

Q.F.



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCION



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06- 67685

TITULO: ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE ACETILCOLINA
MUSCARINICOS.

SOLICITANTE: GLAXO GROUP LIMITED

DIRECCIÓN: Glaxo wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex
UB6 ONN

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ, JULIO 12 DE 2006

OLARTERAISBECK


Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Rad: 06-067585- -00000-0000
 Fe: 2005-07-12 17:27:40 Dep. 2020 NUECREACIONES
 Trá. (1) PATENTEIVR
 EYE: 370 FASENACIONAL
 Act 411 PRESENTACION Folio: 191

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

13-08-06

SOLICITUD DE:

1



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 0NN
 Nacionalidad o Domicilio: BRITANICA
 Lugar de Constitución: INGLATERRA

Teléfono: _____ Fax: _____
 E-mail: _____

IDENTIFICACIÓNC.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: J. IAN RAISBECK

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olarteraisbeck.com**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.376.996 Bta
TP 135.799

4

INVENTOR (ES)
(72)Nombre: (1) DRAMANE IBRAHIM LAINE; (2) MICHAEL R. PALOVICH;(3) ALEXANDER G. PRESTON (4) ANTHONY WILLIAM JAMES COOPERDirección: (1 y 2) 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406, E.U.A.; (3 y
4) Gunned Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG12NY, U.K.Nacionalidad o Domicilio: (1) Frances (2) Estadounidense (3 y 4) Británico

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/US2005/001333 Fecha Enero 13, 2005Publicación Internacional No. WO 2005/067537 Fecha Julio 28, 2005

6

Título (54) ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE ACETILCOLINA
MUSCARÍNICOS

7

Clasificación Internacional (51) A61K 31/497

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Enero 13, 2004

(31) Número de Solicitud

60/536,092

9

Comprobante de pago No. 06-50.408Fecha Julio 5, 2006

10

ANEXOS

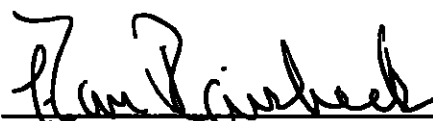
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Copia simple ver expediente No. 06-047.825
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante 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

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA:


C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

3
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-067685-00000-0000
Fec. 2006-07-12 17:27:40 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tg. 11 PATENTE IN
Ere: 378 FASE NACIONAL
Acl: 411 PRESENTACION Folio 191

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 50,408
FECHA : JULIO 5 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	53833074	04/07/2006	2,835,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**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.

Marlen Neira C

Marlen Neira C
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Ofi.
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 trece 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

5. at London/Londres
6. the/le 14 August 2003
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/sous 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,

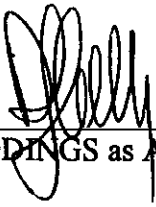
domiciliado en

Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB

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, desistir 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 presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:


Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

Date/Fecha: 13 August 2003

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
28 July 2005 (28.07.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/067537 A2

(51) International Patent Classification: Not classified

(21) International Application Number:
PCT/US2005/001333

(22) International Filing Date: 13 January 2005 (13.01.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/536,092 13 January 2004 (13.01.2004) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LAINE, Drumsna,
I. [FR/US]; 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA
19406 (US). PALOVICH, Michael, R. [US/US]; 709
Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406 (US). PRE-
STON, Alexander, G. [GB/GB]; Gunnel's Wood Road,
Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). COOPER,
Anthony, William, James [GB/GB]; Gunnel's Wood
Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB).

(74) Agents: SOMA, Simon, G. et al.; GlaxoSmithKline,
Corporate Intellectual Property, UW2220, 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,
GB, GD, GH, GI, GM, GR, GU, HT, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, 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, TO).

Published:

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

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

WO 2005/067537 A2

(54) Title: MUSCARINIC ACETYLCHOLINE RECEPTOR ANTAGONISTS

(57) Abstract: Muscarinic Acetylcholine Receptor Antagonists and methods of using them are provided.

MUSCARINIC ACETYLCHOLINE RECEPTOR ANTAGONISTS
FIELD OF THE INVENTION

This invention relates to the olefinic derivatives of novel biphenyl 8-
 5 azoniabicyclo[3.2.1]octane compounds, pharmaceutical compositions, and use
 thereof in treating muscarinic acetylcholine receptor mediated diseases of the
 respiratory tract.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Acetylcholine released from cholinergic neurons in the peripheral and central
 10 nervous systems affects many different biological processes through interaction with
 two major classes of acetylcholine receptors – the nicotinic and 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
 15 product of a distinct gene. Each of these five subtypes displays unique
 pharmacological properties. Muscarinic acetylcholine receptors are widely
 distributed in vertebrate organs where they mediate many of the vital functions.
 Muscarinic receptors can mediate both inhibitory and excitatory actions. For
 example, in smooth muscle found in the airways, M₃ mAChRs mediate contractile
 20 responses. For review, please see Caulfield (1993 *Pharmac. Ther.* 58:319-79).

In the lungs, mAChRs have been localized to smooth muscle in the trachea
 and bronchi, the submucosal glands, and the parasympathetic ganglia. Muscarinic
 receptor density is greatest in parasympathetic ganglia and then decreases in density
 from the submucosal glands to tracheal and then bronchial smooth muscle.
 25 Muscarinic receptors are nearly absent from the alveoli. For review of mAChR
 expression and function in the lungs, please see Fryer and Jacoby (1998 *Am J Respir
 Crit Care Med* 158(5, pt 3) S 154-60).

Three subtypes of mAChRs have been identified as important in the lungs,
 M₁, M₂ and M₃ mAChRs. The M₃ mAChRs, located on airway smooth muscle,
 30 mediate muscle contraction. Stimulation of M₃ mAChRs activates the enzyme
 phospholipase C via binding of the stimulatory G protein Gq/11 (G_s), leading to

8
9

liberation of phosphatidyl inositol-4,5-bisphosphate, resulting in phosphorylation of contractile proteins. M₃ mAChRs are also found on pulmonary submucosal glands. Stimulation of this population of M₃ mAChRs results in mucus secretion.

M₂ mAChRs make up approximately 50-80% of the cholinergic receptor population on airway smooth muscles. Although the precise function is still unknown, they inhibit catecholaminergic relaxation of airway smooth muscle via inhibition of cAMP generation. Neuronal M₂ mAChRs are located on postganglionic parasympathetic nerves. Under normal physiologic conditions, neuronal M₂ mAChRs provide tight control of acetylcholine release from parasympathetic nerves. Inhibitory M₂ mAChRs have also been demonstrated on sympathetic nerves in the lungs of some species. These receptors inhibit release of noradrenaline, thus decreasing sympathetic input to the lungs.

M₁ mAChRs are found in the pulmonary parasympathetic ganglia where they function to enhance neurotransmission. These receptors have also been localized to the peripheral lung parenchyma, however their function in the parenchyma is unknown.

Muscarinic acetylcholine receptor dysfunction in the lungs has been noted in a variety of different pathophysiological states. In particular, 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 (Fryer et al. 1999 *Life Sci* 64 (6-7) 449-55). This mAChR dysfunction results in airway hyperreactivity and hyperresponsiveness mediated by increased stimulation of M₃ mAChRs. Thus the identification of potent mAChR antagonists would be useful as therapeutics in these mAChR-mediated disease states.

COPD is an imprecise term that encompasses a variety of progressive health problems including chronic bronchitis, chronic bronchiolitis and emphysema, and it is a major cause of mortality and morbidity in the world. Smoking is the major risk factor for the development of COPD; nearly 50 million people in the U.S. alone smoke cigarettes, and an estimated 3,000 people take up the habit daily. As a result, COPD is expected to rank among the top five as a world-wide health burden by the

~~18~~
10

year 2020. Inhaled anti-cholinergic therapy is currently considered the "gold standard" as first line therapy for COPD (Pauwels et al. 2001 *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 163:1256-1276).

5 Despite the large body of evidence supporting the use of anti-cholinergic therapy for the treatment of airway hyperreactive diseases, relatively few anti-cholinergic compounds are available for use in the clinic for pulmonary indications. More specifically, in United States, Ipratropium Bromide (Atrovent[®]; and Combivent[®], in combination with albuterol) is currently the only inhaled anti-cholinergic marketed for the treatment of airway hyperreactive diseases. While this
10 compound is a potent anti-muscarinic agent, it is short acting, and thus must be administered as many as four times daily in order to provide relief for the COPD patient. In Europe and Asia, the long-acting anti-cholinergic Tiotropium Bromide (Spiriva[®]) was recently approved, however this product is currently not available in the United States. Thus, there remains a need for novel compounds that are capable
15 of causing blockade at mAChRs which are long acting and can be administered once-daily for the treatment of airway hyperreactive diseases such as asthma and COPD.

Since mAChRs are widely distributed throughout the body, the ability to apply anti-cholinergics locally and/or topically to the respiratory tract is particularly
20 advantageous, as it would allow for lower doses of the drug to be utilized. Furthermore, the ability to design topically active drugs that have long duration of action, and in particular, are retained either at the receptor or by the lung, would allow the avoidance of unwanted side effects that may be seen with systemic anti-cholinergic use.

25 SUMMARY OF THE INVENTION

This invention provides for a method of treating a muscarinic acetylcholine receptor (mAChR) mediated disease, wherein acetylcholine binds to an mAChR and which method comprises administering an effective amount of a compound of
Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

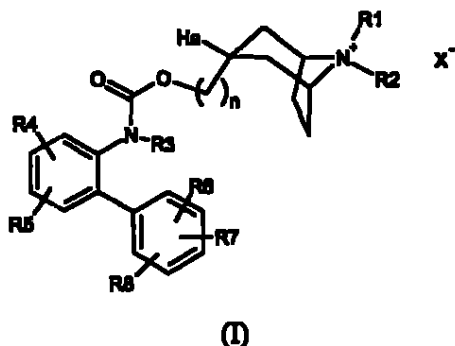
30 This invention also relates to a method of inhibiting the binding of acetylcholine to its receptors in a mammal in need thereof which comprises

205
11

administering to aforementioned mammal an effective amount of a compound of Formula (I).

The present invention also provides for the novel compounds of Formula (I), and pharmaceutical compositions comprising a compound of Formula (I), and a
5 pharmaceutical carrier or diluent.

Compounds of Formula (I) useful in the present invention are represented by the structure:



wherein:

n is 0 or 1;

Ha is an hydrogen atom in the exo position,

R1 and R2 are, independently, selected from the group consisting of a bond, hydrogen and methyl;

R3 is selected from the group consisting of hydrogen and C1-4 alkyl;

R4 and R5 are independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, C1-4 alkyl, C2-4 alkenyl, halo substituted C1-4 alkyl, (CR⁹R⁹)_qOR_a,
25 hydroxy substituted C1-4 alkyl, and (CR⁹R⁹)_qNC(O)R_a

R6, R7 and R8 are, independently, selected from the group consisting of hydrogen, halogen, cyano, C1-4 alkyl, C2-4 alkenyl, C1-4 alkoxy, halo-substituted C1-4 alkyl, (CR9R9)_qOR_a, hydroxy substituted C1-4 alkyl, and (CR9R9)_qNC(O)R_a; or two of either R6, R7 or R8 moieties together may form a 5 to 6 membered saturated or unsaturated ring; and wherein the alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroalkyl, heterocyclic, heterocyclicalkyl groups may be optionally substituted;

R_a is selected from the group consisting of hydrogen, C1-4 alkyl, and halo substituted C1-4 alkyl;

R₉ is hydrogen or C1-4 alkyl

q is 0, or an integer having a value of 1 to 4;

X⁻ is a physiologically acceptable anion, such as chloride, bromide, iodide, hydroxide, sulfate, nitrate, phosphate, acetate, trifluoroacetate, fumarate, citrate, tartrate, oxalate, succinate, mandelate, methanesulfonate and p-toluenesulfonate.

All of the aryl, heteroaryl, and heterocyclic containing moieties may be optionally substituted as defined herein below.

For use herein the term "the aryl, heteroaryl, and heterocyclic containing moieties" refers to both the ring and the alkyl, or if included, the alkenyl rings, such as aryl, arylalkyl, and aryl alkenyl rings. The term "moieties" and "rings" may be interchangeably used throughout.

As used herein, "optionally substituted" unless specifically defined shall mean such groups as halogen, such as fluorine, chlorine, bromine or iodine; hydroxy; hydroxy substituted C1-10alkyl; C1-10 alkoxy, such as methoxy or ethoxy; S(O)_{m'} C1-10 alkyl, wherein m' is 0, 1 or 2, such as methyl thio, methyl sulfinyl or methyl sulfonyl; amino, mono & di-substituted amino, such as in the NR₁₀R₁₁ group; NHC(O)R₉; C(O)NR₁₀R₁₁; C(O)OH; S(O)₂NR₁₀R₁₁; NHS(O)₂R₉, C1-10 alkyl, such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, or t-butyl; halosubstituted C1-10 alkyl, such CF₃; an optionally substituted aryl, such as phenyl, or an optionally substituted arylalkyl, such as benzyl or phenethyl, optionally substituted heterocyclic, optionally substituted heterocyclicalkyl,

optionally substituted heteroaryl, optionally substituted heteroaryl alkyl, wherein these aryl, heteroaryl, or heterocyclic moieties may be substituted one to two times by halogen; hydroxy; hydroxy substituted alkyl; C₁₋₁₀ alkoxy; S(O)_mC₁₋₁₀ alkyl; amino, mono & di-substituted alkyl amino, such as in the NR₁₀R₁₁ group; C₁₋₁₀ alkyl, or halosubstituted C₁₋₁₀ alkyl, such as CF₃.

The following terms, as used herein, refer to:

- "halo" - all halogens, that is chloro, fluoro, bromo and iodo.
- "C₁₋₁₀alkyl" or "alkyl" - both straight and branched chain moieties of 1 to 10 carbon atoms, unless the chain length is otherwise limited, including, but not limited to, methyl, ethyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *sec*-butyl, *iso*-butyl, *tert*-butyl, *n*-pentyl and the like.
- "cycloalkyl" is used herein to mean cyclic moiety, preferably of 3 to 8 carbons, including but not limited to cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, and the like.
- "alkenyl" is used herein at all occurrences to mean straight or branched chain moiety of 2-10 carbon atoms, unless the chain length is limited thereto, including, but not limited to ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 2-methyl-1-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl and the like.
- "aryl" - phenyl and naphthyl;
- "heteroaryl" (on its own or in any combination, such as "heteroaryloxy", or "heteroaryl alkyl") - a 5-10 membered aromatic ring system in which one or more rings contain one or more heteroatoms selected from the group consisting of N, O or S, such as, but not limited, to pyrrole, pyrazole, furan, thiophene, quinoline, isoquinoline, quinoxaliny, pyridine, pyrimidine, oxazole, tetrazole, thiazole, thiadiazole, triazole, imidazole, or benzimidazole.
- "heterocyclic" (on its own or in any combination, such as "heterocyclicalkyl") - a saturated or partially unsaturated 4-10 membered ring system in which one or more rings contain one or more heteroatoms selected from the group consisting of N, O, or S; such as, but not limited to, pyrrolidine, piperidine, piperazine, morpholine, tetrahydropyran, thiomorpholine, or

14

imidazolidine. Furthermore, sulfur may be optionally oxidized to the sulfone or the sulfoxide.

- "arylalkyl" or "heteroarylalkyl" or "heterocyclicalkyl" is used herein to mean C₁₋₁₀ alkyl, as defined above, attached to an aryl, heteroaryl or heterocyclic moiety, as also defined herein, unless otherwise indicated.
 - "sulfinyl" - the oxide S (O) of the corresponding sulfide, the term "thio" refers to the sulfide, and the term "sulfonyl" refers to the fully oxidized S(O)₂ moiety.
 - "wherein two R₁ moieties (or two Y moieties) may together form a 5 or 6 membered saturated or unsaturated ring" is used herein to mean the formation of an aromatic ring system, such as naphthalene, or is a phenyl moiety having attached a 6 membered partially saturated or unsaturated ring such as a C₆ cycloalkenyl, i.e. hexene, or a C₅ cycloalkenyl moiety, such as cyclopentene.
- Illustrative compounds of the present invention include Examples 1 through 140, disclosed on pages 24 – 62 of the specification hereinafter.
- Preferred compounds of Formula (I) include:
- (3-endo)-3-[[[(3'-chloro-2-biphenyl)amino]carbonyl]oxy)methyl]-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane trifluoroacetate;
- (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-5-fluoro-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
- (3-endo)-3-[[[(3'-chloro-5-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl]oxy)methyl]-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane trifluoroacetate;
- (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-3-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
- (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl 2-biphenylcarbamate trifluoroacetate;
- (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-2-biphenyl)carbamate;
- (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-5-hydroxy-2-biphenyl)carbamate;
- (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-4-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
- (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-6-fluoro-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;

- (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-fluoro-2-biphenyl)carbamate;
 (3-*endo*)-3-[[[(3'-chloro-5-hydroxy-2-biphenyl)amino]carbonyl]oxy)methyl]-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane trifluoroacetate;
 (3-*endo*)-3-[[[(3'-chloro-4-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl]oxy)methyl]-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane trifluoroacetate;
 5 (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-5-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
 (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-4-fluoro-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
 10 (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (4'-fluoro-3'-methyl-2-biphenyl)carbamate;
 (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (2',5-difluoro-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
 (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-4,4'-difluoro-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
 15 (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-4'-fluoro-4-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
 (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-4',5-difluoro-2-biphenyl)carbamate;
 20 (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-4'-fluoro-2-biphenyl)carbamate;
 (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (2'-fluoro-2-biphenyl)carbamate;
 (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3',5-difluoro-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
 25 (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (4',5-difluoro-3'-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
 (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (4'-fluoro-2-biphenyl)carbamate;
 (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (5-fluoro-3'-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
 30 (3-*endo*)-3-[[[(3'-chloro-3-methyl-2-biphenyl)amino]carbonyl]oxy)methyl]-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane trifluoroacetate;

- (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-fluoro-4-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
 (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-4'-fluoro-3-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
- 5 (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (4-methyl-2-biphenyl)carbamate;
 (3-*endo*)-3-([[(3'-chloro-6-fluoro-2-biphenyl)(methyl)amino]carbonyl]oxy)methyl]-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane trifluoroacetate;
 (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-4'-fluoro-5-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
- 10 (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (4-fluoro-2-biphenyl)carbamate;
 (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-methyl-2-biphenyl)carbamate;
 (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-4',6-difluoro-2-biphenyl)carbamate;
- 15 (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (4'-fluoro-4-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
 (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (2'-fluoro-4-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
 (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (6-fluoro-2-biphenyl)carbamate;
- 20 (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3',4-dichloro-4'-fluoro-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
 (3-*endo*)-3-([[(3'-chloro-2-biphenyl)amino]carbonyl]oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
 (3-*endo*)-3-([[(3'-chloro-3,4'-difluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl]oxy)-8,8-
- 25 dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
 (3-*endo*)-3-([[(3'-chloro-5-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl]oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
 (3-*endo*)-3-([[(3'-chloro-4'-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl]oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- 30 (3-*endo*)-3-([[(3'-chloro-4',5-difluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl]oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;

- (3-*endo*)-3-({[(3',5-dichloro-4'-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- (3-*endo*)-3-({[(3'-chloro-4',6-difluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- 5 (3-*endo*)-3-({[(3'-chloro-3-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- (3-*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (3'-chloro-4',5-difluoro-2-biphenyl)carbamate;
- (3-*endo*)-3-({[(3'-chloro-5-methyl-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- 10 (3-*endo*)-3-({[(3',5-dichloro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- (3-*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (3'-chloro-3,4'-difluoro-2-biphenyl)carbamate;
- 15 (3-*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (3'-chloro-2-biphenyl)carbamate;
- (3-*endo*)-3-({[(3'-chloro-6-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- (3-*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (3'-chloro-4',6-difluoro-2-biphenyl)carbamate;
- 20 (3-*endo*)-3-({[(3-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- (3-*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (3',5-dichloro-4'-fluoro-2-biphenyl)carbamate;
- (3-*endo*)-3-({[(3'-chloro-4-methyl-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- 25 (3-*endo*)-3-({[(2-biphenylamino)carbonyl]oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- (3-*endo*)-3-({[(3'-chloro-4'-fluoro-4-methyl-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- 30 (3-*endo*)-3-({[(5-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;

- (3-*endo*)-3-({[(3'-chloro-4-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- (3-*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (3-fluoro-2-biphenyl)carbamate;
- (3-*endo*)-3-({[(3',4-dichloro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-
 5 azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- (3-*endo*)-3-({[(5-chloro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- (3-*endo*)-8,8-dimethyl-3-({[(4-methyl-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- 10 (3-*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (5-fluoro-2-biphenyl)carbamate;
- (3-*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (3'-chloro-6-fluoro-2-biphenyl)carbamate;
- (3-*endo*)-3-({[(3'-chloro-3-methyl-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide; and
- 15 (3-*endo*)-3-({[(6-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide

More preferred compounds Formula (I) useful in the present invention include:

- 20 (3-*endo*)-3-({[(3'-chloro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)methyl]-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane trifluoroacetate;
- (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-5-fluoro-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
- (3-*endo*)-3-({[(3'-chloro-5-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)methyl]-8,8-
 25 dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane trifluoroacetate;
- (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-3-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
- (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl 2-biphenylcarbamate trifluoroacetate;
- (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-2-biphenyl)carbamate;
- 30 (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-5-hydroxy-2-biphenyl)carbamate;

- (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-4-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
- (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-6-fluoro-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
- 5 (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-fluoro-2-biphenyl)carbamate;
- (3-*endo*)-3-[[[(3'-chloro-5-hydroxy-2-biphenyl)amino]carbonyl]oxy)methyl]-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane trifluoroacetate;
- (3-*endo*)-3-[[[(3'-chloro-4-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl]oxy)methyl]-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane trifluoroacetate;
- 10 (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-5-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
- (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-4-fluoro-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
- (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (4'-fluoro-3'-methyl-2-biphenyl)carbamate;
- 15 (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (2',5-difluoro-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
- (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-4,4'-difluoro-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
- 20 (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-4'-fluoro-4-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
- (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-4',5-difluoro-2-biphenyl)carbamate;
- (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-4'-fluoro-2-biphenyl)carbamate;
- 25 (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (2'-fluoro-2-biphenyl)carbamate;
- (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3',5-difluoro-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
- (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (4',5-difluoro-3'-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
- 30 (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (4'-fluoro-2-biphenyl)carbamate;

- (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (5-fluoro-3'-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
 (3-*endo*)-3-({[(3'-chloro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- 5 (3-*endo*)-3-({[(3'-chloro-3,4'-difluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
 (3-*endo*)-3-({[(3'-chloro-5-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
 (3-*endo*)-3-({[(3'-chloro-4'-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-
- 10 8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
 (3-*endo*)-3-({[(3'-chloro-4',5-difluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
 (3-*endo*)-3-({[(3',5-dichloro-4'-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- 15 (3-*endo*)-3-({[(3'-chloro-4',6-difluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
 (3-*endo*)-3-({[(3'-chloro-3-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
 (3-*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (3'-chloro-4',5-difluoro-2-
- 20 biphenyl)carbamate;
 (3-*endo*)-3-({[(3'-chloro-5-methyl-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
 (3-*endo*)-3-({[(3',5-dichloro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- 25 (3-*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (3'-chloro-3,4'-difluoro-2-biphenyl)carbamate;
 (3-*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (3'-chloro-2-biphenyl)carbamate;
 (3-*endo*)-3-({[(3'-chloro-6-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- 30 (3-*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (3'-chloro-4',6-difluoro-2-biphenyl)carbamate;

- (3-endo)-3-({[(3-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
 (3-endo)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (3',5-dichloro-4'-fluoro-2-biphenyl)carbamate;
- 5 (3-endo)-3-({[(3'-chloro-4-methyl-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
 (3-endo)-3-({[(2-biphenylamino)carbonyl]oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
 (3-endo)-3-({[(3'-chloro-4'-fluoro-4-methyl-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- 10 (3-endo)-3-({[(5-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
 (3-endo)-3-({[(3'-chloro-4-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- 15 (3-endo)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (3-fluoro-2-biphenyl)carbamate;
 (3-endo)-3-({[(3',4-dichloro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
 (3-endo)-3-({[(5-chloro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- 20 (3-endo)-8,8-dimethyl-3-({[(4-methyl-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
 (3-endo)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (5-fluoro-2-biphenyl)carbamate;
 and
 (3-endo)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (3'-chloro-6-fluoro-2-biphenyl)carbamate.
- 25

Even more preferred compounds Formula (I) useful in the present invention include:

- (3-endo)-3-([((3'-chloro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)methyl)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane trifluoroacetate;
- 30 (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-5-fluoro-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;

- (3-*endo*)-3-([[(3'-chloro-5-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl]oxy)methyl]-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane trifluoroacetate;
- (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-3-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
- 5 (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl 2-biphenylcarbamate trifluoroacetate;
- (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-2-biphenyl)carbamate;
- (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-5-hydroxy-2-biphenyl)carbamate;
- (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-4-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
- 10 (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-6-fluoro-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
- (3-*endo*)-3-([[(3'-chloro-2-biphenyl)amino]carbonyl]oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- 15 (3-*endo*)-3-([[(3'-chloro-3,4'-difluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl]oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- (3-*endo*)-3-([[(3'-chloro-5-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl]oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- (3-*endo*)-3-([[(3'-chloro-4'-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl]oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- 20 (3-*endo*)-3-([[(3'-chloro-4',5'-difluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl]oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- (3-*endo*)-3-([[(3',5'-dichloro-4'-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl]oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- 25 (3-*endo*)-3-([[(3'-chloro-4',6'-difluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl]oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- (3-*endo*)-3-([[(3'-chloro-3-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl]oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- (3-*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (3'-chloro-4',5'-difluoro-2-biphenyl)carbamate;
- 30 (3-*endo*)-3-([[(3'-chloro-5-methyl-2-biphenyl)amino]carbonyl]oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;

- (3-*endo*)-3-({[(3',5-dichloro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- (3-*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (3'-chloro-3,4'-difluoro-2-biphenyl)carbamate;
- 5 (3-*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (3'-chloro-2-biphenyl)carbamate;
- (3-*endo*)-3-({[(3'-chloro-6-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- (3-*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (3'-chloro-4',6'-difluoro-2-biphenyl)carbamate;
- 10 (3-*endo*)-3-({[(3-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- (3-*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (3',5-dichloro-4'-fluoro-2-biphenyl)carbamate;
- (3-*endo*)-3-({[(3'-chloro-4-methyl-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-
- 15 8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- (3-*endo*)-3-({[(2-biphenylamino)carbonyl]oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- (3-*endo*)-3-({[(3'-chloro-4'-fluoro-4-methyl-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide; and
- 20 (3-*endo*)-3-({[(5-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide.

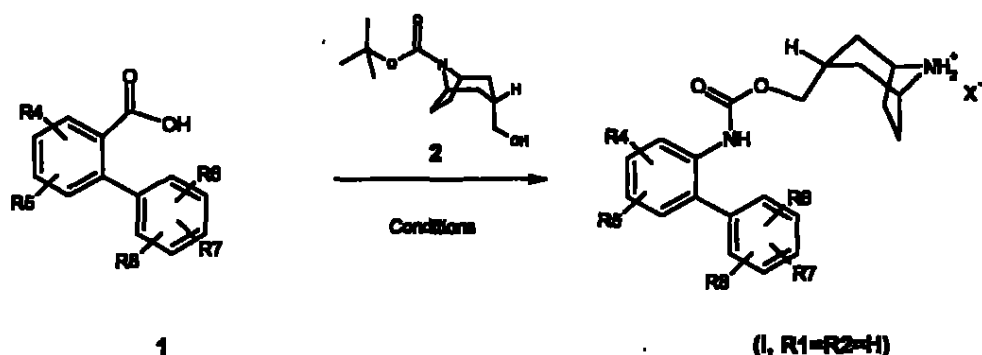
Particularly preferred compounds of the present invention include:

- (3-*endo*)-3-({[(3'-chloro-4',5'-difluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-
- 25 dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide; and
- 3-*endo*)-3-({[(3'-chloro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)methyl]-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane trifluoroacetate.

