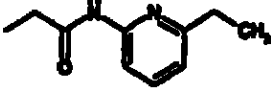
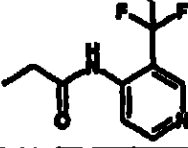
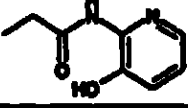
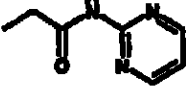
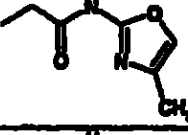
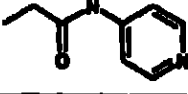
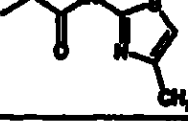
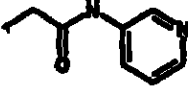
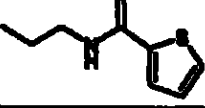
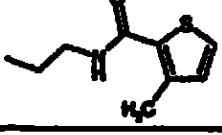
5

10

15

20

25

R^1 y R^2	R^4	R^3
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH

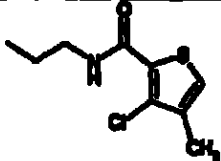
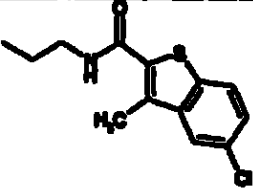
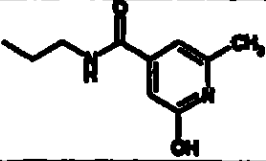
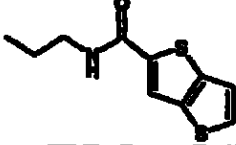
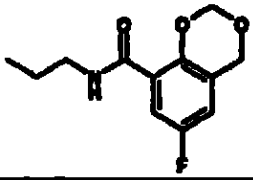
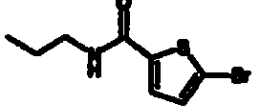
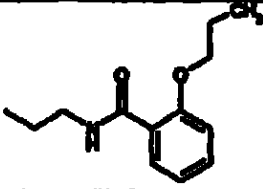
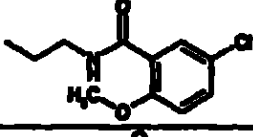
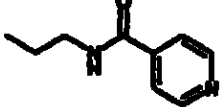
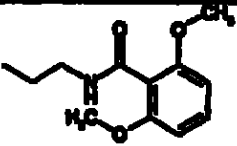
5

10

15

20

25

R^1 y R^2	R^4	R^3
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH

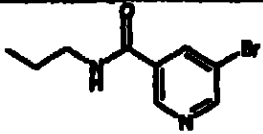
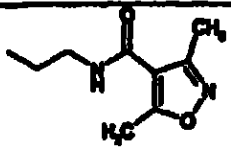
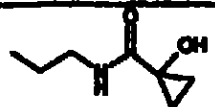
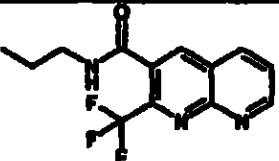
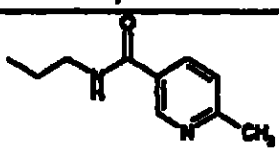
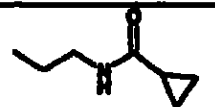
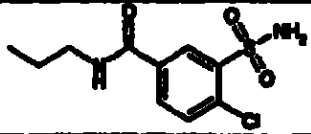
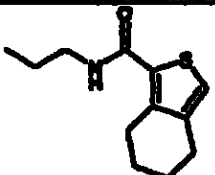
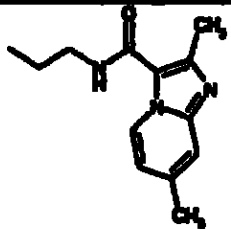
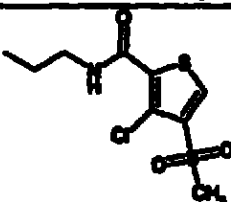
5

10

15

20

25

R ¹ y R ²	R ³	R ³
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH

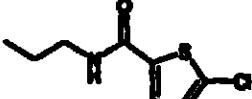
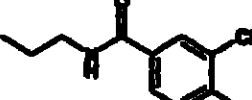
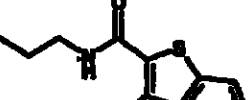
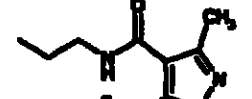
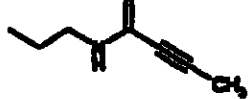
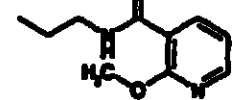
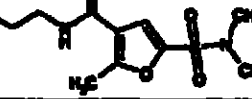
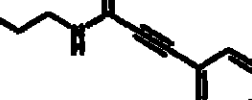
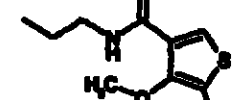
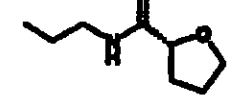
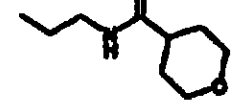
5

