



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCION



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06-51750

TITULO: NUEVOS COMPUESTOS DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO M₃ DE ACETILCOLINA.

CIP: A61K31/445, C07D211/08, 211/68, A61P11/00, 11/06,

SOLICITANTE: GLAXO GROUP LIMITED

DIRECCIÓN: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Inglaterra

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ, Mayo 30 de 2006

OLARTE RAISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Rad: 06-051750-00000-0000
 Fec: 2006-05-30 17:47:35 Dep. 2020 NUECREACIONES
 Tiz. 11 PATENTEYII
 Ene. 379 FASENACIONALII
 Act 411 PRESENTACION Folios: 70

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

03-07-2006

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención.
 ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I.
 ☒ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)

Nombre: GLAXO GROUP LIMITED
 Dirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN
 Nacionalidad o Domicilio: BRITANICA
 Lugar de Constitución: INGLATERRA
 Teléfono: _____ Fax: _____
 E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
 C.C. ☐ NIT ☐
 C.E. ☐ Otro ☐
 Cual _____
 Número _____

3 REPRESENTANTE APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
 Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10
 Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
 E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
 C.C. ☒ NIT ☐
 C.E. ☐ Otro ☐
 Cual _____
 Número 79.782.747 Btá TP 74.295

4 INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
 Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
 Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/040667 Fecha Diciembre 3, 2004
 Publicación Internacional No. WO 2005/055940 Fecha Junio 23, 2005

6 Título (54) NUEVOS COMPUESTOS DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO M. DE ACETILCOLINA.

7 Clasificación Internacional (51) A61K 31/445, C07D 211/08, 211/68
A61P 11/00, 11/06

8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	US	Diciembre 3, 2003	60/526,824

9 Comprobante de pago No. 06-37.529 Fecha Mayo 18, 2006

82

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 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. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

LISTA DE INVENTORES PCT/US2004/040667

JAKOB BUSCH-PETERSEN

709 Swedeland Road,

King of Prussia,

PA 19046, E.U.A.

Nacionalidad: Danés

JIAN JIN

709 Swedeland Road,

King of Prussia,

PA 19046, E.U.A.

Nacionalidad: Chino

MICHAEL R. PALOVICH

1250 South Collegeville Road,

Collegeville,

PA 19426, E.U.A.

Nacionalidad: Estadounidense

WEI FU

709 Swedeland Road,

King of Prussia,

PA 19046, E.U.A.

Nacionalidad: Chino

3
3

4 48

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 37,529
FECHA : MAYO 18 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-051750- -00000-0000
Fec: 2006-05-30 17:47:35 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE IYI
Ere: 379 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 70

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARTE RAISDEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	45832375	18/05/2006	3,063,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	463,000.

SOM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
GLAXO GROUP LIMITED**

PODER DE REPRESENTACION

Bilingüe inglés- español otorgado en Brentford, Middlesex, Inglaterra el 13 de agosto de 2003 y firmado por Peter John Giddings, Apoderado y Funcionario autorizado.

Certificado de Notario De Pinna en español firmado por James Kerr Milligan

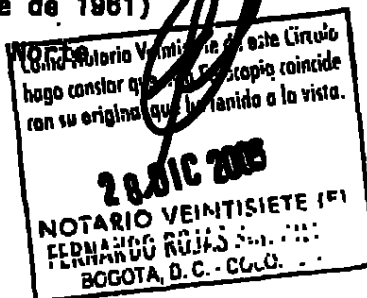
APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público
2. ha sido firmado por James Kerr Milligan
3. Quien ejerce funciones de Notario público
4. Lleva el sello del Notario público

CERTIFICADO

5. En Londres
6. El 14 agosto 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
8. No. G229474
9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
10. Firma legible de J. Garbrah- Por el Secretario de Estado



Si el documento se usa en un país que no pertenece a la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961 debe pasar por la sección consular de la Misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 21 agosto-03.

Marlén Neira C

Marlén Neira C
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Of.
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 O.

Yo, el infrascrito **JAMES KERR MILLIGAN**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

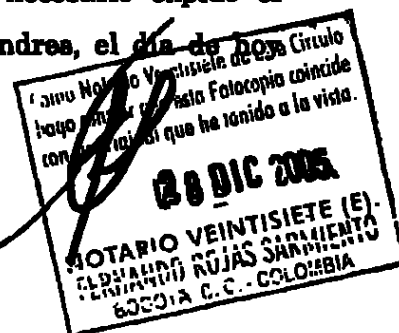
CERTIFICO:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "**GLAXO GROUP LIMITED**", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número **305979**, con domicilio social en **Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra;**

QUE el citado Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS** está debidamente autorizado para firmar documentos de esta clase en nombre y representación de dicha Sociedad en virtud de un Poder otorgado por la referida Sociedad fechado 3 de julio de 2002.

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy 28 de agosto del año dos mil tres.



JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

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

Certified/Attesté
6. the/s 14 August 2003

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

8. Number/num No **G229474**

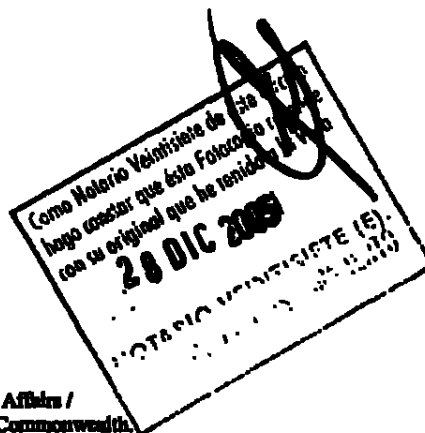
9. Stamp:
timbre:

10. Signature: J. Garbrah



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

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB
by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

domiciliado en

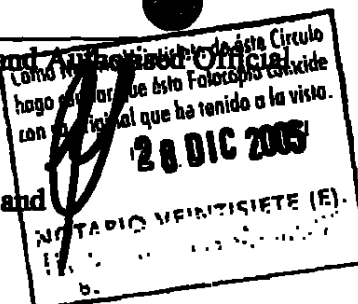
Glaxo Group Limited
por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistirse y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaron, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:


Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Officer

Date/Fecha: 13 August 2003

City/Country/Ciudad,País: Brentford, Middlesex, England



... NIC 2003

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
23 June 2005 (23.06.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/055940 A2

(51) International Patent Classification⁷: **A61K**

(21) International Application Number:
PCT/US2004/040667

(22) International Filing Date: 3 December 2004 (03.12.2004)

(25) Filing Language: **English**

(26) Publication Language: **English**

(30) Priority Data:
60/526,824 3 December 2003 (03.12.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **GLAXO GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).**

(72) Inventors; and

(73) Inventors/Applicants (for US only): **BUSCH-FRTERSEN, Jakob [DK/US]; 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406 (US). JIN, Jian [CN/US]; 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406 (US). MOORE, Michael, Lee [US/US]; 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 (US). RIVERO, Ralph, A. [US/US]; 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 (US). SHE, Dongchuan [CN/US]; 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406 (US). WANG, Fung [CN/US]; 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406 (US). WANG, Yonghui [CN/US]; 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406 (US).**

(74) Agents: **SIMON, Soma, G. et al.; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property, UW 2220, 709 Swedeland Road, P.O. Box 1539, King of Prussia, PA 19406-0939 (US).**

(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, FR, GB, GR, GU, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, 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.**

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): **ARIPO (BW, GH,**

GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, 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, IS, IT, LT, 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).

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(I)) for the following designations **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, FR, GB, GR, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, 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, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patents (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patents (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patents (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patents (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)**

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(II)) for the following designations **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, FR, GB, GR, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, 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, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patents (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patents (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patents (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patents (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)**

— of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

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.

WO 2005/055940 A2

(54) Title: **NOVIL M₃ MUSCARINIC ACETYLCHOLINE RECEPTOR ANTAGONISTS**

(57) Abstract: **Muscarinic Acetylcholine receptor antagonists and methods of using them are provided.**

Novel M₃ Muscarinic Acetylcholine Receptor Antagonists**FIELD OF THE INVENTION**

This invention relates to novel derivatives of cyclic amines, pharmaceutical compositions, processes for their preparation, and use thereof
5 in treating M₃ muscarinic acetylcholine receptor mediated diseases.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Acetylcholine released from cholinergic neurons in the peripheral and central nervous systems affects many different biological processes through interaction with two major classes of acetylcholine receptors – the nicotinic and
10 the muscarinic acetylcholine receptors. Muscarinic acetylcholine receptors (mAChRs) belong to the superfamily of G-protein coupled receptors that have seven transmembrane domains. There are five subtypes of mAChRs, termed M₁-M₅, and each is the product of a distinct gene. Each of these five subtypes displays unique pharmacological properties. Muscarinic acetylcholine
15 receptors are widely distributed in vertebrate organs, and these receptors can mediate both inhibitory and excitatory actions. For example, in smooth muscle found in the airways, bladder and gastrointestinal tract, M₃ mAChRs mediate contractile responses. For review, please see {Brown 1989 247 /d}.

Muscarinic acetylcholine receptor dysfunction has been noted in a
20 variety of different pathophysiological states. For instance, in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), inflammatory conditions lead to loss of inhibitory M₂ muscarinic acetylcholine autoreceptor function on parasympathetic nerves supplying the pulmonary smooth muscle, causing increased acetylcholine release following vagal nerve stimulation. This mAChR
25 dysfunction results in airway hyperreactivity mediated by increased stimulation of M₃ mAChRs {Costello, Evans, et al. 1999 72 /d} {Minette, Lammers, et al. 1989 248 /d}. Similarly, inflammation of the gastrointestinal tract in inflammatory bowel disease (IBD) results in M₃ mAChR-mediated hypermotility {Oprins, Meijer, et al. 2000 245 /d}. Incontinence due to bladder

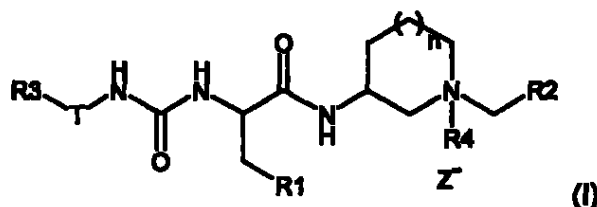
10

hypercontractility has also been demonstrated to be mediated through increased stimulation of M₃ mAChRs [Hegde & Eglen 1999 251 /id]. Thus the identification of subtype-selective mAChR antagonists may be useful as therapeutics in these mAChR-mediated diseases.

- 5 Despite the large body of evidence supporting the use of anti-muscarinic receptor therapy for treatment of a variety of disease states, relatively few anti-muscarinic compounds are in use in the clinic. Thus, there remains a need for novel compounds that are capable of causing blockade at M₃ mAChRs. Conditions associated with an increase in stimulation of M₃ mAChRs, such as
- 10 asthma, COPD, IBD and urinary incontinence would benefit by compounds that are inhibitors of mAChR binding.

SUMMARY OF THE INVENTION

This invention relates to compounds of Formula I



15

wherein

n is 0 or 1;

Z^- is selected from the group consisting of halo, CF_3COO^- , mesylate, tosylate, or any other pharmaceutically acceptable counter ion;

20

- R_1 is selected from the group consisting of C₁-C₈ branched or unbranched alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl lower alkyl, C₃-C₈ alkenyl, unsubstituted or substituted phenyl, or unsubstituted or substituted phenyl C₁-C₃ lower alkyl; wherein, when substituted, a group is substituted by
- 25 one or more radicals selected from the group consisting of C₁-C₈ alkoxy, halo, hydroxy, amino, cyano, trifluoromethyl, C₁-C₈ branched or unbranched alkyl,

H
11

C₃-C₈ cycloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl lower alkyl, phenyl and phenyl C₁-C₃ lower alkyl.

T is selected from the group consisting of an unsubstituted or substituted following group: mono, di, and tri substituted pyrrole, thiazole, imidazole, pyrazole, triazole, oxazole, isoxazole, furazan, isoindole, indazole, carbazole, benzimidazole, indolizine, purine, adenine, guanine, xanthine, caffeine, uric acid, azepine, pyridine, pyridazine, pyrazine, pyrimidine, triazine, pyrimidine, uracil, cytosine, thymine, isoquinoline, phthalazine, pteridine, naphthyridine, acridine, cinnoline, phenazine, quinazoline, phenoxazine, quinoxaline, phenothiazine; wherein, when substituted, a group is substituted by one or more radicals selected from the group consisting of C₁-C₈ alkoxy, halo, hydroxy, amino, trifluoromethyl, C₁-C₈ branched or unbranched alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl lower alkyl, phenyl and phenyl C₁-C₃ lower alkyl;

R₂ is selected from the group consisting of C₁-C₈ branched or unbranched alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl lower alkyl, unsubstituted or substituted phenyl, or unsubstituted or substituted phenyl C₁-C₃ lower alkyl; wherein, when substituted, a group is substituted by one or more radicals selected from the group consisting of C₁-C₈ alkoxy, halo, hydroxy, amino, cyano, trifluoromethyl, C₁-C₈ branched or unbranched alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl and C₃-C₈ cycloalkyl lower alkyl and heterocycle rings;

R₃ is selected from the group consisting of an unsubstituted or substituted following group: phenyl, phenyl C₁-C₆ lower alkyl, thiophenyl, thiophenyl C₁-C₆ lower alkyl, furanyl, furanyl C₁-C₆ lower alkyl, pyridinyl, pyridinyl C₁-C₆ lower alkyl, imidazolyl, imidazolyl C₁-C₆ lower alkyl, naphthyl, naphthyl C₁-C₆ lower alkyl, quinolinyl, quinolinyl C₁-C₆ lower alkyl, indolyl, indolyl C₁-C₆ lower alkyl, benzothiophenyl, benzothiophenyl C₁-C₆ lower alkyl, benzofuranyl, benzofuranyl C₁-C₆ lower alkyl, benzimidazolyl, benzimidazolyl C₁-C₆ lower alkyl, C₁-C₈ branched or unbranched alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl C₁-C₆ lower alkyl, or C₃-C₈ alkenyl; wherein, when substituted, a group is substituted by one or more radicals selected from

12
12

the group consisting of C₁-C₈ alkoxy, phenoxy, phenyl C₁-C₃ alkoxy, halo, hydroxy, amino, cyano, trifluoromethyl, methylenedioxy, ethylenedioxy, propylenedioxy, butylenedioxy, C₁-C₈ branched or unbranched alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl lower alkyl, phenyl, phenyl C₁-C₃ lower alkyl, thiophenyl, thiophenyl C₁-C₃ lower alkyl, furanyl, furanyl C₁-C₃ lower alkyl, pyridinyl, pyridinyl C₁-C₃ lower alkyl, naphthyl, naphthyl C₁-C₃ lower alkyl, quinolinyl, quinolinyl C₁-C₃ lower alkyl, indolyl, indolyl C₁-C₃ lower alkyl, benzothiophenyl, benzothiophenyl C₁-C₃ lower alkyl, benzofuranyl, benzofuranyl C₁-C₃ lower alkyl, COOH, COR₆, COOR₆, CONHR₆, CON(R₆)₂, COG, NHR₆, N(R₆)₂, G, OCOR₆, OCONHR₆, NHCOR₆, N(R₆)COR₆, NHCOOR₆ and NHCONHR₆;

R₄ is selected from the group consisting of C₁-C₈ branched or unbranched alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl lower alkyl.

15

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention includes all hydrates, solvates, complexes and prodrugs of the compounds of this invention. Prodrugs are any covalently bonded compounds that release the active parent drug according to Formula I - in vivo. If a chiral center or another form of an isomeric center is present in a compound of the present invention, all forms of such isomer or isomers, including enantiomers and diastereomers, are intended to be covered herein. Inventive compounds containing a chiral center may be used as a racemic mixture, an enantiomerically enriched mixture, or the racemic mixture may be separated using well-known techniques and an individual enantiomer may be used alone. In cases in which compounds have unsaturated carbon-carbon double bonds, both the cis (Z) and trans (E) isomers are within the scope of this invention. In cases wherein compounds may exist in tautomeric forms, such as keto-enol tautomers, each tautomeric form is contemplated as being included

B
13

within this invention whether existing in equilibrium or predominantly in one form.

The meaning of any substituent at any one occurrence in Formula I or any subformula thereof is independent of its meaning, or any other substituent's meaning, at any other occurrence, unless specified otherwise.

Abbreviations and symbols commonly used in the peptide and chemical arts are used herein to describe the compounds of the present invention. In general, the amino acid abbreviations follow the IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature as described in Eur. J. Biochem., 158, 9 (1984).

The term "C₁-C₈ alkyl" and "C₁-C₈ alkyl" is used herein includes both straight or branched chain radicals of 1 to 6 or 8 carbon atoms. By example this term includes, but is not limited to methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, isobutyl, tert-butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl and the like. "Lower alkyl" has the same meaning as C₁-C₈ alkyl.

Herein "C₁-C₈ alkoxy" includes straight and branched chain radicals of the likes of -O-CH₃, -O-CH₂CH₃, and the n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, sec-butoxy, isobutoxy, tert-butoxy, pentoxy, and hexoxy, and the like.

"C₃-C₈-cycloalkyl" as applied herein is meant to include substituted and unsubstituted cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane and cyclohexane, and the like.

"Halogen" or "halo" means F, Cl, Br, and I.