30 METHODS OF PREPARATION

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 R_x groups ($X=1$ to 7) which are reacted, employing substituents which are suitable protected, to achieve compatibility with the reactions outlined herein. Subsequent deprotection, in those cases, then affords compounds of the nature generally disclosed. While the Schemes are shown with compounds only of Formula (I), this is merely for illustration purpose only.



Reagents and conditions: a) Diphenylphosphoryl azide, triethylamine, CHCl_3 ; b)

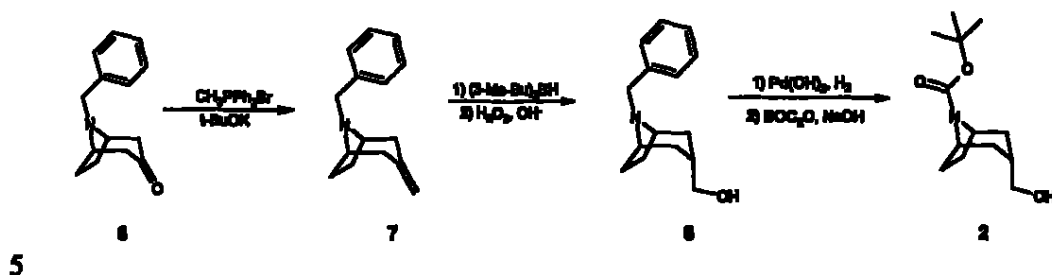
10 HX , solvent

Scheme 1

As outlined in Scheme 1, the desired compounds of Formula (I) can be prepared via the Curtius reaction of a suitable biphenyl acid 1 with the suitably protected [3.2.1] bicyclic alcohol 2 using standard reagents well known in the art such as the commercially available diphenylphosphoryl azide (DPPA) reagent. Removal of the protecting group using standard conditions such as treatment with *p*-toluenesulfonic acid in acetonitrile gives the compound of Formula (I).

The required [3.2.1] bicyclic alcohol 2 is not commercially available but can be prepared from compound 6 which has been previously described in the literature (T. Momone *et al*, *J.C.S. Perkin. Trans. 1*, 9, 1997, 1307-14). As shown in Scheme 2, compound 7 was prepared by the Wittig reaction of compound 6 using standard reagents such as methyltriphenyl phosphonium bromide and potassium *tert*-butoxide. Hydroboration of alkene 7 with diisiamylborane followed by oxidation produced the alcohol 8. Subsequent removal of the benzylic moiety of 8 under hydrogenation conditions followed by protection of the ring nitrogen with a BOC

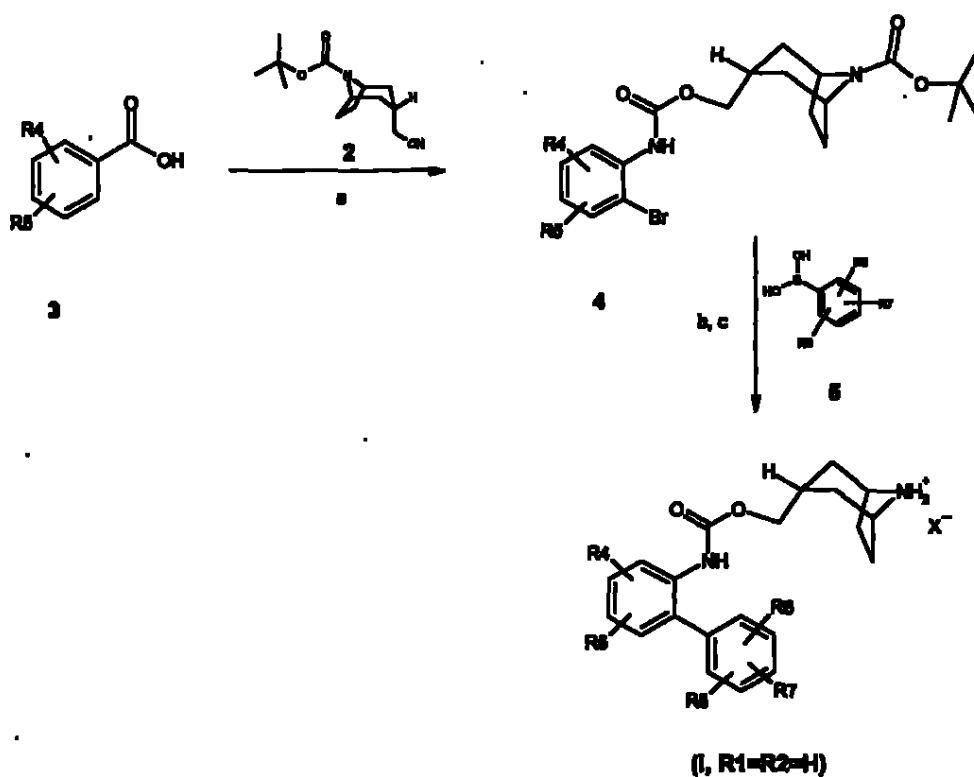
group using standard conditions such as treatment with di-*tert*-butyl dicarbonate in the presence of a base such as sodium hydroxide gave the desired alcohol 2.



Scheme 2

Alternatively, if the suitable bi-phenyl acid 1 is not commercially available, the desired compounds of Formula (I) can also be prepared as outlined in Scheme 3.

10

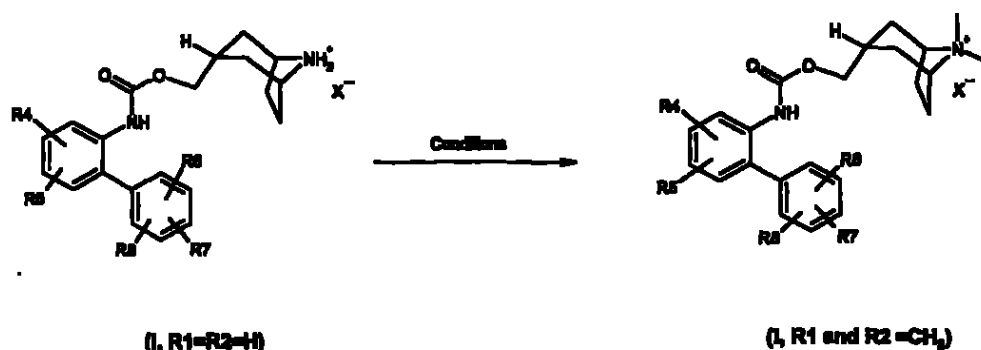


Reagents and conditions: a) Diphenylphosphoryl azide, triethylamine, b) Pd(Ph)₄, base, DMF/H₂O c) HX, solvent

Scheme 3

A suitable carboxylic acid 3 can be reacted with the suitably protected [3.2.1] bicyclic alcohol 2 via the Curtius reaction using standard reagents well known in the art such as the commercially available diphenylphosphoryl azide (DPPA) reagent. The intermediates 4 thus formed can be coupled to a suitable boronic acid 5 using standard methods well known in the art such as the Suzuki coupling with catalytic tetrakis(triphenylphosphino)palladium (0) in dimethylformamide and water in a presence of a base such as sodium carbonate or triethylamine. Removal of the protecting group on 4 using standard conditions such as treatment with *p*-toluenesulfonic acid in acetonitrile gives the compound of Formula (I).

As outlined in scheme 4, in the case where the compound of general formula (I) is a dimethyl quaternary salt (R_1 and $R_2 = \text{CH}_3$), it may be prepared by reacting the corresponding secondary amine (I, $R_1=R_2=\text{H}$) with a suitable alkylating reagent such as methyl bromide or methyl iodide with a base such as potassium carbonate in an inert solvent such as dimethylformamide.

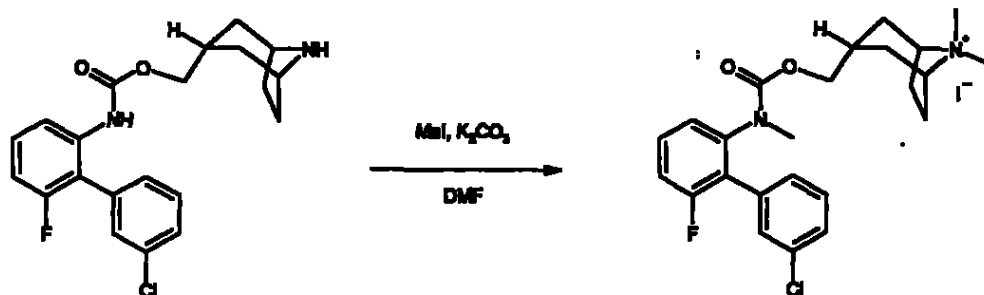


20 Reagents and conditions: MeBr or MeI, K_2CO_3 , DMF.

Scheme 4

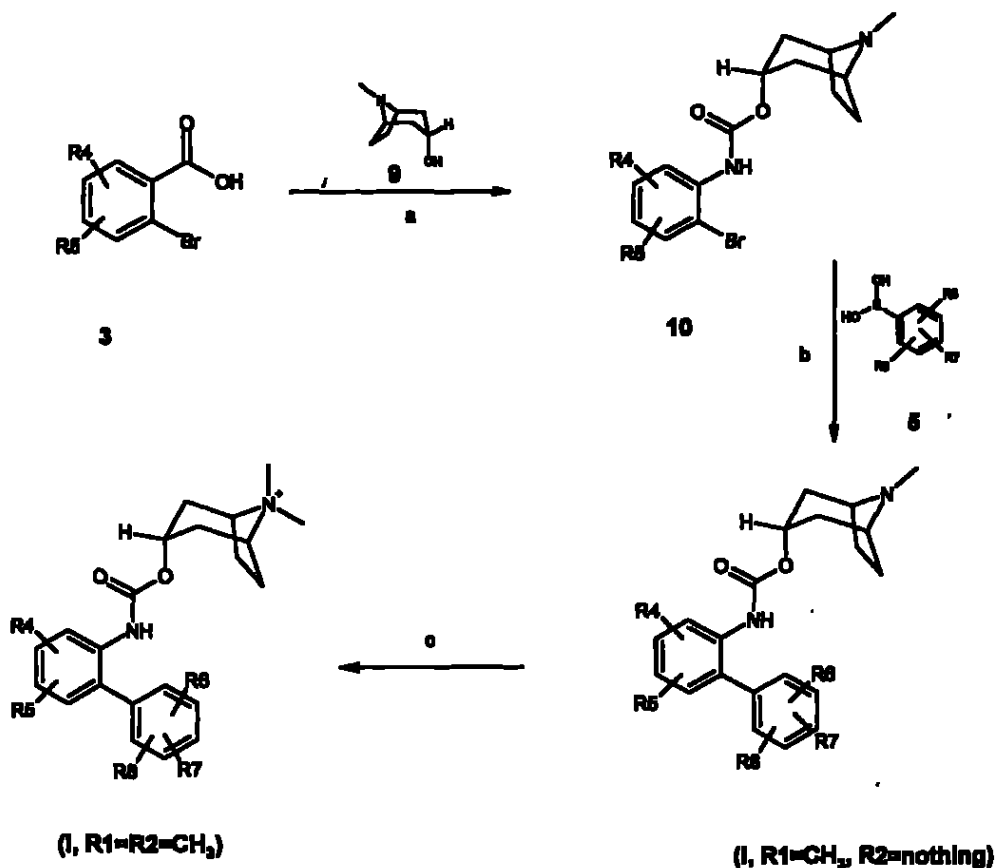
In some cases, alkylation of the carbonate nitrogen may also occur. A representative example is shown in Scheme 5.

25



Scheme 5

- The compounds of general formula (I) may also be prepared as depicted in Scheme 6.
- 5 6. A suitable carboxylic acid 3 can be reacted with the commercially available bicyclic alcohol 9 via the Curtius reaction using standard reagents well known in the art such as the commercially available diphenylphosphoryl azide (DPPA) reagent. The intermediate 10 thus formed can be coupled to a suitable boronic acid 5 using standard methods well known in the art such as the Suzuki coupling with polymer supported (triphenylphosphino)palladium(0) in DME and water in a presence of a
 - 10 base such as potassium carbonate to give the compound of Formula (I) ($R_1=CH_3$, $R_2=\text{nothing}$). Reacting this compound with a suitable methylating agent such as methyl iodide or methyl bromide leads to the corresponding dimethyl quaternary salt of Formula (I) ($R_1=R_2=CH_3$).



Reagents and conditions: a) Diphenylphosphoryl azide, triethylamine, b) PS-Ph₃-Pd, base, DME/H₂O c) MeBr or MeI, DCM/Acetonitrile

Scheme 6

5

SYNTHETIC EXAMPLES

The invention will now be described by reference to the following Examples which are merely illustrative and are not to be construed as a limitation of the scope of the present invention. Most reagents and intermediates are commercially available or are prepared according to procedures in the literature. The preparation of intermediates not described in the literature is illustrated below. Flash column chromatography was carried out using Merck 9385 silica unless stated otherwise. LC/MS analyses were conducted under the following conditions:

- Column: 3.3cm x 4.6mm ID, 3µm ABZ+PLUS

- Flow Rate: 3ml/min
 - Injection Volume: 5µl
 - Temp: Room temperature
 - Solvents: A: 0.1% Formic Acid + 10mMolar Ammonium Acetate.
- 5 B: 95% Acetonitrile + 0.05% Formic Acid
- Gradient:
- | | <u>Time</u> | <u>A%</u> | <u>B%</u> |
|----|-------------|-----------|-----------|
| | 0.00 | 100 | 0 |
| | 0.70 | 100 | 0 |
| | 4.20 | 0 | 100 |
| 10 | 5.30 | 0 | 100 |
| | 5.50 | 100 | 0 |

The Mass Directed Automated Preparative (MDAP) was conducted under the conditions described in System A or in System B:

15

System A: Formate salts

- The preparative column used was a Supelcosil ABZplus (10cm x 2.12cm internal diameter; particle size 5µm)
 - UV detection wavelength : 200-320nm
- 20
- Flow rate : 20ml/min
 - Injection Volume: 0.5ml
 - Solvent A : 0.1% formic acid
 - Solvent B : 95% acetonitrile + 0.05% formic acid

25

System B TFA salts

- The preparative column used was a Supelcosil ABZplus (10cm x 2.12cm internal diameter; particle size 5µm)
- UV detection wavelength : 200-320nm
- Flow rate : 20ml/min

- Injection Volume: 0.5ml
- Solvent A : water + 0.1% trifluoroacetic acid
- Solvent B : acetonitrile + 0.1% trifluoroacetic acid

5 The Gilson preparatory HPLC was conducted under the following conditions:

- Column: 75 x 33mm I. D. , 5-5µm, 12nm
- Flow rate: 30mL/min
- Injection Volume: 0.800 mL
- 10 • Room temperature
- Solvent A: 0.1% trifluoroacetic acid in water
- Solvent B: 0.1% trifluoroacetic acid in acetonitrile

15 The following examples are intended to be illustrative of the present invention but not limiting in any way.

Preparation of 1,1-dimethylethyl-(3-endo)-(hydroxymethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

Step a: Preparation of 3-methyldene-8-(phenylmethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane

- 20 A 500 ml flask with side arm, stirring bar, N₂ inlet, and septum stopper was charged with a solution of potassium *tert*-butoxide in THF (82 ml, 1M) and methyltriphenyl phosphonium bromide (29.2 g, 82 mmol). It was cooled to 0 °C under dry N₂, and anhydrous THF (140 ml) was added *via* syringe at 0 °C. The ylid solution was stirred for 20 min. 8-(Phenylmethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-one (14.0 g, 65
- 25 mmol) in anhydrous THF (ml) was added *via* syringe at 0 °C and the solution was stirred 1 h at room temperature then quenched with water (6 ml). The mixture was acidified to pH 1 and THF was removed *in vacuo* at 30 °C. The residue was diluted with water (450 ml) and Ph₃PO was extracted with toluene (3 X 200 ml). The aqueous solution was basified with 6N NaOH (~35 ml), and extracted with ethyl
- 30 acetate (3 X 200ml). The organic layers were combined, washed with saturated NaCl (3 X 100 ml), dried over Na₂SO₄, and evaporated to yield a crude product

which was purified by flash chromatography (400g of silica, ethyl acetate containing 0.1% TEA). 3-Methylidene-8-(phenylmethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane was recovered as a yellow oil (11.3 g, 81.5 %). LC/MS ESI R_t 1.27 min, MH⁺ 214; NMR (CDCl₃, 400MHz; δ): 1.58 ppm (q, 2H), 1.80-2.05 ppm (m, 4H), 2.55 ppm (d, 2H), 3.28 ppm (s, 2H), 3.65 ppm (s, 2H), 4.80 ppm (s, 2H), 7.29 ppm (t, 1H), 7.35 ppm (t, 2H), 7.46 ppm (d, 2H).

Step b: Preparation of (3-endo)-8-(phenylmethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]methanol

10 A solution of diisiamylborane was prepared by addition of 1.0 M borane in THF (20 ml, 20 mmol) to a 2.0 M solution of 2-methyl-2-butene in THF (20 ml, 40 mmol) at 0 °C under N₂. The solution was stirred 1 h at 0 °C before addition of 3-methylidene-8-(phenylmethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane (1.07 g, 5 mmol) in 10 ml anhydrous THF. After 0.5 h at 0 °C the reaction mixture was warmed up to room temperature and allowed to stir overnight. The borane was quenched by careful addition of water (2 ml). The stirred solution was then oxidized at 0 °C by adding dropwise an aqueous solution of 30 % H₂O₂ (3.87 ml, 45 mmol) over 30 minutes. The reaction mixture was neutralized with 3N HCl and the solvent was evaporated. The residue was taken up in ethyl acetate. Evaporation gave a viscous crude oil which was used directly for step c.

Step c: Removal of the benzyl group and protection with a BOC group

A solution of (3-endo)-8-(phenylmethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]methanol (1.16 g) (Schneider *et al*, *Arch. Pharm.*, 1975, 308-365) in ethanol (20 ml) and 6N HCl (1 ml) containing palladium hydroxide on carbon (Pearlman's catalyst, 2.27 g, 22% (w/w)) was hydrogenated (55 psi H₂) at room temperature for 2 days. The catalyst was filtered off over Celite and the filtrate was evaporated under vacuum. The residue and di-*tert*-butyl dicarbonate (1.63 g, 7.5 mmol) were dissolved in 30 ml of dioxane:1 N NaOH (2:1) and stirred overnight at room temperature. The solvent was evaporated and the residue partitioned between ethyl acetate (3 X 25 ml) and water (25 ml). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and

evaporated. The residue oil was purified by flash chromatography (150g of silica, hexane:ethyl acetate (1:1, containing 0.1% 2.0 M NH₃ in methanol)). A colorless oil (0.65 g) was obtained. LC/MS ESI RT 1.65 min, MH⁺ 242. NMR (CDCl₃, 400MHz; δ) 4.15 ppm (broad, 2H), 3.64 ppm (d, 2H), 2.20 ppm (broad, 2H), 1.97 ppm (broad, 2H), 1.85 ppm (m, 1H), 1.60 ppm (m, 2H), 1.40-1.50 ppm (s+broad, 11H).

Intermediate 1: 1,1-Dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromo-5-methylphenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

10 A solution of 2-bromo-5-methylbenzoic acid (430mg) in chloroform (10ml) was treated with diphenylphosphoryl azide (450 μ l) and triethylamine (450 μ l). The resulting reaction mixture was heated at 60°C for 10 minutes then treated with a solution of 1,1-dimethylethyl (3-endo)-(hydroxymethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate (470mg) in chloroform (2ml). The reaction mixture was heated at
15 reflux for 6 hours. The cooled solution was loaded onto a SPE cartridge (Si, 10g). Elution with chloroform, followed by evaporation of the solvent gives the title compound (920mg). LC/MS ESI R_t 3.93 mins MH⁺ 453.

Intermediate 2: 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-

20 **bromophenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate**

The title compound was prepared from 2-bromobenzoic acid using the procedure described for the preparation of intermediate 1. LC/MS ESI R_t 3.79 mins MH⁺ 439.

25

Intermediate 3: 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromo-3,4-

bis(methyloxy)phenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

The title compound was prepared from 2-bromo-3,4-bis(methyloxy)benzoic acid
30 using the procedure described for the preparation of intermediate 1. LC/MS ESI R_t 3.63 mins MH⁺ 499.

Intermediate 4: 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[([2-bromo-5-chlorophenyl]amino)carbonyl]oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

- 5 The title compound was prepared from 2-bromo-5-chlorobenzoic acid using the procedure described for the preparation of intermediate 1. LC/MS ESI R_t 4.05 mins MH⁺ 473.

Intermediate 5: 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[([2-bromo-5-(methoxyloxy)phenyl]amino)carbonyl]oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

- 10 The title compound was prepared from 2-bromo-5-(methoxyloxy)benzoic acid using the procedure described for the preparation of intermediate 1. NMR (d⁶-DMSO 400MHz; δ) 7.84 (br, 1H), 7.46-7.35 (m, 1H), 7.18-7.11 (m, 1H), 6.56-6.51 (m, 1H),
15 4.33-4.10 (m's, 4H), 3.81 (s, 3H), 2.31-1.95 (m's, 5H), 1.74-1.64 (m, 2H), 1.5-1.41 (m's, 11H)

Intermediate 6: 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[([5-(acetylamino)-2-bromophenyl]amino)carbonyl]oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

- 20 The title compound was prepared from 5-(acetylamino)-2-bromobenzoic acid using the procedure described for the preparation of intermediate 1. LC/MS ESI R_t 3.49 mins MH⁺ 496.

Intermediate 7: 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[([2-bromo-4-methylphenyl]amino)carbonyl]oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

- 25 The title compound was prepared from 2-bromo-4-methylbenzoic acid using the procedure described for the preparation of intermediate 1. LC/MS ESI R_t 3.91
30 mins MH⁺ 453.

Intermediate 8: 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromo-6-methylphenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

The title compound was prepared from 2-bromo-6-methylbenzoic acid using the
 5 procedure described for the preparation of intermediate 1. LC/MS ESI R_t 3.64 mins
 MH⁺ 453.

Intermediate 9: 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromo-5-fluorophenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

10 The title compound was prepared from 2-bromo-5-fluorobenzoic acid using the
 procedure described for the preparation of intermediate 1. LC/MS ESI R_t 3.92
 mins MH⁺ 457.

Intermediate 10: 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromo-3-fluorophenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

15 The title compound was prepared from 2-bromo-3-fluorobenzoic acid using the
 procedure described for the preparation of intermediate 1. LC/MS ESI R_t 3.83 mins
 20 MH⁺ 457.

Intermediate 11: 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromo-4-fluorophenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

25 The title compound was prepared from 2-bromo-4-fluorobenzoic acid using the
 procedure described for the preparation of intermediate 1. LC/MS ESI R_t 3.78 mins
 MH⁺ 457.

Intermediate 12: methyl 3'-chloro-5-[(phenylmethyl)oxy]-2-biphenylcarboxylate

30 Nitrogen was bubbled slowly through a stirred mixture of dioxane (3ml), cesium
 carbonate (600mg) 1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazolium chloride (8.5mg) and

palladium acetate (5.5mg) for 5 minutes. A mixture of methyl 4-
 [(phenylmethyl)oxy]-2-[[[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy]benzoate (390mg) and 3-
 chloroboronic acid (231mg) were added and the vessel was sealed. The resulting
 mixture was heated in a microwave (Smith Creator, 150°C, 10 minutes). After
 5 cooling, the reaction mixture was diluted with dichloromethane (5ml), filtered
 through Hyflo and evaporated. The residue was purified by chromatography (20g Si,
 Flashmaster2) eluting with ethyl acetate/cyclohexane (2:98). The title compound
 was recovered as a white solid (280mg). LC/MS ESI R_t 3.88 mins MH⁺ 353.

10 **Intermediate 13: 3'-chloro-5-[(phenylmethyl)oxy]-2-biphenylcarboxylic acid**

A mixture of methyl 3'-chloro-5-[(phenylmethyl)oxy]-2-biphenylcarboxylate ,
 methanol (5ml), tetrahydrofuran (5ml) and 2N sodium hydroxide (3ml) was heated
 at 60°C for 2 hours. The cooled solution was added to 2N hydrochloric acid (50ml)
 and extracted with dichloromethane (3x50ml). The organic fractions were
 15 combined, dried (MgSO₄) and evaporated to give the title compound as a white
 powder (380mg). LC/MS ESI R_t 3.74 mins MH⁺ 339 .

20 **Intermediate 14: 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((3'-chloro-5-
 [(phenylmethyl)oxy]-2-biphenyl)amino)carbonyl]oxy)methyl]-8-
 azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate**

The title compound was prepared from 3'-chloro-5-[(phenylmethyl)oxy]-2-
 biphenylcarboxylic acid using the procedure described for the preparation of
 intermediate 1. LC/MS ESI R_t 4.09 mins MH⁺ 577 .

25 **Intermediate 15: 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((3'-chloro-5-hydroxy-2-
 biphenyl)amino)carbonyl]oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-
 carboxylate**

A mixture of palladium acetate (6mg), triethylamine (11 µl) and triethylsilane (125
 µl) in dichloromethane (2ml) was stirred for 5 minutes to give a black suspension. A
 30 solution of 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((3'-chloro-5-[(phenylmethyl)oxy]-2-
 biphenyl)amino)carbonyl]oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate
 (280 mg) in dichloromethane was added dropwise and the resulting reaction mixture

- was stirred for 16 hours. Further palladium acetate (6mg), triethylamine (11 μ l) and triethylsilane (125 μ l) were added and further stirring continued for 24 hours. The mixture was treated with aqueous ammonium chloride (5ml) and extracted with dichloromethane (2x5ml). The combined organic fractions were evaporated and the residue was dissolved in tetrahydrofuran (2ml) then treated with a 1M solution of tetrabutylammonium fluoride in THF (1ml). The resulting solution was stirred for 1 hour, the solvent was removed under vacuum to give a residue which was diluted with cyclohexane then loaded onto a SPE cartridge (Si 20g). Elution with a mixture cyclohexane/diethyl ether gives the title compound (180mg).
- 5 NMR (d_6 -DMSO 400MHz; δ) 7.84-7.65 (br, 1H), 7.51-7.21 (m's, 3H), 7.26-7.21 (m, 1H, excess), 6.87-6.81 (m, 1H), 6.76-6.71 (m, 1H), 6.39-6.15 (br m, 1H), 5.16 (br, 1H), 4.29-4.01 (m's, 4H), 2.20-1.26 (m's, 18H, excess).

15 Intermediate 16: 1,1-dimethylethyl (3-endo)-1-((2-bromo-6-fluorophenyl)amino)carbonyloxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate

The title compound was prepared from 2-bromo-6-fluorobenzoic acid using the procedure described for the preparation of intermediate 1. LC/MS ESI R_t 3.45 mins MH^+ 457.

20

Example 1: (3-endo)-8-Azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl 3'-(trifluoromethyl)-2-biphenylcarbamate

- A solution of 3'-(trifluoromethyl)-2-biphenylcarboxylic acid (0.05 mmol) in chloroform (0.5ml) was successively treated with a solution of diphenylphosphoryl azide (11 μ l) in chloroform (0.2ml) then a solution of triethylamine (11 μ l) in chloroform (0.2ml). The resulting solution was maintained at 50°C for 10 minutes then treated with a solution of 1,1-dimethylethyl -(3-endo)-(hydroxymethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate (12mg) in chloroform (0.2ml). After heating at reflux for 16 hours, the cooled solution was purified by loading onto a SPE cartridge (NH₂, 500mg) then eluting with chloroform. After removing the solvent under vacuum, the residue was dissolved in acetonitrile (0.5ml), treated with a solution of *p*-toluenesulfonic acid (10mg) in acetonitrile (0.5ml) and the resulting
- 25
- 30

mixture was heated at reflux for 3 hours. The cooled solution was purified by loading onto a SPE cartridge (SCX, 500mg) then washing with methanol and eluting with 2M ammonia in methanol to give the title compound. LC/MS ESI R_T 2.33 mins MH^+ 405.

5

Example 2: (3-endo)-8-Azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl(4-fluoro-4'-(trifluoromethyl)-2-biphenyl)carbamate

The title compound was prepared from 4-fluoro-4'-(trifluoromethyl)-2-biphenylcarboxylic acid according to the procedure outlined in example 1. LC/MS

10 ESI R_T 2.43 mins MH^+ 423.

Example 3: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl-3',4'-bis(methyloxy)-2-biphenyl)carbamate

The title compound was prepared from 4'-methyl-3'-(methyloxy)-2-

15 biphenylcarboxylic acid according to the procedure outlined in example 1. LC/MS ESI R_T 2.12 mins MH^+ 397.