10

15

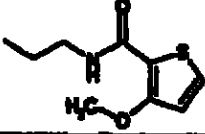
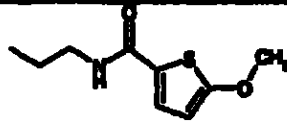
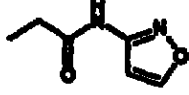
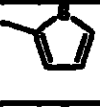
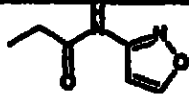
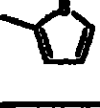
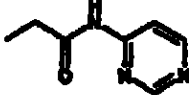
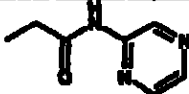
20

25

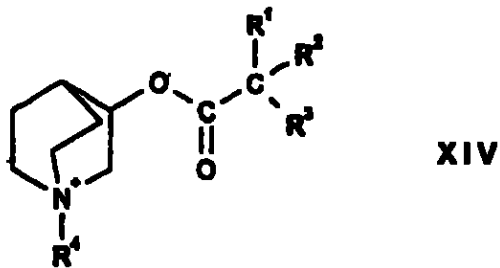
R^1 y R^2	R^4	R^3
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		HO

5

10

R ¹ y R ³	R ⁴	R ²
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH

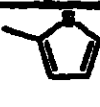
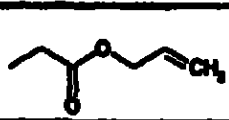
15



20

en donde R¹ R² R³ y R⁴ son como se muestran en la siguiente tabla

25

R ¹ y R ³	R ⁴	R ²
		OH
		OH

13 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en combinación con otra sustancia de fármaco la cual es una sustancia de fármaco anti-inflamatoria broncodilatadora anti histamínica
5 descongestionante o anti-tusiva

14 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para utilizarse como un producto farmacéutico

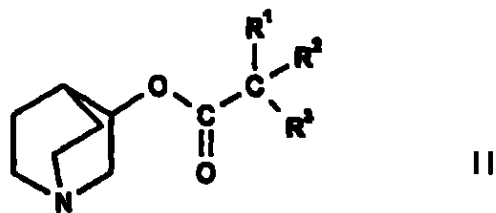
15 Una composición farmacéutica la cual comprende como ingrediente activo un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13

16 El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición
15 mediada por el receptor muscarínico M3

17 El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición inflamatoria o alérgica en particular una enfermedad
20 inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias

18 Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I como se reclama en la reivindicación 1 el cual comprende

(i) (A) hacer reaccionar un compuesto de la
25 Fórmula II

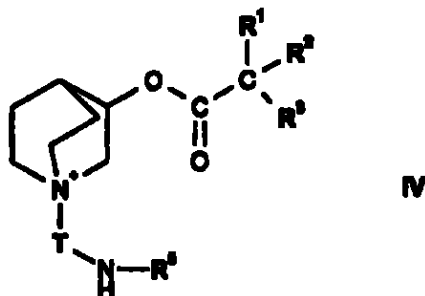


5 o una forma protegida del mismo en donde R¹
R² y R³ son como se definen en la reivindicación 1 con un
compuesto de la Fórmula III



10 en donde R⁴ es como se define anteriormente
en la presente y X es cloro bromo o yodo o

(B) para la preparación de los compuestos de
la fórmula I en donde R⁴ es alquilo de 1 a 8 átomos de
carbono sustituido por -NR⁵CO-R⁶ en donde R⁵ y R⁶ son
como se definen en la reivindicación 1 hacer reaccionar un
15 compuesto de la Fórmula IV



20 o una forma protegida del mismo en donde R¹
R² R³ y R⁵ son como se definen en la reivindicación 1
opcionalmente en la presencia de un agente de acoplamiento
y T denota alquileno de 1 a 8 átomos de carbono con un
25 compuesto de la fórmula V



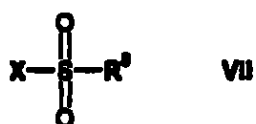
en donde R^5 es como se define en la reivindicación 1 o un derivado formador de amida del mismo tal como un haluro de ácido

(C) para la preparación de los compuestos de la fórmula I en donde R^4 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por $-\text{NR}^5-\text{CO NH}-\text{R}^7$ en donde R^5 y R^7 son como se definen en la reivindicación 1 hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV o una forma protegida del mismo en donde R^1 R^2 R^3 y R^5 son como se definen en la reivindicación 1 y T denota alquilleno de 1 a 8 átomos de carbono con un compuesto de la fórmula VI