The preferred compounds of Formula I include those compounds wherein:

n is 0 or 1;

Z is selected from the group consisting of halo, CF₃COO⁻, mesylate, tosylate, or any other pharmaceutically acceptable counter ion;

T is selected from the group consisting of an unsubstituted or substituted following group: none, di, and tri substituted, pyrrole, thiazole, imidazole, pyrazole, triazole, oxazole, isoxazole, furazan, isoindole, indazole, carbazole, benzimidazole, indolizine, purine, adenine, guanine, xanthine, caffeine, uric

14
14

acid, azepine, pyridine, pyridazine, pyrazine, pyrimidine, triazine, pyrimidone, uracil, cytosine, thymine, isoquinoline, phthalazine, pteridine, naphthyridine, acridine, cinnoline, phenazine, quinazoline, phenoxazine, quinoxaline, phenothiazine; wherein, when substituted, a group is substituted by one or
5 more radicals selected from the group consisting of C₁-C₈ alkoxy, halo, hydroxy, amino, trifluoromethyl, C₁-C₈ branched or unbranched alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl lower alkyl, phenyl and phenyl C₁-C₃ lower alkyl;

R₁ is selected from the group consisting of C₁-C₈ branched or unbranched alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl lower alkyl, C₃-C₈ alkenyl, or unsubstituted or substituted phenyl C₁-C₃ lower alkyl; wherein,
10 when substituted, a group is substituted by one or more radicals selected from the group consisting of C₁-C₈ alkoxy, halo, hydroxy, amino, cyano, trifluoromethyl, C₁-C₈ branched or unbranched alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl lower alkyl, phenyl and phenyl C₁-C₃ lower alkyl;
15 or R₂ and R₃ is $-(CH_2)_j-$, or $-(CH_2)_j$ -Phenyl- $(CH_2)_i-$; wherein, j is an interger from 3 to 8; i is an integer from 1 to 3.

R₂ is selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, amino, halo, cyano, trifluoromethyl, C₁-C₈ alkoxy, C₁-C₈ alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl lower alkyl, phenyl, phenyl C₁-C₃ lower alkyl, phenylcarbonyl;

20

R₃ is selected from the group consisting of an unsubstituted or substituted following group: phenyl C₁-C₆ lower alkyl, thiophenyl C₁-C₆ lower alkyl, furanyl C₁-C₆ lower alkyl, pyridinyl C₁-C₆ lower alkyl, imidazolyl C₁-C₆ lower alkyl, naphthyl C₁-C₆ lower alkyl, quinolinyl C₁-C₆ lower alkyl, indolyl
25 C₁-C₆ lower alkyl, benzothienophenyl C₁-C₆ lower alkyl, benzofuranyl C₁-C₆ lower alkyl, benzimidazolyl C₁-C₆ lower alkyl, C₁-C₈ branched or unbranched alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl C₁-C₆ lower alkyl, or C₃-C₈ alkenyl;
wherein, when substituted, a group is substituted by one or more radicals selected from the group consisting of C₁-C₈ alkoxy, phenoxy, phenyl C₁-C₃
30 alkoxy, halo, hydroxy, amino, cyano, trifluoromethyl, methylenedioxy,

- ethylenedioxy, propylenedioxy, butylenedioxy, C₁-C₈ branched or unbranched alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl lower alkyl, phenyl, phenyl C₁-C₃ lower alkyl, thiophenyl, thiophenyl C₁-C₃ lower alkyl, furanyl, furanyl C₁-C₃ lower alkyl, pyridinyl, pyridinyl C₁-C₃ lower alkyl, naphthyl, naphthyl C₁-C₃ lower alkyl, quinolinyl, quinolinyl C₁-C₃ lower alkyl, indolyl, indolyl C₁-C₃ lower alkyl, benzothiophenyl, benzothiophenyl C₁-C₃ lower alkyl, benzofuranyl, benzofuranyl C₁-C₃ lower alkyl, COOH, COR₆, COOR₆, CONHR₆, CON(R₆)₂, COG, NHR₆, N(R₆)₂, G, OCOR₆, OCONHR₆, NHCOR₆, N(R₆)COR₆, NHCOOR₆ and NHCONHR₆;
- 10 R₄ is selected from the group consisting of C₁-C₈ branched or unbranched alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl lower alkyl, or phenyl C₁-C₃ lower alkyl;

- Even more preferred are those compounds where:
- 15 n is 1;

Z is selected from the group consisting of halo, CF₃COO⁻, or any other pharmaceutically acceptable counter ion;

- T is selected from the group consisting of an unsubstituted or substituted following group: none, di, and tri substituted pyrrole, thiazole, imidazole, pyrazole, triazole, oxazole, isoxazole, furazan, isoindole, indazole, carbazole, benzimidazole, indolizine, purine, adenine, guanine, xanthine, caffeine, uric acid, azepine, pyridine, pyridazine, pyrazine, pyrimidine, triazine, pyrimidone, uracil, cytosine, thymine, isoquinoline, phthalazine, pteridine, naphthyridine, acridine, cinnoiline, phenazine, quinazoline, phenoxazine, quinoxaline, phenothiazine; wherein, when substituted, a group is substituted by one or
- 20 more radicals selected from the group consisting of C₁-C₈ alkoxy, halo, hydroxy, amino, trifluoromethyl, C₁-C₈ branched or unbranched alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl lower alkyl, phenyl and phenyl C₁-C₃ lower alkyl;
- 25 R₁ is selected from the group consisting of C₁-C₈ branched or unbranched alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl lower alkyl, C₃-C₈ alkenyl, or unsubstituted or substituted phenyl C₁-C₃ lower alkyl; wherein,
- 30

when substituted, a group is substituted by one or more radicals selected from the group consisting of C₁-C₈ alkoxy, halo, hydroxy, amino, cyano, trifluoromethyl, C₁-C₈ branched or unbranched alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl lower alkyl, phenyl and phenyl C₁-C₃ lower alkyl;
 5 or R₂ and R₃ is $-(CH_2)_j-$, or $-(CH_2)_j$ -Phenyl- $(CH_2)_i-$; wherein, j is an integer from 3 to 8; i is an integer from 1 to 3.

R₂ is selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, amino, halo, cyano, trifluoromethyl, C₁-C₈ alkoxy, C₁-C₈ alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl lower alkyl, phenyl, phenyl C₁-C₃ lower alkyl, phenylcarbonyl;

10

R₃ is selected from the group consisting of an unsubstituted or substituted following group: phenyl C₁-C₆ lower alkyl, thiophenyl C₁-C₆ lower alkyl, furanyl C₁-C₆ lower alkyl, pyridinyl C₁-C₆ lower alkyl, imidazolyl C₁-C₆ lower alkyl, naphthyl C₁-C₆ lower alkyl, quinolnlyl C₁-C₆ lower alkyl, indolyl
 15 C₁-C₆ lower alkyl, benzothiophenyl C₁-C₆ lower alkyl, benzofuranyl C₁-C₆ lower alkyl, benzoimidazolyl C₁-C₆ lower alkyl, C₁-C₈ branched or unbranched alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl C₁-C₆ lower alkyl, or C₃-C₈ alkenyl; wherein, when substituted, a group is substituted by one or more radicals selected from the group consisting of C₁-C₈ alkoxy, phenoxy, phenyl C₁-C₃
 20 alkoxy, halo, hydroxy, amino, cyano, trifluoromethyl, methylenedioxy, ethylenedioxy, propylenedioxy, butylenedioxy, C₁-C₈ branched or unbranched alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl lower alkyl, phenyl, phenyl C₁-C₃ lower alkyl, thiophenyl, thiophenyl C₁-C₃ lower alkyl, furanyl, furanyl C₁-C₃ lower alkyl, pyridinyl, pyridinyl C₁-C₃ lower alkyl, naphthyl, naphthyl C₁-C₃
 25 lower alkyl, quinolnlyl, quinolnlyl C₁-C₃ lower alkyl, indolyl, indolyl C₁-C₃ lower alkyl, benzothiophenyl, benzothiophenyl C₁-C₃ lower alkyl, benzofuranyl, benzofuranyl C₁-C₃ lower alkyl, COOH, COR₆, COOR₆, CONHR₆, CON(R₆)₂, COG, NHR₆, N(R₆)₂, G, OCOR₆, OCONHR₆, NHCOR₆, N(R₆)COR₆, NHCOOR₆ and NHCONHR₆;

R4 is selected from the group consisting of C₁-C₈ branched or unbranched alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl lower alkyl, or phenyl C₁-C₃ lower alkyl;

5

The preferred compounds are selected from the group consisting of:

- N*-{[(3*S*)-1-[(3-hydroxyphenyl)methyl]-1-methyl-3-piperidinyl]amino}carbonyl-L-tyrosinamide trifluoroacetate;
 10 *N*-{[(4-[(ethyloxy)carbonyl]-1,3-oxazol-2-yl)amino]carbonyl}-*N*-{[(3*S*)-1-[(3-hydroxyphenyl)methyl]-1-methyl-3-piperidinyl]-L-tyrosinamide trifluoroacetate;
N-{[(3*S*)-1-[(3-hydroxyphenyl)methyl]-1-methyl-3-piperidinyl]amino}carbonyl-L-tyrosinamide
 15 trifluoroacetate;
N-{[(4-[(ethyloxy)carbonyl]-1,3-thiazol-2-yl)amino]carbonyl}-*N*-{[(3*S*)-1-[(3-hydroxyphenyl)methyl]-1-methyl-3-piperidinyl]-L-tyrosinamide trifluoroacetate;
N-{[(4-[(ethyloxy)carbonyl]cyclohexyl)amino]carbonyl}-*N*-{[(3*S*)-1-[(3-hydroxyphenyl)methyl]-1-methyl-3-piperidinyl]-L-tyrosinamide
 20 trifluoroacetate;

The most preferred compounds are selected from the group consisting of:

- N*-{[(5-[(ethyloxy)carbonyl]-1-methyl-1*H*-pyrrol-3-yl)amino]carbonyl}-*N*-{[(3*S*)-1-[(3-hydroxyphenyl)methyl]-1-methyl-3-piperidinyl]-L-tyrosinamide trifluoroacetate;
 25 *N*-{[(3*S*)-1-[(3-hydroxyphenyl)methyl]-1-methyl-3-piperidinyl]amino}carbonyl-L-tyrosinamide trifluoroacetate;
N-{[(3*S*)-1-[(3-hydroxyphenyl)methyl]-1-methyl-3-piperidinyl]amino}carbonyl-L-tyrosinamide trifluoroacetate;
 30 *N*-{[(3*S*)-1-[(3-hydroxyphenyl)methyl]-1-methyl-3-piperidinyl]amino}carbonyl-L-tyrosinamide trifluoroacetate;

18
18

or a pharmaceutically acceptable salt.

Methods of Preparation

Preparation

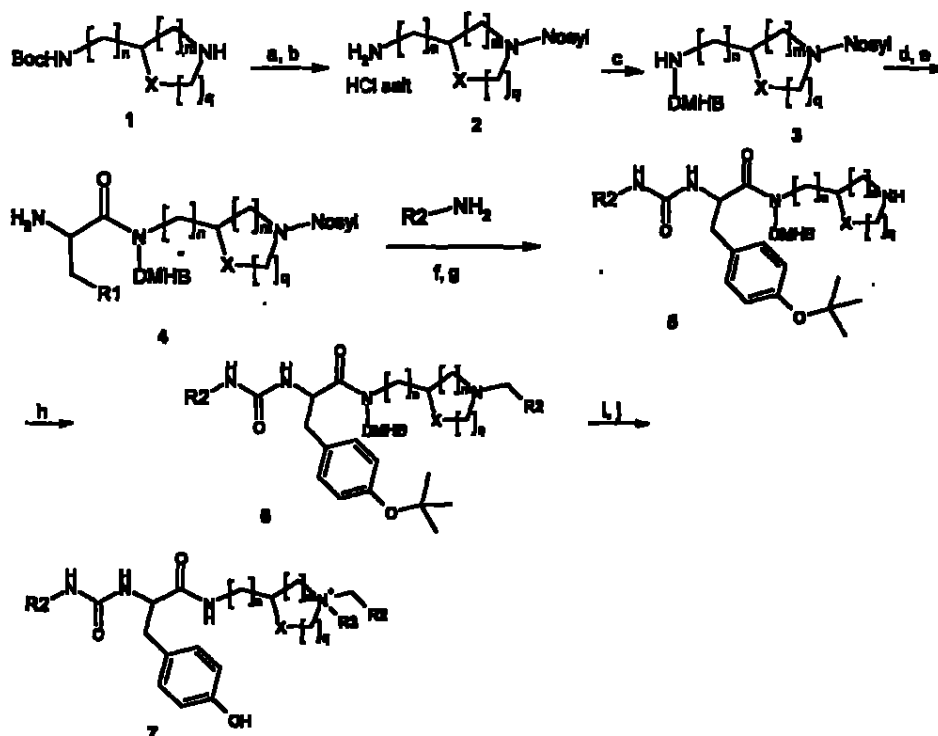
- 5 The compounds of Formula (I) may be obtained by applying synthetic procedures, some of which are illustrated in the Schemes below. The synthesis provided for these Schemes is applicable for producing compounds of Formula (I) having a variety of different R¹, R³, R⁴, R⁵ and R⁶, which are reacted, employing substituents which are suitable protected, to achieve compatibility
10 with the reactions outlined herein. Subsequent deprotection, in those cases, then affords compounds of the nature generally disclosed. While some Schemes are shown with specific compounds, this is merely for illustration purpose only.

Preparation 1

- Resin-bound amines **3** were prepared by reductive alkylation of 2,6-dimethoxy-4-polystyrenebenzyloxy-benzaldehyde (DMHB resin) with nosyl-protected diamine HCl salts **2**, which were prepared from Boc-protected diamines **1** (Scheme 1). Reactions of **3** with Fmoc protected amino acids, followed by
20 removal of the protecting group, provided resin-bound intermediates **4**. The amines were coupled with resin-bound intermediate **4** to afford the corresponding resin-bound ureas **5**. The ureas were subsequently treated with benzenethiolate to give the secondary amines, which underwent reductive amination with appropriate aldehydes to produce resin-bound tertiary amines **6**.
25 The amines bounded on resin **6** were then treated with alkyl halide to afford quaternary ammonium salts, which were cleaved by 50% trifluoroacetic acid in dichloromethane to afford targeted compounds **7** (Scheme 1).

19
19

Scheme 1



- Conditions: a) 2-nitrobenzenesulfonyl chloride (Nosyl-Cl), pyridine, CH₂Cl₂, 0 °C – rt; b) 4 M HCl in 1,4-dioxane, MeOH, rt; c) 2,6-dimethoxy-4-polystyrenebenzyloxy-benzaldehyde (DMHB resin), Na(OAc)₃BH, diisopropylethylamine, 10% acetic acid in 1-methyl-2-pyrrolidinone, rt; d) Fmoc-protected amino acids, 1,3-diisopropylcarbodiimide, 1-hydroxy-7-azabenzotriazole, 1-methyl-2-pyrrolidinone, rt; e) 20% piperidine in 1-methyl-2-pyrrolidinone, rt; f) 4-nitrobenzene chloroformate, diisopropylethylamine, N,N-dimethyl formamide, dichloromethane, rt; g) K₂CO₃, PhSH, 1-methyl-2-pyrrolidinone, rt; h) R₂CHO, Na(OAc)₃BH, 10% acetic acid in 1-methyl-2-pyrrolidinone, rt; i) RX, acetonitrile; j) 50% trifluoroacetic acid in dichloromethane, rt.

SYNTHETIC EXAMPLES

The following examples are provided as illustrative of the present invention but not limiting in any way:

5

Example 1

Preparation of N-[(3S)-1-[(3-hydroxyphenyl)methyl]-1-methyl-3-piperidinyl]-N-[(5-[(methyloxy)carbonyl]-2-furanyl)amino] carbonyl]-L-tyrosinamide trifluoroacetate

a) 3-Amino-N-(2-nitrobenzenesulfonyl)pyrrolidine HCl salt

10

To a solution of 3-(*tert*-butoxycarbonyl-amino)pyrrolidine (20.12 g, 108 mmol) in 250 mL of anhydrous methylene chloride at 0 °C was added 13.1 mL (162 mmol) of anhydrous pyridine, followed by slow addition of 25.2 g (113.4 mmol) of 2-nitrobenzenesulfonyl chloride. The mixture was warmed to rt over 1 h and stirred at rt for 16 h. The mixture was poured into 300 mL of 1 M aqueous NaHCO₃ solution. After the resulting mixture was stirred at rt for 30 min, the organic layer was separated and washed with 500 mL of 1N aqueous HCl solution twice. The resulting organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was used for the next step without further purification.

15

20

To a mixture of the above residue in 140 mL of anhydrous MeOH was added 136 mL (544 mmol) of 4 M HCl in 1,4-dioxane solution. The mixture was stirred at rt for 16 h, concentrated *in vacuo* and further dried in vacuum oven at 35 °C for 24 h to yield 3-amino-N-(2-nitrobenzenesulfonyl)pyrrolidine HCl salt as a yellow solid (30.5 g, 92% over the two steps): ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8.63 (s, 3 H), 8.08-7.98 (m, 2 H), 7.98-7.83 (m, 2 H), 3.88-3.77 (m, 1 H), 3.66-3.58 (m, 2 H), 3.48-3.35 (m, 2 H), 2.28-2.16 (m, 1 H), 2.07-1.98 (m, 1 H).

25

30

b) DMHB resin-bound ethyl 4-[(1S)-1-[(1,1-dimethylethyl)oxy]phenyl)methyl]-2-[(1-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-3-pyrrolidinyl)amino]-2-oxoethyl]amino]benzoate

24

To a mixture of 7.20 g (10.37 mmol, 1.44 mmol/g) of 2,6-dimethoxy-4-polystyrenebenzyloxy-benzaldehyde (DMHB resin) in 156 mL of 10% acetic acid in anhydrous 1-methyl-2-pyrrolidinone was added 9.56 g (31.1 mmol) of example 1a and 9.03 mL (51.84 mmol) of diisopropylethyl amine, followed by addition of 11.0 g (51.84 mmol) of sodium triacetoxyborohydride. After the resulting mixture was shaken at rt for 72 h, the resin was washed with DMF (3 x 250 mL), CH₂Cl₂/MeOH (1:1, 3 x 250 mL) and MeOH (3 x 250 mL). The resulting resin was dried in vacuum oven at 35 °C for 24 h. Elemental analysis N: 4.16, S: 3.12.