Example 4: (3-endo)-8-Azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (4'-butyl-2-biphenyl)carbamate

20 The title compound was prepared from 4'-butyl-2-biphenylcarboxylic acid according to the procedure outlined in example 1. LC/MS ESI R_T 2.58 mins MH^+ 393.

Example 5: (3-endo)-8-Azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl(5-chloro-4'-(trifluoromethyl)-2-biphenyl)carbamate

25 The title compound was prepared from 5-chloro-4'-(trifluoromethyl)-2-biphenylcarboxylic acid according to the procedure outlined in example 1. LC/MS ESI R_T 2.52 mins MH^+ 439.

Example 6: (3-endo)-8-Azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl 6-chloro-4'-(trifluoromethyl)-2-biphenyl]carbamate

The title compound was prepared from 6-chloro-4'-(trifluoromethyl)-2-biphenylcarboxylic acid according to the procedure outlined in example 1. LC/MS
5 ESI R_T 2.48 mins MH⁺ 439.

Example 7: (3-endo)-8-Azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (2'-methyl-2-biphenyl]carbamate

The title compound was prepared from 2'-methyl-2-biphenylcarboxylic acid according to the procedure outlined in example 1. LC/MS ESI R_T 2.26 mins MH⁺
10 351.

Example 8: (3-endo)-8-Azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (4'-hydroxy-2-biphenyl]carbamate

The title compound was prepared from 4'-hydroxy-2-biphenylcarboxylic acid according to the procedure outlined in example 1. LC/MS ESI R_T 2.04 mins MH⁺
15 353.

Example 9: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl [4'-(trifluoromethyl)-2-biphenyl]carbamate

The title compound was prepared from 4'-(trifluoromethyl)-2-biphenylcarboxylic acid according to the procedure outlined in example 1. LC/MS ESI R_T 2.35 mins
20 MH⁺ 405.

Example 10: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-4-methyl-2-biphenyl]carbamate trifluoroacetate

A solution of (3-endo)-[({[(2-bromo-5methylphenyl)amino]carbonyl}oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate (45 mg) and (3-chlorophenyl)boronic acid (23.4 mg) in dimethylformamide (0.75ml) was treated with sodium carbonate
25 (30mg), tetrakis(triphenylphosphino)palladium (0) (58 mg) and water (0.25ml). The mixture was placed in a sealed reaction tube and heated in a microwave (CEM Explorer, 150°C, 10 minutes, pressure 250psi, power 100W). After cooling to room
30

temperature, the solvent was removed under vacuum. The residue was dissolved in chloroform (1ml) then washed sequentially with 2N hydrochloric acid (0.5ml) and water (0.5ml). The organic phase was separated and the solvent was removed under vacuum. The residue was dissolved in acetonitrile (1 ml) and treated with *p*-toluenesulfonic acid (20mg). The resulting mixture was heated at reflux for 3 hours. After cooling to room temperature, the solution was purified by loading onto a SPE cartridge (SCX, 500mg) then washing with methanol and eluting with 2M ammonia in methanol. The solvent was removed under vacuum and the residue was purified by MDAP to afford the title compound. LC/MS ESI R_T 2.57 mins MH^+ 385.

10

Example 11: (3-endo)-3-((((3'-chloro-5-[(phenylmethyl)oxy]-2-biphenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane 4-methylbenzenesulfonate

15 A solution of 1,1-dimethylethyl (3-endo)-((((3'-chloro-5-[(phenylmethyl)oxy]-2-biphenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate (11mg) and *p*-toluenesulfonic acid (12mg) in chloroform (0.5ml) was heated in a microwave (Smith Creator, 100°C, 7 minutes). After cooling to room temperature, the solvent was removed under vacuum. The resulting residue was purified by flash tube after elution with DCM/MeOH/NH₃ (75:25:2) to give the title compound (7 mg) as its *p*-toluene sulfonate salt. NMR (d^6 -DMSO 400MHz; δ) 7.80-7.65 (m, 2H), 7.49-7.13 (m's, 13H, excess), 7.05-6.94 (m, 1H), 6.91-6.85 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.15-3.90 (m's, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.31-2.08 (m's, 5H), 1.96-1.80 (m, 2H), 1.68-1.53 (m, 2H).

25

Example 12: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-5-hydroxy-2-biphenyl)carbamate

A solution of 1,1-dimethylethyl (3-endo)-((((3'-chloro-5-hydroxy-2-biphenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate (11mg) and *p*-toluenesulfonic acid (12mg) in chloroform (0.5ml) was heated in a microwave (Smith Creator, 100°C, 7 minutes). After cooling to room temperature,

30

the solvent was removed under vacuum. The resulting residue was purified by MDAP to give the title compound (2.5mg). LC/MS ESI R_T 2.25 mins MH^+ 387.

Example 13: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (2',4'-dichloro-2-biphenyl)carbamate

5 A solution of 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromophenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate (44 mg) and (2,4-dichlorophenyl)boronic acid (28 mg) in dimethylformamide (0.75ml) was treated with sodium carbonate (30mg),
10 tetrakis(triphenylphosphino)palladium (0) (35 mg) and water (0.25ml). The mixture was placed in a sealed reaction tube and heated in a microwave (CEM Explorer, 150°C, 10 minutes, pressure 250psi, power 100W). After cooling to room temperature, the solvent was removed under vacuum. The residue was dissolved in chloroform (1ml) then washed sequentially with 2N hydrochloric acid (0.5ml) and
15 water (0.5ml). The organic phase was separated and the solvent was removed under vacuum. The residue was dissolved in acetonitrile (1 ml) and treated with *p*-toluenesulfonic acid (20mg). The resulting mixture was heated at reflux for 3 hours. After cooling to room temperature, the solution was purified by loading onto a SPE cartridge (SCX, 500mg) then washing with methanol and eluting with 2M ammonia
20 in methanol. The solvent was removed under vacuum and the residue was purified by MDAP to afford the title compound (20mg). LC/MS ESI R_T 2.6 mins MH^+ 379.

Example 14: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (2',4',6'-trimethyl-2-biphenyl)carbamate

25 According to the procedure outlined in example 13, (2,4,6-trimethylphenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromophenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 1.9 mins MH^+ 380.

30

Example 15: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (2',3'-dimethyl-2-biphenyl)carbamate

According to the procedure outlined in example 10, (2,3-dimethylphenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromophenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate
 5 were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.47 mins MH^+ 365.

Example 16: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (2',5'-dimethyl-2-biphenyl)carbamate

10 According to the procedure outlined in example 10, 2,5-dimethylphenylboronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromophenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.49 mins MH^+ 365.

Example 17: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (4'-fluoro-3'-methyl-2-biphenyl)carbamate

According to the procedure outlined in example 10, (4-fluoro-3-methylphenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromophenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate
 20 were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.4 mins MH^+ 369.

Example 18: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (4'-fluoro-2'-methyl-2-biphenyl)carbamate

According to the procedure outlined in example 10, (4-fluoro-2-methylphenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromophenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate
 25 were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.41 mins MH^+ 369.

Example 19: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (4'-ethyl-2-biphenyl)carbamate

30 According to the procedure outlined in example 10, (4-ethylphenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromophenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-

azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI RT 2.48 mins MH⁺ 365.

5 **Example 20: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl 2-(2-naphthalenyl)phenylcarbamate**

According to the procedure outlined in example 10, 2-naphthalenylboronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromophenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI RT 2.50 mins MH⁺ 387.

10

Example 21: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (4'-fluoro-2-biphenyl)carbamate

According to the procedure outlined in example 10, (4-fluorophenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromophenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI RT 2.28 mins MH⁺ 355.

15

Example 22: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-((trifluoromethyl)oxy)-2-biphenyl)carbamate

20 According to the procedure outlined in example 10, (3-((trifluoromethyl)oxy)phenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromophenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI RT 2.52 mins MH⁺ 421.

25 **Example 23: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-((methyloxy)methyl)-2-biphenyl)carbamate**

According to the procedure outlined in example 10, (3-((methyloxy)methyl)phenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromophenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI RT 2.27 mins MH⁺ 381.

30

Example 24: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (2'-fluoro-2-biphenyl)carbamate

According to the procedure outlined in example 10, (2-fluorophenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromophenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-
 5 8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.24 mins MH^+ 355.

Example 25: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl [2'-(trifluoromethyl)-2-biphenyl]carbamate

10 According to the procedure outlined in example 10, (2-fluorophenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromophenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.45 mins MH^+ 405.

Example 26: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl [4'-(1,1-dimethylethyl)-2-biphenyl]carbamate

According to the procedure outlined in example 10, [4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromophenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate
 20 were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.65 mins MH^+ 393.

Example 27: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl 1,1':4',1''-terphenyl-2-ylcarbamate

According to the procedure outlined in example 10, 4-biphenylboronic acid and
 25 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromophenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.64 mins MH^+ 413.

Example 28: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (2',3'-difluoro-2-biphenyl)carbamate

30 According to the procedure outlined in example 10, (2,3-difluorophenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-

bromophenyl)amino]carbonyl}oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.29 mins MH^+ 373.

Example 29: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (4'-methyl-2-

biphenyl)carbamate

According to the procedure outlined in example 10, (4-methylphenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromophenyl)amino]carbonyl}oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.38 mins MH^+ 351.

Example 30: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-methyl-2-

biphenyl)carbamate

According to the procedure outlined in example 10, (3-methylphenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromophenyl)amino]carbonyl}oxy)methyl]-

8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.37 mins MH^+ 351.

Example 31: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-fluoro-2-

biphenyl)carbamate

According to the procedure outlined in example 10, (3-fluorophenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromophenyl)amino]carbonyl}oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.28 mins MH^+ 355.

Example 32: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (2'-fluoro-4'-methyl-2-

biphenyl)carbamate

According to the procedure outlined in example 10, (2-fluoro-4-methylphenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromophenyl)amino]carbonyl}oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.38 mins MH^+ 369.

Example 33: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-cyano-2-biphenyl)carbamate

- According to the procedure outlined in example 10, (3-cyanophenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromophenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.21 mins MH^+ 362.

Example 34: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl [4'-(methyloxy)-2-biphenyl]carbamate

- According to the procedure outlined in example 10, [4-(methyloxy)phenyl]boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromophenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.29 mins MH^+ 367.

Example 35: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl [3'-(methyloxy)-2-biphenyl]carbamate

- According to the procedure outlined in example 10, [3-(methyloxy)phenyl]boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromophenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.29 mins MH^+ 367.

Example 36: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (2'-chloro-2-biphenyl)carbamate

- According to the procedure outlined in example 10, (2-chlorophenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromophenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.33 mins MH^+ 371.

Example 37: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl [2'-(methyloxy)-2-biphenyl]carbamate

- According to the procedure outlined in example 10, [2-(methyloxy)phenyl]boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromophenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.33 mins MH^+ 371.

bromophenyl)amino]carbonyl}oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.27 mins MH^+ 367.

5 Example 38: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (4'-chloro-2-biphenyl)carbamate

According to the procedure outlined in example 10, (4-chlorophenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromophenyl)amino]carbonyl}oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.39 mins MH^+ 371.

10

Example 39: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-2-biphenyl)carbamate

According to the procedure outlined in example 10, (3-chlorophenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromophenyl)amino]carbonyl}oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.39 mins MH^+ 371.

15

Example 40: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-4'-fluoro-2-biphenyl)carbamate

20 According to the procedure outlined in example 10, (3-chlorophenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromophenyl)amino]carbonyl}oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.42 mins MH^+ 389.

25 Example 41: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-4'-fluoro-4-methyl-2-biphenyl)carbamate

According to the procedure outlined in example 10, (3-chloro-4-fluorophenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromo-5-methylphenyl)amino]carbonyl}oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.78 mins MH^+ 403.

30

Example 42: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (4-methyl-2-biphenyl)carbamate

According to the procedure outlined in example 10, phenylboronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromo-5-methylphenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.6 mins MH^+ 351.

Example 43: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl [3'-chloro-4'-fluoro-5,6-bis(methyloxy)-2-biphenyl]carbamate

According to the procedure outlined in example 10, (3-chloro-4-fluorophenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromo-3,4-bis(methyloxy)phenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.56 mins MH^+ 449.

Example 44: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (4-chloro-2-biphenyl)carbamate

According to the procedure outlined in example 10, phenylboronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromo-5-chlorophenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.71 mins MH^+ 371.

Example 45: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl [3'-chloro-4'-fluoro-4-(methyloxy)-2-biphenyl]carbamate

According to the procedure outlined in example 10, (3-chloro-4-fluorophenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromo-5-(methyloxy)phenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.71 mins MH^+ 419.

Example 46: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl 4-(methoxy)-2-biphenylcarbamate

- According to the procedure outlined in example 10, phenylboronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-{([2-bromo-5-(methoxy)phenyl]amino)carbonyl}oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.54 mins MH^+ 367.

Example 47: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-5-methyl-2-biphenyl)carbamate

- According to the procedure outlined in example 10, (3-chlorophenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-{([2-bromo-4-methylphenyl]amino)carbonyloxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.72 mins MH^+ 385.

Example 48: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-4'-fluoro-5-methyl-2-biphenyl)carbamate

- According to the procedure outlined in example 10, (3-chloro-4-fluorophenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-{([2-bromo-4-methylphenyl]amino)carbonyl}oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.78 mins MH^+ 403.

Example 49: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (5-methyl-2-biphenyl)carbamate

- According to the procedure outlined in example 10, phenylboronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-{([2-bromo-4-methylphenyl]amino)carbonyl}oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.59 mins MH^+ 351.

Example 50: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-3-methyl-2-biphenyl)carbamate

According to the procedure outlined in example 10, (3-chlorophenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromo-6-methylphenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.6 mins MH^+ 385.

Example 51: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-4-fluoro-2-biphenyl)carbamate

According to the procedure outlined in example 10, (3-chlorophenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromo-5-fluorophenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.74 mins MH^+ 389.

Example 52: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (4-fluoro-2-biphenyl)carbamate

According to the procedure outlined in example 10, phenylboronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromo-5-fluorophenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.6 mins MH^+ 355.

Example 53: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-4',6-difluoro-2-biphenyl)carbamate

According to the procedure outlined in example 10, (3-chloro-4-fluorophenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromo-3-fluorophenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.72 mins MH^+ 407.

Example 54: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (6-fluoro-2-biphenyl)carbamate

According to the procedure outlined in example 10, phenylboronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-{[[(2-bromo-3-fluorophenyl)amino]carbonyl]oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.53 mins MH^+ 355.

Example 55: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-4',5-difluoro-2-biphenyl)carbamate

According to the procedure outlined in example 10, (3-chloro-4-fluorophenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-{[[(2-bromo-4-fluorophenyl)amino]carbonyl]oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.71 mins MH^+ 407.

Example 56: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl [3'-chloro-4-(methoxy)-2-biphenyl]carbamate trifluoroacetate

According to the procedure outlined in example 10, (3-chlorophenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-{[[(2-bromo-4-methoxyphenyl)amino]carbonyl]oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.67 mins MH^+ 401.

Example 57: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl [4-(acetylamino)-3'-chloro-2-biphenyl]carbamate trifluoroacetate

According to the procedure outlined in example 10, (3-chlorophenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-{[[(5-(acetylamino)-2-bromophenyl)amino]carbonyl]oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.45 mins MH^+ 428.

Example 58: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-6-fluoro-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate

According to the procedure outlined in example 10, (3-chlorophenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[({[(2-bromo-3-fluorophenyl)amino]carbonyl}oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the
5 title compound. LC/MS ESI R_T 2.66 mins MH^+ 389.

Example 59: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-5-fluoro-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate

10 According to the procedure outlined in example 10, (3-chlorophenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[({[(2-bromo-4-fluorophenyl)amino]carbonyl}oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.50 mins MH^+ 389.

Example 60: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-fluoro-4-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate

A solution of 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[({[(2-bromo-5-methylphenyl)amino]carbonyl}oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate (45 mg) and (3-fluorophenyl)boronic acid (21 mg) in dimethylformamide (0.75ml) was treated
20 with triethylamine (42 μ l), tetrakis(triphenylphosphinio)palladium (0) (58 mg) and water (0.25ml). The mixture was placed in a sealed reaction tube and heated in a microwave (CEM Explorer, 150°C, 10 minutes, pressure 250psi, power 100W). After cooling to room temperature, the solvent was removed under vacuum. The residue was dissolved in chloroform (1ml) then washed sequentially with 2N
25 hydrochloric acid (0.5ml) and water (0.5ml). The organic phase was separated and the solvent was removed under vacuum. The residue was dissolved in acetonitrile (1ml) and treated with *p*-toluenesulfonic acid (20mg). The resulting mixture was heated at reflux for 3 hours. After cooling to room temperature, the solution was purified by loading onto a SPE cartridge (SCX, 500mg) then washing with methanol
30 and eluting with 2M ammonia in methanol. The solvent was removed under vacuum and the residue was purified by MDAP to afford the title compound (4.9 mg). LC/MS ESI R_T 2.63 mins MH^+ 369.

Example 61: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (4-chloro-3'-fluoro-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate

According to the procedure outlined in example 60, (3-fluorophenyl)boronic acid
5 and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromo-5-chlorophenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.72 mins MH^+ 389.

Example 62: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-fluoro-5-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate

10 According to the procedure outlined in example 60, (3-fluorophenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromo-4-methylphenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.62 mins
15 MH^+ 369.

Example 63: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-fluoro-3-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate

According to the procedure outlined in example 60, (3-fluorophenyl)boronic acid
20 and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromo-6-methylphenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.50 mins
 MH^+ 369.

Example 64: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3',4-difluoro-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate

25 According to the procedure outlined in example 60, (3-fluorophenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromo-5-fluorophenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate
30 were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.63 mins MH^+ 373.

Example 65: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3',5-difluoro-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate

- According to the procedure outlined in example 60, (3-fluorophenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromo-4-fluorophenyl)amino)carbonyl}oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.55 mins MH^+ 373.

Example 66: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (4'-fluoro-3',4'-dimethyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate

- According to the procedure outlined in example 60, (4-fluoro-3-methylphenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromo-5-methylphenyl)amino)carbonyl}oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.73 mins MH^+ 383.

Example 67: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (4-chloro-4'-fluoro-3'-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate

- According to the procedure outlined in example 60, (4-fluoro-3-methylphenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromo-5-chlorophenyl)amino)carbonyl}oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.8 mins MH^+ 403.

Example 68: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (4'-fluoro-3',5'-dimethyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate

- According to the procedure outlined in example 60, (4-fluoro-3-methylphenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromo-4-methylphenyl)amino)carbonyl}oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.72 mins MH^+ 383.

Example 69: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (4'-fluoro-3,3'-dimethyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate

According to the procedure outlined in example 60, (4-fluoro-3-methylphenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[([(2-bromo-6-methylphenyl)amino]carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.59 mins MH^+ 383.

Example 70: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (4,4'-difluoro-3'-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate

According to the procedure outlined in example 60, (4-fluoro-3-methylphenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[([(2-bromo-5-fluorophenyl)amino]carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.72 mins MH^+ 387.

Example 71: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (4',5-difluoro-3'-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate

According to the procedure outlined in example 60, (4-fluoro-3-methylphenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[([(2-bromo-4-fluorophenyl)amino]carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.65 mins MH^+ 387.

Example 72: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3',4-dichloro-4'-fluoro-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate

According to the procedure outlined in example 60, (3-chloro-4-fluorophenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[([(2-bromo-5-chlorophenyl)amino]carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.81 mins MH^+ 423.

Example 73: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-4'-fluoro-3-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate

According to the procedure outlined in example 60, (3-chloro-4-fluorophenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[([(2-bromo-6-methylphenyl)amino]carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.63 mins MH^+ 403.

Example 74: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-4,4'-difluoro-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate

According to the procedure outlined in example 60, (3-chloro-4-fluorophenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[([(2-bromo-5-fluorophenyl)amino]carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.72 mins MH^+ 407.

Example 75: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (2'-fluoro-4-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate

According to the procedure outlined in example 60, (2-fluorophenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[([(2-bromo-5-methylphenyl)amino]carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.59 mins MH^+ 369.

Example 76: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (4-chloro-2'-fluoro-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate

According to the procedure outlined in example 60, (2-fluorophenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[([(2-bromo-5-chlorophenyl)amino]carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.66 mins MH^+ 389.

Example 77: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (2'-fluoro-5-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate

According to the procedure outlined in example 60, (2-fluorophenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromo-4-methylphenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.57 mins MH^+ 369.

Example 78: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (2'-fluoro-3-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate

According to the procedure outlined in example 60, (2-fluorophenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromo-6-methylphenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.46 mins MH^+ 369.

Example 79: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (2'-5-difluoro-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate

According to the procedure outlined in example 60, (2-fluorophenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromo-4-fluorophenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.62 mins MH^+ 369.

Example 80: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (4'-fluoro-4-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate

According to the procedure outlined in example 60, (4-fluorophenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromo-5-methylphenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.62 mins MH^+ 369.

Example 81: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (4-chloro-4'-fluoro-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate

According to the procedure outlined in example 60, (4-fluorophenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromo-5-chlorophenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate
5 were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.70 mins MH^+ 389.

Example 82: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (4'-fluoro-5-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate

10 According to the procedure outlined in example 60, (4-fluorophenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromo-4-methylphenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.62 mins MH^+ 369.

15

Example 83: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (4'-fluoro-3-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate

According to the procedure outlined in example 60, (4-fluorophenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromo-6-methylphenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.48 mins
20 MH^+ 369.

Example 84: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (4,4'-difluoro-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate

25 According to the procedure outlined in example 60, (4-fluorophenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromo-5-fluorophenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.62 mins MH^+ 373.

30

Example 85: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3',4-dimethyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate

According to the procedure outlined in example 60, (3-methylphenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[({[(2-bromo-5-methylphenyl)amino]carbonyl}oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.7 mins MH^+ 365.

Example 86: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (4-chloro-3'-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate

According to the procedure outlined in example 60, (3-methylphenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[({[(2-bromo-5-chlorophenyl)amino]carbonyl}oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.78 mins MH^+ 385.

Example 87: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3',5-dimethyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate

According to the procedure outlined in example 60, (3-methylphenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[({[(2-bromo-4-methylphenyl)amino]carbonyl}oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.68 mins MH^+ 365.

Example 88: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3,3'-dimethyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate

According to the procedure outlined in example 60, (3-methylphenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[({[(2-bromo-6-methylphenyl)amino]carbonyl}oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.55 mins MH^+ 365.

Example 89: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (4-fluoro-3'-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate

- According to the procedure outlined in example 60, (3-methylphenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromo-5-fluorophenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.70 mins MH^+ 369.

Example 90: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (5-fluoro-3'-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate

- According to the procedure outlined in example 60, (3-methylphenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromo-4-fluorophenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.62 mins MH^+ 369.

Example 91: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (4,4'-dimethyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate

- According to the procedure outlined in example 60, (4-methylphenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromo-5-methylphenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.71 mins MH^+ 365.

Example 92: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (4-chloro-4'-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate

- According to the procedure outlined in example 60, (4-methylphenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromo-5-chlorophenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.79 mins MH^+ 385.

Example 93: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (4',5-dimethyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate

According to the procedure outlined in example 60, (4-methylphenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromo-4-methylphenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.70 mins MH^+ 365.

Example 94: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3,4'-dimethyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate

According to the procedure outlined in example 60, (4-methylphenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromo-6-methylphenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.55 mins MH^+ 365.

Example 95: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (4-fluoro-4'-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate

According to the procedure outlined in example 60, (4-methylphenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromo-5-fluorophenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.70 mins MH^+ 369.

Example 96: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (5-fluoro-4'-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate

According to the procedure outlined in example 60, (4-methylphenyl)boronic acid and 1,1-dimethylethyl (3-endo)-[(((2-bromo-4-fluorophenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate were reacted to generate the title compound. LC/MS ESI R_T 2.64 mins MH^+ 369.

30

Example 97: (3-endo)-[({(3'-chloro-4-fluoro-2-biphenyl)amino}carbonyl)oxy)methyl]-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane trifluoroacetate

A solution of (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-4-fluoro-2-biphenyl)carbamate (47mg) in DMF (1ml) was treated with potassium carbonate (17mg) and methyl iodide (30ul). After 16h the solvent was evaporated and the residue purified by MDAP to give the title compound. LC/MS ESI R_T 2.55 mins MH⁺ 417.

Example 98: (3-endo)-[({(3'-chloro-5-hydroxy-2-biphenyl)amino}carbonyl)oxy)methyl]-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane trifluoroacetate

The title compound was prepared from (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-5-hydroxy-2-biphenyl)carbamate according to the procedure outlined in example 97. LC/MS ESI R_T 2.22 mins MH⁺ 415.

Example 99: (3-endo)-[({(3'-chloro-3-methyl-2-biphenyl)amino}carbonyl)oxy)methyl]-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane trifluoroacetate

The title compound was prepared from (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-3-methyl-2-biphenyl)carbamate according to the procedure outlined in example 97. LC/MS ESI R_T 2.45 mins MH⁺ 413.

Example 100: (3-endo)-[({(3'-chloro-6-fluoro-2-biphenyl)(methyl)amino}carbonyl)oxy)methyl]-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane trifluoroacetate

The title compound was prepared from (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-6-fluoro-2-biphenyl)carbamate according to the procedure outlined in example 97. LC/MS ESI R_T 2.51 mins MH⁺ 431.

Example 101: (3-endo)-1-(((3'-chloro-5-fluoro-2-biphenyl)amino)carbonyloxy)methyl)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane trifluoroacetate

The title compound was prepared from (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-5-fluoro-2-biphenyl)carbamate according to the procedure outlined in example 97. LC/MS ESI R_t 2.47 mins MH⁺ 417.

Example 102: (3-endo)-1-(((3'-chloro-3-fluoro-2-biphenyl)(methyl)amino)carbonyloxy)methyl)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane trifluoroacetate

The title compound was prepared (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-3-fluoro-2-biphenyl)carbamate according to the procedure outlined in example 97. LC/MS ESI R_t 2.54 mins MH⁺ 431.

Example 103: (3-endo)-1-(((3'-chloro-2-biphenyl)amino)carbonyloxy)methyl)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane trifluoroacetate

The title compound was prepared from (3-endo)-bicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-2-biphenyl)carbamate according to the procedure outlined in example 97. LC/MS ESI R_t 2.45 mins MH⁺ 400.

Example 104: (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl 2-biphenylcarbamate

A mixture of 1,1-dimethylethyl -(3-endo)-(hydroxymethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate (162 mg) and 2-isocyanato-biphenyl (130.7 mg) in DMF (2 ml) was stirred at room temperature for 1 hour. The reaction mixture was purified directly by Gilson preparatory HPLC to give (3-endo)-3-(biphenyl-2-ylcarbamoyloxymethyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylic acid tert-butyl ester (190 mg, 65%), which was dissolved in 12 ml of methylene chloride and 3 ml of TFA. The above mixture was heated at 65°C for 2 hours, concentrated and redissolved in ethyl acetate (30 ml). The organic phase was washed with 1 N sodium hydroxide (10 ml). The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 X 10 ml).

The combined organics were washed with brine (10 ml) and dried over Na_2SO_4 to give the title compound (98 mg, 75%). LC/MS ESI R_T 1.62min M^+ 337

Intermediate 17: 8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (2-

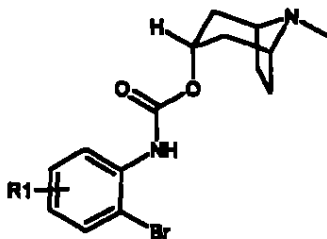
5 bromophenyl)carbamate

A solution of 2-bromobenzoic acid (1.00 g, 5.00 mmol) in THF (10 mL) was added to a Radleys® Carousel Reaction tube fitted with magnetic stirring bar. Diphenylphosphine azide (1.18 mL, 5.50 mmol) was then added, followed by ethylamine (1.40 mL, 10.0 mmol). The reaction mixture was stirred at room
10 temperature for 10 minutes, and 8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol (1.19 g, 7.50 mmol) was then added. Stirring continued for 16 h at 75 °C, and the precipitated phosphonic acid was removed by vacuum filtration. The filtrate was then concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in DCM (6 ml), and the solution was transferred to a 10 mL hydrophobic frit that contained
15 H_2O (3 mL). The aqueous layer was extracted with DCM (1 x 4 mL), and the combined organic layers were diluted with 50 mL of DCM. This solution was loaded onto a 10 g normal phase aminopropyl SPE cartridge primed with 60 mL of DCM. The cartridge was then sequentially eluted with DCM (1 x 60 mL), Et_2O (1 x 60 mL), EtOAc (5 x 60 mL), and MeOH (1 x 60 mL). The title compound was
20 found in the EtOAc fractions, which were concentrated under reduced pressure to yield the title compound 0.309 g (18%). LC/MS ESI R_T 1.44 min, MH^+ 339.