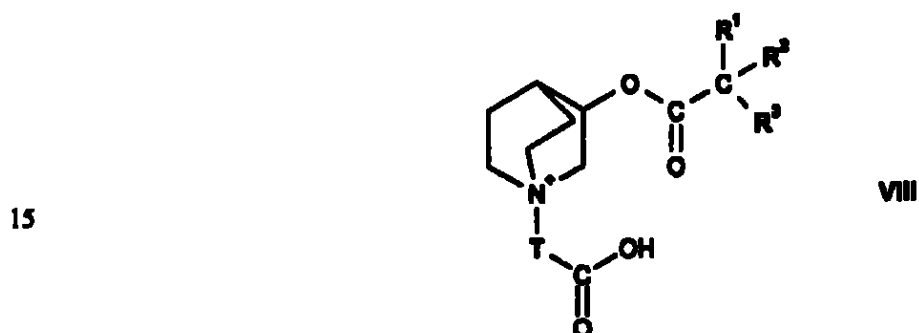
en donde R^7 es como se define en la reivindicación 1

(D) para la preparación de los compuestos de la fórmula I en donde R^4 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por $-\text{NR}^5-\text{SO}_2-\text{R}^8$ en donde R^5 y R^8 son como se definen en la reivindicación 1 hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV o una forma protegida del mismo en donde R^1 R^2 y R^3 son como se definen en la reivindicación 1 y T denota alquilleno de 1 a 8 átomos de carbono con un compuesto de la fórmula VII



en donde R^8 es como se define en la
5 reivindicación 1 y X es halógeno o

(E) para la preparación de los compuestos de
la fórmula I en donde R^4 es alquilo de 1 a 8 átomos de
carbono sustituido por $-\text{CO NR}^9\text{R}^{10}$ en donde R^9 y R^{10} son
10 como se definen en la reivindicación 1 hacer reaccionar un
compuesto de la fórmula VIII



o una forma protegida del mismo en donde R^1
 R^2 y R^3 son como se definen en la reivindicación 1 y T
20 denota alquileno de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente
en la presencia de un agente de acoplamiento o un derivado
formador de amida del mismo tal como un haluro de ácido
con un compuesto de la fórmula IX



202
200

en donde R^0 y R^{10} son como se definen en la
reivindicación 1 y

(ii) recuperar el producto en forma de sal o
zwiteriónica

5

10

15

20

25

PCT

REQUEST

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

For receiving Office use only

PCT/EP 2004 / 0 0 4 6 0 5
International Application No

3 0 APR 2004

(3 0. 04. 04)

International Filing Date

EUROPEAN PATENT OFFICE
PCT INTERNATIONAL APPLICATION

Name of receiving Office and "PCT International Application

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) 4 -33196A/HO 77

Box No. I TITLE OF INVENTION ORGANIC COMPOUNDS	
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.)	
Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH	Telephone No. +41 61 324 11 11 Facsimile No. +41 61 322 75 32 Teleprinter No. Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality CH	State (that is, country) of residence CH
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.)	
Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT	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 AT	State (that is, country) of residence AT
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.)	
GRUBB Philip Novartis AG Corporate Intellectual Property 4002 Basel CH	Telephone No. +41 61 324 11 11 Facsimile No. +41 61 322 75 32 Teleprinter No. 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.	

204
202

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

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request

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.)

COLLINGWOOD Stephen Paul
Novartis Horsham Research Centre
Wimblehurst Road Horsham
West Sussex RH12 5AB
GB

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
GB

State (that is, country) of residence:
GB

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

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.)

COX Brian
Novartis Horsham Research Centre
Wimblehurst Road Horsham
West Sussex RH12 5AB
GB

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
GB

State (that is, country) of residence:
GB

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

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.)

BAETTIG Urs
Novartis Horsham Research Centre
Wimblehurst Road Horsham
West Sussex RH12 5AB
GB

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
CH

State (that is, country) of residence:
GB

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

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.)

BHALAY Gurdip
Novartis Horsham Research Centre
Wimblehurst Road Horsham
West Sussex RH12 5AB
GB

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
GB

State (that is, country) of residence:
GB

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 another continuation sheet.