To a mixture of 800 mg (0.860 mmol, 1.075 mmol/g) of the above resin in 15 mL of anhydrous 1-methyl-2-pyrrolidinone was added 1.98 g (4.30 mmol) of Fmoc-Try(tBu)-OH and 117 mg (0.86 mmol) of 1-hydroxy-7-azabenzotriazole, followed by addition of 0.82 mL (5.16 mmol) of 1,3-diisopropylcarbodiimide. After the resulting mixture was shaken at rt for 24 h, the resin was washed with DMF (3 x 25 mL), CH₂Cl₂/MeOH (1:1, 3 x 25 mL) and MeOH (3 x 25 mL). The resulting resin was dried in vacuum oven at 35 °C for 24 h. An analytical amount of resin was cleaved with 50% trifluoroacetic acid in dichloroethane for 2 h at rt. The resulting solution was concentrated *in vacuo*: MS (ESI) 657 [M+H-tBu]⁺.

The above resin (0.860 mmol) was treated with 15 mL of 20% piperidine in anhydrous 1-methyl-2-pyrrolidinone solution. After the mixture was shaken at rt for 15 min, the solution was drained and another 15 mL of 20% piperidine in anhydrous 1-methyl-2-pyrrolidinone solution was added. The mixture was shaken at rt for another 15 min. The solution was drained and the resin was washed with DMF (3 x 25 mL), CH₂Cl₂/MeOH (1:1, 3 x 25 mL) and MeOH (3 x 25 mL). The resulting resin was dried in vacuum oven at 35 °C for 24 h. An analytical amount of resin was cleaved with 50% trifluoroacetic acid in dichloroethane for 2 h at rt. The resulting solution was concentrated *in vacuo*: MS (ESI) 435 [M+H-tBu]⁺.

c) *N*-((3*S*)-1-((3-hydroxyphenyl)methyl)-1-methyl-3-piperidiniumyl)-*N*-(((5-((methoxy)carbonyl)-2-furanyl)amino)carbonyl)-L-tyrosinamide trifluoroacetate;

To a mixture of 56.4 mg (0.4 mmol) ethyl methyl 5-amino-2-furancarboxylate in 5 mL of anhydrous dichloromethane was added 84.5 mg (0.42 mmol) 4-nitrobenzylchloroformate. The reaction mixture was stirred at room temperature for half an hour and concentrated. Diisopropylethylamine (0.14 mL, 0.8 mmol), DMHB resin bound O-(1,1-dimethylethyl)-N-[(3S)-1-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]-3-pyrrolidinyl]-L-tyrosinamide 4 (200 mg, 0.16 mmol) and dimethyl formamide (5 mL) were added to reaction mixture and shaken overnight. The resin was washed with CH₂Cl₂ (3 x 1 mL), CH₂Cl₂/MeOH (1:1, 3 x 1 mL), MeOH (3 x 1 mL) and CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). The resulting resin was dried in vacuum oven at 35 °C for 24 h. An analytical amount of resin was cleaved with 50% trifluoroacetic acid in dichloroethane for 2 h at rt. The resulting solution was concentrated *in vacuo*: MS (ESI) 616.0 [M+H-tBu]⁺. To a mixture of the above dry resin (0.16 mmol) in 5 mL of 1-methyl-2-pyrrolidinone was added 166 mg (1.2 mmol) of K₂CO₃ and 60 µL (0.6 mmol) of PhSH. After the resulting mixture was shaken at rt for 2 h, the resin was washed with DMF (3 x 10 mL), H₂O (3 x 10 mL), DMF (3 x 10 mL), CH₂Cl₂/MeOH (1:1, 3 x 10 mL) and MeOH (3 x 10 mL). The resulting resin was dried in vacuum oven at 35 °C for 24 h. An analytical amount of resin was cleaved with 50% trifluoroacetic acid in dichloroethane for 2 h at rt. The resulting solution was concentrated *in vacuo*: MS (ESI) 431 [M+H-tBu]⁺. To a mixture of the above dry resin 5 (0.16 mmol) in 3 mL of 10% HOAc in anhydrous 1-methyl-2-pyrrolidinone solution was added 293 mg (2.4 mmol) of 3-hydroxybenzaldehyde and 508.8 mg (2.4 mmol) of sodium triacetoxymethylborohydride. After the resulting mixture was shaken at rt for 48 h, the resin was washed with DMF (3 x 10 mL), CH₂Cl₂/MeOH (1:1, 3 x 10 mL) and MeOH (3 x 10 mL). The resulting resin was dried in vacuum oven at 35 °C for 24 h. An analytical amount of resin was cleaved with 50% trifluoroacetic acid in dichloroethane for 2 h at rt. The resulting solution was concentrated *in vacuo*: MS (ESI) 537.2 [M+H-tBu]⁺.

To a mixture of the above dry resin (0.04 mmol) in 1 mL of anhydrous acetonitrile was added 18.7 μ L (0.3 mmol) of iodomethane. After the mixture was shaken at rt for 16 h, the resin was washed with DMF (3 x 10 mL), CH₂Cl₂/MeOH (1:1, 3 x 10 mL), MeOH (3 x 10 mL) and CH₂Cl₂ (3x10mL).

- 5 The resulting resin was dried in vacuum oven at 35 °C for 24 h. The dry resin was treated with 2 mL of 50% trifluoroacetic acid in dichloromethane at rt for 2h. After the cleavage solution was collected, the resin was treated with another 2 mL of 50% trifluoroacetic acid in dichloromethane at rt for 10min. The combined cleavage solutions were concentrated *in vacuo*. The residue
- 10 was purified using a Gilson semi-preparative HPLC system with a YMC ODS-A (C-18) column 50 mm by 20 mm ID, eluting with 10% B to 90% B in 3.2 min, hold for 1 min where A = H₂O (0.1% trifluoroacetic acid) and B = CH₃CN (0.1% trifluoroacetic acid) pumped at 25 mL/min, to produce *N*-{(3*S*)-1-[(3-hydroxyphenyl)methyl]-1-methyl-3-piperidinylmethyl}-*N*-[[(5-[(methyloxy)carbonyl]-
- 15 2-furanyl]amino)carbonyl]-L-tyrosinamide trifluoroacetate;
(white powder, 9 mg, 10.2% over 4 steps): MS (ESI) 551.2[M]⁺.

- Proceeding in a similar manner as described in example 1, but replacing 5-amino-2-furancarboxylate with the appropriate heterocyclic amines, the compounds listed in Table 1 were prepared. The amines were commercially
- 20 available except for examples 3 and 6 which were prepared according to EP48555A1 and *J.Med.Chem.* 2000, 43, 3257 – 3266, respectfully.

24
24

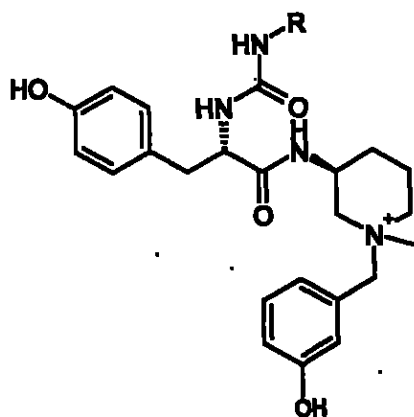
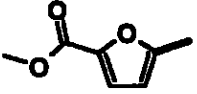
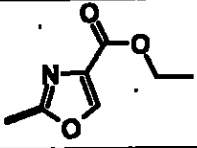
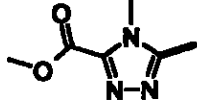
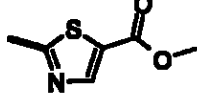
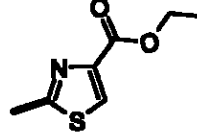
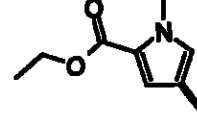
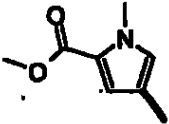


Table 1

Example	R	MS [M] ⁺
1		551.2
2		585.6
3		588.2
4		588.2
5		582.4
6		578.9

25
25

7		584.2
---	---	-------

BIOLOGICAL EXAMPLES

The inhibitory effects of compounds at the M₃ mAChR of the present invention
5 are determined by the following *in vitro* and *in vivo* assays:

Analysis of Inhibition of Receptor Activation by Calcium Mobilization:

1) 384-well FLIPR assay

A CHO (chinese hamster ovary) cell line stably expressing the human M₃
10 muscarinic acetylcholine receptor is grown in DMEM plus 10% FBS, 2 mM
Glutamine and 200 ug/ml G418. Cells are detached for maintenance and for
plating in preparation for assays using either enzymatic or ion chelation
methods. The day before the FLIPR (fluorometric imaging plate reader) assay,
cells are detached, resuspended, counted, and plated to give 20,000 cells per
15 384 well in a 50 ul volume. The assay plates are black clear bottom plates,
Becton Dickinson catalog number 35 3982. After overnight incubation of plated
cells at 37 degrees C in a tissue culture incubator, the assay is run the next
day. To run the assay, media are aspirated, and cells are washed with 1x
assay buffer (145mM NaCl, 2.5mM KCl, 10mM glucose, 10mM HEPES, 1.2
20 mM MgCl₂, 2.5mM CaCl₂, 2.5mM probenecid (pH 7.4.) Cells are then
incubated with 50ul of Fluo-3 dye (4uM in assay buffer) for 60 – 90 minutes at
37 degrees C. The calcium- sensitive dye allows cells to exhibit an increase in
fluorescence upon response to ligand via release of calcium from intracellular
calcium stores. Cells are washed with assay buffer, and then resuspended in
25 50ul assay buffer prior to use for experiments. Test compounds and
antagonists are added in 25 ul volume, and plates are incubated at 37 degrees
C for 5 -30 minutes. A second addition is then made to each well, this time with
the agonist challenge, acetylcholine. It is added in 25 ul volume on the FLIPR
instrument. Calcium responses are measured by changes in fluorescent units.

To measure the activity of inhibitors / antagonists, acetylcholine ligand is added at an EC_{50} concentration, and the antagonist IC_{50} can then be determined using dose response dilution curves. The control antagonist used with M3 is atropine.

5

2) 96-well FLIPR assay

Stimulation of mAChRs expressed on CHO cells were analyzed by monitoring receptor-activated calcium mobilization as previously described . CHO cells stably expressing M₃ mAChRs were plated in 96 well black wall/clear bottom plates. After 18 to 24 hours, media was aspirated and replaced with 100 μ l of load media (EMEM with Earl's salts, 0.1% RIA-grade BSA (Sigma, St. Louis MO), and 4 μ M Fluo-3-acetoxymethyl ester fluorescent indicator dye (Fluo-3 AM, Molecular Probes, Eugene, OR) and incubated 1 hr at 37° C. The dye-containing media was then aspirated, replaced with fresh media (without Fluo-3 AM), and cells were incubated for 10 minutes at 37° C. Cells were then washed 3 times and incubated for 10 minutes at 37° C in 100 μ l of assay buffer (0.1% gelatin (Sigma), 120 mM NaCl, 4.6 mM KCl, 1 mM KH₂ PO₄, 25 mM NaH CO₃, 1.0 mM CaCl₂, 1.1 mM MgCl₂, 11 mM glucose, 20mM HEPES (pH 7.4)). 50 μ l of compound (1×10^{-11} – 1×10^{-5} M final in the assay) was added and the plates were incubated for 10 min. at 37° C. Plates were then placed into a fluorescent light intensity plate reader (FLIPR, Molecular Probes) where the dye loaded cells were exposed to excitation light (488 nm) from a 6 watt argon laser. Cells were activated by adding 50 μ l of acetylcholine (0.1-10 nM final), prepared in buffer containing 0.1% BSA, at a rate of 50 μ l/sec. Calcium mobilization, monitored as change in cytosolic calcium concentration, was measured as change in 566 nm emission intensity. The change in emission intensity is directly related to cytosolic calcium levels . The emitted fluorescence from all 96 wells is measured simultaneously using a cooled CCD camera. Data points are collected every second. This data was then plotting and analyzed using GraphPad PRISM software.

27
27**Methacholine-Induced bronchoconstriction**

Airway responsiveness to methacholine was determined in awake, unrestrained BalbC mice ($n = 6$ each group). Barometric plethysmography was used to measure enhanced pause (Penh), a unitless measure that has been shown to correlate with the changes in airway resistance that occur during bronchial challenge with methacholine. Mice were pretreated with 50 μ l of compound (0.003-10 μ g/mouse) in 50 μ l of vehicle (10% DMSO) intranasally, and were then placed in the plethysmography chamber. Once in the chamber, the mice were allowed to equilibrate for 10 min before taking a baseline Penh measurement for 5 minutes. Mice were then challenged with an aerosol of methacholine (10 mg/ml) for 2 minutes. Penh was recorded continuously for 7 min starting at the inception of the methacholine aerosol, and continuing for 5 minutes afterward. Data for each mouse were analyzed and plotted by using GraphPad PRISM software.

15

All publications, including but not limited to patents and patent applications, cited in this specification are herein incorporated by reference as if each individual publication were specifically and individually indicated to be incorporated by reference herein as though fully set forth.

20

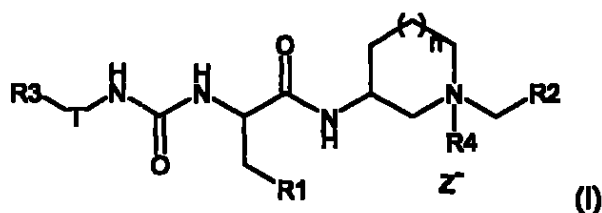
The above description fully discloses the invention including preferred embodiments thereof. Modifications and improvements of the embodiments specifically disclosed herein are within the scope of the following claims. Without further elaboration, it is believed that one skilled in the art can, using the preceding description, utilize the present invention to its fullest extent.

25

Therefore the Examples herein are to be construed as merely illustrative and not a limitation of the scope of the present invention in any way. The embodiments of the invention in which an exclusive property or privilege is claimed are defined as follows.

What is claimed is:

1. A compound according to Formula I herein below:



5

wherein

When X and Y are carbons, n is 1, 2, or 3; m is 1, 2, or 3; p is 0, 1, or 2;

When X is oxygen and Y is carbon, n is 1; m is 2; p is 1;

When X is carbon and Y is nitrogen, n is 2; m is 1; p is 2;

10

W is O, S, or NH;

U is NR3, O, or bond;

R3 is selected from the group consisting of hydrogen, C1-C8 branched or unbranched alkyl, C3-C8 cycloalkyl, C3-C8 cycloalkyl lower alkyl, unsubstituted or substituted phenyl, or unsubstituted or substituted phenyl C1-C3 lower alkyl; wherein, when substituted, a group is substituted by one or more radicals selected from the group consisting of C1-C8 alkoxy, halo, hydroxy, amino, cyano, trifluoromethyl, C1-C8 branched or unbranched alkyl, C3-C8 cycloalkyl and C3-C8 cycloalkyl lower alkyl;

15

q is an integer from 0 to 7;

20

h is 0, 1, or 2;

g is 1, 2, or 3;

V is selected from the group consisting of phenyl, thiophenyl, furanyl, pyridinyl, naphthyl, quinoliny, indolyl, benzothiophenyl and benzofuranyl;

25

R4 is selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, amino, halo, cyano, trifluoromethyl, C1-C8 alkoxy, C1-C8 branched or unbranched alkyl, C3-C8 cycloalkyl, C3-C8 cycloalkyl lower alkyl, phenyl, phenyl C1-C3 lower alkyl, COR6, COOR6, CONHR6, CON(R6)2, NHR6, N(R6)2, and G;

k is an integer from 0 to 5;

29
29

T is selected from the group consisting of an unsubstituted or substituted following group: none, di, and tri substituted phenyl, thiophenyl, furanyl, pyridinyl, naphthyl, quinolinyl, indolyl, benzothiophenyl, pyrrole, thiazole, imidazole, pyrazole, triazole, oxazole, isoxazole, furazan, benzofuranyl, 5 Isoindole, indazole, carbazole, benzimidazole. Indolizine, purine, adenine, guanine, xanthine, caffeine, uric acid, azepine, pyridine, pyridazine, pyrazine, pyrimidine, triazine, pyrimidone, uracil, cytosine, thymine, isoquinoline, phthalazine, pteridine, naphthyridine, acridine, cinoline, phenazine, quinazoline, phenoxazine, quinoxaline, phenothiazine; wherein, when 10 substituted, a group is substituted by one or more radicals selected from the group consisting of C₁-C₈ alkoxy, halo, hydroxy, amino, trifluoromethyl, C₁-C₈ branched or unbranched alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl lower alkyl, phenyl and phenyl C₁-C₃ lower alkyl;

R₅ is selected from the group consisting of COOR₆, CONHR₆, COR₆, 15 CON(R₆)₂, COG, unsubstituted or substituted oxadiazolyl, unsubstituted or substituted oxazolyl, unsubstituted or substituted imidazolyl, unsubstituted or substituted phenoxy, or cyano; wherein, when substituted, a group is substituted by one or more radicals selected from the group consisting of C₁-C₈ branched or unbranched alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl lower 20 alkyl, phenyl and phenyl C₁-C₃ lower alkyl, C₁-C₈ alkoxy, halo, hydroxy, amino, cyano and trifluoromethyl;

G is selected from the group consisting of an unsubstituted or substituted following group: pyrrolidinyl, piperidinyl, dihydroindolyl, tetrahydroquinolinyl, morpholino, azetidyl, hexahydroazepinyl, or 25 octahydroazocinyl; wherein, when substituted, a group is substituted by one or more radicals selected from the group consisting of C₁-C₈ alkoxy, hydroxy, amino, C₁-C₈ branched or unbranched alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl lower alkyl, phenyl and phenyl C₁-C₃ lower alkyl;

R₁ is selected from the group consisting of an unsubstituted or 30 substituted following group: hydrogen, phenyl, phenyl C₁-C₈ lower alkyl, thiophenyl, thiophenyl C₁-C₈ lower alkyl, furanyl, furanyl C₁-C₈ lower alkyl,

pyridinyl, pyridinyl C1-C6 lower alkyl, imidazolyl, imidazolyl C1-C6 lower alkyl, naphthyl, naphthyl C1-C6 lower alkyl, quinolinyl, quinolinyl C1-C6 lower alkyl, indolyl, indolyl C1-C6 lower alkyl, benzothiophenyl, benzothiophenyl C1-C6 lower alkyl, benzofuranyl, benzofuranyl C1-C6 lower alkyl, benzimidazolyl, benzimidazolyl C1-C6 lower alkyl, C1-C6 branched or unbranched alkyl, C3-C8 cycloalkyl, C3-C8 cycloalkyl C1-C6 lower alkyl, or C3-C8 alkenyl; wherein, when substituted, a group is substituted by one or more radicals selected from the group consisting of C1-C6 alkoxy, phenoxy, phenyl C1-C3 alkoxy, halo, hydroxy, amino, cyano, trifluoromethyl, methylenedioxy, ethylenedioxy, propylenedioxy, butylenedioxy, C1-C6 branched or unbranched alkyl, C3-C8 cycloalkyl, C3-C8 cycloalkyl lower alkyl, phenyl, phenyl C1-C3 lower alkyl, thiophenyl, thiophenyl C1-C3 lower alkyl, furanyl, furanyl C1-C3 lower alkyl, pyridinyl, pyridinyl C1-C3 lower alkyl, naphthyl, naphthyl C1-C3 lower alkyl, quinolinyl, quinolinyl C1-C3 lower alkyl, indolyl, indolyl C1-C3 lower alkyl, benzothiophenyl, benzothiophenyl C1-C3 lower alkyl, benzofuranyl, benzofuranyl C1-C3 lower alkyl, COOH, COR6, COOR6, CONHR6, CON(R6)2, COG, NHR6, N(R6)2, G, OCOR6, OCONHR6, NHCOR6, N(R6)COR6, NHCOOR6 and NHCONHR6;

or a pharmaceutically acceptable salt.