The following intermediates in Table 1 were prepared according to the procedure outlined for intermediate 17.

25

Table 1



Intermediate	R1	MS [M+H]	R _t (min)
18	5-fluoro	358	1.54
19	6-methyl	354	1.32
20	4-methyl	354	1.44
21	4-fluoro	358	1.39
22	5-methyl	354	1.46
23	5-chloro	374	1.51
24	4-chloro	374	1.43
25	6-fluoro	358	1.28
26	3-fluoro	358	1.45

5

Example 105: 8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (3'-chloro-4-fluoro-2-biphenyl)carbamate

PS-PPh₃-Pd (0.020 g, 0.0026 mmol) was added to a solution of 8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (2-bromo-5-fluorophenyl)carbamate (0.063 g, 0.18 mmol) in DME (1 mL) in a 4 mL glass vial. A solution of 3-chlorophenyl boronic acid (0.055 g, 0.35 mmol) in EtOH (1 mL) was added to the reaction mixture, followed by a solution of K₂CO₃ (0.056 g, 0.41 mmol) in H₂O (0.5 mL). The glass vial was capped, and the reaction was agitated in an Innova® Shaker at 80 °C for 48 h. The resin was removed by gravity filtration, washed with DME (1 x 1 mL) and EtOH (1 x 1 mL), and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in DCM (4 mL) and transferred onto a 6 mL hydrophobic frit. H₂O (2 mL) was added to the solution and mixed to remove base. The layers were

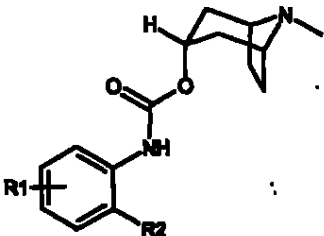
15

separated, and the aqueous layer was washed with DCM (1 x 4 mL). The combined organic layers were concentrated under reduced pressure and purified by Gilson® preparatory HPLC to yield the title compound (0.030 g, 43%). LC/MS ESI R_T 1.73 min, MH⁺ 389.

5

The following examples in Table 2 were prepared according to the procedure outlined in Example 105.

Table 2



Example	R1	R2	MS [M+H]	R _t (min)
106	4-fluoro	phenyl	355	1.61
107	4-fluoro	3-chloro-4-fluoro-phenyl	407	1.69

10

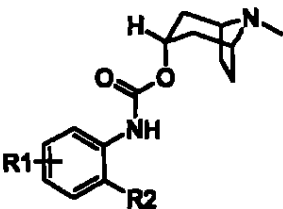
Example 108: 8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (3'-chloro-4'-fluoro-2-biphenyl)carbamate

- 15 PS-PPh₃-Pd (0.020 g, 0.0026 mmol) was added to a solution of 8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (2-bromo-5-chlorophenyl)carbamate (0.035 g, 0.095 mmol) in DME (1 mL) in a microwave reactor tube. A solution of 3-chlorophenyl boronic acid (0.030 g, 0.19 mmol) in EtOH (1 mL) was added to the reaction mixture, followed by a solution of K₂CO₃ (0.030 g, 0.22 mmol) in H₂O (0.5 mL).
- 20 The reaction vial was capped and heated at 165° C for 10 min. The resin was removed by gravity filtration, washed with DME (1 x 1 mL) and EtOH (1 x 1 mL), and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in DCM (4 mL) and transferred onto a 6 mL hydrophobic frit. H₂O (2.0

mL) was added to the solution and mixed to remove base. The layers were separated, and the aqueous layer was washed with DCM (1 x 4 mL). The combined organic layers were concentrated under reduced pressure and purified by Gilson® preparatory HPLC to yield the title compound (0.021 g, 54%). LC/MS ESI R_T 1.76 min, MH^+ 405

The following examples in Table 3 were prepared according to the procedure outlined in Example 108.

Table 3



Example	R1	R2	MS [M+H]	R_t (min)
109	4-chloro	3-chloro-4-fluoro phenyl	423	1.89
110	4-chloro	Phenyl	371	1.49

15 **Example 111; Preparation of 8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (3'-chloro-2-biphenyl)carbamate**

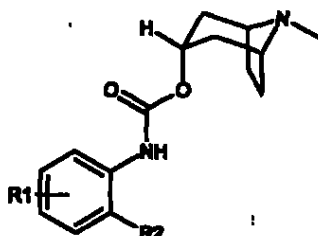
$Pd(PPh_3)_4$ (0.089 g, 0.077 mmol) was added to a solution of 8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (2-bromophenyl)carbamate (0.130 g, 0.383 mmol) in DME (1 mL) in a 4 mL glass vial with a magnetic stir bar. A solution of 3-chlorophenylboronic acid (0.090 g, 0.58 mmol) in EtOH (1 mL) was added to the reaction mixture, followed by a solution of K_2CO_3 (0.200 g, 1.44 mmol) in H_2O (0.5 mL). The glass vial was capped and heated at 80° C for 16 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, taken up in DCM (4 mL), and transferred onto a 6 mL hydrophobic frit. H_2O (2 mL) was added to the solution

and mixed to remove base. The layers were separated, and the aqueous layer was washed with DCM (1 x 4 mL). The combined organic layers were concentrated under reduced pressure and purified by Gilson® preparatory HPLC to yield the title compound (0.042 g, 30%). LC/MS ESI R_T 1.74 min, MH^+ 371.

5

The following examples in Table 4 were prepared according to the procedure outlined in Example 111.

Table 4



10

Example	R1	R2	MS [M+H]	R_t (min)
112	3-fluoro	phenyl	355	1.29
113	3-fluoro	3-chlorophenyl	389	1.34
114	3-fluoro	3-chloro-4-fluoro-phenyl	407	1.41
115	6-fluoro	phenyl	355	1.14
116	6-fluoro	3-chloro-4-fluoro-phenyl	407	1.30

Example 117: 3-[(2-biphenylamino)carbonyloxy]-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide

15 ***First step***

$Pd(PPh_3)_4$ (0.089 g, 0.077 mmol) was added to a solution of 8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (2-bromophenyl)carbamate (0.060 g, 0.177 mmol) in DME (1 mL) in a 4 mL glass vial with a magnetic stir bar. A solution of phenylboronic acid (0.043 g, 0.354 mmol) in EtOH (1 mL) was added to the reaction mixture, followed by a solution of K_2CO_3 (0.056 g, 0.407 mmol) in H_2O (0.5 mL).

20

- The glass vial was capped and heated at 80° C for 16 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, taken up in DCM (4 mL), and transferred onto a 6 mL hydrophobic frit. H₂O (2 mL) was added to the solution and mixed to remove base. The layers were separated, and the aqueous layer was washed with DCM (1 x 4 mL). The combined organic layers were concentrated under reduced pressure and purified by Gilson preparatory HPLC to yield 8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl 2-biphenylcarbamate (0.050 g, 83%). LC/MS ESI R_T 1.54 min, MH⁺ 337.

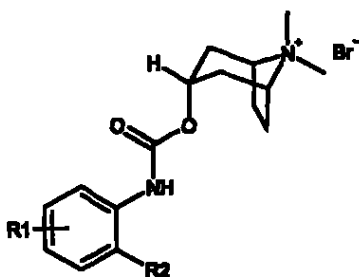
Second step

- A 2 M solution of MeBr in *tert*-butyl methyl ether (0.700 mL, 1.49 mmol) was added to a solution of 8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl 2-biphenylcarbamate (0.050 g, 0.15 mmol) in a mixture (1:1) of DCM/CH₃CN (2 mL) in a glass vial with a magnetic stirring bar under argon. The reaction was stirred at room temperature for 16 h. The solvent was evaporated, and the product was dried under high vacuum to yield the title compound (0.050 g, 94%). LC/MS ESI R_T 1.72 min, MH⁺ 351

The following examples in Table 5 were prepared according to the procedure outlined in Example 117 reacting the appropriate boronic acid and bromo-phenyl intermediates.

20

Table 6



Example	R1	R2	MS [M+]	R _t (min)
118	6-fluoro	3-chlorophenyl	403	1.72
119	3-fluoro	phenyl	369	1.38
120	3-fluoro	3-chlorophenyl	403	1.53
121	3-fluoro	3-chloro-4-phenyl	420	1.79
122	5-fluoro	3-chlorophenyl	403	1.80
123	6-fluoro	phenyl	369	1.33
124	6-fluoro	3-chloro-4-phenyl	421	1.53
125	5-chloro	3-chlorophenyl	420 ^a	1.97
126	6-methyl	phenyl	365	1.37
127	6-methyl	3-chlorophenyl	399	1.81
128	4-chloro	phenyl	385 ^a	1.53
129	4-chloro	3-chloro-4-phenyl	438 ^a	1.47
130	4-methyl	3-chlorophenyl	399	1.89
131	5-methyl	phenyl	365	1.47
132	5-methyl	3-chloro-4-fluoro	417	1.87
133	5-methyl	3-chlorophenyl	399	1.86
134	H	3-chloro-4-fluoro phenyl	403	1.86
^a [M+1-CH ₃]				

Example 135: 3-(((3',5'-dichloro-2-biphenyl)amino)carbonyloxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide

Following the procedure outlined in Example 117, 8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (2-bromo-4-chlorophenyl)carbamate was reacted sequentially with 3-chlorophenyl boronic acid and MeBr to give the title compound (6.7 mg). NMR (CD₃OD, 400 MHz; δ): 1.92 ppm (d, 2H), 2.30-2.39 ppm (m, 4H), 2.80 ppm (d, 2H), 3.13 ppm (s, 3H), 3.18 ppm (s, 3H), 3.85-3.88 ppm (m, 2H), 7.35-7.49 ppm (comp, 8H).

10

Example 136: 3-([(3'-chloro-2-biphenyl)amino]carbonyl)oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide

Following the procedure outlined in the 2nd step of Example 117, 8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (3'-chloro-2-biphenyl)carbamate was reacted with MeBr to give the title compound (43.7 mg). NMR (DMSO, 400 MHz; δ): 1.69 ppm (d, 2H), 2.08-2.25 ppm (m, 4H), 2.45 ppm (d, 2H), 3.01 ppm (s, 3H), 3.08 ppm (s, 3H), 3.81 ppm (m, 2H), 4.75 ppm (t, 1H), 7.35-7.49 ppm (comp, 8H), 9.06 ppm (s, 1H).

Example 137: 3-([(3'-chloro-4',5-difluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl)oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide

Preparation of (3-endo)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (2-bromo-4-fluorophenyl)carbamate

A solution of 2-bromo-4-fluorobenzoic acid (1.09 g, 5.00 mmol) in THF (10 mL) was added to a carousel reaction tube fitted with magnetic stirring bar. Diphenylphosphine azide (1.18 mL, 5.50 mmol) was then added, followed by ethylamine (1.40 mL, 10.0 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 10 minutes, and 8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol (1.19 g, 7.50 mmol) was then added. Stirring continued for 16 h at 75 °C, and the precipitated phosphonic acid was removed by vacuum filtration. The filtrate was then concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in DCM (6 mL), and the solution was transferred to a 10 mL hydrophobic frit that contained H₂O (3 mL). The aqueous layer was extracted with DCM (1 x 4 mL), and the combined organic layers were diluted with 50 mL of DCM. This solution was loaded onto a 10 g aminopropyl SPE cartridge primed with 60 mL of DCM. The cartridge was then sequentially eluted with DCM (1 x 60 mL), Et₂O (1 x 60 mL), EtOAc (5 x 60 mL), and MeOH (1 x 60 mL). The title compound was found in the EtOAc fractions, which were concentrated under reduced pressure to yield (3-endo)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (2-bromo-4-fluorophenyl)carbamate (0.343 g). LC/MS ESI R_T 1.39 min, MH⁺ 358.

Preparation of 3-(((3'-chloro-4'-5-difluoro-2-biphenyl)amino)carbonyl)oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide

PS-PPh₃-Pd (0.020 g, 0.0026 mmol) was added to a solution of (3-*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (2-bromo-4-fluorophenyl)carbamate (0.068 g, 0.19 mmol) in DME (1 mL) in a 4 mL glass vial. A solution of 3-chloro-4-fluorophenyl boronic acid (0.066 g, 0.38 mmol) in EtOH (1 mL) was added to the reaction mixture, followed by a solution of K₂CO₃ (0.056 g, 0.41 mmol) in H₂O (0.5 mL). The glass vial was capped, and the reaction was agitated in an shaker at 80 °C for 48 h. The resin was removed by gravity filtration, washed with DME (1 x 1 mL) and EtOH (1 x 1 mL), and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in DCM (4 mL) and transferred onto a 6 mL hydrophobic frit. H₂O (2 mL) was added to the solution and mixed to remove base. The layers were separated, and the aqueous layer was washed with DCM (1 x 4 mL). The combined organic layers were concentrated under reduced pressure and purified by Gilson® preparatory HPLC to yield an oil which was treated with a solution of 2 M solution of MeBr in *tert*-butyl methyl ether (0.700 mL, 1.49 mmol) in a mixture (1:1) of DCM/CH₃CN (2 mL) in a glass vial with a magnetic stirring bar under argon. The resulting mixture was stirred at room temperature for 16 h. The solvent was evaporated, and the product was dried under high vacuum to yield the title compound (0.437 mg). NMR (DMSO, 400 MHz; δ): 1.69 ppm (d, 2H), 2.10-2.40 ppm (m, 4H), 2.45 ppm (d, 2H), 3.02 ppm (s, 3H), 3.08 ppm (s, 3H), 3.81 ppm (m, 2H), 4.75 ppm (t, 1H), 7.27-7.52 ppm (comp, 6H), 9.06 ppm (s, 1H).

Example 138: 3-(((3'-chloro-5-fluoro-2-biphenyl)amino)carbonyl)oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide

Following the procedure outlined in Example 117, 8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (2-bromo-4-fluorophenyl)carbamate was reacted sequentially with 3-chlorophenyl boronic acid and MeBr to give the title compound (31.2 mg). NMR (DMSO, 400 MHz; δ): 1.75 ppm (d, 2H), 2.08-2.45 ppm (m, 4H), 2.46 ppm (d, 2H), 3.01 ppm (s, 3H), 3.09 ppm (s, 3H), 3.81 ppm (m, 2H), 4.79 ppm (t, 1H), 7.19 ppm (t, 1H), 7.19-7.49 ppm (comp, 6H), 9.16 ppm (s, 1H).

Example 139: 3-(((5-fluoro-2-biphenyl)amino)carbonyl)oxy)-8,8-dimethyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane bromide

Following the procedure outlined in the 2nd step of Example 117, 8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (5-fluoro-2-biphenyl)carbamate was reacted with MeBr to give the title compound (43.7 mg). NMR (DMSO, 400 MHz; δ): 1.68 ppm (d, 2H), 2.10-2.45 ppm (m, 4H), 2.46 ppm (d, 2H), 3.00 ppm (s, 3H), 3.07 ppm (s, 3H), 3.78 ppm (m, 2H), 4.70 ppm (t, 1H), 7.23 ppm (t, 1H), 7.39-7.43 ppm (comp, 8H), 8.95 ppm (s, 1H).

Example 140: (3-endo)-[(((3'-chloro-2-biphenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8,8-dimethyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane bromide

Preparation of 1,1-dimethylethyl 3-(endo)-[(((3'-chloro-2-biphenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate
A solution of the commercially available 3'-chlorobiphenylcarboxylic acid (500 mg, 2.15 mmol) in THF (20 ml) was treated with diphenylphosphoryl azide (508 μ l), triethylamine (620 μ l) and 1,1-dimethylethyl -(3-endo)-(hydroxymethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate (622 mg). The reaction mixture was heated at reflux for 12 hours, cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate and washed sequentially with 0.5N aqueous HCl, sat NaHCO₃ and water. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and evaporated to give a crude oil which was purified by flash chromatography. Elution with a ethyl acetate/hexane 1:3 mixture afforded 1,1-dimethylethyl 3-(endo)-[(((3'-chloro-2-biphenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate as an oil (904 mg). LC/MS ESI R_t 2.97 min.

Preparation of (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-2-biphenyl)carbamate hydrochloride

A mixture of 1,1-dimethylethyl 3-(endo)-[(((3'-chloro-2-biphenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate (904 mg) and 1HCl in ether (10 ml) in methanol (5 ml) was allowed to stir at room

temperature for 12 hours. The solvents were evaporated under vacuum. The resulting residue was redissolved in water (50 ml) then washed with ether (2 X 100 ml), basified to pH 13 with 2.5 N aq. NaOH (10 ml) then extracted with ethyl acetate (3 X 100 ml). The combined organic extracts were dried over MgSO₄ and
5 evaporated under vacuum to give (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-2-biphenyl)carbamate hydrochloride as a white solid (550 mg). LC/MS ESI R_T 1.83 mins MH⁺ 371.

10 Preparation of [(3-*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]methyl (3'-chloro-2-biphenyl)carbamate

A solution of NaBH₄ (20.4 mg) was added to a mixture of (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-2-biphenyl)carbamate hydrochloride (100 mg, 0.27 mmol) and formaldehyde (102.6 µl, 37% in water, 10.8 mmol) in methanol (5 ml). The resulting solution was allowed to stir at room temperature for
15 48 hours. More formaldehyde (100 µl) and NaBH₄ (20 mg) were added to the reaction mixture. After 12 hours of stirring at room temperature, the solvents were evaporated under vacuum to give a residue which was partitioned between DCM (6 ml) and water (6 ml). The organic layer was separated and loaded onto a 2g NH₂ SPE cartridge and sequentially eluted with DCM (3 x 5ml), ethyl acetate (2 X 5 ml)
20 and methanol (2 X 5 ml). The last DCM fraction and the two ethyl acetate fractions were combined and evaporated to give (3-*endo*)-bicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-2-biphenyl)carbamate as a white solid (70 mg). LC/MS ESI R_T 1.92 mins M⁺ 385.

25 Preparation of (3-*endo*)-[([(3'-chloro-2-biphenyl)amino]carbonyl]oxy)methyl]-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide

A solution of [(3-*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]methyl (3'-chloro-2-biphenyl)carbamate (48 mg) in DMF (2 ml) and acetonitrile (2 ml) was treated with methyl bromide (50 µl of a 2M solution in t-butyl ethyl ether). After stirring at
30 room temperature for 12h the solvents were evaporated under vacuum to give the title compound (57 mg). LC/MS ESI R_T 1.81 mins M⁺ 399.

The compounds of the present invention exhibit IC50 values of 1.5µM or less.

Abbreviations

	BOC	<i>tert</i> -butyloxycarbonyl
5	DCM	Dichloromethane
	DME	Dimethoxyethane
	DMF	Dimethylformamide
	DMSO	Dimethylsulfoxide
	ESI	Electrospray ionization
10	HPLC	High pressure liquid chromatography
	LC/MS	Liquid chromatography/Mass spectrometry
	MDAP	Mass directed automated preparative
	Rt	Retention time
	SPE	Solid phase extraction
15	TEA	Triethylamine
	TFA	Trifluoroacetic acid
	THF	Tetrahydrofuran

BIOLOGICAL EXAMPLES

20

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

Analysis of Inhibition of Receptor Activation by Calcium Mobilization:

25

Stimulation of mAChRs expressed on CHO cells were analyzed by monitoring receptor-activated calcium mobilization as previously described (H. M.Sarau *et al*, 1999. *Mol. Pharmacol.* 56, 657-663). 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 µl of load media (EMEM with Earl's salts, 0.1% RIA-grade BSA (Sigma, St. Louis MO), and 4 µM 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

30

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 µl 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 µl of compound (1x10⁻¹¹ – 1x10⁻⁵ 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 µl of acetylcholine (0.1-10 nM final), prepared in buffer containing 0.1% BSA, at a rate of 50 µl/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.

Methacholine-induced bronchoconstriction – potency and duration of action

Airway responsiveness to methacholine was determined in awake, unrestrained Balb C 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(2). Mice were pre-treated with 50 µl of compound (0.003-10 µg/mouse) in 50 µl of vehicle (10% DMSO) intranasally (i.n.) and were then placed in the plethysmography chamber a given amount of time following drug administration (15 min – 96 h). For potency determination, a dose response to a given drug was performed, and all measurements were taken 15 min following i.n. drug administration. For duration of action determination, measurements were taken anywhere from 15 min to 96 hours following i.n. drug administration.

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. This experiment allows the determination of
5 duration of activity of the administered compound.

The present compounds are useful for treating a variety of indications, including but not limited to respiratory-tract disorders such as chronic obstructive lung disease, chronic bronchitis, asthma, chronic respiratory obstruction, pulmonary
10 fibrosis, pulmonary emphysema, and allergic rhinitis.

FORMULATION-ADMINISTRATION

Accordingly, the present invention further provides a pharmaceutical formulation comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or physiologically functional derivative (e.g., salts and esters) thereof,
15 and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient, and optionally one or more other therapeutic ingredients. The present invention may be used to treat a mammal, including a human, in need of treatment.

Hereinafter, the term "active ingredient" means a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or physiologically functional
20 derivative thereof.

Compounds of formula (I) will be administered via inhalation via the mouth or nose.

Dry powder compositions for topical delivery to the lung by inhalation may, for example, be presented in capsules and cartridges of for example gelatine, or
25 blisters of for example laminated aluminium foil, for use in an inhaler or insufflator. Powder blend formulations generally contain a powder mix for inhalation of the compound of the invention and a suitable powder base (carrier/diluent/excipient substance) such as mono-, di- or poly-saccharides (e.g., lactose or starch), organic or inorganic salts (e.g., calcium chloride, calcium phosphate or sodium chloride),
30 polyalcohols (e.g., mannitol), or mixtures thereof, alternatively with one or more additional materials, such additives included in the blend formulation to improve

chemical and/or physical stability or performance of the formulation, as discussed below, or mixtures thereof. Use of lactose is preferred. Each capsule or cartridge may generally contain between 20 μ g-10mg of the compound of formula (I) optionally in combination with another therapeutically active ingredient.

- 5 Alternatively, the compound of the invention may be presented without excipients, or may be formed into particles comprising the compound, optionally other therapeutically active materials, and excipient materials, such as by co-precipitation or coating.

- Suitably, the medicament dispenser is of a type selected from the group
10 consisting of a reservoir dry powder inhaler (RDPI), a multi-dose dry powder inhaler (MDPI), and a metered dose inhaler (MDI).

- By reservoir dry powder inhaler (RDPI) it is meant as an inhaler having a reservoir form pack suitable for comprising multiple (un-metered doses) of medicament in dry powder form and including means for metering medicament dose
15 from the reservoir to a delivery position. The metering means may for example comprise a metering cup or perforated plate, which is movable from a first position where the cup may be filled with medicament from the reservoir to a second position where the metered medicament dose is made available to the patient for inhalation.

- By multi-dose dry powder inhaler (MDPI) is meant an inhaler suitable for
20 dispensing medicament in dry powder form, wherein the medicament is comprised within a multi-dose pack containing (or otherwise carrying) multiple, defined doses (or parts thereof) of medicament. In a preferred aspect, the carrier has a blister pack form, but it could also, for example, comprise a capsule-based pack form or a carrier onto which medicament has been applied by any suitable process including printing,
25 painting and vacuum occlusion.

- The formulation can be pre-metered (eg as in Diskus, see GB 2242134 or Diskhaler, see GB 2178965, 2129691 and 2169265) or metered in use (eg as in Turbuhaler, see EP 69715). An example of a unit-dose device is Rotabaler (see GB 2064336). The Diskus inhalation device comprises an elongate strip formed from a
30 base sheet having a plurality of recesses spaced along its length and a lid sheet hermetically but peelably sealed thereto to define a plurality of containers, each container having therein an inhalable formulation containing a compound of formula

(I) preferably combined with lactose. Preferably, the strip is sufficiently flexible to be wound into a roll. The lid sheet and base sheet will preferably have leading end portions which are not sealed to one another and at least one of the said leading end portions is constructed to be attached to a winding means. Also, preferably the
 5 hermetic seal between the base and lid sheets extends over their whole width. The lid sheet may preferably be peeled from the base sheet in a longitudinal direction from a first end of the said base sheet.

In one aspect, the multi-dose pack is a blister pack comprising multiple blisters for containment of medicament in dry powder form. The blisters are
 10 typically arranged in regular fashion for ease of release of medicament therefrom.

In one aspect, the multi-dose blister pack comprises plural blisters arranged in generally circular fashion on a disk-form blister pack. In another aspect, the multi-dose blister pack is elongate in form, for example comprising a strip or a tape.

Preferably, the multi-dose blister pack is defined between two members
 15 peelably secured to one another. US Patents Nos. 5,860,419, 5,873,360 and 5,590,645 describe medicament packs of this general type. In this aspect, the device is usually provided with an opening station comprising peeling means for peeling the members apart to access each medicament dose. Suitably, the device is adapted for use where the peelable members are elongate sheets which define a plurality of
 20 medicament containers spaced along the length thereof, the device being provided with indexing means for indexing each container in turn. More preferably, the device is adapted for use where one of the sheets is a base sheet having a plurality of pockets therein, and the other of the sheets is a lid sheet, each pocket and the adjacent part of the lid sheet defining a respective one of the containers, the device
 25 comprising driving means for pulling the lid sheet and base sheet apart at the opening station.

By metered dose inhaler (MDI) it is meant a medicament dispenser suitable for dispensing medicament in aerosol form, wherein the medicament is comprised in an aerosol container suitable for containing a propellant-based aerosol medicament
 30 formulation. The aerosol container is typically provided with a metering valve, for example a slide valve, for release of the aerosol form medicament formulation to the patient. The aerosol container is generally designed to deliver a predetermined dose

of medicament upon each actuation by means of the valve, which can be opened either by depressing the valve while the container is held stationary or by depressing the container while the valve is held stationary.

Spray compositions for topical delivery to the lung by inhalation may for example be formulated as aqueous solutions or suspensions or as aerosols delivered from pressurised packs, such as a metered dose inhaler, with the use of a suitable liquefied propellant. Aerosol compositions suitable for inhalation can be either a suspension or a solution and generally contain the compound of formula (I) optionally in combination with another therapeutically active ingredient and a suitable propellant such as a fluorocarbon or hydrogen-containing chlorofluorocarbon or mixtures thereof, particularly hydrofluoroalkanes, e.g. dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetra-fluoroethane, especially 1,1,1,2-tetrafluoroethane, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propane or a mixture thereof. Carbon dioxide or other suitable gas may also be used as propellant. The aerosol composition may be excipient free or may optionally contain additional formulation excipients well known in the art such as surfactants eg oleic acid or lecithin and cosolvents eg ethanol. Pressurised formulations will generally be retained in a canister (eg an aluminium canister) closed with a valve (eg a metering valve) and fitted into an actuator provided with a mouthpiece.

Medicaments for administration by inhalation desirably have a controlled particle size. The optimum aerodynamic particle size for inhalation into the bronchial system for localized delivery to the lung is usually 1-10µm, preferably 2-5µm. The optimum aerodynamic particle size for inhalation into the alveolar region for achieving systemic delivery to the lung is approximately .5-3 µm, preferably 1-3 µm. Particles having an aerodynamic size above 20µm are generally too large when inhaled to reach the small airways. Average aerodynamic particle size of a formulation may be measured by, for example cascade impaction. Average geometric particle size may be measured, for example by laser diffraction, optical means.