203
203

Continuation of Box No III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S) <i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request</i>			
Name and address: <i>(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.)</i> DEVEREUX Nicholas James Novartis Horsham Research Centre Wimbleshurst Road Horsham West Sussex RH12 5AB GB		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality GB		State (that is, country) of residence GB	
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			
Name and address: <i>(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.)</i> 		This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality		State (that is, country) of residence	
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			
Name and address: <i>(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.)</i> 		This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality		State (that is, country) of residence	
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			
Name and address: <i>(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.)</i> 		This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality		State (that is, country) of residence	
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			
Name and address: <i>(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.)</i> 		This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality		State (that is, country) of residence	
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 another continuation sheet			

206
204

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

1 *If in any of the Boxes except Boxes Nos. VII(f) to (v) 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*

Continuation of Box No. II
Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of AT (Austria) and US (USA)

(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*

Continuation of Box No. III
Novartis Pharma GmbH is applicant for AT (Austria) only

(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. VI there are more than three 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 the applicant intends to make an indication of the wish that the international application be treated, in certain designated States, as an application for a patent of addition, certificate of addition, inventor's certificate of addition or utility certificate of addition. In such a case, write the name or two-letter code of each designated State concerned and the indication "patent of addition, certificate of addition, inventor's certificate of addition or utility certificate of addition, the number of the parent application or parent patent or other parent grant and the date of grant of the parent patent or other patent grant or the date of filing of the parent application (Rules 4.11(a)(iii) and 49bis 1(a) or (b)).*

3 *If the applicant intends to make an indication of the wish that the international application be treated, in the United States of America, as a continuation or continuation-in-part of an earlier application. In such a case, write "United States of America or US and the indication "continuation or continuation-in-part and the number and the filing date of the parent application (Rules 4.11(a)(iv) and 49bis 1(d)).*

Box No. V DESIGNATIONS

The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.

However

- ☐ DE Germany is not designated for any kind of national protection
- ☐ KR Republic of Korea is not designated for any kind of national protection
- ☐ RU Russian Federation is not designated for any kind of national protection

(The check-boxes above may be used to exclude (irrevocably) the designations concerned in order to avoid the ceasing of the effect, under the national law, of an earlier national application from which priority is claimed. See the Notes to Box No. V as to the consequences of such national law provisions in these and certain other States.)

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 May 2003 (02 05 03)	0310232 4	GB		
item (2) 24 October 2003 (24 10 03)	0324887 9	GB		
item (3)				

- ☐ 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) ☐ 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)(ii))

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 / EP

Request to use results of earlier search reference 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)

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

208
206

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		1 ☒ fee calculation sheet		1
request (including declaration sheets)	6	2 ☒ original separate power of attorney		1
description (excluding sequence listing and/or tables related thereto)	79	3 ☐ original general power of attorney		
claims	35	4 ☒ copy of general power of attorney reference number if any AV 36671 + 46171		2
abstract	1	5 ☐ statement explaining lack of signature		
drawings		6 ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s) (1) & (2)		2
Sub-total number of sheets	121	7 ☐ translation of international application into (language)		
sequence listing		8 ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material		
tables related thereto		9 ☐ sequence listing in computer readable form (indicate type and number of carriers)		
(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form, see (c) below)		(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)		
Total number of sheets	121	(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 13ter		
		(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column		
(b) ☐ only in computer readable form (Section 801(a)(i))		10 ☐ tables in computer readable form related to sequence listing (indicate type and number of carriers)		
(i) ☐ sequence listing		(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application)		
(ii) ☐ tables related thereto		(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 Section 802(b-quater)		
(c) ☐ also in computer readable form (Section 801(a)(ii))		(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column		
(i) ☐ sequence listing		11 ☐ other (specify)		
(ii) ☐ tables related thereto				
Type and number of carriers (dialcette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the				
☐ sequence listing				
☐ tables related thereto				
(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii) in right column)				
Figure of the drawings which should accompany the abstract		Language of filing of the international application	English	

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).

In the name of the applicants the representative



07 04 2004 GRUBB Philip AV 36671 + 46171

For receiving Office use only		2. Drawings ☐ received. ☒ not received
1 Date of actual receipt of the purported international application	30 APR 2004 (30. 04 04)	
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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 November 2004 (11.11.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/096800 A2

(51) International Patent Classification⁷ C07D 453/02,
519/00, A61K 31/5356, A61P 11/06

(GB) DEVEREUX, Nicholas, James [GB/GB] Novartis
Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham,
West Sussex RH12 5AB (GB)

(21) International Application Number⁶
PCT/EP2004/004605

(74) Agent GRUBB, Philip, Novartis AG, Corporate Intellectual
Property, CH-4002 Basel (CH)

(22) International Filing Date 30 April 2004 (30.04.2004)

(25) Filing Language English

(26) Publication Language English

(30) Priority Data
0310232.4 2 May 2003 (02.05.2003) GB
0324887.9 24 October 2003 (24.10.2003) GB

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available*) AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, HK, 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, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW

(71) Applicant (*for all designated States except AT, US*): NO-
VARTIS AG [CH/CH] Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel
(CH)

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

(71) Applicant (*for AT only*): NOVARTIS PHARMA GMBH
[AT/AT] Brunnerstrasse 59, A-1230 Vienna (AT)