2. A compound according to claim 1 consisting of the group selected from:

When X and Y are carbons, n is 1, or 2; m is 1, 2, or 3; p is 0, or 1;

When X is oxygen and Y is carbon, n is 1; m is 2; p is 1;

When X is carbon and Y is nitrogen, n is 2; m is 1; p is 2;

W is O;

U is NR3;

R3 is selected from the group consisting of hydrogen, C1-C6 branched or unbranched alkyl, C3-C8 cycloalkyl, C3-C8 cycloalkyl lower alkyl, or phenyl C1-C3 lower alkyl;

q is 0;

h is 0;

g is 1;

V is selected from the group consisting of phenyl, thiophenyl, furanyl, naphthyl, benzothiophenyl and benzofuranyl;

R4 is selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, amino, halo, cyano, trifluoromethyl, C₁-C₈ alkoxy, C₁-C₈ alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl lower alkyl, phenyl, phenyl C1-C3 lower alkyl, phenylcarbonyl;

k is an integer from 1 to 5;

T is selected from the group consisting of an unsubstituted or substituted following group: mono, di, and tri substituted phenyl, thiophenyl, furanyl, pyridinyl, naphthyl, quinolinyl, indolyl, benzothiophenyl, pyrrole, thiazole, imidazole, pyrazole, triazole, oxazole, isoxazole, furazan, benzofuranyl, isoindole, indazole, carbazole, benzimidazole, indolizine, purine, adenine, guanine, xanthine, caffeine, uric acid, azepine, pyridine, pyridazine, pyrazine, pyrimidine, triazine, pyrimidone, uracil, cytosine, thymine, isoquinoline, phthalazine, pteridine, naphthyridine, acridine, cinnoline, phenazine, quinazoline, phenoxazine, quinoxaline, phenothiazine; wherein, when substituted, a group is substituted by one or more radicals selected from the group consisting of C₁-C₈ alkoxy, halo, hydroxy, amino, trifluoromethyl, C₁-C₈ branched or unbranched alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl lower alkyl, phenyl and phenyl C1-C3 lower alkyl;

R5 is selected from the group consisting of COOR₆, CONHR₆, COR₆, CON(R₆)₂, COG, unsubstituted or substituted oxadiazolyl, unsubstituted or substituted phenoxy, or cyano; wherein, when substituted, a group is substituted by one or more radicals selected from the group consisting of C₁-C₈ alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl lower alkyl, phenyl, phenyl C1-C3 lower alkyl and trifluoromethyl;

G is selected from the group consisting of pyrrolidinyl, piperidinyl, dihydroindolyl, tetrahydroquinolinyl, morpholino, azetidyl, hexahydroazepinyl, and octahydroazocinyl;

R1 is selected from the group consisting of an unsubstituted or substituted following group: phenyl C1-C6 lower alkyl, thiophenyl C1-C6 lower

- alkyl, furanyl C1-C6 lower alkyl, pyridinyl C1-C6 lower alkyl, imidazolyl C1-C6 lower alkyl, naphthyl C1-C6 lower alkyl, quinolinyl C1-C6 lower alkyl, indolyl C1-C6 lower alkyl, benzothiophenyl C1-C6 lower alkyl, benzofuranyl C1-C6 lower alkyl, benzimidazolyl C1-C6 lower alkyl, C₁-C₈ branched or unbranched
- 5 alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl C₁-C₆ lower alkyl, or C₃-C₈ alkenyl; wherein, when substituted, a group is substituted by one or more radicals selected from the group consisting of C₁-C₈ alkoxy, phenoxy, phenyl C₁-C₃ alkoxy, halo, hydroxy, amino, cyano, trifluoromethyl, methylenedioxy, ethylenedioxy, propylenedioxy, butylenedioxy, C₁-C₈ branched or unbranched
- 10 alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl lower alkyl, phenyl, phenyl C1-C3 lower alkyl, thiophenyl, thiophenyl C1-C3 lower alkyl, furanyl, furanyl C1-C3 lower alkyl, pyridinyl, pyridinyl C1-C3 lower alkyl, naphthyl, naphthyl C1-C3 lower alkyl, quinolinyl, quinolinyl C1-C3 lower alkyl, indolyl, indolyl C1-C3 lower alkyl, benzothiophenyl, benzothiophenyl C1-C3 lower alkyl, benzofuranyl,
- 15 benzofuranyl C1-C3 lower alkyl, COOH, COR₆, COOR₆, CONHR₆, CON(R₆)₂, COG, NHR₆, N(R₆)₂, G, OCOR₆, OCONHR₆, NHCOR₆, N(R₆)COR₆, NHCOOR₆ and NHCONHR₆;
or a pharmaceutically acceptable salt.

- 20 3. A compound according to claim 1 consisting of the group selected from:
X and Y are carbons;
n is 1, or 2;
m is 1, 2, or 3;
p is 0, or 1;
- 25 W is O;
U is NR₃;
R₃ is hydrogen;
q is 0;
h is 0;
- 30 g is 1;
V is selected from the group consisting of phenyl, or naphthyl;

R4 is selected from the group consisting of hydroxy, amino, halo, cyano, trifluoromethyl, C₁-C₈ alkoxy, C₁-C₈ alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl lower alkyl, phenyl, phenyl C1-C3 lower alkyl, phenylcarbonyl;

k is 1, 2, or 3;

- 5 T is selected from the group consisting of an unsubstituted or substituted following group: mono, di, and tri substituted phenyl, thiophenyl, furanyl, pyridinyl, naphthyl, quinoliny, indolyl, benzothiophenyl, pyrrole, thiazole, imidazole, pyrazole, triazole, oxazole, isoxazole, furazan, benzofuranyl, isoindole, indazole, carbazole, benzimidazole, indolizine, purine, adenine,
10 guanine, xanthine, caffeine, uric acid, azepine, pyridine, pyridazine, pyrazine, pyrimidine, triazine, pyrimidone, uracil, cytosine, thymine, isoquinoline, phthalazine, pteridine, naphthyridine, acridine, cinnoline, phenazine, quinazoline, phenoxazine, quinoxaline, phenothiazine; wherein, when substituted, a group is substituted by one or more radicals selected from the
15 group consisting of C₁-C₈ alkoxy, halo, hydroxy, amino, trifluoromethyl, C₁-C₈ branched or unbranched alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl lower alkyl, phenyl and phenyl C1-C3 lower alkyl;

- R5 is selected from the group consisting of COOR₆, CONHR₆, COR₆, CON(R₆)₂, COG, unsubstituted or substituted oxadiazolyl; wherein, when
20 substituted, a group is substituted by one or more radicals selected from the group consisting of C₁-C₈ alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl lower alkyl, phenyl and phenyl C1-C3 lower alkyl;

- G is selected from the group consisting of pyrrolidinyl, piperdinyl, dihydroindolyl, tetrahydroquinoliny, morpholino, azetidiny, hexahydroazepiny, and octahydroazociny;
25

- R1 is selected from the group consisting of an unsubstituted or substituted following group: phenyl C1-C6 lower alkyl, thiophenyl C1-C6 lower alkyl, furanyl C1-C6 lower alkyl, pyridinyl C1-C6 lower alkyl, imidazolyl C1-C6 lower alkyl, naphthyl C1-C6 lower alkyl, quinoliny C1-C6 lower alkyl, indolyl C1-C6 lower alkyl, benzothiophenyl C1-C6 lower alkyl, benzofuranyl C1-C6 lower alkyl, benzimidazolyl C1-C6 lower alkyl, C₁-C₈ branched or unbranched
30

alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl C₁-C₈ lower alkyl, or C₃-C₈ alkenyl;
 wherein, when substituted, a group is substituted by one or more radicals
 selected from the group consisting of C₁-C₈ alkoxy, phenoxy, phenyl C₁-C₃
 alkoxy, halo, hydroxy, amino, cyano, trifluoromethyl, methylenedioxy,
 5 ethylenedioxy, propylenedioxy, butylenedioxy, C₁-C₈ branched or unbranched
 alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl lower alkyl, phenyl, phenyl C₁-C₃
 lower alkyl, thiophenyl, thiophenyl C₁-C₃ lower alkyl, furanyl, furanyl C₁-C₃
 lower alkyl, pyridinyl, pyridinyl C₁-C₃ lower alkyl, naphthyl, naphthyl C₁-C₃
 lower alkyl, quinolinyl, quinolinyl C₁-C₃ lower alkyl, indolyl, indolyl C₁-C₃ lower
 10 alkyl, benzothiophenyl, benzothiophenyl C₁-C₃ lower alkyl, benzofuranyl,
 benzofuranyl C₁-C₃ lower alkyl, COOH, COR₆, COOR₆, CONHR₆, CON(R₆)₂,
 COG, NHR₆, N(R₆)₂, G, OCOR₆ and NHCOR₆;

or a pharmaceutically acceptable salt.

4. A compound according to claim 1 selected from the group consisting of:

15 *N*-[(3*S*)-1-[(3-hydroxyphenyl)methyl]-1-methyl-3-piperidiniumyl]-*N*-[[(5-
 [(methyloxy)carbonyl]-2-furanyl]amino)carbonyl]-L-tyrosinamide trifluoroacetate;
N-[[(4-[(ethyloxy)carbonyl]-1,3-oxazol-2-yl]amino)carbonyl]-*N*-[(3*S*)-1-[(3-
 hydroxyphenyl)methyl]-1-methyl-3-piperidiniumyl]-L-tyrosinamide
 20 trifluoroacetate;
N-[(3*S*)-1-[(3-hydroxyphenyl)methyl]-1-methyl-3-piperidiniumyl]-*N*-[[(4-methyl-
 5-[(methyloxy)carbonyl]-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]amino)carbonyl]-L-tyrosinamide
 trifluoroacetate;
N-[[(4-[(ethyloxy)carbonyl]-1,3-thiazol-2-yl]amino)carbonyl]-*N*-[(3*S*)-1-[(3-
 25 hydroxyphenyl)methyl]-1-methyl-3-piperidiniumyl]-L-tyrosinamide
 trifluoroacetate;
N-[[(4-[(ethyloxy)carbonyl]cyclohexyl]amino)carbonyl]-*N*-[(3*S*)-1-[(3-
 hydroxyphenyl)methyl]-1-methyl-3-piperidiniumyl]-L-tyrosinamide
 trifluoroacetate;

30

or a pharmaceutically acceptable salt.

5. A compound according to claim 1 selected from the group consisting of:
N-[[(5-[(ethyloxy)carbonyl]-1-methyl-1*H*-pyrrol-3-yl)amino)carbonyl]-*N*-{(3*S*)-1-[(3-hydroxyphenyl)methyl]-1-methyl-3-piperidinylmethyl}-L-tyrosinamide trifluoroacetate;
- 5 *N*-{(3*S*)-1-[(3-hydroxyphenyl)methyl]-1-methyl-3-piperidinylmethyl}-*N*-[[(1-methyl-5-[(methyloxy)carbonyl]-1*H*-pyrrol-3-yl)amino)carbonyl]-L-tyrosinamide trifluoroacetate;
- N*-{(3*S*)-1-[(3-hydroxyphenyl)methyl]-1-methyl-3-piperidinylmethyl}-*N*-[[(5-[(methyloxy)carbonyl]-1,3-thiazol-2-yl)amino)carbonyl]-L-tyrosinamide
- 10 trifluoroacetate;
- or a pharmaceutically acceptable salt.
6. A pharmaceutical composition for the treatment of muscarinic acetylcholine receptor mediated diseases comprising a compound according to
- 15 claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier thereof.
7. A method of inhibiting the binding of acetylcholine to its receptors in a mammal in need thereof comprising administering a safe and effective amount of a compound according to claim 1.
- 20
8. A method of treating a muscarinic acetylcholine receptor mediated disease, wherein acetylcholine binds to said receptor, comprising administering a safe and effective amount of a compound according to claim 1.
- 25 9. A method according to claim 8 wherein the disease is selected from the group consisting of chronic obstructive lung disease, chronic bronchitis, asthma, chronic respiratory obstruction, pulmonary fibrosis, pulmonary emphysema and allergic rhinitis.
- 30 10. A method according to claim 9 wherein administration is via inhalation via the mouth or nose.

36
36

11. A method according to claim 10 wherein administration is via a medicament dispenser selected from a reservoir dry powder inhaler, a multi-dose dry powder inhaler or a metered dose inhaler.

5 12. A method according to claim 11 wherein the compound is administered to a human and has a duration of action of 12 hours or more for a 1 mg dose.

13. A method according to claim 12 wherein the compound has a duration of action of 24 hours or more.

10

14. A method according to claim 13 wherein the compound has a duration of action of 36 hours or more.

37

NUEVOS ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO M₃ DE ACETILCOLINA

CAMPO DE LA INVENCION

5 Esta invención se refiere a nuevos derivados de aminas cíclicas, a composiciones farmacéuticas, a procesos para su preparación, y a su uso en el tratamiento de enfermedades medladas por el receptor muscarínico M₃ de acetilcolina.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 La acetilcolina liberada a partir de neuronas colinérgicas en los sistemas nerviosos central y periférico afecta a muchos procesos biológicos diferentes a través de la interacción con dos clases principales de receptores de acetilcolina - los receptores nicotínicos y los receptores muscarínicos de acetilcolina. Los receptores muscarínicos de acetilcolina (mAChR) pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteína-G que tienen siete dominios transmembrana. Hay cinco subtipos de mAChR, denominados M₁-M₅, y cada uno es el producto de un gen distinto. Cada uno de estos cinco subtipos presenta propiedades farmacológicas únicas. Los receptores muscarínicos de acetilcolina están ampliamente distribuidos en los órganos de los vertebrados, y estos receptores pueden mediar tanto acciones inhibitorias como excitadoras. Por ejemplo, los mAChR M₃ median las repuestas contráctiles en el músculo liso que se encuentra en la vías respiratorias, en la vejiga y el tracto gastrointestinal. Como revisiones, véase {Brown 1989 247 /id}.

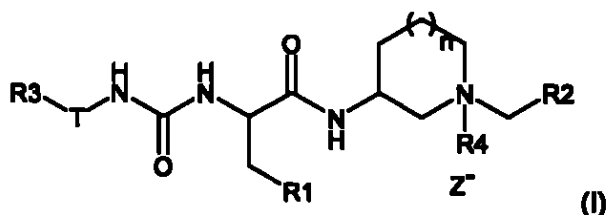
25 En varios estados patofisiológicos diferentes se ha detectado una disfunción del receptor muscarínico de acetilcolina. Por ejemplo, en el asma y en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), las afecciones inflamatorias llevan a la pérdida de la función del autorreceptor muscarínico M₂ de acetilcolina en los nervios parasimpáticos que abastecen al músculo liso pulmonar, originando un aumento de la liberación de acetilcolina tras la estimulación del nervio vago. Esta disfunción del mAChR da como resultado una hiperreactividad de las vías respiratorias mediada por la mayor estimulación de los mAChR M₃ {Costello, Evans, et al. 1999 72 /id}{Minette, Lammers, et al. 1989 248 /id}. De manera similar, la inflamación del tracto gastrointestinal en la enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) da como resultado la hipermovilidad mediada por mAChR M₃ {Oprins, Meijer, et al. 2000 245 /id}. También se ha demostrado que la incontinencia debida a la hipercontractilidad de la vejiga está mediada por un aumento de la estimulación de mAChR M₃ {Hedge & Eglen 1999 251 /id}. De esta manera, la identificación de antagonistas de mAChR

con selectividad de subtipo puede ser útil para utilizar dichos antagonistas como agentes terapéuticos en estas enfermedades mediadas por mAChR.