To achieve a desired particle size, the particles of the active ingredient as produced may be size reduced by conventional means eg by controlled

crystallization, micronisation or nanomilling. The desired fraction may be separated out by air classification. Alternatively, particles of the desired size may be directly produced, for example by spray drying, controlling the spray drying parameters to generate particles of the desired size range. Preferably, the particles will be
5 crystalline, although amorphous material may also be employed where desirable. When an excipient such as lactose is employed, generally, the particle size of the excipient will be much greater than the inhaled medicament within the present invention, such that the "coarse" carrier is non-respirable. When the excipient is lactose it will typically be present as milled lactose, wherein not more than 85% of
10 lactose particles will have a MMD of 60-90µm and not less than 15% will have a MMD of less than 15µm. Additive materials in a dry powder blend in addition to the carrier may be either respirable, i.e., aerodynamically less than 10 microns, or non-respirable, i.e., aerodynamically greater than 10 microns:

Suitable additive materials which may be employed include amino acids,
15 such as leucine; water soluble or water insoluble, natural or synthetic surfactants, such as lecithin (e.g., soya lecithin) and solid state fatty acids (e.g., lauric, palmitic, and stearic acids) and derivatives thereof (such as salts and esters); phosphatidylcholines; sugar esters. Additive materials may also include colorants, taste masking agents (e.g., saccharine), anti-static-agents, lubricants (see, for
20 example, Published PCT Patent Appl. No. WO 87/905213, the teachings of which are incorporated by reference herein), chemical stabilizers, buffers, preservatives, absorption enhancers, and other materials known to those of ordinary skill.

Sustained release coating materials (e.g., stearic acid or polymers, e.g. polyvinyl pyrrolidone, polylactic acid) may also be employed on active material or
25 active material containing particles (see, for example, Patent Nos. US 3,634,582, GB 1,230,087, GB 1,381,872, the teachings of which are incorporated by reference herein).

Intranasal sprays may be formulated with aqueous or non-aqueous vehicles with the addition of agents such as thickening agents, buffer salts or acid or alkali to
30 adjust the pH, isotonicity adjusting agents or anti-oxidants.

Solutions for inhalation by nebulation may be formulated with an aqueous vehicle with the addition of agents such as acid or alkali, buffer salts, isotonicity

adjusting agents or antimicrobials. They may be sterilised by filtration or heating in an autoclave, or presented as a non-sterile product.

Preferred unit dosage formulations are those containing an effective dose, as herein before recited, or an appropriate fraction thereof, of the active ingredient.

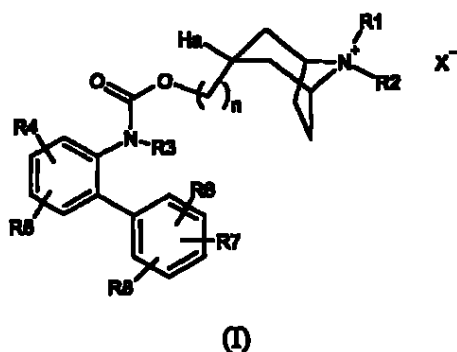
5 Throughout the specification and the claims which follow, unless the context requires otherwise, the word 'comprise', and variations such as 'comprises' and 'comprising', will be understood to imply the inclusion of a stated integer or step or group of integers but not to the exclusion of any other integer or step or group of integers or steps.

10 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.

15 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. Therefore the Examples herein are to be construed as merely illustrative and not a limitation of the scope of
20 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 of formula (I) as indicated below



wherein:

n is 0 or 1;

Ha is a hydrogen atom in the exo position,

R1 and R2 are, independently, selected from the group consisting of a bond, hydrogen and methyl;

R3 is selected from the group consisting of hydrogen and C1-4 alkyl;

R4 and R5 are independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, C1-4 alkyl, C2-4 alkenyl, halo substituted C1-4 alkyl, (CR9R9)qORa, hydroxy substituted C1-4 alkyl, and (CR9R9)qNC(O)Ra

R6, R7 and R8 are, independently, selected from the group consisting of hydrogen, halogen, cyano, C1-4 alkyl, C2-4 alkenyl, C1-4 alkoxy, halo-substituted C1-4 alkyl, (CR9R9)qORa, hydroxy substituted C1-4 alkyl, and (CR9R9)qNC(O)Ra; or two of either R6, R7 or R8 moieties together may form a 5 to 6 membered saturated or unsaturated ring; and wherein the alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroalkyl, heterocyclic, heterocyclicalkyl groups may be optionally substituted;

Ra is selected from the group consisting of hydrogen, C1-4 alkyl, and halo substituted C1-4 alkyl;

R9 is hydrogen or C1-4 alkyl

5 q is 0, or an integer having a value of 1 to 4;

X- is a physiologically acceptable anion, such as chloride, bromide, iodide, hydroxide, sulfate, nitrate, phosphate, acetate, trifluoroacetate, fumarate, citrate, tartrate, oxalate, succinate, mandelate, methanesulfonate and p-toluenesulfonate.

10

2. A compound according to claim 1 selected from Examples 1 to 140.

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

- 15 (3-endo)-3-[[[(3'-chloro-2-biphenyl)amino]carbonyl]oxy)methyl]-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane trifluoroacetate;
- (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-5-fluoro-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
- (3-endo)-3-[[[(3'-chloro-5-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl]oxy)methyl]-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane trifluoroacetate;
- 20 (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-3-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
- (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl 2-biphenylcarbamate trifluoroacetate;
- (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-2-biphenyl)carbamate;
- (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-5-hydroxy-2-biphenyl)carbamate;
- 25 (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-4-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
- (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-6-fluoro-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
- 30 (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-fluoro-2-biphenyl)carbamate;
- (3-endo)-3-[[[(3'-chloro-5-hydroxy-2-biphenyl)amino]carbonyl]oxy)methyl]-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane trifluoroacetate;

- (3-endo)-3-[[[(3'-chloro-4-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl]oxy)methyl]-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane trifluoroacetate;
- (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-5-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
- 5 (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-4-fluoro-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
- (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (4'-fluoro-3'-methyl-2-biphenyl)carbamate;
- (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (2',5-difluoro-2-biphenyl)carbamate
- 10 trifluoroacetate;
- (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-4,4'-difluoro-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
- (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-4'-fluoro-4-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
- 15 (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-4',5-difluoro-2-biphenyl)carbamate;
- (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-4'-fluoro-2-biphenyl)carbamate;
- (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (2'-fluoro-2-biphenyl)carbamate;
- 20 (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3',5-difluoro-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
- (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (4',5-difluoro-3'-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
- (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (4'-fluoro-2-biphenyl)carbamate;
- 25 (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (5-fluoro-3'-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
- (3-endo)-3-[[[(3'-chloro-3-methyl-2-biphenyl)amino]carbonyl]oxy)methyl]-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane trifluoroacetate;
- (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-fluoro-4-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
- 30 (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-4'-fluoro-3-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;

- (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (4-methyl-2-biphenyl)carbamate
(3-*endo*)-3-([[(3'-chloro-6-fluoro-2-biphenyl)(methyl)amino]carbonyl]oxy)methyl]-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane trifluoroacetate;
- 5 (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-4'-fluoro-5-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
(3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (4-fluoro-2-biphenyl)carbamate;
(3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-methyl-2-biphenyl)carbamate;
(3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-4',6-difluoro-2-biphenyl)carbamate;
- 10 (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (4'-fluoro-4-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
(3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (2'-fluoro-4-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
- 15 (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (6-fluoro-2-biphenyl)carbamate;
(3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3',4-dichloro-4'-fluoro-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
(3-*endo*)-3-([[(3'-chloro-2-biphenyl)amino]carbonyl]oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- 20 (3-*endo*)-3-([[(3'-chloro-3,4'-difluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl]oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
(3-*endo*)-3-([[(3'-chloro-5-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl]oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
(3-*endo*)-3-([[(3'-chloro-4'-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl]oxy)-8,8-dimethyl-
- 25 8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
(3-*endo*)-3-([[(3'-chloro-4',5-difluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl]oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
(3-*endo*)-3-([[(3',5-dichloro-4'-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl]oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- 30 (3-*endo*)-3-([[(3'-chloro-4',6-difluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl]oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;

- (3-*endo*)-3-({[(3'-chloro-3-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- (3-*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (3'-chloro-4',5-difluoro-2-biphenyl)carbamate;
- 5 (3-*endo*)-3-({[(3'-chloro-5-methyl-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- (3-*endo*)-3-({[(3',5-dichloro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- (3-*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (3'-chloro-3,4'-difluoro-2-biphenyl)carbamate;
- 10 (3-*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (3'-chloro-2-biphenyl)carbamate;
- (3-*endo*)-3-({[(3'-chloro-6-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- (3-*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (3'-chloro-4',6-difluoro-2-biphenyl)carbamate;
- 15 (3-*endo*)-3-({[(3-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- (3-*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (3',5-dichloro-4'-fluoro-2-biphenyl)carbamate;
- 20 (3-*endo*)-3-({[(3'-chloro-4-methyl-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- (3-*endo*)-3-({[(2-biphenylamino)carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- (3-*endo*)-3-({[(3'-chloro-4'-fluoro-4-methyl-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- 25 (3-*endo*)-3-({[(5-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- (3-*endo*)-3-({[(3'-chloro-4-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- 30 (3-*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (3-fluoro-2-biphenyl)carbamate;
- (3-*endo*)-3-({[(3',4-dichloro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;

- (3-*endo*)-3-([[(5-chloro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- (3-*endo*)-8,8-dimethyl-3-([[(4-methyl-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- 5 (3-*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (5-fluoro-2-biphenyl)carbamate;
- (3-*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (3'-chloro-6-fluoro-2-biphenyl)carbamate;
- (3-*endo*)-3-([[(3'-chloro-3-methyl-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide; and
- 10 (3-*endo*)-3-([[(6-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide.
4. A compound according to claim 3 selected from the group consisting of:
- (3-*endo*)-3-([[(3'-chloro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)methyl]-8,8-dimethyl-
- 15 8-azoniabicyclo[3.2.1]octane trifluoroacetate;
- (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-5-fluoro-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
- (3-*endo*)-3-([[(3'-chloro-5-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)methyl]-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane trifluoroacetate;
- 20 (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-3-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
- (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl 2-biphenylcarbamate trifluoroacetate;
- (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-2-biphenyl)carbamate;
- (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-5-hydroxy-2-
- 25 biphenyl)carbamate;
- (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-4-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
- (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-6-fluoro-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
- 30 (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-fluoro-2-biphenyl)carbamate;
- (3-*endo*)-3-([[(3'-chloro-5-hydroxy-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)methyl]-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane trifluoroacetate;

- (3-*endo*)-3-([[(3'-chloro-4-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl]oxy)methyl]-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane trifluoroacetate;
- (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-5-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
- 5 (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-4-fluoro-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
- (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (4'-fluoro-3'-methyl-2-biphenyl)carbamate;
- (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (2',5-difluoro-2-biphenyl)carbamate
- 10 trifluoroacetate;
- (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-4,4'-difluoro-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
- (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-4'-fluoro-4-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
- 15 (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-4',5-difluoro-2-biphenyl)carbamate;
- (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-4'-fluoro-2-biphenyl)carbamate;
- (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (2'-fluoro-2-biphenyl)carbamate;
- 20 (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3',5-difluoro-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
- (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (4',5-difluoro-3'-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
- (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (4'-fluoro-2-biphenyl)carbamate;
- 25 (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (5-fluoro-3'-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
- (3-*endo*)-3-([[(3'-chloro-2-biphenyl)amino]carbonyl]oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- (3-*endo*)-3-([[(3'-chloro-3,4'-difluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl]oxy)-8,8-
- 30 dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- (3-*endo*)-3-([[(3'-chloro-5-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl]oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;

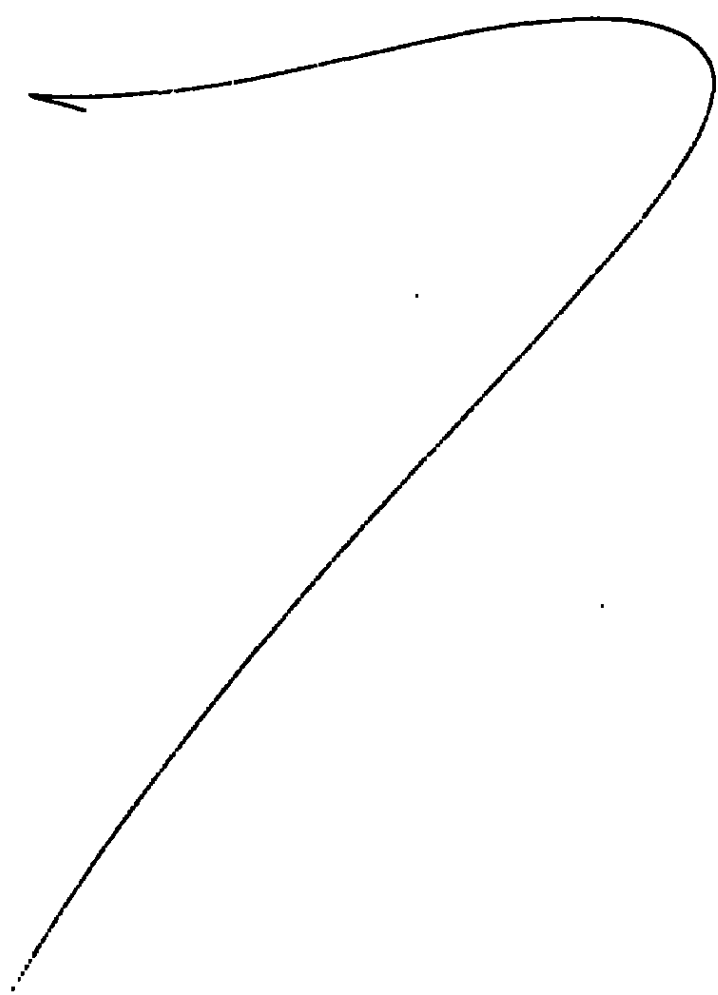
- (3-*endo*)-3-({[(3'-chloro-4'-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- (3-*endo*)-3-({[(3'-chloro-4',5-difluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- 5 (3-*endo*)-3-({[(3',5-dichloro-4'-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- (3-*endo*)-3-({[(3'-chloro-4',6-difluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- (3-*endo*)-3-({[(3'-chloro-3-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-10 8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- (3-*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (3'-chloro-4',5-difluoro-2-biphenyl)carbamate;
- (3-*endo*)-3-({[(3'-chloro-5-methyl-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- 15 (3-*endo*)-3-({[(3',5-dichloro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- (3-*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (3'-chloro-3,4'-difluoro-2-biphenyl)carbamate;
- (3-*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (3'-chloro-2-biphenyl)carbamate;
- 20 (3-*endo*)-3-({[(3'-chloro-6-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- (3-*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (3'-chloro-4',6-difluoro-2-biphenyl)carbamate;
- (3-*endo*)-3-({[(3-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- 25 (3-*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (3',5-dichloro-4'-fluoro-2-biphenyl)carbamate;
- (3-*endo*)-3-({[(3'-chloro-4-methyl-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- 30 (3-*endo*)-3-({[(2-biphenylamino)carbonyl]oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;

- (3-*endo*)-3-(((3'-chloro-4'-fluoro-4-methyl-2-biphenyl)amino)carbonyl)oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- (3-*endo*)-3-(((5-fluoro-2-biphenyl)amino)carbonyl)oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- 5 (3-*endo*)-3-(((3'-chloro-4'-fluoro-2-biphenyl)amino)carbonyl)oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- (3-*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (3-fluoro-2-biphenyl)carbamate;
- (3-*endo*)-3-(((3',4'-dichloro-2-biphenyl)amino)carbonyl)oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- 10 (3-*endo*)-3-(((5-chloro-2-biphenyl)amino)carbonyl)oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- (3-*endo*)-8,8-dimethyl-3-(((4-methyl-2-biphenyl)amino)carbonyl)oxy)-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- (3-*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (5-fluoro-2-biphenyl)carbamate;
- 15 and
- (3-*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (3'-chloro-6-fluoro-2-biphenyl)carbamate.
5. A compound according to claim 4 selected from the group consisting of
- 20 (3-*endo*)-3-([((3'-chloro-2-biphenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane trifluoroacetate;
- (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-5-fluoro-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
- (3-*endo*)-3-([((3'-chloro-5-fluoro-2-biphenyl)amino)carbonyl)oxy)methyl]-8,8-
- 25 dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane trifluoroacetate;
- (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-3-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
- (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl 2-biphenylcarbamate trifluoroacetate;
- (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-2-biphenyl)carbamate;
- 30 (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-5-hydroxy-2-biphenyl)carbamate;

- (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-4-methyl-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
- (3-*endo*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ylmethyl (3'-chloro-6-fluoro-2-biphenyl)carbamate trifluoroacetate;
- 5 (3-*endo*)-3-({[(3'-chloro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- (3-*endo*)-3-({[(3'-chloro-3,4'-difluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- (3-*endo*)-3-({[(3'-chloro-5-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-
- 10 8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- (3-*endo*)-3-({[(3'-chloro-4'-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- (3-*endo*)-3-({[(3'-chloro-4',5'-difluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- 15 (3-*endo*)-3-({[(3',5-dichloro-4'-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- (3-*endo*)-3-({[(3'-chloro-4',6'-difluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- (3-*endo*)-3-({[(3'-chloro-3-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-
- 20 8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- (3-*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (3'-chloro-4',5'-difluoro-2-biphenyl)carbamate;
- (3-*endo*)-3-({[(3'-chloro-5-methyl-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- 25 (3-*endo*)-3-({[(3',5-dichloro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
- (3-*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (3'-chloro-3,4'-difluoro-2-biphenyl)carbamate;
- (3-*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (3'-chloro-2-biphenyl)carbamate;
- 30 (3-*endo*)-3-({[(3'-chloro-6-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;

- (3-*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (3'-chloro-4',6-difluoro-2-biphenyl)carbamate;
 (3-*endo*)-3-({[(3-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
 5 (3-*endo*)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (3',5-dichloro-4'-fluoro-2-biphenyl)carbamate;
 (3-*endo*)-3-({[(3'-chloro-4-methyl-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
 (3-*endo*)-3-({[(2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-
 10 azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide;
 (3-*endo*)-3-({[(3'-chloro-4'-fluoro-4-methyl-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide; and
 (3-*endo*)-3-({[(5-fluoro-2-biphenyl)amino]carbonyl}oxy)-8,8-dimethyl-8-
 azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide.
 15
6. A pharmaceutical composition for the treatment of muscarinic acetylcholine receptor mediated diseases comprising a compound according to claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier thereof.
- 20 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.
8. A method of treating a muscarinic acetylcholine receptor mediated disease,
 25 wherein acetylcholine binds to said receptor, comprising administering a safe and effective amount of a compound according to claim 1.
9. A method according to claim 8 wherein the disease is selected from the group consisting of chronic obstructive lung disease, chronic bronchitis, asthma,
 30 chronic respiratory obstruction, pulmonary fibrosis, pulmonary emphysema and allergic rhinitis.

10. A method according to claim 8 wherein administration is via inhalation via the mouth or nose.
11. A method according to claim 8 wherein administration is via a medicament
5 dispenser selected from a reservoir dry powder inhaler, a multi-dose dry powder inhaler or a metered dose inhaler.
12. A method according to claim 11 wherein the compound has a duration of action of 24 hours or more.



ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE ACETILCOLINA MUSCARÍNICOS

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a los derivados olefinicos de nuevos compuestos de difenil-8-azoniabicciclo-[3.2.1]-
5 octano, composiciones farmacéuticas y su uso en el tratamiento de enfermedades del tracto respiratorio mediadas por receptores de acetilcolina muscarínicos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La acetilcolina liberada de neuronas colinérgicas en
10 los sistemas nerviosos periférico y central afecta a muchos procedimientos biológicos diferentes a través de la interacción con dos clases principales de receptores de acetilcolina: los receptores de acetilcolina nicotínicos y los muscarínicos. Los receptores de acetilcolina muscarínicos
15 (mAChRs) pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteína G que tienen siete dominios de transmembrana. Hay cinco subtipos de mAChRs denominados M₁-M₅, y cada uno es el producto de un gen distinto. Cada uno de estos cinco subtipos exhibe unas propiedades farmacológicas únicas. Los receptores de acetilcolina muscarínicos están ampliamente distribuidos en los órganos de los vertebrados en los que median muchas de las funciones vitales. Los receptores muscarínicos pueden mediar acciones tanto inhibitoras como excitadoras. Por ejemplo, en los músculos lisos encontrados en las vías respiratorias, los mAChRs M₃ median las respuestas contráctiles. Para un examen de esto, puede consultarse la publicación de Caulfield (1993 *Pharmac. Ther.*
20 58:319-79).

En los pulmones, los mAChRs han sido localizados en
30 los músculos lisos en la tráquea y bronquios, las glándulas submucosales y los ganglios parasimpáticos. La densidad de los receptores muscarínicos es mucho mayor en los ganglios parasimpáticos y disminuye entonces la densidad desde las glándulas submucosales hasta la tráquea y seguidamente los músculos lisos bronquiales. Los receptores mus-
35

carínicos están casi ausentes de los alveolos. Para un examen de la expresión de mAChR y la función de los pulmones puede consultarse la publicación de Fryer and Jacoby (1998 *Am J Respir Crit Care Med* 158(5, pt 3) S 154-60).

5 Han sido identificados tres subtipos de mAChRs como importantes en los pulmones, mAChRs, M_1 , M_2 y M_3 . Los mAChRs M_3 , localizados en los músculos lisos de las vías respiratorias, median la contracción muscular. La estimulación de mAChRs M_3 activa la enzima fosfolipasa C a través de la
10 unión de la proteína G estimuladora Gq/11 (Gs), conduciendo a la liberación de inositol-4,5-bisfosfato de fosfatidilo, dando lugar a la fosforilación de proteínas contráctiles. Los mAChRs M_3 se encuentran también en las glándulas submucosales pulmonares. La estimulación de esta población de
15 mAChRs M_3 da lugar a la secreción de mucos.

Los mAChR M_2 constituyen aproximadamente un 50-80% de la población de receptores colinérgicos en los músculos lisos de las vías respiratorias. Aunque la función precisa es todavía desconocida, inhiben la relajación catecolaminérgica de los músculos lisos de las vías respiratorias a través
20 de la inhibición de la generación de cAMP. Las mAChRs M_2 neuronales están localizadas en los nervios parasimpáticos postgangliónicos. Bajo condiciones fisiológicas normales, los mAChRs M_2 proporcionan un control estrecho de la
25 liberación de acetilcolina a partir de los nervios parasimpáticos. Los mAChRs M_2 inhibidores han sido demostrados también en nervios simpáticos en los pulmones de algunas especies. Estos receptores inhiben la liberación de noradrenalina, disminuyendo así el aporte simpático a los
30 pulmones.

Los mAChRs M_1 se encuentran en los ganglios parasimpáticos pulmonares en los que funcionan para aumentar la neurotransmisión. Estos receptores han sido localizados también en la parénquima pulmonar periférica, sin embargo
35 su función en la parénquima es desconocida.

La disfunción de los receptores de acetilcolina muscarínicos en los pulmones ha sido apreciada en una diversidad de diferentes estados patofisiológicos. En particular, en el asma y en la enfermedad de obstrucción pulmonar crónica (COPD), los estados inflamatorios conducen a una pérdida de la función inhibidora de auto-receptores de acetilcolina muscarínicos M_2 sobre los nervios parasinpatéticos que suministran los músculos lisos pulmonares, provocando una liberación aumentada de acetilcolina seguida de una estimulación de nervios vagales (Fryer et al. 1999 *Life Sci* 64 (6-7) 449-55). Esta disfunción de mAChRs da lugar a una hiperreactividad e hipercapacidad de respuesta de las vías respiratorias mediadas por una estimulación aumentada de mAChRs M_3 . Por tanto, la identificación de antagonistas potentes de mAChR sería útil como agentes terapéuticos en estos estados de enfermedades mediados por mAChR.

La COPD es un término impreciso que abarca una diversidad de problemas progresivos de la salud que incluyen bronquitis crónica, bronquiolitis crónica y enfisema, y es una causa importante de mortalidad y morbilidad a nivel mundial. El tabaquismo es un factor de riesgo importante para el desarrollo de COPD; casi 50 millones de personas en los EE.UU. solamente fuman cigarros, y se estima que 3.000 personas adquieren el hábito diariamente. Como consecuencia, la COPD se espera que se sitúe entre las cinco primeras como una carga sanitaria a nivel mundial para el año 2020. La terapia anticolinérgica inhalada es actualmente considerada el "patrón de oro" como la primera terapia lineal para COPD (Pauwels et al. 2001 *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 163:1256-1276).

A pesar de la gran cantidad de evidencias que apoyan el uso de una terapia anticolinérgica para el tratamiento de enfermedades hiperreactivas de las vías respiratorias, están disponibles relativamente pocos compuestos anticolinérgicos para ser usados en el campo clínico para indica-

ciones pulmonares. Más específicamente, en los Estados Unidos, el bromuro de Ipratropium (Atroven® y Combiven® en combinación con albuterol) es actualmente el único anticolinérgico inhalado comercializado para el tratamiento de enfermedades hiperreactivas de las vías respiratorias. Aunque este compuesto es un potente agente antimuscarínico, es de actuación corta y, por tanto, debe ser administrado tanto como cuatro veces al día con el fin de proporcionar el alivio del paciente con COPD. En Europa y Asia, ha sido recientemente apropiado el anticolinérgico de larga actuación bromuro de Tiotropium (Spiriva®), sin embargo este producto actualmente no está disponible en los Estados Unidos. Por tanto, continúa habiendo una necesidad de nuevos compuestos que sean capaces de provocar el bloqueo de mAChRs que sean de larga actuación y que pueden ser administrados una vez al día para el tratamiento de enfermedades hiperreactivas de las vías respiratorias como asma y COPD.

Como los mAChRs están ampliamente distribuidos por todo el cuerpo, la capacidad de aplicar anticolinérgicos por vía local y/o tópica al tracto respiratorio es particularmente ventajosa, ya que permitiría la utilización de dosis inferiores de fármaco. Además de ello, la capacidad de diseñar fármacos activos por vía tópica que tengan una larga duración de la acción y, en particular, sean retenidos en el receptor o por los pulmones, permitiría evitar efectos secundarios no deseados que pueden ser observados con el uso de anticolinérgicos sistémicos.

SUMARIO DE LA INVENCION

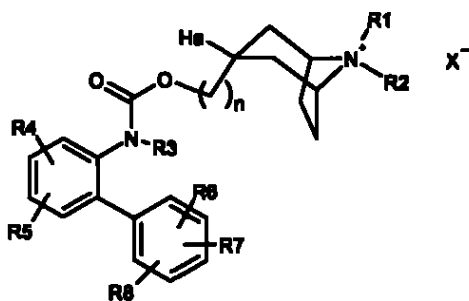
Esta invención proporciona un método para tratar una enfermedad mediada por receptores de acetilcolina muscarínicos (mAChR), en la que la acetilcolina se une a un mAChR, método que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

af

Esta invención se refiere también a un método para inhibir la unión de acetilcolina a sus receptores en un mamífero que lo necesita, que comprende administrar al mamífero que antecede una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).

La presente invención proporciona también nuevos compuestos de fórmula (I), y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I), y un vehículo o diluyente farmacéutico.

Los compuestos de fórmula (I) útiles en la presente invención están representados por la estructura:



(I)

en la cual:

n es 0 ó 1;

Ha es un átomo de hidrógeno en la posición hexo,

R1 y R2 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en un enlace, hidrógeno y metilo;

R3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

R4 y R5 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, (CR₉R₉)qORa, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxí y (CR₉R₉)qNC(O)Ra;

R6, R7 y R8 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, (CR₉R₉)qORa, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxí y

(CR9R9)qNC(O)Ra; o dos de cualquiera de los restos R6, R7 o R8 conjuntamente pueden formar un anillo saturado o insaturado de 5 a 6 miembros; y en que los grupos alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroalquilo, heterocíclico o
5 heterocicliclilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos;

Ra se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con halo;

R9 es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

q es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 a
10 4;

X- es un anión fisiológicamente aceptable como cloruro, bromuro, yoduro, hidróxido, sulfato, nitrato, fosfato, acetato, trifluoroacetato, fumarato, citrato, tartrato, oxalato, succinato, mandelato, metanosulfonato y p-
15 toluenosulfonato.

Todos los restos que contienen arilo, heteroarilo y heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituido como se definen con posterioridad en la presente memoria descriptiva.