(72) Inventors and

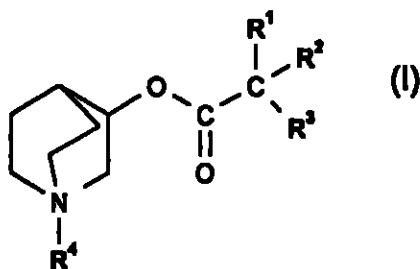
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): COLLINGWOOD,
Stephen, Paul [GB/GB] Novartis Horsham Research
Centre, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex RH12
5AB (GB); COX, Brian [GB/GB] Novartis Horsham
Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham, West
Sussex RH12 5AB (GB); BAETTIG, Urs [CH/GB]
Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road,
Horsham, West Sussex RH12 5AB (GB); BHALAY
Gurdip [GB/GB] Novartis Horsham Research Centre,
Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex RH12 5AB

Published

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

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

(54) Title: ORGANIC COMPOUNDS



(57) Abstract: Compounds of formula (I), in salt or zwitterionic form
wherein R¹, R², R³ and R⁴ have the meanings as indicated in
the specification, are useful for treating conditions that are mediated by
the muscarinic M3 receptor. Pharmaceutical compositions that contain the
compounds and a process for preparing the compounds are also described.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 4 -33196A/HO 77		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/EP2004/004605		International filing date (day/month/year) 30 04 2004	Priority date (day/month/year) 02 05 2003	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D453/02 C07D519/00 A61K31/5356 A61P11/08				
Applicant NOVARTIS AG et al				
1 This report is the International preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36 2 This REPORT consists of a total of 10 sheets, including this cover sheet 3 This report is also accompanied by ANNEXES comprising a ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions) ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box b ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (Indicate type and number of electronic carrier(s)) containing a sequence listing and/or tables related thereto in computer readable form only as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions)				
4 This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☒ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand 26 11 2004		Date of completion of this report 30 03 2005		
Name and mailing address of the International preliminary examining authority  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 0 Tx 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 4465		Authorized Officer Telephone No. +49 89 2399- 		

24
209

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No
PCT/EP2004/004605

Box No 1 Basis of the report

- 1 With regard to the language this report is based on the international application in the language in which it was filed unless otherwise indicated under this item
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language which is the language of a translation furnished for the purposes of
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
- 2 With regard to the elements of the international application this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as 'originally filed' and are not annexed to this report)*

Description Pages

1 79 as originally filed

Claims Numbers

1 18 as originally filed

☐ a sequence listing and/or any related table(s) see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

- 3 ☐ The amendments have resulted in the cancellation of

- ☐ the description pages
- ☐ the claims Nos
- ☐ the drawings sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*

- 4 ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made since they have been considered to go beyond the disclosure as filed as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c))

- ☐ the description pages
- ☐ the claims Nos
- ☐ the drawings sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*

* If item 4 applies some or all of these sheets may be marked *superseded*

312
210

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No
PCT/EP2004/004605

Box No. IV Lack of unity of invention

- 1 ☒ In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has
- ☐ restricted the claims
 - ☒ paid additional fees
 - ☐ paid additional fees under protest
 - ☐ neither restricted nor paid additional fees
- 2 ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose according to Rule 68.1 not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.
- 3 This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is
- ☐ complied with
 - ☒ not complied with for the following reasons
- see separate sheet**
- 4 Consequently this report has been established in respect of the following parts of the international application
- ☒ all parts
 - ☐ the parts relating to claims Nos

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement

- 1 Statement
- | | | | |
|-------------------------------|-----|--------|------|
| Novelty (N) | Yes | Claims | 1-18 |
| | No | Claims | |
| Inventive step (IS) | Yes | Claims | 1-18 |
| | No | Claims | |
| Industrial applicability (IA) | Yes | Claims | 1-18 |
| | No | Claims | |
- 2 Citations and explanations (Rule 70.7)
- see separate sheet**

213
211

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No
PCT/EP2004/004605

Box No. VI Certain documents cited

- 1 Certain published documents (Rule 70 10)
 and /or
- 2 Non-written disclosures (Rule 70 9)
 see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No

PCT/EP2004/004605

1 Re Item I (*Basis of the report*)

Reference is made to the following documents

- D1 WO 01/04118 A
- D2 WO 02/053564 A
- D3 US A 3 714 357
- D4 WO 03/053966 A
- D5 DE 2854308 A
- D6 EP 1302458 A

Document D4 (WO 03/053966) does not contribute prior art within the meaning of Rule 64 1(b) PCT and will not be taken into consideration for the assessment of novelty inventive step or industrial applicability