A pesar de la gran cantidad de indicios que respaldan el uso de la terapia contra receptores muscarínicos para el tratamiento de una diversidad de estados de enfermedad, en la clínica se usan relativamente pocos compuestos antimuscarínicos. De esta manera, sigue existiendo la necesidad de nuevos compuestos que sean capaces de causar el bloqueo de mAChR M₃. Las afecciones asociadas con un aumento en la estimulación de mAChR M₃, tales como asma, COPD, IBD e incontinencia urinaria, mejorarían mediante el uso de compuestos que son inhibidores de la unión a mAChR.

SUMARIO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a compuestos de Fórmula I



en la que

n es 0 o 1;

Z⁻ se selecciona entre el grupo compuesto por halo, CF₃COO⁻, mesilato, tosilato, o cualquier otro contraión farmacéuticamente aceptable;

R1 se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo C₁-C₈, ramificado o no ramificado, ciclo alquilo C₃-C₈, cicloalquil C₃-C₈-alquilo inferior, alquenilo C₃-C₈, fenilo no sustituido o sustituido, o fenil no sustituido o sustituido-alquilo C₁-C₃ inferior; donde, cuando está sustituido, un grupo está sustituido con uno o más radicales seleccionados entre el grupo compuesto por alcoxi C₁-C₈, halo, hidroxil, amino, ciano, trifluorometilo, alquilo C₁-C₈, ramificado o no ramificado, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquil C₃-C₈-alquilo inferior, fenilo y fenil-alquilo inferior C₁-C₃.

T se selecciona entre el grupo compuesto por uno de los siguientes grupos sustituido o no sustituido: pirrol mono-, di- y tri-sustituido, tiazol, imidazol, pirazol, triazol, oxazol, isoxazol, furazano, isoindol, indazol, carbazol, bencimidazol, indolizina, purina, adenina, guanina, xantina, cafeína, ácido úrico, azepina, pirdina, piridazina, pirazina, pirimidina, triazina, pirimidona, uracilo, citosina, timina, isoquinolina, fltalazina, pteridina, naftiridina, acridina, cinolina, fenazina, quinazolina, fenoxazina, quinoxalina, fenotiazina; donde, cuando está sustituido, un grupo está sustituido con

uno o más radicales seleccionados entre el grupo compuesto por alcoxi C_1-C_8 , halo, hidroxi, amino, trifluorometilo, alquilo C_1-C_8 ramificado o no ramificado, cicloalquilo C_3-C_8 , cicloalquil C_3-C_8 -alquilo inferior, fenilo y fenil-alquilo inferior C_1-C_3 ;

5 R2 se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo C_1-C_8 ramificado o no ramificado, cicloalquilo C_3-C_8 , cicloalquil C_3-C_8 -alquilo inferior, fenilo no sustituido o sustituido, o fenilo no sustituido o sustituido-alquilo inferior C_1-C_3 ; donde, cuando está sustituido, un grupo está sustituido con uno o más radicales seleccionados entre el grupo compuesto por alcoxi C_1-C_8 , halo, hidroxi, amino, ciano, trifluorometilo, alquilo C_1-C_8 ramificado o no ramificado, cicloalquilo C_3-C_8 y cicloalquil C_3-C_8 -alquilo inferior y anillos heterocíclicos;

10 R3 se selecciona entre el grupo compuesto por uno de los siguientes grupos no sustituidos o sustituidos: fenilo, fenil-alquilo inferior C_1-C_8 , tiofenilo, tiofenil-alquilo inferior C_1-C_8 , furanilo, furanil-alquilo inferior C_1-C_8 , piridinilo, piridinil-alquilo inferior C_1-C_8 , imidazolilo, imidazolil-alquilo inferior C_1-C_8 , naftilo, naftil-alquilo inferior C_1-C_8 , quinolinilo, quinolinil-alquilo inferior C_1-C_8 , indolilo, indolil-alquilo inferior C_1-C_8 , benzotiofenilo, benzotiofenil-alquilo inferior C_1-C_8 , benzofuranilo, benzofuranil-alquilo inferior C_1-C_8 , benzoimidazolilo, benzoimidazolil-alquilo inferior C_1-C_8 , alquilo C_1-C_8 ramificado o no ramificado, cicloalquilo C_3-C_8 , cicloalquil C_3-C_8 -alquilo inferior C_1-C_8 , o alquenilo C_3-C_8 ; donde, cuando está sustituido, un grupo está sustituido por uno o

15 más radicales seleccionados entre el grupo compuesto por alcoxi C_1-C_8 , fenoxi, fenil-alcoxi C_1-C_3 , halo, hidroxi, amino, ciano, trifluorometilo, metilenodioxo, etilenodioxo, propilenodioxo, butilenodioxo, alquilo C_1-C_8 ramificado o no ramificado, cicloalquilo C_3-C_8 , cicloalquil C_3-C_8 -alquilo inferior, fenilo, fenil-alquilo inferior C_1-C_3 , tiofenilo, tiofenil-alquilo inferior C_1-C_3 , furanilo, furanil-alquilo inferior C_1-C_3 , piridinilo, piridinil-alquilo inferior C_1-C_3 , naftilo, naftil-alquilo inferior C_1-C_3 , quinolinilo, quinolinil-alquilo inferior C_1-C_3 , indolilo, indolil-alquilo inferior C_1-C_3 , benzotiofenilo, benzotiofenil-alquilo inferior C_1-C_3 , benzofuranilo, benzofuranil-alquilo inferior C_1-C_3 , COOH, COR₆, COOR₆, CONHR₆, CON(R₆)₂, COG, NHR₆, N(R₆)₂, G, OCOR₆, OCONHR₆, NHCOR₆, N(R₆)COR₆, NHCOOR₆ y NHCONHR₆;

20 R4 se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo C_1-C_8 ramificado o no ramificado, cicloalquilo C_3-C_8 o cicloalquil C_3-C_8 -alquilo inferior.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención incluye todos los hidratos, solvatos, complejos y profármacos de los compuestos de esta invención. Los profármacos son cualquier

35 compuesto unido covalentemente que libera el fármaco parental activo de acuerdo

con la Fórmula I - *in vivo*. Si en un compuesto de la presente invención está presente un centro quiral u otra forma de un centro isomérico, deben considerarse incluidas en la presente invención todas las formas de tal isómero o de tales isómeros, incluyendo los enantiómeros y diastereoisómeros. Los compuestos de la invención que contienen un centro quiral pueden usarse como una mezcla racémica, una
5 mezcla enriquecida enantioméricamente, o la mezcla racémica puede separarse usando técnicas bien conocidas y puede usarse un enantiómero individual solo. En los casos en los que los compuestos tienen dobles enlaces carbono-carbono insaturados, dentro del alcance de esta invención se incluyen tanto los isómeros *cis* (Z)
10 como los isómeros *trans* (E). En los casos en los que los compuestos pueden existir en formas tautoméricas, tales como los tautómeros ceto-enol, todas las formas tautoméricas se consideran incluidas en esta invención, tanto si existen en equilibrio o como si están predominantemente en una forma.

El significado de cualquier sustituyente en cualquier aparición en la Fórmula I o en cualquier subfórmula de la misma es independiente de su significado, o del
15 significado de cualquier otro sustituyente, en cualquier otra aparición, salvo que se especifique lo contrario.

Las abreviaturas y los símbolos usados habitualmente en las técnicas de péptidos y químicas se usan en este documento para describir los compuestos de la
20 presente invención. En general, las abreviaturas de los aminoácidos siguen la Nomenclatura Bioquímica de la Junta de la Comisión IUPAC-IUB como se describe en Eur. J. Biochem., 158, 9 (1984).

Las expresiones "alquilo C₁-C₈" y "alquilo C₁-C₆" usadas en este documento incluyen radicales tanto de cadena lineal como de cadena ramificada de 1 a 6 u 8
25 átomos de carbono. Por ejemplo, esta expresión incluye, pero sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo y similares. "Alquilo inferior" tiene el mismo significado que "alquilo C₁-C₈".

En este documento, "alcoxi C₁-C₈" incluye radicales de cadena lineal y ramificada de los tipos -O-CH₃, -O-CH₂CH₃, y *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *sec*-butoxi, isobutoxi, *terc*-butoxi, pentoxi, y hexoxi, y similares.
30

Se entiende que "cicloalquilo C₃-C₆", como se aplica en este documento, incluye ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano y ciclohexano, y similares, sustituidos y no sustituidos.

35 "Halógeno" o "halo" significa F, Cl, Br y I.

Los compuestos preferidos de Fórmula I incluyen los compuestos en los que:

n es 0 o 1;

5 Z se selecciona entre el grupo compuesto por halo, CF₃COO⁻, mesilato, tosilato, o cualquier otro contralón farmacéuticamente aceptable;

T se selecciona entre el grupo compuesto por uno de los siguientes grupos sustituido o no sustituido: pirrol mono-, di-, y tri-sustituido, tiazol, imidazol, pirazol, triazol, oxazol, isoxazol, furazano, isoindol, indazol, carbazol, bencimidazol, indolizina, purina, adenina, guanina, xantina, cafeína, ácido úrico, azepina, piridina, piridazina, pirazina, pirimidina, triazina, pirimidona, uracilo, citosina, timina, isoquinolina, ftalazina, pteridina, naftiridina, acridina, cinolina, fenacina, quinazolina, fenoxacina, quinoxalina, fenotiazina; donde, cuando está sustituido, un grupo está sustituido con uno o más radicales seleccionados entre el grupo compuesto por alcoxi C₁-C₈, halo, hidroxil, amino, trifluorometilo, alquilo C₁-C₈ ramificado o no ramificado, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquil C₃-C₈-alquilo inferior, fenilo y fenil-alquilo inferior C₁-C₃;

15 R1 se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo C₁-C₈ ramificado o no ramificado, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquil C₃-C₈-alquilo inferior, alqueno C₃-C₈, o fenilo no sustituido o sustituido-alquilo inferior C₁-C₃; donde, cuando está sustituido, un grupo está sustituido con uno o más radicales seleccionados entre el grupo compuesto por alcoxi C₁-C₈, halo, hidroxil, amino, ciano, trifluorometilo, alquilo C₁-C₈ ramificado o no ramificado, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquil C₃-C₈-alquilo inferior, fenilo y fenil-alquilo inferior C₁-C₃;

o R2 y R3 es -(CH₂)_j, o -(CH₂)_j-Fenil-(CH₂)_i; donde j es un número entero de 3 a 8; e i es un número entero de 1 a 3.

25 R2 se selecciona entre el grupo compuesto por hidrógeno, hidroxil, amino, halo, cloro, trifluorometilo, alcoxi C₁-C₈, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquil C₃-C₈-alquilo inferior, fenilo, fenil-alquilo inferior C₁-C₃, fenilcarbonilo;

R3 se selecciona entre el grupo compuesto por uno de los siguientes grupos no sustituidos o sustituidos: fenil-alquilo inferior C₁-C₈, tiofenil-alquilo inferior C₁-C₈, furanil-alquilo inferior C₁-C₈, piridinil-alquilo inferior C₁-C₈, imidazolil-alquilo inferior C₁-C₈, naftil-alquilo inferior C₁-C₈, quinolinil-alquilo inferior C₁-C₈, indolil-alquilo inferior C₁-C₈, benzotiofenil-alquilo inferior C₁-C₈, benzofuranil-alquilo inferior C₁-C₈, benzimidazolil-alquilo inferior C₁-C₈, alquilo C₁-C₈ ramificado o no ramificado, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquil C₃-C₈-alquilo inferior C₁-C₈, o alqueno C₃-C₈; donde, cuando está sustituido, un grupo está sustituido con uno o más radicales seleccionados

nados entre el grupo compuesto por alcoxi C₁-C₈, fenoxi, fenil-alcoxi C₁-C₃, halo, hidroxí, amino, ciano, trifluorometilo, metilenodioxí, etilenodioxí, propilenodioxí, butilenodioxí, alquilo C₁-C₈ ramificado o no ramificado, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquil C₃-C₈-alquilo inferior, fenilo, fenil-alquilo inferior C₁-C₃, tiofenilo, tiofenil-alquilo inferior C₁-C₃, furanilo, furanil-alquilo inferior C₁-C₃, piridinilo, piridinil-alquilo inferior C₁-C₃, naftilo, naftil-alquilo inferior C₁-C₃, quinolinilo, quinolinil-alquilo inferior C₁-C₃, indolilo, indolil-alquilo inferior C₁-C₃, benzotiofenilo, benzotiofenil-alquilo inferior C₁-C₃, benzofuranilo, benzofuranil-alquilo inferior C₁-C₃, COOH, COR₆, COOR₆, CONHR₆, CON(R₆)₂, COG, NHR₆, N(R₆)₂, G, OCOR₆, OCONHR₆, NHCOR₆, N(R₆)COR₆, NHCOOR₆ y NHCONHR₆;

R₄ se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo C₁-C₈ ramificado o no ramificado, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquil C₃-C₈-alquilo inferior, o fenil-alquilo inferior C₁-C₃.

Incluso son más preferidos los compuestos en los que:

n es 1;

Z se selecciona entre el grupo compuesto por halo, CF₃COO⁻, o cualquier otro contraión farmacéuticamente aceptable;

T se selecciona entre el grupo compuesto por uno de los siguientes grupos sustituido o no sustituido: pirrol mono-, di-, y tri-sustituido, tiazol, imidazol, pirazol, triazol, oxazol, isoxazol, furazano, isoindol, indazol, carbazol, bencimidazol, indolizina, purina, adenina, guanina, xantina, cafeína, ácido úrico, azepina, piridina, piridazina, pirazina, pirimidina, triazina, pirimidona, uracilo, citosina, timina, isoquinolina, ftalazina, pteridina, naftiridina, acridina, cinolina, fenacina, quinazolina, fenoxacina, quinoxalina, fenotiazina; donde, cuando está sustituido, un grupo está sustituido con uno o más radicales seleccionados entre el grupo compuesto por alcoxi C₁-C₈, halo, hidroxí, amino, trifluorometilo, alquilo C₁-C₈ ramificado o no ramificado, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquil C₃-C₈-alquilo inferior, fenil y fenil-alquilo inferior C₁-C₃;

R₁ se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo C₁-C₈ ramificado o no ramificado, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquil C₃-C₈-alquilo inferior, alquenilo C₃-C₈, o fenil no sustituido o sustituido-alquilo inferior C₁-C₃; donde, cuando está sustituido, un grupo está sustituido con uno o más radicales seleccionados entre el grupo compuesto por alcoxi C₁-C₈, halo, hidroxí, amino, ciano, trifluorometilo, alquilo C₁-C₈ ramificado o no ramificado, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquil C₃-C₈-alquilo inferior, fenilo y fenil-alquilo inferior C₁-C₃;

o R₂ y R₃ es -(CH₂)_j, o -(CH₂)_j-Fenil-(CH₂)_j; donde j es un número entero

de 3 a 8; e i es un número entero de 1 a 3.

R2 se selecciona entre el grupo compuesto por hidrógeno, hidroxilo, amino, halo, ciano, trifluorometilo, alcoxi C₁-C₈, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquil C₃-C₈-alquilo inferior, fenilo, fenil-alquilo inferior C₁-C₃, fenilcarbonilo;

- 5 R3 se selecciona entre el grupo compuesto por uno de los siguientes grupos no sustituidos o sustituidos: fenil-alquilo inferior C₁-C₈, tiofenil-alquilo inferior C₁-C₈, furanil-alquilo inferior C₁-C₈, piridinil-alquilo inferior C₁-C₈, imidazolil-alquilo inferior C₁-C₈, naftil-alquilo inferior C₁-C₈, quinolinil-alquilo inferior C₁-C₈, indolil-alquilo inferior C₁-C₈, benzotiofenil-alquilo inferior C₁-C₈, benzofuranil-alquilo inferior C₁-C₈,
10 benzoimidazolil-alquilo inferior C₁-C₈, alquilo C₁-C₈ ramificado o no ramificado, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquil C₃-C₈-alquilo inferior C₁-C₈, o alquenilo C₃-C₈; donde, cuando está sustituido, un grupo está sustituido con uno o más radicales seleccionados entre el grupo compuesto por alcoxi C₁-C₈, fenoxi, fenil-alcoxi C₁-C₃, halo, hidroxilo, amino, ciano, trifluorometilo, metilendioxi, etilendioxi, propilendioxi, butilendioxi,
15 alquilo C₁-C₈ ramificado o no ramificado, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquil C₃-C₈-alquilo inferior, fenilo, fenil-alquilo inferior C₁-C₃, tiofenilo, tiofenil-alquilo inferior C₁-C₃, furanilo, furanil-alquilo inferior C₁-C₃, piridinilo, piridinil-alquilo inferior C₁-C₃, naftilo, naftil-alquilo inferior C₁-C₃, quinolinilo, quinolinil-alquilo inferior C₁-C₃, indolilo, indolil-alquilo inferior C₁-C₃, benzotiofenilo, benzotiofenil-alquilo inferior C₁-C₃, benzofuranilo, benzofuranil-alquilo inferior C₁-C₃, COOH, COR₆, COOR₆, CONHR₆,
20 CON(R₆)₂, COG, NHR₆, N(R₆)₂, G, OCOR₆, OCONHR₆, NHCOR₆, N(R₆)COR₆, NHCOOR₆ y NHCONHR₆;

- R4 se selecciona entre el grupo compuesto por alquilo C₁-C₈ ramificado o no ramificado, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquil C₃-C₈-alquilo inferior, o fenil-alquilo inferior
25 C₁-C₃.