20 Para ser usado en la presente memoria descriptiva, la expresión "los restos que contienen arilo, heteroarilo y heterocíclicos) se refiere tanto al anillo como al alquilo o, si están incluidos, los anillos alqueno como los anillos arilo, arilalquilo y aril-alqueno. Los términos
25 "restos" y "anillos" pueden ser usados de forma intercambiable en todo el documento.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, "opcionalmente sustituido" salvo que se defina específicamente debe significar grupos como halógeno, como flúor, cloro, bromo o yodo; hidroxí; alquilo C₁₋₁₀ sustituido con hidroxí; alcósí C₁₋₁₀ como metoxi o etoxi; S(O)_{m'}-alquilo C₁₋₁₀, en el
30 que m' es 0, 1 ó 2 como metil-tio, metil-sulfinilo o metil-sulfonilo; amino, amino mono- y di-sustituido como en el grupo NR₁₀R₁₁; NHC(O)R₉; C(O)NR₁₀R₁₁; C(O)OH; S(O)₂NR₁₀R₁₁;

NHS(O)₂R₉, alquilo C₁₋₁₀ como metilo, etilo, propilo, isopropilo o t-butilo; alquilo C₁₋₁₀ halosustituido como CF₃; un arilo opcionalmente sustituido como fenilo, o un arilalquilo opcionalmente sustituido como bencilo o fenetilo, un
 5 grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo heterocicliclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo opcionalmente sustituido en que estos restos arilo, heteroarilo o heterocíclicos pueden estar sustituidos una a dos veces con halógeno; hidroxí; alquilo sustituido con hidroxí; alcoxi C₁₋₁₀;
 10 S(O)_m-alquilo C₁₋₁₀; amino, alquil-amino mono y disustituido como en el grupo NR₁₀R₁₁; alquilo C₁₋₁₀ o alquilo C₁₋₁₀ halosustituido como CF₃.

Los siguientes términos, como se usan en la presente
 15 memoria descriptiva, se refieren a:

- "halo" - todos los halógenos, es decir, cloro, flúor, bromo y yodo;
- "alquilo C₁₋₁₀" o "alquilo" - restos de cadena tanto lineal como ramificada de 1 a 10 átomos de carbono, salvo
 20 que la longitud de la cadena esté limitada de alguna otra forma que incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo y similares;
- "cicloalquilo" se usa en la presente memoria descriptiva para indicar un resto cíclico, preferentemente de
 25 3 a 8 átomos de carbono, que incluye, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares;
- "alquenilo" se usa en la presente memoria descriptiva en todas las apariciones para indicar un resto de cadena
 30 lineal o ramificada de 2-10 átomos de carbono, salvo que la longitud de la cadena esté limitada en la misma que incluye, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares;
- "arilo" - fenilo y naftilo;

- "heteroarilo" (por sí mismo o en cualquier combinación, como "heteroariloxi" o "heteroaril-alquilo") un sistema de anillos aromático de 5-10 miembros en el que uno o más anillos contienen uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O o S como, pero sin limitación, pirrol, pirazol, furano, tiofeno, quinolino, isoquinolino, quinazolinilo, piridino, pirimidino, oxazol, tetrazol, tiazol, tiadiazol, triazol, imidazol o bencimidazol;
5
- 10 • "heterocíclico" (por sí mismo o en cualquier combinación, como "heterocicliclalquilo") - un sistema de anillos de 4-10 miembros saturado o parcialmente insaturado en el que uno o más anillos contienen uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O o S; como,
15 pero sin limitación, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tetrahidropirano, tiomorfolino o imidazolidino. Además de ello, el átomo de azufre puede estar opcionalmente oxidado a la sulfona o el sulfóxido;
 - "arilalquilo" o "heteroarilalquilo" o "heterocicliclalquilo" se usa en la presente memoria descriptiva para
20 indicar alquilo C_{1-10} , como se definió anteriormente, unido a un resto arilo, heteroarilo o heterocíclico, como se definen también en la presente memoria descriptiva, salvo que se indique otra cosa;
- 25 • "sulfinilo" - el óxido S(O) del correspondiente sulfuro, el término "tio" se refiere al sulfuro y el término "sulfonilo" se refiere al resto S(O)₂ completamente oxidado;
- 30 • "en que los dos restos R₁ (o los dos restos Y) pueden formar conjuntamente un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros se usa en la presente memoria descriptiva para indicar la formación de un sistema de anillos aromáticos, como naftaleno, o es un resto fenilo que tiene unido un anillo parcialmente saturado o insaturado de 6 miembros

como cicloalqueno C_6 , es decir, hexeno, o un resto cicloalqueno C_5 como ciclopenteno.

Los compuestos ilustrativos de la presente invención incluyen los ejemplos 1 a 40, descritos en las páginas de la memoria descriptiva con posterioridad.

Los compuestos preferidos de fórmula (I) incluyen:

- trifluoroacetato de (3-endo)-3-[[[(3'-cloro-2-bifenilil)amino]carbonil]oxi]metil]-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;
- 10 trifluoroacetato de (3'-cloro-5-fluoro-2-bifenilil)-carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
- trifluoroacetato de (3-endo)-3-[[[(3'-cloro-5-fluoro-2-bifenilil)amino]carbonil]oxi]metil]-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;
- 15 trifluoroacetato de (3'-cloro-5-fluoro-2-bifenilil)-carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
- trifluoroacetato de 2-bifenililcarbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
- (3'-cloro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
- 20 (3'-cloro-5-hidroxi-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
- trifluoroacetato de (3'-cloro-4-metil-2-bifenilil)-carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
- 25 trifluoroacetato de (3'-cloro-6-fluoro-2-bifenilil)-carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
- (3'-fluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
- trifluoroacetato de (3-endo)-3-[[[(3'-cloro-5-hidroxi-2-bifenilil)amino]carbonil]oxi]metil]-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;
- 30 trifluoroacetato de (3-endo)-3-[[[(3'-cloro-4-fluoro-2-bifenilil)amino]carbonil]oxi]metil]-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;
- 35 trifluoroacetato de (3'-cloro-5-metil-2-

- bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
- trifluoroacetato de (3'-cloro-4-fluoro-2-bifenilil)-carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
- 5 (4'-fluoro-3'-metil-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
- trifluoroacetato de (2',5-difluoro-2-bifenilil)-carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
- trifluoroacetato de (3'-cloro-4,4'-difluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
- 10 trifluoroacetato de (3'-cloro-4'-fluoro-4-metil-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
- trifluoroacetato de (3'-cloro-4',5-difluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
- 15 (3'-cloro-4'-fluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
- (2'-fluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
- 20 trifluoroacetato de (3',5-difluoro-2-bifenilil)-carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
- trifluoroacetato de (4',5-difluoro-3'-metil-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
- 25 (4'-fluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
- trifluoroacetato de (5-fluoro-3'-metil-2-bifenilil)-carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
- 30 trifluoroacetato de (3-endo)-3-[[[(3'-cloro-3-metil-2-bifenilil)amino]carbonil]oxi]metil]-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;
- trifluoroacetato de (3'-fluoro-4-metil-2-bifenilil)-carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
- 35 trifluoroacetato de (3'-cloro-4'-fluoro-3-metil-2-

- bifenilil) carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
- (4-metil-2-bifenilil) carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
- 5 trifluoroacetato de (3-endo)-3-([[(3'-cloro-6-fluoro-2-bifenilil) (metil) amino] carbonil) oxi) metil]-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;
- trifluoroacetato de (3'-cloro-4'-fluoro-5-metil-2-bifenilil) carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
- 10 ilmetilo;
- (4-fluoro-2-bifenilil) carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
- (3'-metil-2-bifenilil) carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
- 15 (3'-cloro-4',6-difluoro-2-bifenilil) carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
- trifluoroacetato de (4'-fluoro-4-metil-2-bifenilil)-carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
- trifluoroacetato de (2'-fluoro-4-metil-2-bifenilil)-carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
- 20 ilmetilo;
- (6-fluoro-2-bifenilil) carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
- trifluoroacetato de (3',4-dicloro-4'-fluoro-2-bifenilil) carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
- 25 ilmetilo;
- bromuro de (3-endo)-3-([[(3'-cloro-2-bifenilil) amino]-carbonil) oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;
- bromuro de (3-endo)-3-([[(3'-cloro-3,4'-difluoro-2-bifenilil) amino] carbonil) oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;
- 30 ilmetilo;
- bromuro de (3-endo)-3-([[(3'-cloro-5-fluoro-2-bifenilil) amino] carbonil) oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;
- bromuro de (3-endo)-3-([[(3'-cloro-4'-fluoro-2-bifenilil) amino] carbonil) oxi)-8,8-dimetil-8-
- 35 ilmetilo;

- azoniabicciclo[3.2.1]octano;
- bromuro de (3-endo)-3-(((3'-cloro-4',5-difluoro-2-bifenilil)amino]carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo-
- [3.2.1]octano;
- 5 bromuro de (3-endo)-3-(((3',5-dicloro-4'-fluoro-2-bifenilil)amino]carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo-
- [3.2.1]octano;
- bromuro de (3-endo)-3-(((3'-cloro-4',6-difluoro-2-bifenilil)amino]carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo-
- 10 [3.2.1]octano;
- bromuro de (3-endo)-3-(((3'-cloro-3-fluoro-2-bifenilil)amino]carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo-
- [3.2.1]octano;
- (3'-cloro-4',5-difluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-
- 15 endo)-8-metil-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilo;
- bromuro de (3-endo)-3-(((3'-cloro-5-metil-2-bifenilil)amino]carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-
- azoniabicciclo[3.2.1]octano;
- bromuro de (3-endo)-3-(((3',5-dicloro-2-bifenilil)-
- 20 amino]carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]-
- octano;
- (3'-cloro-3,4'-difluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-
- endo)-8-metil-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilo;
- (3'-cloro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-metil-8-
- 25 azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilo;
- bromuro de (3-endo)-3-(((3'-cloro-6-fluoro-2-bifenilil)amino]carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo-
- [3.2.1]octano;
- (3'-cloro-4',6-difluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-
- 30 endo)-8-metil-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilo;
- bromuro de (3-endo)-3-(((3-fluoro-2-bifenilil)amino]-
- carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;
- (3',5-dicloro-4'-fluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-
- endo)-8-metil-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilo;
- 35 bromuro de (3-endo)-3-(((3'-cloro-4-metil-2-

bifenilil)amino]carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-
azoniabicciclo[3.2.1]octano;

bromuro de (3-endo)-3-([(2-bifenililamino)carbonil]-
oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;

5 bromuro de (3-endo)-3-([(3'-cloro-4'-fluoro-4-metil-
2-bifenilil)amino]carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-
azoniabicciclo[3.2.1]octano;

bromuro de (3-endo)-3-([(5-fluoro-2-bifenilil)amino]-
carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;

10 bromuro de (3-endo)-3-([(3'-cloro-4-fluoro-2-
bifenilil)amino]carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-
azoniabicciclo[3.2.1]octano;

(3-fluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-metil-8-
azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilo;

15 bromuro de (3-endo)-3-([(3',4-dicloro-2-bifenilil)-
amino]carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]-
octano;

bromuro de (3-endo)-3-([(5-cloro-2-bifenilil)amino]-
carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;

20 bromuro de (3-endo)-8,8-dimetil-3-([(4-metil-2-
bifenilil)amino]carbonil)oxi)-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;
(5-fluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-metil-8-
azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilo;

(3'-cloro-6-fluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-
25 8-metil-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilo;

bromuro de (3-endo)-3-([(3'-cloro-3-metil-2-
bifenilil)amino]carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo-
[3.2.1]octano; y

bromuro de (3-endo)-3-([(6-fluoro-2-bifenilil)amino]-
30 carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano.

Los compuestos más preferidos de fórmula (I) útiles en
la presente invención incluyen:

trifluoroacetato de (3-endo)-3-([(3'-cloro-2-
bifenilil)amino]carbonil)oxi)metil]-8,8-dimetil-8-
35 azonabicciclo[3.2.1]octano;

- trifluoroacetato de (3'-cloro-5-fluoro-2-bifenilil)-
 carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
 trifluoroacetato de (3-endo)-3-[[[(3'-cloro-5-fluoro-
 2-bifenilil)amino]carbonil)oxi)metil]-8,8-dimetil-8-
 5 azoniabicyclo[3.2.1]octano;
 trifluoroacetato de (3'-cloro-3-metil-2-bifenilil)-
 carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
 trifluoroacetato de 2-bifenililcarbamato de (3-endo)-
 8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
 10 (3'-cloro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-
 azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
 (3'-cloro-5-hidroxi-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-
 8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
 trifluoroacetato de (3'-cloro-4-metil-2-bifenilil)-
 15 carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
 trifluoroacetato de (3'-cloro-6-fluoro-2-bifenilil)-
 carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
 (3'-fluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-
 azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
 20 trifluoroacetato de (3-endo)-3-[[[(3'-cloro-5-
 hidroxi-2-bifenilil)amino]carbonil)oxi)metil]-8,8-dimetil-
 8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;
 trifluoroacetato de (3-endo)-3-[[[(3'-cloro-4-fluoro-
 2-bifenilil)amino]carbonil)oxi)metil]-8,8-dimetil-8-
 25 azoniabicyclo[3.2.1]octano;
 trifluoroacetato de (3'-cloro-5-metil-2-bifenilil)-
 carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
 trifluoroacetato de (3'-cloro-4-fluoro-2-bifenilil)-
 carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
 30 (4'-fluoro-3'-metil-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-
 8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
 trifluoroacetato de (2',5-difluoro-2-bifenilil)-
 carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
 trifluoroacetato de (3'-cloro-4,4'-difluoro-2-
 35 bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-

- ilmetilo;
 trifluoroacetato de (3'-cloro-4'-fluoro-4-metil-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
 5 (3'-cloro-4',5-difluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
 (3'-cloro-4'-fluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
 (2'-fluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-
 10 azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
 trifluoroacetato de (3',5-difluoro-2-bifenilil)-carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
 trifluoroacetato de (4',5-difluoro-3'-metil-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-
 15 ilmetilo;
 (4'-fluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
 trifluoroacetato de (5-fluoro-3'-metil-2-bifenilil)-carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
 20 bromuro de (3-endo)-3-({[(3'-cloro-2-bifenilil)amino]carbonil}oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;
 bromuro de (3-endo)-3-({[(3'-cloro-3,4'-difluoro-2-bifenilil)amino]carbonil}oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo-
 [3.2.1]octano;
 25 bromuro de (3-endo)-3-({[(3'-cloro-5-fluoro-2-bifenilil)amino]carbonil}oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo-
 [3.2.1]octano;
 bromuro de (3-endo)-3-({[(3'-cloro-4'-fluoro-2-bifenilil)amino]carbonil}oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo-
 30 [3.2.1]octano;
 bromuro de (3-endo)-3-({[(3'-cloro-4',5-difluoro-2-bifenilil)amino]carbonil}oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo-
 [3.2.1]octano;
 bromuro de (3-endo)-3-({[(3',5-dicloro-4'-fluoro-2-bifenilil)amino]carbonil}oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo-
 35 bifenilil)amino]carbonil}oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo-

- [3.2.1]octano;
- bromuro de (3-endo)-3-([3'-cloro-4',6-difluoro-2-bifenilil)amino]carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo-
- [3.2.1]octano;
- 5 bromuro de (3-endo)-3-([3'-cloro-3-fluoro-2-bifenilil)amino]carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo-
- [3.2.1]octano;
- (3-endo)-8-metil-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilo (3'-cloro-4',5-difluoro-2-bifenilil)carbamato;
- 10 bromuro de (3-endo)-3-([3'-cloro-5-metil-2-bifenilil)amino]carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo-
- [3.2.1]octano;
- bromuro de (3-endo)-3-([3',5-dicloro-2-bifenilil)-amino]carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]-
- 15 octano;
- (3'-cloro-3,4'-difluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-metil-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilo;
- (3'-cloro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-metil-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilo;
- 20 bromuro de (3-endo)-3-([3'-cloro-6-fluoro-2-bifenilil)amino]carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;
- (3'-cloro-4',6-difluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-metil-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilo;
- 25 bromuro de (3-endo)-3-([3-fluoro-2-bifenilil)amino]-carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;
- (3',5-dicloro-4'-fluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-metil-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilo;
- bromuro de (3-endo)-3-([3'-cloro-4-metil-2-bifenilil)amino]carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo-
- 30 [3.2.1]octano;
- bromuro de (3-endo)-3-[(2-bifenililamino)carbonil]-oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;
- bromuro de (3-endo)-3-([3'-cloro-4'-fluoro-4-metil-
- 35 2-bifenilil)amino]carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-

- azoniabicciclo[3.2.1]octano;
- bromuro de (3-endo)-3-([[(5-fluoro-2-bifenilil)amino]-
carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;
- bromuro de (3-endo)-3-([[(3'-cloro-4-fluoro-2-
5 bifenilil)amino]carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo-
[3.2.1]octano;
- (3-fluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-metil-8-
azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilo;
- bromuro de (3-endo)-3-([[(3',4-dicloro-2-bifenilil)-
10 amino]carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo-
[3.2.1]octano;
- bromuro de (3-endo)-3-([[(5-cloro-2-bifenilil)amino]-
carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;
- bromuro de (3-endo)-8,8-dimetil-3-([[(4-metil-2-
15 bifenilil)amino]carbonil)oxi)-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;
- (5-fluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-metil-8-
azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilo; y
- (3'-cloro-6-fluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-
8-metil-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilo.
- 20 Los compuestos incluso más preferidos de fórmula (I)
útiles en la presente invención incluyen:
- trifluoroacetato de (3-endo)-3-([[(3'-cloro-2-
bifenilil)amino]carbonil)oxi)metil]-8,8-dimetil-8-
azoniabicciclo[3.2.1]octano;
- 25 trifluoroacetato de (3'-cloro-5-fluoro-2-bifenilil)-
carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
- trifluoroacetato de (3-endo)-3-([[(3'-cloro-5-fluoro-
2-bifenilil)amino]carbonil)oxi)metil]-8,8-dimetil-8-
azoniabicciclo[3.2.1]octano;
- 30 trifluoroacetato de (3'-cloro-3-metil-2-bifenilil)-
carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
- trifluoroacetato de 2-bifenililcarbamato de (3-endo)-
8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;
- (3'-cloro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-
35 azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;

(3'-cloro-5-hidroxi-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;

(3'-cloro-4-metil-2-bifenilil)carbamato trifluoroacetato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;

5 trifluoroacetato de (3'-cloro-6-fluoro-2-bifenilil)-carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;

bromuro de (3-endo)-3-(((3'-cloro-2-bifenilil)amino)carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;

10 bromuro de (3-endo)-3-(((3'-cloro-3,4'-difluoro-2-bifenilil)amino)carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;

bromuro de (3-endo)-3-(((3'-cloro-5-fluoro-2-bifenilil)amino)carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;

15 bromuro de (3-endo)-3-(((3'-cloro-4'-fluoro-2-bifenilil)amino)carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;

bromuro de (3-endo)-3-(((3'-cloro-4',5-difluoro-2-bifenilil)amino)carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;

20 bromuro de (3-endo)-3-(((3',5-dicloro-4'-fluoro-2-bifenilil)amino)carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;

bromuro de (3-endo)-3-(((3'-cloro-4',6-difluoro-2-bifenilil)amino)carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;

25 bromuro de (3-endo)-3-(((3'-cloro-3-fluoro-2-bifenilil)amino)carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;

30 (3'-cloro-4',5-difluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-metil-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilo;

bromuro de (3-endo)-3-(((3'-cloro-5-metil-2-bifenilil)amino)carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;

35 bromuro de (3-endo)-3-(((3',5-dicloro-2-

bifenilil) amino] carbonil) oxi) -8,8-dimetil-8-azoniabicciclo-
[3.2.1] octano;

(3'-cloro-3,4'-difluoro-2-bifenilil) carbamato de (3-
endo)-8-metil-8-azabicciclo[3.2.1] oct-3-ilo;

5 (3'-cloro-2-bifenilil) carbamato de (3-endo)-8-metil-8-
azabicciclo[3.2.1] oct-3-ilo;

bromuro de (3-endo)-3-(((3'-cloro-6-fluoro-2-
bifenilil) amino] carbonil) oxi) -8,8-dimetil-8-azoniabicciclo-
[3.2.1] octano;

10 (3'-cloro-4',6-difluoro-2-bifenilil) carbamato de (3-
endo)-8-metil-8-azabicciclo[3.2.1] oct-3-ilo;

bromuro de (3-endo)-3-(((3-fluoro-2-
bifenilil) amino] carbonil) oxi) -8,8-dimetil-8-azoniabicciclo-
[3.2.1] octano;

15 (3',5-dicloro-4'-fluoro-2-bifenilil) carbamato de (3-
endo)-8-metil-8-azabicciclo[3.2.1] oct-3-ilo;

bromuro de (3-endo)-3-(((3'-cloro-4-metil-2-
bifenilil) amino] carbonil) oxi) -8,8-dimetil-8-azoniabicciclo-
[3.2.1] octano;

20 bromuro de (3-endo)-3-([(2-bifenilil amino) carbonil]-
oxi) -8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1] octano;

bromuro de (3-endo)-3-(((3'-cloro-4'-fluoro-4-metil-
2-bifenilil) amino] carbonil) oxi) -8,8-dimetil-8-
azoniabicciclo[3.2.1] octano; y

25 bromuro de (3-endo)-3-([(5-fluoro-2-bifenilil) amino]-
carbonil) oxi) -8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1] octano.

Los compuestos particularmente preferidos de la pre-
sente invención incluyen:

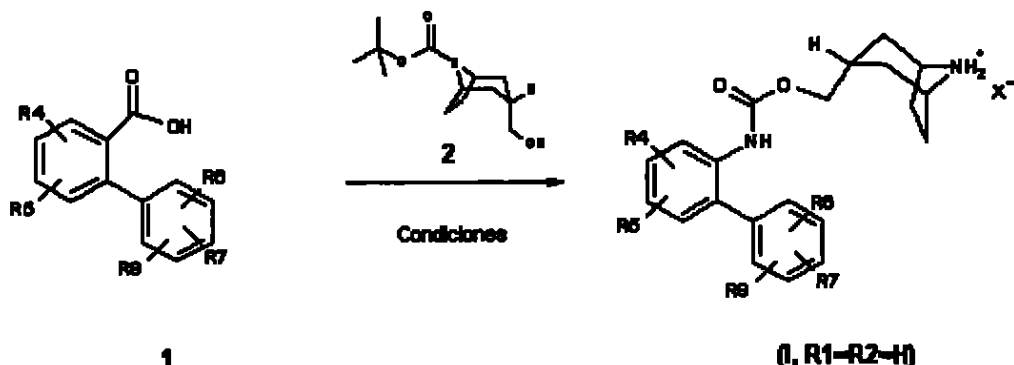
bromuro de (3-endo)-3-(((3'-cloro-4',5-difluoro-2-
bifenilil) amino] carbonil) oxi) -8,8-dimetil-8-azoniabicciclo-
[3.2.1] octano; y

30 trifluoroacetato de (3-endo)-3-([((3'-cloro-2-
bifenilil) amino] carbonil) oxi) metil] -8,8-dimetil-8-
azoniabicciclo[3.2.1] octano.

35

MÉTODOS DE PREPARACIÓN

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser obtenidos aplicando procedimientos sintéticos, algunos de los cuales se ilustran en los Esquemas siguientes. La síntesis proporcionada para estos Esquemas es aplicable para producir compuestos de fórmula (I) que tienen una diversidad de diferentes grupos R_x ($X = 1$ a 7) que se hacen reaccionar, empleando sustituyentes que estén adecuadamente protegidos, para conseguir la compatibilidad con las reacciones indicadas en la presente memoria descriptiva. La posterior desprotección, en esos casos, proporciona seguidamente compuestos de la naturaleza generalmente descrita. Aunque los Esquemas son mostrados con compuestos solamente de fórmula (I), esto es tan solo para fines de ilustración.



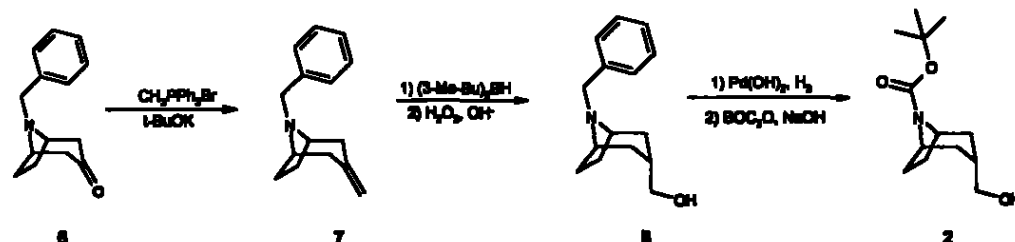
Reactivos y condiciones: a) Difenilfosforil-azida, trietilamina, CHCl_3 ; b) HX-disolvente.

Esquema 1

Como se indica en el Esquema 1, los compuestos deseados de fórmula (I) pueden ser preparados a través de la reacción de Curtius de un ácido 1 de bifenilo adecuado con el alcohol 2 bicclico adecuadamente protegido [3.2.1] usando reactivos estándar bien conocidos en la técnica como el reactivo de Difenilfosforil-azida (DPPA) disponible en el comercio. La separación del grupo protector usando condiciones estándar como un tratamiento con ácido p-

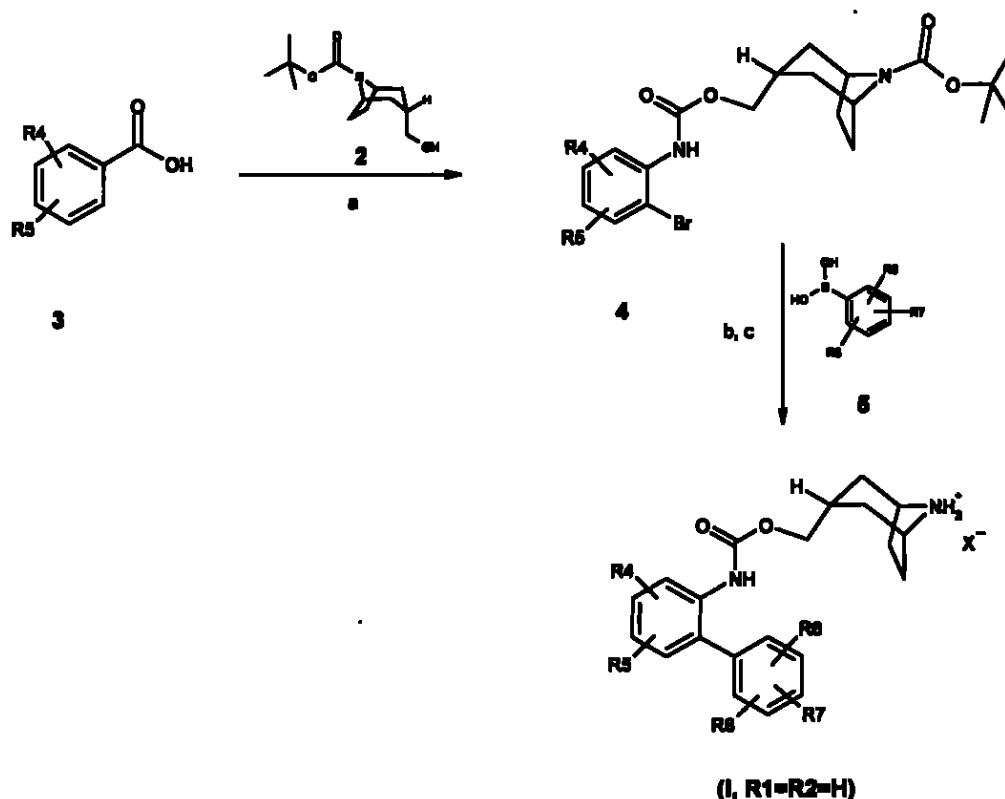
toluenosulfónico en acetonitrilo proporciona el compuesto de fórmula (I).

El alcohol 2 bicíclico [3.2.1] requerido no está disponible en el comercio pero puede ser preparado a partir del compuesto 6 que ha sido previamente descrito en la bibliografía (T. Momone et al, *J.C.S. Perkin. Trans. 1*, 9, 1997, 1307-14). Como se muestra en el Esquema 2, el compuesto 7 se preparó mediante la reacción de Wittig del compuesto 6 usando reactivos estándar como bromuro de metil-trifenil-fosfonio y terc-butóxido de potasio. La hidroborcación del alcano 7 con disamilborano seguida de oxidación produjo el alcohol 8. La posterior separación del resto bencílico de 8 bajo condiciones de hidrogenación seguida de protección del átomo de nitrógeno del anillo con un grupo BOC usando condiciones estándar como tratamiento con dicarbonato de di-ter-butilo en presencia de una base como hidróxido de sodio proporcionó el alcohol 2 deseado.