2 Re Item IV (*Lack of unity of invention*)

The present application relates to quinuclidine derivatives characterized by

- a substituted acetoxy group at position 3 and
- a substituent R⁴ on the nitrogen being a substituted C₁-C₈ alkyl group (wherein the substituents are either an amine an ester derivative or an ether) or a C₃ C₁₀ alkynyl group

The disclosed compounds exhibit affinity at the human muscarinic acetylcholine M3 receptor being useful for the treatment of M3 mediated diseases such as inflammation of allergic conditions

Document WO01/04118 discloses quinuclidine derivatives with antagonist activity at muscarinic M₃ receptors characterised by a -(CH₂)_m-A-(CH₂)_n-phenyl residue on the nitrogen atom of the quinuclidine wherein A is defined as inter alia O CO and -NR⁶- In view of the definition of n being inter alia 0 (see also inter alia examples 1 2 33 133 and 135) WO01/04118 discloses quinuclidine derivatives with a terminal amino or ether function

Accordingly neither a common structural element between presently claimed compounds nor a particular pharmaceutical activity which makes a contribution over the prior art representing a single inventive concept is not apparent

The requirements of unity are not fulfilled

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No

PCT/EP2004/004605

In the light of the said above the following 4 groups of inventions have been identified

Group 1 subject matter related to compounds of formula (I) characterised by a radical R^4 substituted by an amine of formula NHR^5

Group 2 subject matter related to compounds of formula (I) characterised by a radical R^4 substituted by an acid dervative of formulae NR^5COR^6
 NR^5CONHR^7 $NR^5SO_2R^8$ $CONR^9R^{10}$ $-OCONHR^{12}$ $OCOR^{13}$
 $COOR^{14}$

Group 3 subject matter related to compounds of formula (I) characterised by a radical R^4 substituted by an ether of formula OR^{11}

Group 4 subject matter related to compounds of formula (I) characterised by a radical R^4 being a C_3 C_{10} alkynyl

3 Re Item V (*Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement*)

3 1 Novelty

The subject matter of present **Group 1** differs from

- D1 in view of present R^5 being a C_1 C_8 alkyl chain
- D2 in view of present R^5 being a C_1 - C_8 alkyl chain
- D3 in view of present R_4

The subject matter of present **Group 2** differs from

- D1 in view of the acid dervative substituent of R_4 (see corresponding A in D1)
- D2 in view of the acid dervative substituent of R_4 (see corresponding A in D2)
- D3 in view of present R_4
- D5 in view of present $O-CO-R^1R^2R^3$ at position 3 of the quinuclidine (see examples 30 and 31 in D5)
- D6 in view of the present quinuclidine part (see corresponding a_0 in D6)

The subject matter of present **Group 3** differs from

- D1 in view of present R¹¹
- D2 in view of present R¹¹
- D3 in view of present R⁴
- D5 in view of present R¹¹
- D6 in view of the present quinuclidine part (see corresponding a₀ in D6)

The subject of present **Group 4** differs from D1 D6 in view of R⁴ being alkynyl

The requirements of novelty are fulfilled

3.2 Inventive step

Document D1 is considered as closest prior art. This document discloses quinuclidine derivatives showing high affinity for muscarinic M₃ receptors useful for the treatment of e.g. respiratory diseases.

In view of this document, the problem to be solved can be regarded as the provision of further quinuclidine compounds having the same effect.

Group 1

The solution consists in compounds characterised by a radical R⁴ substituted with an amine NHR⁵ wherein R⁵ represents hydrogen or C₁-C₈ alkyl.

The problem is presently not considered as being solved since no data substantiating the desired activity are apparent.

The provided solution is presently considered as obvious in the light of document D1, D2 and D3. The man skilled in the art would not be surprised to obtain compounds with affinity to muscarinic acetylcholine M₃ receptor since documents D1 and D2 already disclose a wide variety of suitable residues at the nitrogen of the quinuclidine. Starting from document D1, e.g. example 133, the present solution consists in the exchange of the terminal phenyl by a C₁-C₈ alkyl chain. This modification is presently considered as merely one of several straightforward possibilities from which the skilled person would select in accordance with circumstances without the exercise of inventive skill in order to solve the problem posed.