- Los compuestos preferidos se seleccionan entre el grupo compuesto por:
trifluoroacetato de N-[(3S)-1-[(3-hidroxifenil)metil]-1-metil-3-piperidinoil]-N-[(5-[(metiloxi)carbonil]-2-furanil)amino)carbonil]-L-tirosinamida;
trifluoroacetato de N-[(4-[(etiloxi)carbonil]-1,3-oxazol-2-il)amino)carbonil]-N-[(3S)-1-[(3-hidroxifenil)metil]-1-metil-3-piperidinoil]-L-tirosinamida;
30 trifluoroacetato de N-[(3S)-1-[(3-hidroxifenil)metil]-1-metil-3-piperidinoil]-N-[(4-metil-5-[(metiloxi)carbonil]-4H-1,2,4-triazol-3-il)amino)carbonil]-L-tirosinamida;
trifluoroacetato de N-[(4-[(etiloxi)carbonil]-1,3-tiazol-2-il)amino)carbonil]-N-[(3S)-1-[(3-hidroxifenil)metil]-1-metil-3-piperidinoil]-L-tirosinamida;

trifluoroacetato *N*-[({4-[(etiloxi)carbonil]ciclohexil}amino)carbonil]-*N*-{(3*S*)-1-[(3-hidroxifenil)metil]-1-metil-3-piperidinol]-*L*-tirosinamida.

Los compuestos más preferidos se seleccionan entre el grupo compuesto por:

- 5 trifluoroacetato de *N*-[({5-[(etiloxi)carbonil]-1-metil-1*H*-pirrol-3-il}amino)carbonil]-*N*-{(3*S*)-1-[(3-hidroxifenil)metil]-1-metil-3-piperidinol]-*L*-tirosinamida;
- trifluoroacetato de *N*-{(3*S*)-1-[(3-hidroxifenil)metil]-1-metil-3-piperidinol]-*N*-[({1-metil-5-[(metiloxi)carbonil]-1*H*-pirrol-3-il}amino)carbonil]-*L*-tirosinamida;
- trifluoroacetato de *N*-{(3*S*)-1-[(3-hidroxifenil)metil]-1-metil-3-piperidinol]-*N*-[({5-[(metiloxi)carbonil]-1,3-tiazol-2-il}amino)carbonil]-*L*-tirosinamida;
- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable.

Métodos de Preparación

Preparación

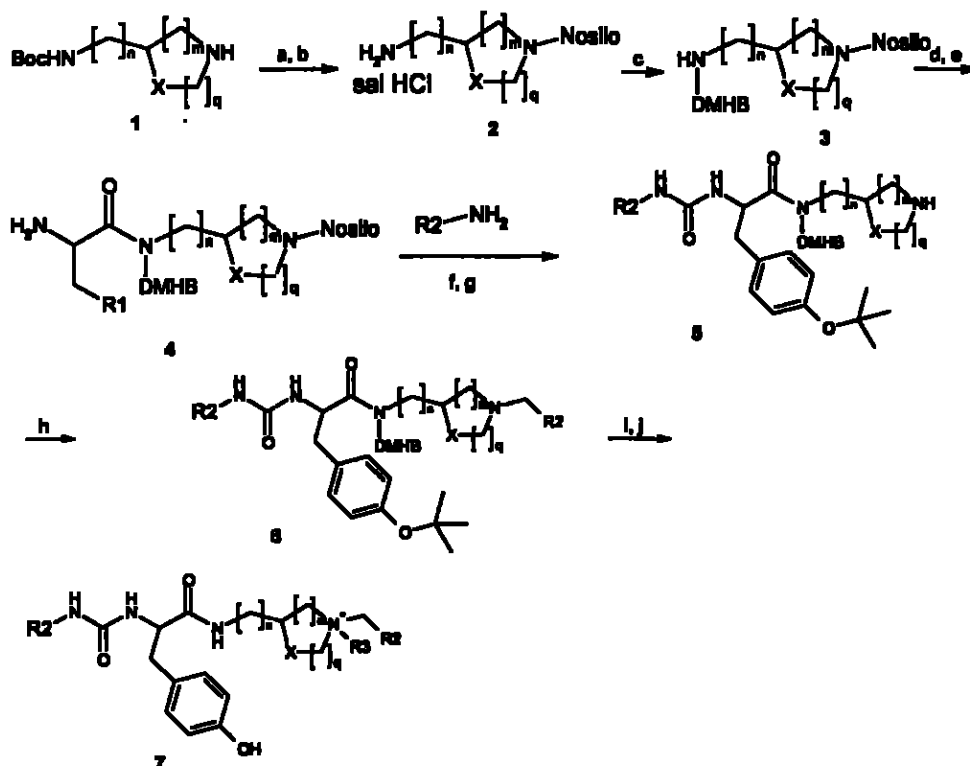
- 15 Los compuestos de Fórmula (I) pueden obtenerse aplicando procedimientos de síntesis, algunos de los cuales se ilustran en los siguientes Esquemas. La síntesis proporcionada por estos Esquemas es aplicable para la producción de compuestos de Fórmula (I) que tienen una diversidad de R1, R3, R4, R5 y R6 diferentes, que se hacen reaccionar, empleando sustituyentes que están convenientemente protegidos, para conseguir compatibilidad con las reacciones indicadas en este
- 20 documento. En estos casos, la desprotección posterior produce compuestos que tienen la naturaleza descrita en general. Aunque algunos Esquemas se muestran con compuestos específicos, esto es simplemente para fines ilustrativos.

Preparación 1

- 25 Se prepararon aminas 3 unidas a resina por alquilación reductora de 2,6-dimetoxi-4-poliestirenobenciloxi-benzaldehído (resina DMHB) con sales 2 HCl de diamina protegida con nosilo, que se prepararon a partir de diaminas 1 protegidas con Boc (Esquema 1). Las reacciones de 3 con aminoácidos protegidos con Fmoc, seguido de la eliminación del grupo protector, proporcionaron Intermedios 4 unidos a resina. Las aminas se acoplaron con el intermedio 4 unido a resina para producir
- 30 las correspondientes ureas 5 unidas a resina. Las ureas se trataron posteriormente con bencenotiolato para dar las aminas secundarias, que se sometieron a amina-ción reductora con los aldehídos apropiados para producir aminas terciarias 6 unidas a resina. Las aminas 6 unidas a resina se trataron después con haluro de alquilo para producir sales de amonio cuaternario, que se escindieron por ácido trifluo-

roacético al 50% en diclorometano para producir los compuestos diana 7 (Esquema 1).

Esquema 1



5

Condiciones: a) cloruro de 2-nitrobencenosulfonilo (Nosil-Cl), piridina, CH_2Cl_2 , 0°C – t.a; b) HCl 4 M en 1,4-dioxano, MeOH, t.a; c) 2,6-dimetoxi-4-poliestirenobenciloxi-benzaldehído (resina DMHB), $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$, diisopropiletilamina, ácido acético al 10% en 1-metil-2-pirrolidinona, t.a; d) aminoácidos protegidos con Fmoc, 1,3-diisopropilcarbodiimida, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, 1-metil-2-pirrolidinona, t.a; e) piperidina al 20% en 1-metil-2-pirrolidinona, t.a; f) cloroformiato de 4-nitrobenceno, diisopropiletilamina, N,N-dimetilformamida, diclorometano, t.a; g) K_2CO_3 , PhSH, 1-metil-2-pirrolidinona, t.a; h) R_2CHO , $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$, ácido acético al 10% en 1-metil-2-pirrolidinona, t.a; i) RX, acetonitrilo; j) ácido trifluoroacético al 50% en diclorometano, t.a.

10

15

EJEMPLOS DE SÍNTESIS

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la presente invención, pero no la limitan de forma alguna:

Ejemplo 1

Preparación de trifluoroacetato de N-((3S)-1-((3-hidroxi)fenil)metil)-1-metil-3-piperidinil)-N-((5-((metiloxi)carbonil)-2-furanil)amino)carbonil)-L-tirosinamida

a) Sal HCl de 3-amino-N-(2-nitrobenzenosulfonil)pirrolidina

10 A una solución de 3-(*terc*-butoxicarbonil-amino)pirrolidina (20,12 g, 108 mmol) en 250 ml de cloruro de metileno anhidro a 0°C se le añadieron 13,1 ml (162 mmol) de piridina anhidra, seguido de la adición lenta de 25,2 g (113,4 mmol) de cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo. La mezcla se calentó a t.a durante 1 h y se agitó a t.a durante 16 h. La mezcla se vertió en 300 ml de solución acuosa de NaHCO₃ 1 M. Después de agitar la mezcla resultante a t.a durante 30 min, la capa orgánica se separó y se lavó dos veces con 500 ml de solución acuosa de HCl 1 N. La capa orgánica resultante se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 A una mezcla del residuo anterior en 140 ml de MeOH anhidro se le añadieron 136 ml (544 mmol) de HCl 4 M en solución de 1,4-dioxano. La mezcla se agitó a t.a durante 16 h, se concentró al vacío y se secó adicionalmente en un horno de vacío a 35°C durante 24 h para producir la sal de HCl de 3-amino-N-(2-nitrobenzenosulfonil)pirrolidina en forma de un sólido amarillo (30,5 g, 92% tras las dos etapas): ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) □ 8,63 (s, 3 H), 8,08-7,98 (m, 2 H), 7,96-7,83 (m, 2 H), 3,88-3,77 (m, 1 H), 3,66-3,56 (m, 2 H), 3,46-3,35 (m, 2 H), 2,28-2,16 (m, 1 H), 2,07-1,96 (m, 1 H).

b) 4-(((1S)-1-((4-((1,1-dimetiletil)oxi)fenil)metil)-2-((1-((4-hidroxi)fenil)metil)-3-pirrolidinil)amino)-2-oxoetil)amino)carbonil)amino]benzoato de etilo unido a resina DMHB

30 A una mezcla de 7,20 g (10,37 mmol, 1,44 mmol/g) de 2,6-dimetoxi-4-poliestirenobenciloxi-benzaldehído (resina DMHB) en 156 ml de ácido acético al 10% en 1-metil-2-pirrolidinona anhidra se le añadieron 9,56 g (31,1 mmol) del ejemplo 1a y 9,03 ml (51,84 mmol) de diisopropiletilamina, seguido de la adición de 11,0 g (51,84 mmol) de triacetoxiborohidruro sódico. Después, la mezcla resultante se agitó a t.a durante 72 h, la resina se lavó con DMF (3 x 250 ml), CH₂Cl₂/MeOH (1:1,

3 x 250 ml) y MeOH (3 x 250 ml). La resina resultante se secó en un horno de vacío a 35°C durante 24 h. Análisis elemental N: 4,16, S: 3,12.

A una mezcla de 800 mg (0,860 mmol, 1,075 mmol/g) de la resina anterior en 15 ml de 1-metil-2-pirrolidinona anhidra se le añadieron 1,98 g (4,30 mmol) de Fmoc-Tri(tBu)-OH y 117 mg (0,86 mmol) de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, seguido de la adición de 0,82 ml (5,16 mmol) de 1,3-diisopropilcarbodiimida. Después, la mezcla resultante se agitó a t.a durante 24 h, la resina se lavó con DMF (3 x 25 ml), CH₂Cl₂/MeOH (1:1, 3 x 25 ml) y MeOH (3 x 25 ml). La resina resultante se secó en un horno de vacío a 35°C durante 24 h. Se escindió una cantidad analítica de resina con ácido trifluoroacético al 50% en dicloroetano durante 2 h a t.a. La solución resultante se concentró al vacío: MS (ESI) 657 [M+H-tBu]⁺.

La resina anterior (0,860 mmol) se trató con 15 ml de piperidina al 20% en solución de 1-metil-2-pirrolidinona anhidra. Después, la mezcla se agitó a t.a durante 15 min, la solución se drenó y se añadieron 15 ml más de piperidina al 20% en solución de 1-metil-2-pirrolidinona anhidra. La mezcla se agitó a t.a durante 15 min más. La solución se drenó y la resina se lavó con DMF (3 x 25 ml), CH₂Cl₂/MeOH (1:1, 3 x 25 ml) y MeOH (3 x 25 ml). La resina resultante se secó en un horno de vacío a 35°C durante 24 h. Se escindió una cantidad analítica de resina con ácido trifluoroacético al 50% en dicloroetano durante 2 h a t.a. La solución resultante se concentró al vacío: MS (ESI) 435 [M+H-tBu]⁺.

c) trifluoroacetato de *N*-{[(3*S*)-1-[(3-hidroxifenil)metil]-1-metil-3-piperidinol]-*N*-{[(5-[(metiloxi)carbonil]-2-furani]amino)carbonil]-L-tirosinamida.

A una mezcla de 56,4 mg (0,4 mmol) de etil metil 5-amino-2-furancarboxilato en 5 ml de diclorometano anhidro se le añadieron 84,5 mg (0,42 mmol) de clorofor-
miato de 4-nitrobenceno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante media hora y se concentró. Se añadieron diisopropiletilamina (0,14 ml, 0,8 mmol), *O*-(1,1-dimetiletil)-*N*-{[(3*S*)-1-[(2-nitrofenil)sulfonil]-3-pirrolidinil]-L-tirosinamida 4 unida a resina DMHB (200 mg, 0,16 mmol) y dimetilformamida (5 ml) a la mezcla de reacción y se agitó durante una noche. La resina se lavó con CH₂Cl₂ (3 x 1 ml), CH₂Cl₂/MeOH (1:1, 3 x 1 ml), MeOH (3 x 1 ml) y CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). La resina resultante se secó en un horno de vacío a 35°C durante 24 h. Se escindió una cantidad analítica de resina con ácido trifluoroacético al 50% en dicloroetano durante 2 h a t.a. La solución resultante se concentró al vacío: MS (ESI) 616,0 [M+H-tBu]⁺.

A una mezcla de la resina seca anterior (0,16 mmol) en 5 ml de 1-metil-2-pirrolidinona se le añadieron 166 mg (1,2 mmol) de K₂CO₃ y 60 µl (0,06 mmol) de

PhSH. Después, la mezcla resultante se agitó a t.a durante 2 h, la resina se lavó con DMF (3 x 10 ml), H₂O (3 x 10 ml), DMF (3 x 10 ml), CH₂Cl₂/MeOH (1:1, 3 x 10 ml) y MeOH (3 x 10 ml). La resina resultante se secó en un horno de vacío a 35°C durante 24 h. Se escindió una cantidad analítica de resina con ácido trifluoroacético al 50% en dicloroetano durante 2 h a t.a. La solución resultante se concentró al vacío: MS (ESI) 431 [M+H-tBu]⁺.

A una mezcla de la resina 5 seca anterior (0,16 mmol) en 3 ml de HOAc al 10% en solución de 1-metil-2-pirrolidinona anhidra se le añadieron 293 mg (2,4 mmol) de 3-hidroxilbenzaldehído y 508,8 mg (2,4 mmol) de triacetoxiborohidruro sódico. Después, la mezcla resultante se agitó a t.a durante 48 h, la resina se lavó con DMF (3 x 10 ml), CH₂Cl₂/MeOH (1:1, 3 x 10 ml) y MeOH (3 x 10 ml). La resina resultante se secó en un horno de vacío a 35°C durante 24 h. Se escindió una cantidad analítica de resina con ácido trifluoroacético al 50% en dicloroetano durante 2 h a t.a. La solución resultante se concentró al vacío: MS (ESI) 537,2 [M+H-tBu]⁺.

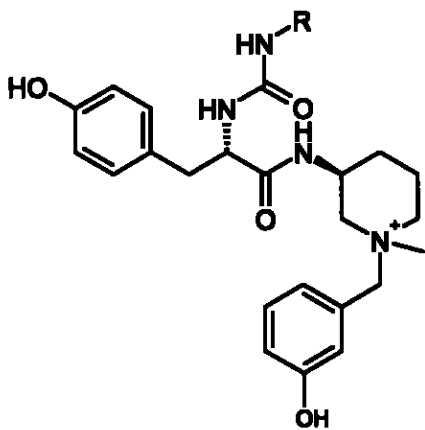
A una mezcla de la resina seca anterior (0,04 mmol) en 1 ml de acetonitrilo anhidro se le añadieron 18,7 µl (0,3 mmol) de yodometano. Después, la mezcla se agitó a t.a durante 16 h, la resina se lavó con DMF (3 x 10 ml), CH₂Cl₂/MeOH (1:1, 3 x 10 ml), MeOH (3 x 10 ml) y CH₂Cl₂ (3x10 ml). La resina resultante se secó en un horno de vacío a 35°C durante 24 h. La resina seca se trató con 2 ml de ácido trifluoroacético al 50% en diclorometano a t.a durante 2h. Después de recoger la solución de escisión, la resina se trató con 2 ml más de ácido trifluoroacético al 50% en diclorometano a t.a durante 10 min. Las soluciones de escisión combinadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó usando un sistema de HPLC semi-preparativo Gilson con una columna YMC ODS-A (C-18) de 50 mm por 20 mm de DI, eluyendo con 10% de B a 90% de B en 3,2 min, manteniendo durante 1 min, donde A = H₂O (ácido trifluoroacético al 0,1%) y B = CH₃CN (ácido trifluoroacético al 0,1%) bombeado a 25 ml/min, para producir trifluoroacetato de *N*-{[(3*S*)-1-[(3-hidroxifenil)metil]-1-metil-3-piperidinol]-*N*-[[(5-[(metiloxi)carbonil]-2-furanil)amino)carbonil]-L-tirosinamida;

(polvo blanco, 9 mg, 10,2% después de 4 etapas): MS (ESI) 551,2 [M]⁺.

Procediendo de una manera similar a la descrita en el ejemplo 1, pero sustituyendo 5-amino-2-furancarboxilato con las aminas heterocíclicas apropiadas, se prepararon los compuestos indicados en la Tabla 1. Las aminas estaban disponibles en el mercado excepto para los ejemplos 3 y 6 que se prepararon de acuerdo

48
49

con el documento EP48555A1 y *J.Med.Chem.* 2000, 43, 3257 – 3266, respetuosamente.