Esquema 2

Alternativamente, si el ácido 1 de bifenilo adecuado no está disponible en el comercio, los compuestos deseados de fórmula (I) pueden ser preparados también como se indica en el Esquema 3.



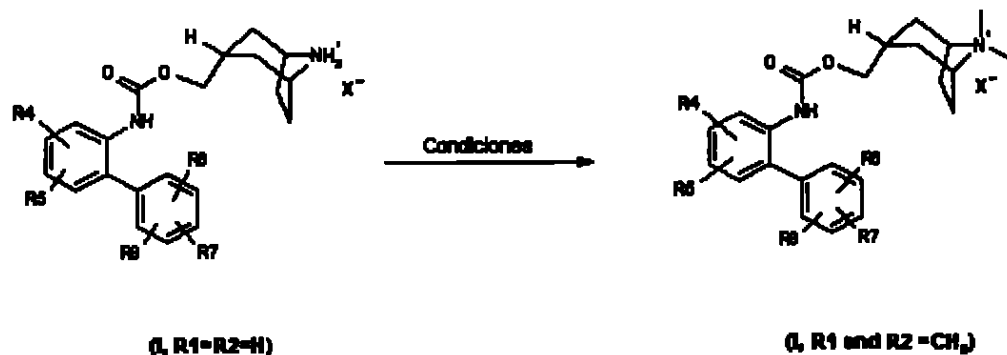
Reactivos y condiciones: a) difenilfosforil-azida, trietilamina, b) base de $\text{Pd}(\text{PH})_4$, DMF/ H_2O , c) HX, disolvente.

5

Esquema 3

Un ácido carboxílico 3 adecuado se puede hacer reaccionar con el alcohol 2 bicíclico [3.2.1] adecuadamente protegido a través de la reacción de Curtius usando reactivos estándar bien conocidos en la técnica como el reactivo de difenilfosforil-azida (DPPA) disponible en el comercio. El intermedio 4 así formado puede ser acoplado a un ácido borónico 5 adecuado usando métodos estándar bien conocidos en la técnica como el acoplamiento de Suzuki con tetrakis (trifenilfosfino)paladio (0) catalítico en dimetilformamida y agua en presencia de una base como carbonato de sodio o trietilamina. La separación del grupo protector en 4 usando condiciones estándar como tratamiento con ácido p-toluenosulfónico en acetonitrilo proporciona el compuesto de fórmula (I).

Como se indicó en el Esquema 4, en el caso en que el compuesto de fórmula general (I) sea una sal cuaternaria de dimetilo (R_1 y $R_2 = CH_3$), puede ser preparado haciendo reaccionar la correspondiente amina secundaria (I, $R_1 = R_2 = H$) con un reactivo de alquilación adecuado como bromuro de metilo o yoduro de metilo con una base como carbonato de potasio en un disolvente inerte como dimetilformamida.

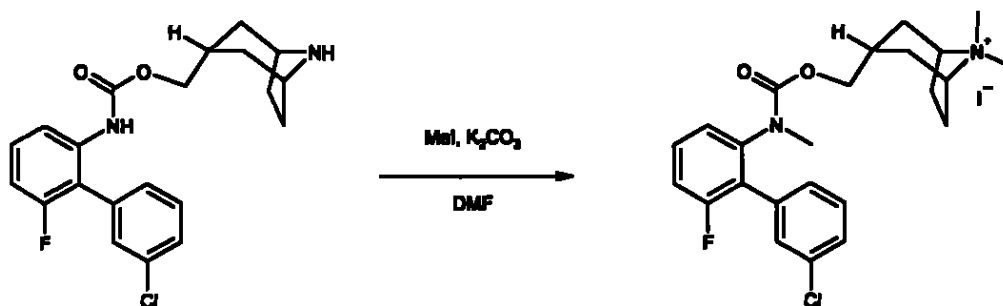


Reactivos y condiciones: MeBr o MeI, K_2CO_3 , DMF.

10

Esquema 4

En algunos casos, se puede producir también la alquilación del átomo de nitrógeno con carbonato. Un ejemplo representativo se muestra en el Esquema 5.



15

Esquema 5

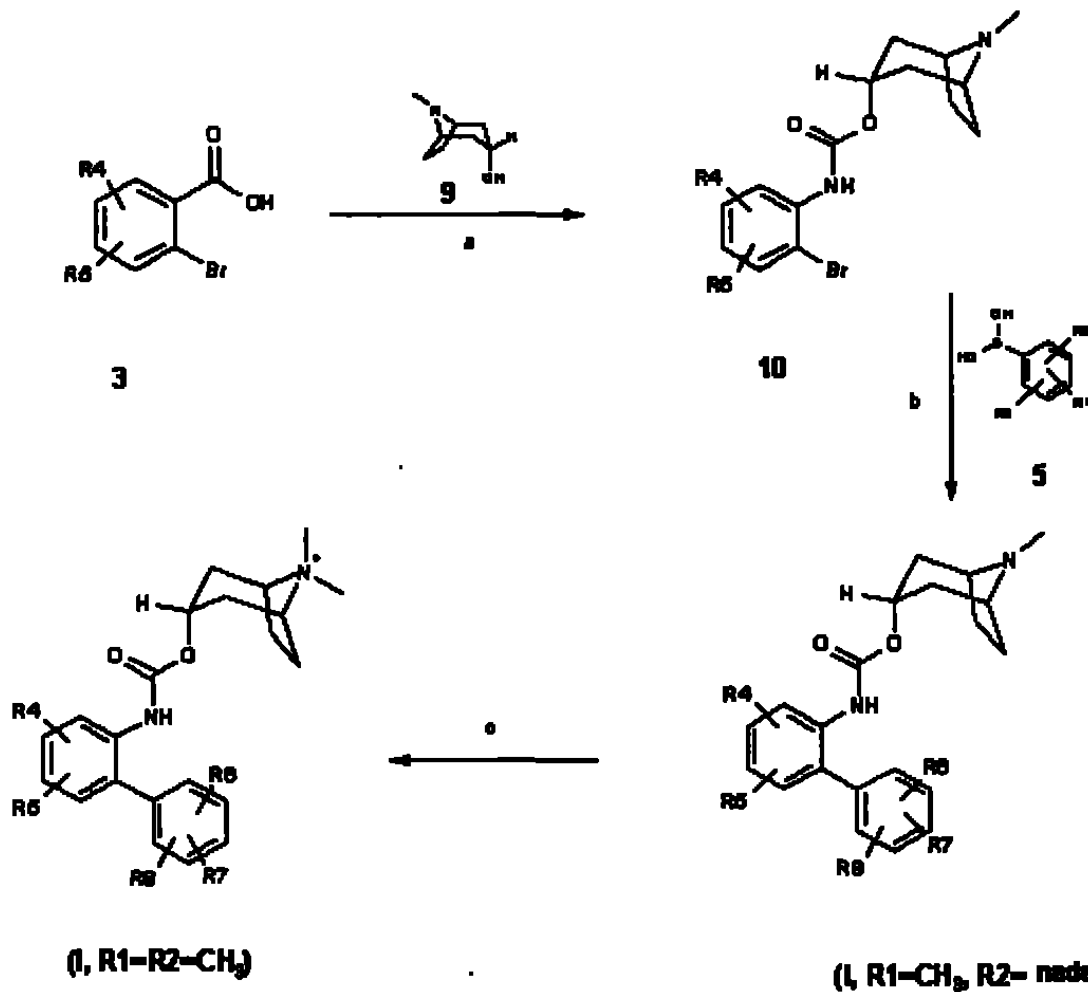
Los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados también como se expone en el Esquema 6. Un ácido carboxílico 3 adecuado se puede hacer reaccionar con el alcohol 9 bicíclico disponible en el comercio a través de la reacción de Curtius usando reactivos estándar bien conocidos en la técnica como el reactivo de difenilfosforil-azida (DPPA) disponible en el comercio. El intermedio 10 así formado

20

~~115~~
117

puede ser acoplado a un ácido borónico 5 adecuado usando métodos estándar bien conocidos en la técnica como el acoplamiento de Suzuki con (trifenilfosfino)paladio (0) soportado en polímero en DME y agua en presencia de una base como carbonato de potasio para proporcionar el compuesto de fórmula (I) ($R_1 = CH_3$, $R_2 = \text{nada}$). La reacción de este compuesto con un agente de metilación adecuado como yoduro de metilo o bromuro de metilo conduce a la correspondiente sal cuaternaria de dimetilo de fórmula (I) ($R_1 = R_2 = CH_3$).

10



Reactivos y condiciones: a) Difenilfosforil-azida, trietilamina, b) PS- Ph_3 -Pd, base, DME/ H_2O ; c) MeBr o MeI, DCM/acetonitrilo.

15

Esquema 6

EJEMPLOS SINTÉTICOS

La invención se describirá seguidamente mediante referencia a los siguientes ejemplos que son solamente ilustrativos y no deben ser concebidos como una limitación del alcance de la presente invención. La mayoría de los reactivos e intermedios están disponibles en el comercio o son preparados según procedimientos de la bibliografía. La preparación de los intermedios que no está descrita en la bibliografía se ilustra a continuación. Se llevó a cabo una cromatografía de columna rápida usando sílice Merck 9385 salvo que se establezca otra cosa. Los análisis por LC/MS se realizaron bajo las siguientes condiciones:

- Columna: 3,3 cm x 4,6 mm DI, 3 µm ABZ+PLUS
- Caudal: 3 ml/minuto
- Volumen de inyección: 5 µl
- Temp: temperatura ambiente
- Disolvente: A: 0,1% de ácido fórmico + acetato de amonio 10 m molar.

B: 95% de acetonitrilo + 0,05% de ácido fórmico

• Gradiente:	<u>Tiempo</u>	<u>A%</u>	<u>B%</u>
	0,00	100	0
	0,70	100	0
	4,20	0	100
	5,30	0	100
	5,50	100	0

La preparativa automatizada dirigida a masa (MDAP) se realizó bajo las condiciones descritas en el Sistema A o el Sistema B:

Sistema A: Sales de formiato

- La columna preparativa usada fue Supelcosil ABZplus (10 cm x 2,12 cm de diámetro interno; tamaño de partículas 5 m)
- Longitud de onda de detección UV: 200-320 nM

- Caudal: 20 ml/minuto
- Volumen de inyección: 0,5 ml
- Disolvente A: 0,1% de ácido fórmico
- Disolvente B: 95% de acetonitrilo + 0,05% de ácido

5 fórmico.

Sistema B. Sales de TFA

• La columna preparativa usada fue Supelcosil ABZplus (10 cm x 2,12 cm de diámetro interno; tamaño de partículas 5 m)

- 10
- Longitud de onda de detección UV: 200-320 nm
 - Caudal: 20 ml/minuto.
 - Volumen de inyección: 0,5 ml.
 - Disolvente A: Agua + 0,1% de ácido trifluoroacético.
 - Disolvente B: Acetonitrilo + 0,1% de ácido trifluo-
- 15 roacético.

La HPLC preparatoria Gilson se realizó bajo las siguientes condiciones:

- Columna: 75 x 33 mm D.I., S-5 µm, 12 nm.
 - Caudal: 30 ml/minuto.
 - 20 • Volumen de inyección: 0,800 ml.
 - Temperatura ambiente
 - Disolvente A: 0,1% de ácido trifluoroacético en agua.
 - Disolvente B: 0,1% de ácido trifluoroacético en ace-
- 25 tonitrilo.

Los siguientes ejemplos están destinados a ser ilustrativos de la presente invención pero sin limitarla en modo alguno.

Preparación de (3-endo)-(hidroximetil)-8-azabicyclo-

30 [3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

Step a: Preparación de 3-metilideno-8-(fenilmetil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano

En un matraz de 500 ml con brazo lateral, barra de agitación, entrada para N₂ y tapón compartimentado se introdujo una solución de terc-butóxido de potasio en THF (82 ml, 1 M) y bromuro de metiltrifenil-fosfonio (29,2 g, 82 mmol). Se enfrió a 0°C bajo N₂ seco y se añadió THF anhidro (140 ml) a través de una jeringuilla a 0°C. La solución del iluro se agitó durante 20 minutos. Se añadió 8-(fenilmetil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona (14,0 g, 65 mmol) en THF anhidro (ml) a través de una jeringuilla a 0°C y la solución se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y seguidamente se inactivó con agua (6 ml). La mezcla se acidificó a pH 1 y se separó THF a vacío a 30°C. El residuo se diluyó con agua (450 ml) y se extrajo Ph₃PO con tolueno (3 x 200 ml). La solución acuosa se basificó con NaOH (~ 35 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaCl saturado (3 x 100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para producir un producto en bruto que se purificó por cromatografía rápida (400 g de sílice, acetato de etilo que contenía 0,1% de TEA). Se recuperó 3-metilideno-8-(fenilmetil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano en forma de un aceite amarillo (11,3 g, 81,5%). LC/MS ESI R_f 1,27 min, MH⁺ 214; RMN (CDCl₃, 400MHz; δ): 1,58 ppm (q, 2H), 1,80-2,05 ppm (m, 4H), 2,55 ppm (d, 2H), 3,28 ppm (s, 2H), 3,65 ppm (s, 2H), 4,80 ppm (s, 2H), 7,29 ppm (t, 1H), 7,35 ppm (t, 2H), 7,46 ppm (d, 2H).

Etapa b: Preparación de (3-endo)-8-(fenilmetil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]metanol

Se preparó una solución de disamilborano mediante la adición de borano 1,0 M en THF (20 ml, 20 mmol) a una solución 2,0 M de 2-metil-2-butenol en THF (20 ml, 40 mmol) a 0°C bajo N₂. La solución se agitó 1 h a 0°C antes de la adición de 3-metilideno-8-(fenilmetil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano (1,07 g, 5 mmol en 10 ml de THF anhidro. Después de

0,5 h a 0°C la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se dejó agitar durante una noche. El borano se inactivó mediante la adición cuidadosa de agua (2 ml). La solución agitada se oxidó seguidamente a 0°C añadiendo gota a gota una solución acuosa de 30% de H₂O₂ (3,87 ml, 45 mmol) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 3 N y el disolvente se evaporó. El residuo se recogió en acetato de etilo. La evaporación proporcionó un aceite en bruto viscoso que se usó directamente para la etapa c.

Etapas c: Separación del grupo bencilo y protección con un grupo BOC

Una solución de (3-endo)-8-(fenilmetil)-8-azabicyclo-[3.2.1]oct-3-il]metanol (1,16 g) (Schneider et al, Arch. Farm., 1975, 308-365) en etanol (20 ml) y HCl 6 N (1 ml) que contenía hidróxido de paladio sobre carbono (catalizador de Pearlman, 2,27 g, 22% (p/p)) se hidrogenó (3,79 bares H₂) a temperatura ambiente durante 2 días. El catalizador se separó por filtración sobre celite y el filtrado se evaporó bajo vacío. El residuo y dicarbonato de di-ter-butilo (1,63 g, 7,5 mmol) se disolvieron en 30 ml de dioxano_NaOH 1 N (2:1) y se agitaron durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se dividió en partes entre acetato de etilo (3 x 25 ml) y agua (25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El aceite residual se purificó por cromatografía rápida (150 g de sílice, hexano:acetato de etilo (1:1, que contiene 0,1% de NH₃ 2,0 M en metanol). Se obtuvo un aceite incoloro (0,65 g). LC/MS ESI RT 1,65 min, MH⁺ 242, RMN (CDCl₃, 400MHz; δ) 4,15 ppm (ancho, 2H), 3,64 ppm (d, 2H), 2,20 ppm (ancho, 2H), 1,97 ppm (ancho, 2H), 1,85 ppm (m, 1H), 1,60 ppm (m, 2H), 1,40-1,50 ppm (s+ancho, 11H) .

Intermedio 1: (3-endo)-[(((2-bromo-5-metilfenil)-

amino]carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

Una solución de ácido 2-bromo-5-metilbenzoico (430 mg) en cloroformo (10 ml) se trató con difenilfosforil-azida (450 µl) y trietilamina (450 µl). La mezcla de reacción resultante se calentó a 60°C durante 10 minutos y seguidamente se trató con una solución de (3-endo)-(hidroximetil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,2-dimetiletilo (470 mg) en cloroformo (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 horas. La solución enfriada se introdujo en un cartucho de SPE (Si, 10 g). Una elución con cloroformo, seguida de evaporación del disolvente proporcionó el compuesto del título (920 mg). LC/MS ESI R_T 3,93 mins MH⁺ 453.

Intermedio 2: (3-endo)-[(((2-bromofenil)-amino)-carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-bromobenzoico usando el procedimiento descrito para la preparación del intermedio 1. LC/MS ESI R_T 3,79 mins MH⁺ 439.

Intermedio 3: 1,1-dimetiletilo (3-endo)-[(((2-bromo-3,4-bis(metiloxi)fenil)amino)carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-bromo-3,4-bis(metoxi)benzoico usando el procedimiento descrito para la preparación del intermedio 1. LC/MS ESI R_T 3,63 mins MH⁺ 499.

Intermedio 4: (3-endo)-[(((2-bromo-5-clorofenil)-amino)carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-bromo-5-clorobenzoico usando el procedimiento descrito para la preparación de intermedio 1. LC/MS ESI R_T 4,05 mins MH⁺ 473.

Intermedio 5: (3-endo)-{[([2-bromo-5-(metiloxi)-fenil]amino)carbonil)oxi]metil}-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-bromo-5-(metiloxi)benzoico usando el procedimiento descrito para la preparación de intermedio 1, RMN (d^6 -DMSO 400MHz; δ) 7,84 (br, 1H), 7,46-7,35 (m, 1H), 7,18-7,11 (m, 1H), 6,56-6,51 (m, 1H), 4,33-4,10 (m's, 4H), 3,81 (s, 3H), 2,31-1,95 (m's, 5H), 1,74-1,64 (m, 2H), 1,5-1,41 (m's, 11H).

Intermedio 6: (3-endo)-{[([5-(acetilamino)-2-bromofenil]amino)carbonil)oxi]metil}-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 5-(acetilamino)-2-bromobenzoico usando el procedimiento descrito para la preparación de intermedio 1. LC/MS ESI R_f 3,49 mins MH^+ 496.

Intermedio 7: (3-endo)-{[([2-bromo-4-metilfenil]amino)carbonil)oxi]metil}-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-bromo-4-metilbenzoico usando el procedimiento descrito para la preparación de intermedio 1. LC/MS ESI R_f 3,91 mins MH^+ 453.

Intermedio 8: (3-endo)-{[([2-bromo-6-metilfenil]amino)carbonil)oxi]metil}-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-bromo-6-metilbenzoico usando el procedimiento descrito para la preparación de intermedio 1. LC/MS ESI R_f 3,64 mins MH^+ 453.

Intermedio 9: (3-endo)-{[([2-bromo-5-fluorofenil]amino)carbonil)oxi]metil}-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

El compuesto del título se preparó a partir de 2-

bromo-5-fluorobenzoico acid usando el procedimiento descrito para la preparación de intermedio 1. LC/MS ESI R_f 3,92 mins MH^+ 457 .

5 Intermedio 10: (3-endo)-[(((2-bromo-3-fluorofenil)-amino)carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

10 El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromo-3-fluorobenzoico acid usando el procedimiento descrito para la preparación de intermedio 1. LC/MS ESI R_f 3,83 mins MH^+ 457 .

Intermedio 11: (3-endo)-[(((2-bromo-4-fluorofenil)-amino)carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

15 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-bromo-4-fluorobenzoico usando el procedimiento descrito para la preparación de intermedio 1. LC/MS ESI R_f 3,78 mins MH^+ 457.

Intermedio 12: 3'-cloro-5-[(fenilmetil)oxi]-2-bifenilcarboxilato de metilo

20 Se hizo burbujear lentamente nitrógeno a través de una mezcla agitada de dioxano (3 ml), carbonato de cesio (600 mg), cloruro de 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio (8,5 mg) y acetato de paladio (5,5 mg) durante 5 minutos. Se añadió una mezcla de 4-[(fenilmetil)oxi]-2-
25 {[(trifluorometil)sulfonil]oxi}benzoato de metilo (390 mg) y ácido 3-cloroborónico (231 mg) y el recipiente se selló. La mezcla resultante se calentó en un microondas (Smith Creator, 150°C, 10 minutos). Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (5 ml), se filtró a
30 través de Hyflo y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía (20 g de Si, Flashmaster 2) eluyendo con acetato de etilo/ciclohexano (2:98). El compuesto del título se recuperó en forma de un sólido blanco (280 mg). LC/MS ESI R_f 3,88 mins MH^+ 353.

Intermedio 13: ácido 3'-cloro-5-[(fenilmetil)oxi]-2-bifenilcarboxílico

Una mezcla de 3'-cloro-5-[(fenilmetil)oxi]-2-bifenilcarboxilato de metilo, metanol (5 ml), tetrahidrofurano (5 ml) e hidróxido de sodio 2 N (3 ml) se calentó a 60°C durante 2 horas. La solución enfriada se añadió a ácido clorhídrico 2 N (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (380 mg). LC/MS ESI R_T 3,74 mins MH⁺ 339 .

Intermedio 14: (3-endo)-{[({(3'-cloro-5-[(fenilmetil)oxi]-2-bifenilil)amino)-carbonil]oxi}metil)-8-azabicyclo-[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 3'-cloro-5-[(fenilmetil)oxi]-2-bifenilcarboxílico usando el procedimiento descrito para la preparación de intermediato 1. LC/MS ESI R_T 4,09 mins MH⁺ 577.

Intermedio 15: (3-endo)-{[({(3'-cloro-5-hidroxi-2-bifenilil)amino)carbonil]oxi}metil]-8-azabicyclo-[3.2.1]-octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

Una mezcla de acetato de paladio (6 mg), trietilamina (11 µl) y trietilsilano (125 µl) en diclorometano (2 ml) se agitó durante 5 minutos para proporcionar una suspensión negra. Se añadió gota a gota una solución de 3-endo)-{[({(3'-cloro-5-[(fenilmetil)oxi]-2-bifenilil)amino)-carbonil]oxi}metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (280 mg) en diclorometano y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 horas. Se añadieron adicionalmente acetato de paladio (6 mg), trietilamina (11 µl) y trietilsilano (125 µl) y se continuó agitando adicionalmente durante 24 horas. La mezcla se trató con cloruro de amonio acuoso (5 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 5 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se evaporaron y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2

ml) y seguidamente se trató con una solución 1 M de fluoruro de tetrabutylamonio en THF (1 ml). La solución resultante se agitó durante 1 hora, el disolvente se separó bajo vacío para proporcionar un residuo que se diluyó con ciclohexano y seguidamente se introdujo en un cartucho de SPE (Si 20 g). Una elución con una mezcla de ciclohexano/dietil-éter proporcionó el compuesto del título (180 mg).

RMN (d^6 -DMSO 400MHz; δ) 7,84-7,65 (br, 1H), 7,51-7,21 (m's, 3H), 7,26-7,21 (m, 1H, excess), 6,87-6,81 (m, 1H), 6,76-6,71 (m, 1H), 6,39-6,15 (br m, 1H), 5,16 (br, 1H), 4,29-4,01 (m's, 4H), 2,20-1,26 (m's, 18H, excess).

Intermedio 16: (3-endo)-[({[(2-bromo-6-fluorofenil)-amino]carbonil}oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-bromo-6-fluorobenzoico usando el procedimiento descrito para la preparación de intermedio 1. LC/MS ESI R_t 3,45 mins MH^+ 457.

Ejemplo 1: [3'-(trifluorometil)-2-bifenilil]carbamato de (3-endo)-8-Azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

Una solución de ácido 3'-(trifluorometil)-2-bifenilcarboxílico (0,05 mmol) en cloroformo (0,5 ml) se trató sucesivamente con una solución de difenilfosforilazida (11 μ l) en cloroformo (0,2 ml) y seguidamente una solución de trietilamina (11 μ l) en cloroformo (0,2 ml). La solución resultante se mantuvo a 50°C durante 10 minutos y seguidamente se trató con una solución de (3-endo)-(hidroximetil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (12 mg) en cloroformo (0,2 ml). Después de calentar a reflujo durante 16 horas. La solución enfriada se purificó introduciéndola en un cartucho de SPE (NH_2 , 500 mg) eluyendo seguidamente con cloroformo. Después de separar el disolvente bajo vacío, el residuo se disolvió en

acetonitrilo (0,5 ml), se trató con una solución de ácido p-toluenosulfónico (10 mg) en acetonitrilo (0,5 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. La solución enfriada se purificó introduciéndola en un cartucho de SPE (SCX, 500 mg) lavando seguidamente con metanol y eluyendo con amoníaco 2 M en metanol para proporcionar el compuesto del título. LC/MS ESI R_T 2,33 mins MH^+ 405.

Ejemplo 2: [4-fluoro-4'-(trifluorometil)-2-bifenilil]-carbamato de (3-endo)-8-Azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

10 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-fluoro-4'-(trifluorometil)-2-bifenilcarboxílico según el procedimiento indicado en el ejemplo 1. LC/MS ESI R_T 2,43 mins MH^+ 423.

Ejemplo 3: 3',4'-bis(metiloxi)-2-bifenilil]-carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

15 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4'-metil-3'-(metiloxi)-2-bifenilcarboxílico según el procedimiento indicado en el ejemplo 1. LC/MS ESI R_T 2,12 mins MH^+ 397.

Ejemplo 4: (4'-butil-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

20 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4'-butil-2-bifenilcarboxílico según el procedimiento indicado en el ejemplo 1. LC/MS ESI R_T 2,58 mins MH^+ 393.

Ejemplo 5: [5-cloro-4'-(trifluorometil)-2-bifenilil]-carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

25 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 5-cloro-4'-(trifluorometil)-2-bifenilcarboxílico según el procedimiento indicado en el ejemplo 1. LC/MS ESI R_T 2,52 mins MH^+ 439,

Ejemplo 6: 3-endo)-8-Azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetil[6-cloro-4'-(trifluorometil)-2-bifenilil]-carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

35 El compuesto del título se preparó a partir de ácido

6-cloro-4'-(trifluorometil)-2-bifenilcarboxílico según el procedimiento indicado en el ejemplo 1. LC/MS ESI R_f 2,48 mins MH^+ 439.

5 **Ejemplo 7: (2'-metil-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo**

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2'-metil-2-bifenilcarboxílico según el procedimiento indicado en el ejemplo 1. LC/MS ESI R_f 2,26 mins MH^+ 351,

10 **Ejemplo 8: (4'-hidroxi-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo**

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4'-hidroxi-2-bifenilcarboxílico según el procedimiento indicado en el ejemplo 1. LC/MS ESI R_f 2,04 mins MH^+ 353,

15 **Ejemplo 9: [4'-(trifluorometil)-2-bifenilil]-carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo**

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4'-(trifluorometil)-2-bifenilcarboxílico según el procedimiento indicado en el ejemplo 1. LC/MS ESI R_f 2,35 mins MH^+ 405.

20 **Ejemplo 10: trifluoroacetato de (3'-cloro-4-metil-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo-[3.2.1]oct-3-ilmetilo**

Una solución de (3-endo)-[(((2-bromo-5-metilfenil)-amino)carbonil)oxi]metil]-8-azabicyclo[3.2.1]-octano-8-carboxilato (45 mg) y ácido (3-clorofenil)borónico (23,4 mg) en dimetilformamida (0,75 ml) se trató con carbonato de sodio (30 mg), tetrakis (trifenilfosfino)paladio (0) (58 mg) y agua (0,25 ml). La mezcla se colocó en un tubo de reacción sellado y se calentó en un microondas (CEM Explorer, 150°C, 10 minutos, presión 17,22 bares, potencia 100 W). Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se separó bajo vacío. El residuo se disolvió en cloroformo (1 ml) y seguidamente se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 2 N (0,5 ml) y agua (0,5 ml). La fase

orgánica se separó y el disolvente se separó bajo vacío. El residuo se disolvió en acetonitrilo (1 ml) y se trató con ácido p-toluenosulfónico (20 mg). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se purificó introduciéndola en un cartucho de SPE (SCX, 500 mg) lavando seguidamente con metanol y eluyendo con amoníaco 2 M en metanol. El disolvente se separó bajo vacío y el residuo se purificó por MDAP para proporcionar el compuesto del título. LC/MS ESI R_f 2,57 mins MH^+ 385.