The requirements of inventive step are not fulfilled for compounds of Group

2A
2LS

1

Group 2

The solution consists in compounds characterised by radical R^4 being C_1 - C_8 alkyl substituted with an acid derivative of formulae NR^5COR^6 NR^5CONHR^7
 $NR^5SO_2R^8$ $CONR^9R^{10}$ $-OCONHR^{12}$ $OCOR^{13}$ $COOR^{14}$

The problem is presently considered as being solved in view of the data on page 19 of the present specification

However the problem is presently considered as obvious in the light of D1 and D2 already disclosing a wide variability of the linking part of radical R^4 (see definitions of corresponding residue A in D1 and D2) Furthermore ester like residues at the corresponding position of the quinuclidine are known from D5 A man skilled in the art knowing the technical teaching of documents D1 and D2 indicating a certain tolerance of the corresponding residue vis a vis the pharmaceutical effect would not be surprised to obtain M_3 receptor antagonists by enlarging the known spectrum of corresponding radicals disclosed in the prior art according to present radical R^4

The requirements of inventive step are not fulfilled for compounds of Group 2

Group 3

The solution consists in compounds characterised by a radical R^4 being C_1 C_8 alkyl substituted with an ether residue defined by OR^{11}

The problem is presently not considered as being solved since no data substantiating the desired activity are apparent

The provided solution is presently considered as obvious in the light of document D1, D2 and D3 The man skilled in the art would not be surprised to obtain compounds with affinity to muscarinic acetylcholine M_3 receptor since documents D1 and D2 already disclose a wide variety of suitable residues at the nitrogen of the quinuclidine Starting from document D1 e.g. example 1 the present solution consists in the exchange of the terminal phenyl by an open chain residue defined by R^{11} This modification is presently considered as merely one of several straight-

forward possibilities from which the skilled person would select in accordance with circumstances without the exercise of inventive skill in order to solve the problem posed

The requirements of inventive step are not fulfilled for compounds of Group 3

Group 4

The solution consists in compounds characterised by radical R⁴ being C₃-C₁₀ alkynyl

The problem is considered as solved in view of the data provided for compounds 54 and 114 (see page 19)

However the solution is presently considered as obvious in view of documents D1 and D2 already disclosing alkynyl and alkenyl as suitable corresponding moieties (see definition of A in D1 and D2) A man skilled in the art knowing the technical teaching of documents D1 and D2 indicating a certain tolerance of the corresponding residue vis à vis the pharmaceutical effect would not be surprised to obtain M₃ receptor antagonists by enlarging the known spectrum of corresponding radicals disclosed in the prior art according to present radical R⁴

The requirements of inventive step are not fulfilled for compounds of Group 4

4 Re Item VI (Certain documents cited)

Certain published documents

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO03/053966	03 07 2003	18 12 2002	20 12 2001

219
217

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2004/004605

Document WO03/053966 differs from the present subject matter of view of
present O (CO) R¹R²R³ at position 3 of the quinuclidine moiety

5 Re Item VIII (*Certain observations on the international application*)

Claims 4 and 7 apparently include all the features of claim 1 Hence claims 4 and
7 should be reformulated as a claim dependent on claim 1 cf Art 6 PCT

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4 -33196A/HO 77	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below	
International application No. PCT/EP2004/004605	International filing date (day/month/year) 30/04/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 02/05/2003
Applicant NOVARTIS AG		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 7 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. ☒ Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows.

QUINUCLIDINE DERIVATIVES BINDING TO MUCARINIC M3 RECEPTORS

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

227
219

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/004605

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D453/02 C07D519/00 A61K31/5365 A61P11/06

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

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, PAJ, 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.
Y	WO 01/04118 A (ALMIRALL PRODESFARMA SA , BUIL ALBERO MARIA ANTONIA (ES), FERNANDEZ FO) 18 January 2001 (2001-01-18) claims 1,9,20,21 -----	1-10, 13-18
Y	WO 02/053564 A (ALMIRALL PRODESFARMA AG , BUIL ALBERO MARIA ANTONIA (ES), FERNANDEZ FO) 11 July 2002 (2002-07-11) claims 1,10,20,33 -----	1-10, 13-18
Y	US 3 714 357 A (GUEREMY C ET AL) 30 January 1973 (1973-01-30) claim 1, table 4 -----	1-10, 13-18
P,Y	WO 03/053966 A (FERNANDEZ GARCIA ANDRES , FERNANDEZ SERRAT ANNA (ES), SALCEDO ROCA CAR) 3 July 2003 (2003-07-03) Definition of R5, claims 1,4 ----- -/--	1-10, 13-18

☒ 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
- B earlier document but published on or after the international filing date
- L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)
- O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- T 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
- X' 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

4 November 2004

Date of mailing of the international search report

13 10 2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 1, Patentstr. 2
NL 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 840-8040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 840-8010

Authorized officer

Wörth, C

322
220

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/004605

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 28 54 308 A (INTERX RESEARCH CORP) 21 June 1979 (1979-06-21) claim 1 examples 30,31	1-18
Y	EP 1 302 458 A (BANYU PHARMA CO LTD) 16 April 2003 (2003-04-16) claim 1	1-18