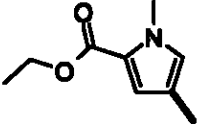
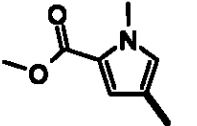


5

Tabla 1

Ejemplo	R	MS [M] ⁺
1		551,2
2		585,6
3		586,2
4		588,2
5		582,4

49
50

6		578,9
7		584,2

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Los efectos inhibidores de mAChR M₃ de los compuestos de la presente invención se determinan por medio de los siguientes ensayos *in vitro* e *in vivo*:

5 Análisis de la Inhibición de la Activación de Receptores por medio de la Movilización de Calcio:

1) Ensayo FLIPR de 384 pocillos

Se cultiva una línea de células CHO (ovario de hámster chino) que expresa de manera estable el receptor muscarínico M₃ humano de acetilcolina en DMEM más FBS al 10%, Glutamina 2 mM y G418 a una concentración de 200 µg/ml. Se separan células para su mantenimiento y para su cultivo en placas para la preparación de ensayos usando métodos enzimáticos o de quelación de iones. El día antes del ensayo FLIPR (lector de placas de formación de imágenes fluorométricas), las células se separan, se resuspenden, se cuentan y se cultivan en placas para dar 15 20.000 células por placa de 384 pocillos en un volumen de 50 µl. Las placas de ensayo son placas de fondo transparente negro, Becton Dickinson número de catálogo 35 3962. Después de una noche de incubación de las células cultivadas en placas a 37 grados centígrados en un incubador de cultivo de tejidos, el ensayo se realiza al día siguiente. Para realizar el ensayo, el medio se aspira y las células se lavan 1 vez con tampón de ensayo (NaCl 145 mM, KCl 2,5 mM, glucosa 10 mM, HEPES 10 mM, MgCl₂ 1,2 mM, CaCl₂ 2,5 mM y probenecid 2,5 mM (pH 7,4). Después, las células se incuban con 50 µl de colorante Fluo-3 (4 µM en tampón de ensayo) durante 60 – 90 minutos a 37 grados centígrados. El colorante sensible a calcio permite que las células muestren un aumento de la fluorescencia tras la respuesta al ligando por medio de la liberación de calcio desde los depósitos de calcio intracelulares. Las células se lavan con tampón de ensayo y después se resuspenden en 50 µl de tampón de ensayo antes del uso para los experimentos. Los compuestos de ensayo y los antagonistas se añaden en un volumen de 25 µl y las pla-

cas se incuban a 37 grados centígrados durante 5-30 minutos. Después se realiza una segunda adición a cada pocillo, esta vez con exposición al agonista, acetilcolina. Ésta se añade en un volumen de 25 μ l sobre el instrumento FLIPR. Las respuestas de calcio se miden por cambios en unidades de fluorescencia. Para medir la actividad de los inhibidores/antagonistas, se añade ligando acetilcolina a una concentración CE_{50} y después se determina la CI_{50} del antagonista usando curvas de dilución dosis-respuesta. El antagonista de control usado con M3 es atropina.

2) Ensayo FLIPR de 96 pocillos

Se analizó la estimulación de mAChR expresados en células CHO controlando la movilización de calcio activada por receptores como se ha descrito previamente. Se cultivaron células CHO que expresaban de manera estable mAChR M₃ en placas de 96 pocillos de pared negra/fondo transparente. Después de 18 a 24 horas, el medio se aspiró y se reemplazó por 100 μ l de medio de carga (EMEM con sales de Earl, BSA de calidad RIA al 0,1% (Sigma, St. Louis MO), y colorante indicador fluorescente Fluo-3-acetoximetil éster 4 μ M (Fluo-3 AM, Molecular Probes, Eugene, OR) y se incubó durante 1 hora a 37°C. Después se aspiró el medio que contenía el colorante, se reemplazó por medio nuevo (sin Fluo-3 AM) y las células se incubaron durante 10 minutos a 37°C. Las células después se lavaron 3 veces y se incubaron durante 10 minutos a 37°C en 100 μ l de tampón de ensayo (gelatina al 0,1% (Sigma), NaCl 120 mM, KCl 4,6 mM, KH₂PO₄ 1 mM, NaHCO₃ 25 mM, CaCl₂ 1,0 mM, MgCl₂ 1,1 mM, glucosa 11 mM y HEPES 20 mM (pH 7,4)). Se añadieron 50 μ l de compuesto (concentración final en el ensayo 1×10^{-11} – 1×10^{-5} M) y las placas se incubaron durante 10 minutos a 37°C. Las placas después se pusieron en un lector de placas de intensidad de luz fluorescente (FLIPR, Molecular Probes) donde las células cargadas de colorante se expusieron a una luz de excitación (488 nm) de un láser de argón de 6 vatios. Las células se activaron añadiendo 50 μ l de acetilcolina (concentración final 0,1-10 nM), preparada en tampón que contenía BSA al 0,1%, a una velocidad de 50 μ l/seg. La movilización de calcio, controlada como un cambio en la concentración citosólica de calcio, se midió como un cambio en la intensidad de emisión de 566 nm. El cambio en la intensidad de emisión está relacionado directamente con los niveles citosólicos de calcio. La fluorescencia emitida de los 96 pocillos se mide simultáneamente usando una cámara CCD enfriada. Los puntos de datos se recogen cada segundo. Estos datos después se representaron y se analizaron usando el software GraphPad PRISM.

Broncodilatación Inducida por metacolina

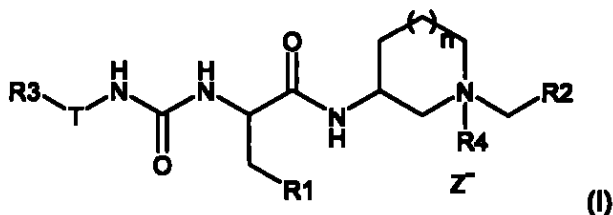
La capacidad de respuesta de las vías respiratorias a metacolina se determinó en ratones BalbC despiertos, no encerrados ($n = 6$ en cada grupo). Se usó pretismografía barométrica para medir los aumentos de las pausas (Penh), una medida sin unidades que, como se ha demostrado, se correlaciona con los cambios en la resistencia de las vías respiratorias que se producen durante la exposición bronquial a metacolina. Los ratones se pretrataron con 50 μ l de compuesto (0,003-10 μ g/ratón) en 50 μ l de vehículo (DMSO al 10%) por vía intranasal, y después se pusieron en la cámara de pletismografía. Una vez en la cámara, los ratones se dejaron equilibrar durante 10 minutos antes de tomar una medición Penh Inicial durante 5 minutos. Los ratones después se expusieron a un aerosol de metacolina (10 mg/ml) durante 2 minutos. Penh se registró de manera continua durante 7 minutos desde el comienzo de la administración del aerosol de metacolina, y continuando 5 minutos posteriormente. Los datos para cada ratón se analizaron y se representaron usando el software GraphPad PRISM.

Todas las publicaciones, incluyendo aunque sin limitación las patentes y solicitudes de patente, citadas en esta memoria descriptiva se incorporan en este documento como referencia como si se indicara que cada publicación individual se incorpora específica e individualmente como referencia en este documento como si se explicara con detalle.

La descripción anterior describe con detalle la invención incluyendo las realizaciones preferidas de la misma. Las modificaciones y mejoras de las realizaciones descritas específicamente en este documento están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones. Se cree que un especialista en la técnica puede, sin mayor elaboración, usando la descripción anterior, utilizar la presente Invención en toda su extensión. Por lo tanto, los Ejemplos de este documento deben considerarse simplemente ilustrativos y no deben considerarse de manera alguna una limitación del alcance de la presente invención. Las realizaciones de la invención en las que se reivindica una propiedad o privilegio exclusivo se definen de la siguiente manera.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula I de este documento:



5

en la que

Cuando X e Y son carbonos, n es 1, 2, ó 3; m es 1, 2, ó 3; y p es 0, 1, ó 2;

Cuando X es oxígeno e Y es carbono, n es 1; m es 2; y p es 1;

Cuando X es carbono e Y es nitrógeno, n es 2; m es 1; y p es 2;

10

W es O, S, o NH;

U es NR₃, O, o un enlace;

R₃ se selecciona entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo C₁-C₈ ramificado o no ramificado, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquil C₃-C₈ alquilo inferior, fenilo sustituido o no sustituido, o fenil sustituido o no sustituido C₁-C₃ alquilo inferior; donde, cuando está sustituido, un grupo está sustituido con uno o más radicales seleccionado entre el grupo compuesto por alcoxi C₁-C₈, halo, hidroxilo, amino, ciano, trifluorometilo, alquilo C₁-C₈ ramificado o no ramificado, cicloalquilo C₃-C₈ y cicloalquil C₃-C₈ alquilo inferior;

15

q es un entero de 0 a 7;

20

h es 0, 1, ó 2;

g es 1, 2, ó 3;

V se selecciona entre el grupo compuesto por fenilo, tiofenilo, furanilo, piridinilo, naftilo, quinolinilo, indolilo, benzotiofenilo y benzofuranilo;

25

R₄ se selecciona entre el grupo compuesto por hidrógeno, hidroxilo, amino, halo, clano, trifluorometilo, alcoxi C₁-C₈, alquilo C₁-C₈ ramificado o no ramificado, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquil C₃-C₈ alquilo inferior, fenilo, fenilalquilo inferior C₁-C₃, COR₆, COOR₆, CONHR₆, CON(R₆)₂, NHR₆, N(R₆)₂, y G;

k es un entero de 0 a 5;

30

T se selecciona entre el grupo compuesto por uno de los siguientes grupos sustituido o no sustituido: fenilo mono, di, y tri sustituido, tiofenilo, furanilo, piridinilo,

naftilo, quinolinilo, indolilo, benzotiofenilo, pirrol, tiazol, imidazol, pirazol, triazol, oxazol, isoxazol, furazan, benzofuranilo, isoindol, indazol, carbazol, benzimidazol, indolizina, purina, adenina, guanina, xantina, cafeína, ácido úrico, azepina, piridina, piridazina, pirazina, pirimidina, triazina, pirimidona, uracilo, citosina, timina, isoquinolina, ftalazina, pteridina, naftiridina, acridina, cinolina, fenazina, quinazolina, fenoxazina, quinoxalina, fenotiazina; donde, cuando está sustituido, un grupo está sustituido con uno o más radicales seleccionado entre el grupo compuesto por alcoxi C₁-C₈, halo, hidroxil, amino, trifluorometilo, alquilo C₁-C₈ ramificado o no ramificado, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquil C₃-C₈ alquilo inferior, fenilo y fenilalquilo inferior C₁-C₃;

R₅ se selecciona entre el grupo compuesto por COOR₆, CONHR₆, COR₆, CON(R₆)₂, COG, oxadiazolilo sustituido o no sustituido, oxazolilo sustituido o no sustituido, imidazolilo sustituido o no sustituido, fenoxil sustituido o no sustituido, o ciano; donde, cuando está sustituido, un grupo está sustituido con uno o más radicales seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo C₁-C₈ ramificado o no ramificado, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquil C₃-C₈ alquilo inferior, fenilo y fenilalquilo inferior C₁-C₃, alcoxi C₁-C₈, halo, hidroxil, amino, ciano y trifluorometilo;

G se selecciona entre el grupo compuesto por uno de los siguientes grupos sustituido o no sustituido: pirrolidinilo, piperidinilo, dihidroindolilo, tetrahydroquinolinilo, morfolino, azetidino, hexahidroazepinilo, o octahidroazocinilo; donde, cuando está sustituido, un grupo está sustituido con uno o más radicales seleccionado entre el grupo compuesto por alcoxi C₁-C₈, hidroxil, amino, alquilo C₁-C₈ ramificado o no ramificado, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquil C₃-C₈ alquilo inferior, fenilo y fenilalquilo inferior C₁-C₃;

R₁ se selecciona entre el grupo compuesto por uno de los siguientes grupos sustituido o no sustituido: hidrógeno, fenilo, fenilalquilo inferior C₁-C₈, tiofenilo, tiofenilalquilo inferior C₁-C₈, furanilo, furanil-alquilo inferior C₁-C₈, piridinilo, piridinilalquilo inferior C₁-C₈, imidazolilo, imidazolil-alquilo inferior C₁-C₈, naftilo, naftilalquilo inferior C₁-C₈, quinolinilo, quinolinil-alquilo inferior C₁-C₈, indolilo, indolilalquilo inferior C₁-C₈, benzotiofenilo, benzotiofenil-alquilo inferior C₁-C₈, benzofuranilo, benzofuranil-alquilo inferior C₁-C₈, benzoimidazolilo, benzoimidazolil-alquilo inferior C₁-C₈, alquilo C₁-C₈ ramificado o no ramificado, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquil C₃-C₈ alquilo inferior C₁-C₈, o alqueno C₃-C₈; donde, cuando está sustituido, un grupo está sustituido con uno o más radicales seleccionado entre el grupo com-

564
55

puesto por alcoxi C1-C8, fenoxi, fenilalcoxi C1-C3, halo, hidroxí, amino, ciano, trifluorometilo, metilenodioxi, etilenodioxi, propilenodioxi, butilenodioxi, alquilo C1-C8 ramificado o no ramificado, cicloalquilo C3-C8, cicloalquil C3-C8 alquilo inferior, fenilo, fenil alquilo inferior C1-C3, tiofenilo, tiofenil-alquilo inferior C1-C3, furanilo, furanil-alquilo inferior C1-C3, piridinilo, piridinil-alquilo inferior C1-C3, naftilo, naftil-alquilo inferior C1-C3, quinolinilo, quinolinil-alquilo inferior C1-C3, indolilo, indolil-alquilo inferior C1-C3, benzotiofenilo, benzotiofenil-alquilo inferior C1-C3, benzofuranilo, benzofuranil-alquilo inferior C1-C3, COOH, COR6, COOR6, CONHR6, CON(R6)2, COG, NHR6, N(R6)2, G, OCOR6, OCONHR6, NHCOR6, N(R6)COR6, NHCOOR6 y NHCONHR6;

o una sal farmacéuticamente aceptable.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que consta del grupo seleccionado entre:

15 Cuando X e Y son carbonos, n es 1 ó 2; m es 1, 2 ó 3; p es 0 ó 1;
Cuando X es oxígeno e Y es carbono, n es 1; m es 2; p es 1;
Cuando X es carbono e Y es nitrógeno, n es 2; m es 1; p es 2;
W es O;
U es NR3;

20 R3 se selecciona entre el grupo compuesto por hidrógeno, alquilo C1-C8 ramificado o no ramificado, cicloalquilo C3-C8, cicloalquil C3-C8 alquilo inferior, o fenilalquilo inferior C1-C3;

q es 0;
h es 0;
25 g es 1;

V se selecciona entre el grupo compuesto por fenilo, tiofenilo, furanilo, naftilo, benzotiofenil y benzofuranilo;

R4 se selecciona entre el grupo compuesto por hidrógeno, hidroxí, amino, halo, ciano, trifluorometilo, alcoxi C1-C8, alquilo C1-C8, cicloalquilo C3-C8, cicloalquil C3-C8 alquilo inferior, fenilo, fenilalquilo inferior C1-C3, fenilcarbonilo;

30 k es un entero de 1 a 5;

T se selecciona entre el grupo compuesto por uno de los siguientes grupos sustituido o no sustituido: fenilo mono, di, y tri sustituido, tiofenilo, furanilo, piridinilo, naftilo, quinolinilo, indolilo, benzotiofenilo, pirrol, tiazol, imidazol, pirazol, triazol, oxazol, isoxazol, furazan, benzofuranilo, isoindol, indazol, carbazol, bencimidazol, indo-

35

lizina, purina, adenina, guanina, xantina, cafeína, ácido úrico, azepina, piridina, piridazina, pirazina, pirimidina, triazina, pirimidona, uracilo, citosina, timina, isoquinolina, ftalazina, pteridina, naftiridina, acridina, cinolina, fenazina, quinazolina, fenoxazina, quinoxalina, fenotiazina; donde, cuando está sustituido, un grupo está sustituido con uno o más radicales seleccionados entre el grupo compuesto por alcoxi C1-C8, halo, hidroxilo, amino, trifluorometilo, alquilo C1-C8 ramificado o no ramificado, cicloalquilo C3-C8, cicloalquil C3-C8 alquilo inferior, fenil y fenilalquilo inferior C1-C3;

R5 se selecciona entre el grupo compuesto por COOR₆, CONHR₆, COR₆, CON(R₆)₂, COG, oxadiazolillo sustituido o no sustituido, fenoxi sustituido o no sustituido, o ciano; donde, cuando está sustituido, un grupo está sustituido con uno o más radicales seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo C1-C8, cicloalquilo C3-C8, cicloalquil C3-C8 alquilo inferior, fenilo, fenilalquilo inferior C1-C3 y trifluorometilo;

G se selecciona entre el grupo compuesto por pirrolidinilo, piperidinilo, dihidroindolilo, tetrahydroquinolinilo, morfolino, azetidino, hexahidroazepinilo, y octahidroazocinilo;

R1 se selecciona entre el grupo compuesto por uno de los siguientes grupos sustituido o no sustituido: fenil-alquilo inferior C1-C8, tiofenil-alquilo inferior C1-C8, furanil-alquilo inferior C1-C8, piridinil-alquilo inferior C1-C8, imidazolil-alquilo inferior C1-C8, naftil-alquilo inferior C1-C8, quinolinil-alquilo inferior C1-C8, indolil-alquilo inferior C1-C8, benzotiofenil-alquilo inferior C1-C8, benzofuranil-alquilo inferior C1-C8, benzoimidazolil-alquilo inferior C1-C8, alquilo C1-C8 ramificado o no ramificado, cicloalquilo C3-C8, cicloalquil C3-C8 alquilo inferior C1-C8, o alquenilo C3-C8; donde, cuando está sustituido, un grupo está sustituido con uno o más radicales seleccionado entre el grupo compuesto por alcoxi C1-C8, fenoxi, fenilalcoxi C1-C3, halo, hidroxilo, amino, ciano, trifluorometilo, metilenodioxo, etilenodioxo, propilenodioxo, butilenodioxo, alquilo C1-C8 ramificado o no ramificado, cicloalquilo C3-C8, cicloalquil C3-C8 alquilo inferior, fenilo, fenil alquilo inferior C1-C3, tiofenilo, tiofenil-alquilo inferior C1-C3, furanilo, furanil-alquilo inferior C1-C3, piridinilo, piridinil-alquilo inferior C1-C3, naftilo, naftil-alquilo inferior C1-C3, quinolinilo, quinolinil-alquilo inferior C1-C3, indolilo, indolil-alquilo inferior C1-C3, benzotiofenilo, benzotiofenil-alquilo inferior C1-C3, benzofuranilo, benzofuranil alquilo inferior C1-C3, COOH, COR₆, COOR₆, CONHR₆, CON(R₆)₂, COG, NHR₆, N(R₆)₂, G, OCOR₆, OCONHR₆, NHCOR₆, N(R₆)COR₆, NHCOOR₆ y NHCONHR₆;

56.
57

o una sal farmacéuticamente aceptable.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que consta del grupo seleccionado entre:

5 X e Y son carbonos;

n es 1 ó 2;

m es 1, 2 ó 3;

p es 0 ó 1;

W es O;

10 U es NR₃;

R₃ es hidrógeno;

q es 0;

h es 0;

g es 1;

15 V se selecciona entre el grupo compuesto por fenilo, o naftilo;

R₄ se selecciona entre el grupo compuesto por hidroxil, amino, halo, ciano, trifluorometilo, alcoxi C₁-C₈, alquilo C₁-C₈ cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquil C₃-C₈ alquilo inferior, fenilo, fenilalquilo inferior C₁-C₃, fenilcarbonilo;

k es 1, 2 ó 3;

20 T se selecciona entre el grupo compuesto por uno de los siguientes grupos sustituido o no sustituido: fenilo mono, di, y tri sustituido, tiofenilo, furanilo, piridinilo, naftilo, quinolinilo, indolilo, benzotiofenilo, pirrol, triazol, imidazol, pirazol, triazol, oxazol, isoxazol, furazan, benzofuranilo, isoindol, indazol, carbazol, bencimidazol, indolizina, purina, adenina, guanina, xantina, cafeína, ácido úrico, azepina, piridina, pirdazina, pirazina, pirimidina, triazina, pirimidona, uracilo, citosina, timina, isoquinolina, ftalazina, pteridina, naftiridina, acridina, cinolina, fenazina, quinazolina, fenoxazina, quinoxalina, fenotiazina; donde, cuando está sustituido, un grupo está sustituido con uno o más radicales seleccionado entre el grupo compuesto por alcoxi C₁-C₈, halo, hidroxil, amino, trifluorometilo, alquilo C₁-C₈ ramificado o no ramificado, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquil C₃-C₈ alquilo inferior, fenilo y fenilalquilo inferior C₁-C₃;

R₅ se selecciona entre el grupo compuesto por COOR₆, CONHR₆, COR₆, CON(R₆)₂, COG, oxadiazolilo sustituido o no sustituido; donde, cuando está sustituido, un grupo está sustituido con uno o más radicales seleccionado entre el grupo

compuesto por alquilo C1-C8, cicloalquilo C3-C8, cicloalquil C3-C8 alquilo inferior, fenil y fenilalquilo inferior C1-C3;

5 G se selecciona entre el grupo compuesto por pirrolidinilo, piperidinilo, dihidroindolilo, tetrahydroquinolinilo, morfolino, azetidino, hexahidroazepino, y octahidroazocinilo;

R1 se selecciona entre el grupo compuesto por uno de los siguientes grupos sustituido o no sustituido: fenilalquilo inferior C1-C6, tiofenil-alquilo inferior C1-C6, furanil-alquilo inferior C1-C6, piridinil-alquilo inferior C1-C6, imidazolil-alquilo inferior C1-C6, naftil-alquilo inferior C1-C6, quinolinil-alquilo inferior C1-C6, indolil-alquilo inferior C1-C6, benzotiofenil-alquilo inferior C1-C6, benzofuranil-alquilo inferior C1-C6, benzoimidazolil-alquilo inferior C1-C6, alquilo C1-C8 ramificado o no ramificado, cicloalquilo C3-C8, cicloalquil C3-C8 alquilo inferior C1-C6, o alquenilo C3-C8; donde, cuando está sustituido, un grupo está sustituido con uno o más radicales seleccionado entre el grupo compuesto por alcoxi C1-C8, fenoxi, fenilalcoxi C1-C3, halo, hidroxilo, amino, ciano, trifluorometilo, metilenodioxilo, etilenodioxilo, propilenodioxilo, butilenodioxilo, alquilo C1-C8 ramificado o no ramificado, cicloalquilo C3-C8, cicloalquil C3-C8 alquilo inferior, fenilo, fenilalquilo inferior C1-C3, tiofenilo, tiofenil-alquilo inferior C1-C3, furanilo, furanil-alquilo inferior C1-C3, piridinilo, piridinil-alquilo inferior C1-C3, naftilo, naftil-alquilo inferior C1-C3, quinolinilo, quinolinil-alquilo inferior C1-C3, indolilo, indolil-alquilo inferior C1-C3, benzotiofenilo, benzotiofenil alquilo inferior C1-C3, benzofuranilo, benzofuranil-alquilo inferior C1-C3, COOH, COR6, COOR6, CONHR6, CON(R6)2, COG, NHR6, N(R6)2, G, OCOR6 y NHCOR6; o una sal farmacéuticamente aceptable.

25 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo compuesto por:
trifluoroacetato de N-[(3S)-1-[(3-hidroxifenil)metil]-1-metil-3-piperidinol]-N-[[[5-[(metiloxi)carbonil]-2-furanil]amino)carbonil]-L-tirosinamida;
trifluoroacetato de N-[[[4-[(etiloxi)carbonil]-1,3-oxazol-2-il]amino)carbonil]-N-[(3S)-1-
30 [(3-hidroxifenil)metil]-1-metil-3-piperidinol]-L-tirosinamida;
trifluoroacetato de N-[(3S)-1-[(3-hidroxifenil)metil]-1-metil-3-piperidinol]-N-[[[4-metil-5-[(metiloxi)carbonil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]amino)carbonil]-L-tirosinamida;
trifluoroacetato de N-[[[4-[(etiloxi)carbonil]-1,3-tiazol-2-il]amino)carbonil]-N-[(3S)-1-[(3-hidroxifenil)metil]-1-metil-3-piperidinol]-L-tirosinamida;

trifluoroacetato de *N*-[({4-[(etiloxi)carbonil]ciclohexil}amino)carbonil]-*N*-{(3*S*)-1-[(3-hidroxifenil)metil]-1-metil-3-piperidinoil}-*L*-tirosinamida;
o una sal farmacéuticamente aceptable.

- 5 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo compuesto por:
trifluoroacetato de *N*-[({5-[(etiloxi)carbonil]-1-metil-1*H*-pirrol-3-il}amino)carbonil]-*N*-{(3*S*)-1-[(3-hidroxifenil)metil]-1-metil-3-piperidinoil}-*L*-tirosinamida;
trifluoroacetato de *N*-{(3*S*)-1-[(3-hidroxifenil)metil]-1-metil-3-piperidinoil}-*N*-[({1-metil-10 5-[(metiloxi)carbonil]-1*H*-pirrol-3-il}amino)carbonil]-*L*-tirosinamida;
• trifluoroacetato de *N*-{(3*S*)-1-[(3-hidroxifenil)metil]-1-metil-3-piperidinoil}-*N*-[({5-[(metiloxi)carbonil]-1,3-tiazol-2-il}amino)carbonil]-*L*-tirosinamida;
o una sal farmacéuticamente aceptable.
- 15 6. Una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor muscarínico de acetilcolina que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 7. Un método para inhibir la unión de acetilcolina a sus receptores en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar una cantidad segura y eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.
- 25 8. Un método de tratamiento de una enfermedad mediada por el receptor muscarínico de acetilcolina, en el que la acetilcolina se une a dicho receptor, que comprende administrar una cantidad segura y eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.
- 30 9. Un método de acuerdo con la reivindicación 8 en el que la enfermedad se selecciona entre el grupo compuesto por enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica, asma, obstrucción respiratoria crónica, fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar y rinitis alérgica.
- 35 10. Un método de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la administración se realiza por inhalación a través de la boca o la nariz.

59
60

11. Un método de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la administración se realiza por medio de un dispensador de medicamentos seleccionado entre un inhalador de polvo seco con depósito, un inhalador de polvo seco multi-dosis o un
5 inhalador de dosis medida.

12. Un método de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el compuesto se administra a un ser humano y tiene una duración de acción de 12 horas o más para una dosis de 1 mg.

10

13. Un método de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el compuesto tiene una duración de acción de 24 horas o más.

14. Un método de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el compuesto tie-
15 ne una duración de acción de 36 horas o más.

60
61

RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

Se proporcionan antagonistas del receptor muscarínico de acetilcolina y métodos de uso de los mismos.


Name of Person Faxing

PU60603

PCT Facsimile (41-22) 338 8270

Total pages 3

IN THE UNITED STATES INTERNATIONAL EXAMINING AUTHORITY

International Application No.: PCT/US2004/040667
International Filing Date: 3 December 2004
Applicant for DO/US: Glaxo Group Limited
Title of Invention: Novel M3 Muscarinic Acetylcholine Receptor Antagonists

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

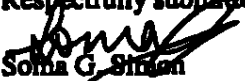
REQUEST FOR CHANGE OF INVENTOR

Applicants respectfully request to delete Michael Lee MOORE, Ralph A RIVERO, Dongchuan SHI, Feng WANG, and Yonghui WANG named as applicants and inventors on the published international application and who is not the applicants and inventors of the invention now being claimed. Pursuant to Rule 92 bis, please add the following applicants (for the purpose of the US only) and inventors to the application. A Power of Attorney is enclosed for this purpose.

Wei FU
709 Swedeland Road
King of Prussia, PA 19406
United States of America
Citizenship: The People's Republic of China

Michael R. PALOVICH
709 Swedeland Road
King of Prussia, PA 19406
United States of America
Citizenship: United States of America

Respectfully submitted,


Sonia G. Siffert
Agent for Applicants

GlaxoSmithKline
Corporate Intellectual Property - UW2220
P.O. Box 1539
King of Prussia, PA 19406-0939
Telephone: 610-270-5019
Fax: 610-270-5090

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

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

To:

SIMON, Soma, G.
GlaxoSmithKline
Corporate Intellectual Property,
UW 2220
709 Swedeland Road
P.O. Box 1539
King of Prussia, PA 19406-0939
United States of America

Date of mailing (day/month/year)

21 September 2005 (21.09.2005)

Applicant's or agent's file reference

PU60603

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US2004/040867

International filing date (day/month/year)

03 December 2004 (03.12.2004)

1. The following indications appeared on record concerning:



the applicant



the inventor



the agent



the common representative

Name and Address

State of Nationality

CN

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

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



the person



the name



the address



the nationality



the residence

Name and Address

FU, Wei
709 Swedeland Road
King of Prussia, PA 19406
United States of America

State of Nationality

CN

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

The person identified in box 2 has been added as inventor for the purposes of all
designated states and Applicant for the US only

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



the receiving Office



the International Searching Authority



the International Preliminary Examining Authority



the designated Offices concerned



the elected Offices concerned



other:

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

Facsimile No. (41-22) 338.87.40

Authorized officer

José APPAVE

Telephone No. (41-22) 338 8163

Form PCT/18/306 (March 1984)

006806349

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

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

To:

SIMON, Soma, G.
GlaxoSmithKline
Corporate Intellectual Property,
UW 2220
709 Swedeland Road
P.O. Box 1539
King of Prussia, PA 19406-0939
United States of America

Date of mailing (day/month/year)

21 September 2005 (21.09.2005)

Applicant's or agent's file reference

PU60603

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US2004/040687

International filing date (day/month/year)

03 December 2004 (03.12.2004)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

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

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

Name and Address

PALOVICH, Michael, R.
709 Swedeland Road
King of Prussia, PA 19406
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

The person identified in Box 2 has been added as inventor for the purposes of all designated states and Applicant for the US only.

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

☒ the receiving Office☐ the International Searching Authority☐ the International Preliminary Examining Authority☒ the designated Offices concerned☐ the elected Offices concerned☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.87.40

Authorized officer

José APPAVE

Telephone No. (41-22) 338 8163

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

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

To:

SIMON, Soma, G.
GlaxoSmithKline
Corporate Intellectual Property,
UW 2220
709 Swedeland Road
P.O. Box 1539
King of Prussia, PA 19406-0939
United States of America

Date of mailing (day/month/year) 21 September 2005 (21.09.2005)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference PU60803	
International application No. PCT/US2004/040687	International filing date (day/month/year) 03 December 2004 (03.12.2004)

1. The following indications appeared on record concerning: ☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative	
Name and Address	State of Nationality
	State of Residence
	Telephone No.
	Facsimile No.
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: ☐ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence	
Name and Address	State of Nationality
	State of Residence
	Telephone No.
	Facsimile No.
3. Further observations, if necessary: The following have been deleted from this application: MOORE, Michael, Lee, RIVERO, Ralph, A, SHI, Dongchuan, WANG, Feng and WANG Yonghui.	
4. A copy of this notification has been sent to: ☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned ☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned ☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:	
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 28, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.87.40	Authorized officer José APPAVE Telephone No. (41-22) 338 8153

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
SOMA G. SIMON
GLAXOSMITHKLINE
CORPORATE INTELLECTUAL PROPERTY UW 2220
709 SWEDLAND ROAD, PO BOX 1539
KING OF PRUSSIA, PA 19406-0939

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Applicant's or agent's file reference PU60603	Date of mailing (day/month/year) 12 JUL 2004
International application No. PCT/US04/40667	International filing date (day/month/year) 03 December 2004 (03.12.2004)
Applicant GALAXO GROUP LIMITED	

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:
The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the international application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the international search report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: +41 22 740 14 35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Office.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. **Reminders**

Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 30 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized official
Valerie Bell-Harris
PCT International Searching Authority

Telephone No. (571) 272-1600

67 66

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PU60603	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US04/40667	International filing date (day/month/year) 03 December 2004 (03.12.2004)	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 03 December 2003 (03.12.2003)
Applicant GALAXO GROUP LIMITED		

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 9 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 sequences disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐

Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐

Unity of invention is lacking (See Box No. 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:

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US04/40667

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : A61K 31/445; C07D 211/08, 211/08
US CL : 514/317; 546/192

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)
U.S. : 514/317; 546/192

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 practicable, search terms used)
West, East, STN: Registry, Chemical Abstracts, Marpat

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6,756,372 A (EMMANUEL et al) 29 June 2004 (29.06.2004), abstract.	1-14
Y	US 5,232,978 A (GOTTSCHLICH et al) 03 August 1993 (03.08.1993), abstract.	1-14
Y	WO 99/67221 (ELAN PHARMACEUTICALS, INC.) 29 December 1999 (29.12.1999), abstract.	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family cross.

* 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 application or patent published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 June 2005 (14.06.2005)

Date of mailing of the international search report

12 JUL 2004

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

Telephone No. (571) 272-1600

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
SOMA G. SIMON
GLAXOSMITHKLINE
CORPORATE INTELLECTUAL PROPERTY UW 2220
709 SWEDENLAND ROAD, PO BOX 1539
KING OF PRUSSIA, PA 19406-0939

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing (day/month/year) 12 JUL 2005	
Applicant's or agent's file reference FU60603	
FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below	
International application No. PCT/US04/40667	International filing date (day/month/year) 03 December 2004 (03.12.2004)
Priority date (day/month/year) 03 December 2003 (03.12.2003)	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC IPC(7): A61K 31/445; C07D 211/08, 211/68 and US CL: 514/317; 546/192	
Applicant GALAXO GROUP LIMITED	

1. This opinion 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 Rule 43bis.1(a)(i) 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

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

Robert Bell-Harris
R. Bell-Harris

Telephone No. (571) 272-1600

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US04/40667

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ This opinion has been established on the basis of a translation 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)).

2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequences disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

a. type of material

☐ a sequence listing

☐ table(s) related to the sequence listing

b. format of material

☐ in written format

☐ in computer readable form

c. time of filing/furnishing

☐ contained in international application as filed.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US04/40667

Box No. V Reasoned statement under Rule 43 bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims 1-14	YES
	Claims ~~NONE~~	NO
Inventive step (IS)	Claims ~~NONE~~	YES
	Claims 1-14	NO
Industrial applicability (IA)	Claims 1-14	YES
	Claims ~~NONE~~	NO

2. Citations and explanations:

Claims 1-14 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over WO, Hummel and Gottschlich. All three references teach compounds that are similar to the instantly claimed compounds that are useful to treat diseases that are related to muscarinic acetylcholine receptor.

Claims 1-14 meet the criteria set out in PCT Article 33(2), because the prior art does not teach the instantly claimed compounds or their use.

Claims 1-14 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus have industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-051750-00000-0000
Fec: 2006-05-30 17:47:36 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEYII
Eve: 379 PASNACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folio: 70

71
72

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL
TRAMITE

PCT

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒ 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 se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable:

Fecha:

72
73

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
GLAXO GROUP LIMITED

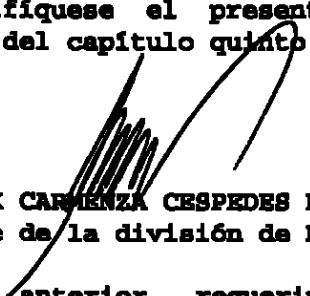
REFERENCIA	Radicación No.	6 51750
	Solicitud internacional	US2004/040667
	Fecha inicio fase nacional	03/07/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	8802

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.
3. Debe aclarar el nombre de los inventores por cuanto difieren en la publicación internacional, y los presentados en el petitorio fase nacional.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMONA CRESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 11 AGO. 2006
adpall