225
221

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/004605

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1 ☐ Claims Nos. _____
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority namely _____
- 2 ☐ Claims Nos. _____
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically _____
- 3 ☐ Claims Nos. _____
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

see additional sheet

- 1 ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
- 2 ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee
- 3 ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos. _____
- 4 ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos. _____

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

224
222

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows

1 claims 1-10 (all parts), 13-18 (all parts)

subject-matter relating to compounds of formula (I) wherein R4 represents an C1-C8 alkyl substituted with an amine of formula -NHR5

2 claims 1-18 (all parts)

subject-matter relating to compounds of formula (I) wherein R4 represents an C1-C8 alkyl substituted with an acid derivative of formula -NR5COR6, -NR5CONHR7, -NR5SO2R8, -CONR9R10, -OCONHR12, -OCOR13, -COOR14

3 claims 1-9 (all parts), 13-18 (all parts)

subject-matter relating to compounds of formula (I) wherein R4 represents an C1-C8 alkyl substituted with an ether of formula -OR11

4 claims 1-18 (all part)

subject-matter relating to compounds of formula (I) wherein R4 represents an C3-C10 alkynyl substituted with an amine of formula NHR5

225
223

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/004605

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
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
			DE 60001840 T2 11-12-2003
			DK 1200431 T3 21-07-2003
			EE 200200017 A 15-04-2003
			WO 0104118 A2 18-01-2001
			EP 1200431 A2 02-05-2002
			ES 2193098 T3 01-11-2003
			HK 1042487 A1 18-07-2003
			HU 0202100 A2 28-10-2002
			JP 2003504368 T 04-02-2003
			NO 20020180 A 13-03-2002
			PL 357160 A1 12-07-2004
			PT 1200431 T 31-07-2003
			SI 1200431 T1 31-10-2003
			SK 432002 A3 01-04-2003
			TR 200200768 T2 22-07-2002
			US 2003055080 A1 20-03-2003
			US 2004132768 A1 08-07-2004
			ZA 200200232 A 10-04-2003
WO 02053564	A	11-07-2002	BG 107950 A 31-03-2004
			BR 0116624 A 23-12-2003
			CA 2433128 A1 11-07-2002
			CN 1487938 T 07-04-2004
			CZ 20031812 A3 12-05-2004
			EE 200300312 A 15-10-2003
			WO 02053564 A2 11-07-2002
			EP 1353919 A2 22-10-2003
			HU 0303524 A2 28-01-2004
			JP 2004517123 T 10-06-2004
			NO 20033002 A 30-06-2003
			SK 7992003 A3 03-08-2004
			US 2004072863 A1 15-04-2004
US 3714357	A	30-01-1973	AT 291272 B 12-07-1971
			BE 735031 A 01-12-1969
			CH 513174 A 30-09-1971
			DE 1935751 A1 26-02-1970
			FR 2012964 A5 27-03-1970
			GB 1219606 A 20-01-1971
			NL 6910859 A ,B 19-01-1970
			SE 361314 B 29-10-1973
WO 03053966	A	03-07-2003	CA 2470956 A1 03-07-2003
			WO 03053966 A2 03-07-2003
			EP 1461336 A2 29-09-2004
DE 2854308	A	21-06-1979	AR 222478 A1 29-05-1981
			AT 366380 B 13-04-1982
			AT 901478 A 15-08-1981

226
224

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/004605

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 2854308	A	AU 531835 B2	08-09-1983
		AU 4264678 A	21-06-1979
		CA 1102345 A1	02-06-1981
		DE 2854308 A1	21-06-1979
		DK 534178 A	17-06-1979
		ES 476048 A1	01-11-1979
		FR 2422624 A1	09-11-1979
		GB 2010270 A ,B	27-06-1979
		IE 48012 B1	05-09-1984
		IT 1101735 B	07-10-1985
		JP 54098711 A	03-08-1979
		NL 7812257 A	19-06-1979
		NO 784229 A ,B,	19-06-1979
		SE 436027 B	05-11-1984
		SE 7812911 A	17-06-1979
EP 1302458	A 16-04-2003	AU 7102701 A	21-01-2002
		CA 2415468 A1	10-01-2003
		EP 1302458 A1	16-04-2003
		US 2003191316 A1	09-10-2003
		WO 0204402 A1	17-01-2002

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION <i>PCT</i> MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable:

Fecha:

280
226

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 05 - 112195

Fecha 02 de febrero de 2006

Se certifica que

Desde fecha 16 de Abril de 1997,
del folio 90 643 al folio 90 650 del
libro de Protocolo No 311, obra el
poder Nl 17398 conferido por NOVARTIS AG
(NOVARTIS SA) (NOVARTIS INC)
domiciliado(a) en Basilea, Suiza al doctor
Jimena Escobar Uribe y/o Ignacio Escobar Uribe

Facultad para desistir y sustituir si

Revisado 202027