Ejemplo 11: 4-metilbenzenesulfonato de (3-endo)-3-(((3'-cloro-5-[(fenilmetil)oxi]-2-bifenilil)amino)-carbonil)oxi)metil)-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano

Una solución de (3-endo)-(((3'-cloro-5-[(fenilmetil)oxi]-2-bifenilil)amino)carbonil)oxi)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (11 mg) y ácido p-toluenosulfónico (12 mg) en cloroformo (0,5 ml) se calentó en un microondas (Smit Creator, 100°C, 7 minutos). Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se separó bajo vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía rápida después de una elución con DCM/MeOH/NH₃ (75:25:2) para proporcionar el compuesto del título (7 mg) en forma de su sal de p-tolueno-sulfonato. RMN (d^6 -DMSO 400MHz; δ) 7,80-7,65 (m, 2H), 7,49-7,13 (m's, 13H, excess), 7,05-6,94 (m, 1H), 6,91-6,85 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,15-3,90 (m's, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,31-2,08 (m's, 5H), 1,96-1,80 (m, 2H), 1,68-1,53 (m, 2H).

Ejemplo 12: (3'-cloro-5-hidroxi-2-bifenilil)carbanato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

Una solución de (3-endo)-(((3'-cloro-5-hidroxi-2-bifenilil)amino)carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (11 mg) y ácido p-toluenosulfónico (12 mg) en cloroformo (0,5 ml) se calentó en un microondas (Smith Creator, 100°C, 7 minutos). Después

de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se separó bajo vacío. El residuo resultante se purificó por MDAP para proporcionar el compuesto del título (2,5 mg). LC/MS ESI R_f 2,25 mins MH^+ 387.

5 **Ejemplo 13: (2',4'-dicloro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo**

Una solución de (3-endo)-[(((2-bromofenil)-amino]carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (44 mg) y ácido (2,4-
10 diclorofenil)-borónico (28 mg) en dimetilformamida (0,75 ml) se trató con carbonato de sodio (30 mg), tetrakis (trifenilfosfino)-paladio (0) (35 mg) y agua (0,25 ml). La mezcla se colocó en un tubo de reacción sellado y se calentó en un microondas (CEM Explorer, 150°C, 10 minutos, presión
15 17,22 bares, potencia 100 W). Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se separó bajo vacío. El residuo se disolvió en cloroformo (1 ml) y seguidamente se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 2 N (0,5 ml) y agua (0,5 ml). La fase orgánica se separó y el disolvente se re-
20 tiró bajo vacío. El residuo se disolvió en acetonitrilo (1 ml) y se trató con ácido p-toluenosulfónico (20 mg). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se purificó introduciéndola en un cartucho de SPE (SCX, 500
25 mg) lavando seguidamente con metanol y eluyendo con amoníaco 2 M en metanol. El disolvente se separó bajo vacío y el residuo se purificó por MDAP para suministrar el compuesto del título (20 mg). LC/MS ESI R_f 2,6 mins MH^+ 379.

30 **Ejemplo 14: (2',4',6'-trimetil-2-bifenilil)-carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo**

Según el procedimiento indicado en el Ejemplo 13, se hicieron reaccionar ácido (2,4,6-trimetilfenil)borónico y (3-endo)-[(((2-bromofenil)amino]carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_t 1,9 mins MH^+ 380.

Ejemplo 15: (2',3'-dimetil-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

5 Según el procedimiento indicado en el ejemplo 10, se hicieron reaccionar ácido (2,3-dimetilfenil)borónico y (3-endo)-[(((2-bromofenil)amino)carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_t 2,47
10 mins MH^+ 365.

Ejemplo 16: (2',5'-dimetil-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 10, se hicieron reaccionar ácido 2,5-dimetilfenil)borónico y (3-
15 endo)-[(((2-bromofenil)amino)carbonil)-oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_t 2,49 mins MH^+ 365.

Ejemplo 17: (4'-fluoro-3'-metil-2-bifenilil)-carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 10, se hicieron reaccionar ácido (4-fluoro-3-metilfenil)borónico y
(3-endo)-[(((2-bromofenil)amino)carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo
25 para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_t 2,4 mins MH^+ 369.

Ejemplo 18: (4'-fluoro-2'-metil-2-bifenilil)-carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 10, se hicieron reaccionar ácido (4-fluoro-2-metilfenil)borónico y
30 (3-endo)-[(((2-bromofenil)amino)carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_t 2,41 mins MH^+ 369.

Ejemplo 19: (4'-etil-2-bifenilil)carbamato de (3-

endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 10, se hicieron reaccionar ácido (4-etilfenil)borónico y (3-endo)-[(((2-bromofenil)amino)carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo-
5 [3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI RT 2,48 mins MH⁺ 365.

Ejemplo 20: [2-(2-naftalenil)fenil]carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

10 Según el procedimiento indicado en el ejemplo 10, se hicieron reaccionar ácido 2-naftalenilborónico y (3-endo)-[(((2-bromofenil)amino)carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo-
[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título.

15 LC/MS ESI RT 2,50 mins MH⁺ 387.

Ejemplo 21: (4'-fluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 10, se hicieron reaccionar ácido (4-fluorofenil)borónico y (3-
20 endo)-[(((2-bromofenil)amino)carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_T 2,28 mins MH⁺ 355.

Ejemplo 22: {3'-[(trifluorometil)oxi]-2-bifenilil}-carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

25 Según el procedimiento indicado en el ejemplo 10, se hicieron reaccionar ácido {3-[(trifluorometil)-oxi]fenil}borónico y (3-endo)-[(((2-bromofenil)amino)carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato
30 de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_T 2,52 mins MH⁺ 421.

Ejemplo 23: {3'-[(metiloxi)metil]-2-bifenilil}-carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 10, se
35 hicieron reaccionar ácido {3-[(metiloxi)metil]-

fenil}borónico y (3-endo)-[(((2-bromofenil)amino)-carbonil}oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_T 2,27 mins MH^+ 381.

5 **Ejemplo 24: (2'-fluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo**

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 10, se hicieron reaccionar ácido (2-fluorofenil)borónico y (3-endo)-[(((2-bromofenil)amino)carbonil}oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_T 2,24 mins MH^+ 355.

Ejemplo 25: [2'-(trifluorometil)-2-bifenilil]-carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

15 Según el procedimiento indicado en el ejemplo 10, se hicieron reaccionar ácido (2-fluorofenil)borónico y (3-endo)-[(((2-bromofenil)amino)carbonil}oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_T 2,45 mins MH^+ 405.

Ejemplo 26: [4'-(1,1-dimetiletil)-2-bifenilil]-carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

25 Según el procedimiento indicado en el ejemplo 10, se hicieron reaccionar ácido [4-(1,1-dimetiletil)fenil]-borónico y (3-endo)-[(((2-bromofenil)amino)carbonil}oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_T 2,65 mins MH^+ 393.

30 **Ejemplo 27: 1,1':4',1''-terfenil-2-ilcarbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo**

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 10, se hicieron reaccionar ácido 4-bifenililborónico y (3-endo)-[(((2-bromofenil)amino)carbonil}oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_T 2,64 mins MH^+

413.

Ejemplo 28: (2',3'-difluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 10, se
5 hicieron reaccionar ácido (2,3-difluorofenil)borónico y (3-
endo)-[(((2-bromofenil)amino)carbonil)oxi)metil]-8-
azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo
para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_f 2,29
mins MH^+ 373.

10 **Ejemplo 29: (4'-metil-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo**

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 10, se
hicieron reaccionar ácido (4-metilfenil)borónico y (3-
endo)-[(((2-bromofenil)amino)carbonil)oxi)metil]-8-
15 azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo
para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_f 2,38
mins MH^+ 351.

Ejemplo 30: (3'-metil-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

20 Según el procedimiento indicado en el ejemplo 10, se
hicieron reaccionar ácido (3-metilfenil)borónico y (3-
endo)-[(((2-bromofenil)amino)carbonil)oxi)metil]-8-
azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo
para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_f 2,37
25 mins MH^+ 351.

Ejemplo 31: (3'-fluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 10, se
hicieron reaccionar ácido (3-fluorofenil)borónico y (3-
30 endo)-[(((2-bromofenil)amino)carbonil)oxi)metil]-8-
azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo
para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_f 2,28
mins MH^+ 355.

35 **Ejemplo 32: (2'-fluoro-4'-metil-2-bifenilil)-carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo**

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 10, se hicieron reaccionar ácido (2-fluoro-4-metilfenil)borónico y (3-endo)-[(((2-bromofenil)amino)carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_f 2,38 mins MH^+ 369.

Ejemplo 33: (3'-ciano-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 10, se hicieron reaccionar ácido (3-cianofenil)borónico y (3-endo)-[(((2-bromofenil)amino)carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_f 2,21 mins MH^+ 362.

Ejemplo 34: [4'-(metiloxi)-2-bifenilil]carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 10, se hicieron reaccionar ácido [4-(metiloxi)fenil]borónico y (3-endo)-[(((2-bromofenil)amino)carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_f 2,29 mins MH^+ 367.

Ejemplo 35: [3'-(metiloxi)-2-bifenilil]carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 10, se hicieron reaccionar ácido [3-(metiloxi)fenil]borónico y (3-endo)-[(((2-bromofenil)amino)carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_f 2,29 mins MH^+ 367.

Ejemplo 36: (2'-cloro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 10, se hicieron reaccionar ácido (2-clorofenil)borónico y (3-endo)-[(((2-bromofenil)amino)carbonil)oxi)metil]-8-

azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_f 2,33 mins MH^+ 371.

5 **Ejemplo 37: [2'-(metiloxi)-2-bifenilil]carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo**

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 10, se hicieron reaccionar ácido [2-(metiloxi)fenil]borónico y (3-endo)-[(((2-bromofenil)amino)carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_f 2,27 mins MH^+ 367.

Ejemplo 38: (4'-cloro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

15 Según el procedimiento indicado en el ejemplo 10, se hicieron reaccionar ácido (4-clorofenil)borónico y (3-endo)-[(((2-bromofenil)amino)carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_f 2,39 mins MH^+ 371.

20 **Ejemplo 39: (3'-cloro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo**

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 10, se hicieron reaccionar ácido (3-clorofenil)borónico y (3-endo)-[(((2-bromofenil)amino)carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_f 2,39 mins MH^+ 371.

Ejemplo 40: (3'-cloro-4'-fluoro-2-bifenilil)-carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

30 Según el procedimiento indicado en el ejemplo 10, se hicieron reaccionar ácido (3-clorofenil)borónico y (3-endo)-[(((2-bromofenil)amino)carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_f 2,42 mins MH^+ 389.

**Ejemplo 41: (3'-cloro-4'-fluoro-4-metil-2-bifenilil)-
carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo**

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 10, se
hicieron reaccionar ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico y
5 (3-endo)-[(((2-bromo-5-metilfenil)amino)carbonil)oxi)-
metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-
dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS
ESI R_T 2,78 mins MH^+ 403.

**Ejemplo 42: (4-metil-2-bifenilil)carbamato de (3-
10 endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo**

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 10, se
hicieron reaccionar ácido fenilborónico y (3-endo)-[(((2-
bromo-5-metilfenil)amino)carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo-
[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para gene-
15 rar el compuesto del título. LC/MS ESI R_T 2,6 mins MH^+
351.

**Ejemplo 43: [3'-cloro-4'-fluoro-5,6-bis(metiloxi)-2-
bifenilil]carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo-[3.2.1]oct-3-
ilmetilo**

20 Según el procedimiento indicado en el ejemplo 10, se
hicieron reaccionar ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico y
(3-endo)-[(((2-bromo-3,4-bis(metiloxi)fenil)amino)-
carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato
de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título.
25 LC/MS ESI R_T 2,56 mins MH^+ 449.

**Ejemplo 44: (4-cloro-2-bifenilil)carbamato de (3-
endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo**

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 10, se
hicieron reaccionar ácido fenilborónico y (3-endo)-[(((2-
30 bromo-5-clorofenil)amino)carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo-
[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para gene-
rar el compuesto del título. LC/MS ESI R_T 2,71 mins MH^+
371.

**Ejemplo 45: [3'-cloro-4'-fluoro-4-(metiloxi)-2-
35 bifenilil]carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-**

ilmetilo

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 10, se hicieron reaccionar ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico y (3-endo)-{[([2-bromo-5-(metiloxi)fenil]amino)carbonil)-oxi]metil}-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_T 2,71 mins MH^+ 419.

Ejemplo 46: [4-(metiloxi)-2-bifenilil]carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 10, se hicieron reaccionar ácido fenilborónico y (3-endo)-{[([2-bromo-5-(metiloxi)fenil]amino)carbonil)oxi]metil}-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_T 2,54 mins MH^+ 367.

Ejemplo 47: (3'-cloro-5-metil-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 10, se hicieron reaccionar ácido (3-clorofenil)borónico y (3-endo)-{[([2-bromo-4-metilfenil]amino)carboniloxi]metil}-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_T 2,72 mins MH^+ 385.

Ejemplo 48: (3'-cloro-4'-fluoro-5-metil-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 10, se hicieron reaccionar ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico y (3-endo)-{[([2-bromo-4-metilfenil]amino)carbonil)oxi]-metil}-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_T 2,78 mins MH^+ 403.

Ejemplo 49: (5-metil-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 10, se

hicieron reaccionar ácido fenilborónico y (3-endo)-[(((2-bromo-4-metilfenil)amino)carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_f 2,59 mins MH^+ 351.

Ejemplo 50: (3'-cloro-3-metil-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 10, se hicieron reaccionar ácido (3-clorofenil)borónico y (3-endo)-[(((2-bromo-6-metilfenil)amino)carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo hicieron reaccionar para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_f 2,6 mins MH^+ 385.

Ejemplo 51: (3'-cloro-4-fluoro-2-bifenilil)-carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 10, se hicieron reaccionar ácido (3-clorofenil)borónico y (3-endo)-[(((2-bromo-5-fluorofenil)amino)carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_f 2,74 mins MH^+ 389.

Ejemplo 52: (4-fluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 10, se hicieron reaccionar ácido fenilborónico y (3-endo)-[(((2-bromo-5-fluorofenil)amino)carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_f 2,6 mins MH^+ 355.

Ejemplo 53: (3'-cloro-4',6-difluoro-2-bifenilil)-carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 10, se hicieron reaccionar ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico y (3-endo)-[(((2-bromo-3-fluorofenil)amino)carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-

dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_f 2,72 mins MH^+ 407.

Ejemplo 54: (6-fluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

5 Según el procedimiento indicado en el ejemplo 10, se hicieron reaccionar ácido fenilborónico y (3-endo)-[(((2-bromo-3-fluorofenil)amino)carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_f 2,53 mins MH^+
10 355.

Ejemplo 55: (3'-cloro-4',5-difluoro-2-bifenilil)-carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 10, se hicieron reaccionar ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico y
15 (3-endo)-[(((2-bromo-4-fluorofenil)amino)carbonil)oxi)-metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_f 2,71 mins MH^+ 407.

Ejemplo 56: [3'-cloro-4-(metiloxi)-2-bifenilil]-carbamato trifluoroacetato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 10, se hicieron reaccionar ácido (3-clorofenil)borónico y (3-endo)-[(((2-bromo-4-metiloxifenil)amino)carbonil)oxi)-
25 metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_f 2,67 mins MH^+ 401.

Ejemplo 57: [4-(acetilamino)-3'-cloro-2-bifenilil]-carbamato trifluoroacetato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 10, se hicieron reaccionar ácido (3-clorofenil)borónico y (3-endo)-[(((5-(acetilamino)-2-bromofenil)amino)carbonil)oxi)-metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-
35 dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS

ESI R_T 2,45 mins MH⁺ 428.

Ejemplo 58: trifluoroacetato de (3'-cloro-6-fluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

5 Según el procedimiento indicado en el ejemplo 10, se hicieron reaccionar ácido (3-clorofenil)borónico y (3-endo)-[(((2-bromo-3-fluorofenil)amino)carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_T 2,66
10 mins MH⁺ 389.

Ejemplo 59: (3'-cloro-5-fluoro-2-bifenilil)-carbamato trifluoroacetato de (3-endo)-8-azabicyclo-[3.2.1]oct-3-ilmetilo

15 Según el procedimiento indicado en el ejemplo 10, se hicieron reaccionar ácido (3-clorofenil)borónico y (3-endo)-[(((2-bromo-4-fluorofenil)amino)carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_T 2,50
mins MH⁺ 389.

20 **Ejemplo 60: trifluoroacetato de (3'-fluoro-4-metil-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo-[3.2.1]oct-3-ilmetilo**

Una solución de (3-endo)-[(((2-bromo-5-metilfenil)amino)carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-
25 carboxilato de 1,1-dimetiletilo (45 mg) y ácido (3-fluorofenil)borónico (21 mg) en dimetilformamida (0,75 ml) se trató con trietilamina (42 µl), tetrakis (trifenilfosfino)paladio (0) (58 mg) y agua (0,25 ml). La mezcla se colocó en un tubo de reacción sellado y se calentó en un microondas (CEM Explorer, 150°C, 10 minutos, presión 17,22
30 bares, potencia 100 W). Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se separó bajo vacío. El residuo se disolvió en cloroformo (1 ml) y seguidamente se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 2 N (0,5 ml) y agua (0,5
35 ml). La fase orgánica se separó y el disolvente se retiró

bajo vacío. El residuo se disolvió en acetonitrilo (1 ml) y se trató con ácido p-toluenosulfónico (20 mg). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se purificó introduciéndola en un cartucho de SPE (SCX, 500 mg) lavando seguidamente con metanol y eluyendo con amoníaco 2 M en metanol. El disolvente se separó bajo vacío y el residuo se purificó por MDAP para suministrar el compuesto del título (4,9 mg). LC/MS ESI R_T 2,63 mins MH^+ 369.

10 **Ejemplo 61: (4-cloro-3'-fluoro-2-bifenilil)-carbamato trifluoroacetato de (3-endo)-8-azabicyclo-[3.2.1]oct-3-ilmetilo**

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 60, se hicieron reaccionar ácido (3-fluorofenil)borónico y (3-endo)-[(((2-bromo-5-clorofenil)amino) carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_T 2,72 mins MH^+ 389.

20 **Ejemplo 62: trifluoroacetato de (3'-fluoro-5-metil-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo**

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 60, se hicieron reaccionar ácido (3-fluorofenil)borónico y (3-endo)-[(((2-bromo-4-metilfenil)amino) carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_T 2,62 mins MH^+ 369.

30 **Ejemplo 63: trifluoroacetato de (3'-fluoro-3-metil-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo**

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 60, se hicieron reaccionar ácido (3-fluorofenil)borónico y (3-endo)-[(((2-bromo-6-metilfenil)amino) carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_T 2,50

mins MH⁺ 369.

Ejemplo 64: (3',4-difluoro-2-bifenilil)carbamato trifluoroacetato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 60, se
hicieron reaccionar ácido (3-fluorofenil)borónico y (3-
endo)-[(((2-bromo-5-fluorofenil)amino)carbonil)oxi)metil]-
8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo
para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_T 2,63
mins MH⁺ 373.

Ejemplo 65: (3',5-difluoro-2-bifenilil)carbamato trifluoroacetato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 60, se
hicieron reaccionar ácido (3-fluorofenil)borónico y (3-
endo)-[(((2-bromo-4-fluorofenil)amino)carbonil)oxi)metil]-
8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo
para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_T 2,55
mins MH⁺ 373.

Ejemplo 66: trifluoroacetato de (4'-fluoro-3',4-dimetil-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 60, se
hicieron reaccionar ácido (4-fluoro-3-metilfenil) borónico
y (3-endo)-[(((2-bromo-5-metilfenil) amino)carbonil)oxi)-
metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-
dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS
ESI R_T 2,73 mins MH⁺ 383.

Ejemplo 67: trifluoroacetato de (4-cloro-4'-fluoro-3'-metil-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 60, se
hicieron reaccionar ácido (4-fluoro-3-metilfenil) borónico
y (3-endo)-[(((2-bromo-5-clorofenil)amino) carbonil)oxi)-
metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-
dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS
ESI R_T 2,8 mins MH⁺ 403.

Ejemplo 68: trifluoroacetato de (4'-fluoro-3',5-dimetil-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 60, se hicieron reaccionar ácido (4-fluoro-3-metilfenil)borónico y (3-endo)-[(((2-bromo-4-metilfenil)amino)carbonil)oxi)-metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_f 2,72 mins MH^+ 383.

Ejemplo 69: trifluoroacetato de (4'-fluoro-3,3'-dimetil-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 60, se hicieron reaccionar ácido (4-fluoro-3-metilfenil)borónico y (3-endo)-[(((2-bromo-6-metilfenil)amino)carbonil)oxi)-metil]-8-azabicyclo[3.2.1]-octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_f 2,59 mins MH^+ 383.

Ejemplo 70: trifluoroacetato de (4,4'-difluoro-3'-metil-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 60, se hicieron reaccionar ácido (4-fluoro-3-metilfenil)borónico y (3-endo)-[(((2-bromo-5-fluorofenil)amino)carbonil)oxi)-metil]-8-azabicyclo[3.2.1]-octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_f 2,72 mins MH^+ 387.

Ejemplo 71: trifluoroacetato de (4',5-difluoro-3'-metil-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 60, se hicieron reaccionar ácido (4-fluoro-3-metilfenil)borónico y (3-endo)-[(((2-bromo-4-fluorofenil)amino)carbonil)oxi)-metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS

ESI R_T 2,65 mins MH⁺ 387.

Ejemplo 72: trifluoroacetato de (3',4-dicloro-4'-fluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo-[3.2.1]oct-3-ilmetilo

5 Según el procedimiento indicado en el ejemplo 60, se hicieron reaccionar ácido (3-cloro-4-fluorofenil) borónico y (3-endo)-[(((2-bromo-5-clorofenil) amino)carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS

10 ESI R_T 2,81 mins MH⁺ 423.

Ejemplo 73: trifluoroacetato de (3'-cloro-4'-fluoro-3-metil-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo-[3.2.1]oct-3-ilmetilo

15 Según el procedimiento indicado en el ejemplo 60, se hicieron reaccionar ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico y (3-endo)-[(((2-bromo-6-metilfenil) amino)carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_T 2,63 mins MH⁺ 403.

20 Ejemplo 74: trifluoroacetato de (3'-cloro-4,4'-difluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo-[3.2.1]oct-3-ilmetilo

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 60, se hicieron reaccionar ácido (3-cloro-4-fluorofenil) borónico y (3-endo)-[(((2-bromo-5-fluorofenil) amino) carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_T 2,72 mins MH⁺ 407.

30 Ejemplo 75: trifluoroacetato de (2'-fluoro-4-metil-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo-[3.2.1]oct-3-ilmetilo

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 60, se hicieron reaccionar ácido (2-fluorofenil)borónico y (3-endo)-[(((2-bromo-5-metilfenil) amino) carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

35

para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_f 2,59 mins MH^+ 369.

Ejemplo 76: trifluoroacetato de (4-cloro-2'-fluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 60, se hicieron reaccionar ácido (2-fluorofenil)borónico y (3-endo)-[(((2-bromo-5-clorofenil)amino)carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_f 2,66 mins MH^+ 389.

Ejemplo 77: trifluoroacetato de (2'-fluoro-5-metil-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 60, se hicieron reaccionar ácido (2-fluorofenil)borónico y (3-endo)-[(((2-bromo-4-metilfenil)amino)carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_f 2,57 mins MH^+ 369.

Ejemplo 78: trifluoroacetato de (2'-fluoro-3-metil-2-bifenilil)carbamato (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 60, se hicieron reaccionar ácido (2-fluorofenil)borónico y (3-endo)-[(((2-bromo-6-metilfenil)amino)carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_f 2,46 mins MH^+ 369.

Ejemplo 79: trifluoroacetato de (2',5-difluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 60, se hicieron reaccionar ácido (2-fluorofenil)borónico y (3-endo)-[(((2-bromo-4-fluorofenil)amino)carbonil)oxi)metil]-

8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_f 2,62 mins MH^+ 369.

Ejemplo 80: trifluoroacetato de (4'-fluoro-4-metil-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 60, se hicieron reaccionar ácido (4-fluorofenil)borónico y (3-endo)-[(((2-bromo-5-metilfenil)amino)carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_f 2,62 mins MH^+ 369.

Ejemplo 81: trifluoroacetato de (4-cloro-4'-fluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 60, (4-fluorofenil)borónico y (3-endo)-[(((2-bromo-5-clorofenil)amino)carbonil)oxi)-metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_f 2,70 mins MH^+ 389.

Ejemplo 82: trifluoroacetato de (4'-fluoro-5-metil-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 60, se hicieron reaccionar ácido (4-fluorofenil)borónico y (3-endo)-[(((2-bromo-4-metilfenil)amino)carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_f 2,62 mins MH^+ 369.

Ejemplo 83: trifluoroacetato de (4'-fluoro-3-metil-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 60, se hicieron reaccionar ácido (4-fluorofenil)borónico y (3-endo)-[(((2-bromo-6-metilfenil)amino)carbonil)oxi)metil]-

8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_T 2,48 mins MH^+ 369.

Ejemplo 84: trifluoroacetato de (4,4'-difluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 60, se hicieron reaccionar ácido (4-fluorofenil)borónico y (3-endo)-[(((2-bromo-5-fluorofenil)amino)carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_T 2,62 mins MH^+ 373.

Ejemplo 85: trifluoroacetato de (3',4-dimetil-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 60, (3-metilfenil)borónico y (3-endo)-[(((2-bromo-5-metilfenil)amino)carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_T 2,7 mins MH^+ 365.

Ejemplo 86: trifluoroacetato de (4-cloro-3'-metil-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]-oct-3-ilmetilo

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 60, se hicieron reaccionar ácido (3-metilfenil)borónico y (3-endo)-[(((2-bromo-5-clorofenil)amino)carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_T 2,78 mins MH^+ 385.

Ejemplo 87: trifluoroacetato de (3',5-dimetil-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 60, se hicieron reaccionar ácido (3-metilfenil)borónico y (3-

149

endo)-[(((2-bromo-4-metilfenil)amino)carbonil)oxi)metil]-
8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo
para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_T 2,68
mins MH^+ 365.

5 **Ejemplo 88: trifluoroacetato de (3,3'-dimetil-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo**

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 60, se
hicieron reaccionar ácido (3-metilfenil)borónico y (3-
10 endo)-[(((2-bromo-6-metilfenil)amino)carbonil)oxi)metil]-
8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo
para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_T 2,55
mins MH^+ 365.

15 **Ejemplo 89: trifluoroacetato de (4-fluoro-3'-metil-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo**

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 60, se
hicieron reaccionar ácido (3-metilfenil)borónico y (3-
endo)-[(((2-bromo-5-fluorofenil)amino)carbonil)oxi)metil]-
20 8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo
para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_T 2,70
mins MH^+ 369.

25 **Ejemplo 90: trifluoroacetato de (5-fluoro-3'-metil-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo**

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 60, se
hicieron reaccionar ácido (3-metilfenil)borónico y (3-
endo)-[(((2-bromo-4-fluorofenil)amino)carbonil)oxi)metil]-
8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo
30 para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_T 2,62
mins MH^+ 369.

Ejemplo 91: (4,4'-dimetil-2-bifenilil)carbamato tri-fluoroacetato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 60, se
35 hicieron reaccionar ácido (4-metilfenil)borónico y (3-

endo)-[(((2-bromo-5-metilfenil)amino)carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_f 2,71 mins MH^+ 365.

5 **Ejemplo 92: (4-cloro-4'-metil-2-bifenilil)carbamato trifluoroacetato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo**

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 60, se hicieron reaccionar ácido (4-metilfenil)borónico y (3-endo)-[(((2-bromo-5-clorofenil)amino)carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_f 2,79 mins MH^+ 385.

15 **Ejemplo 93: (4',5-dimetil-2-bifenilil)carbamato trifluoroacetato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo**

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 60, se hicieron reaccionar ácido (4-metilfenil)borónico y (3-endo)-[(((2-bromo-4-metilfenil)amino)carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_f 2,70 mins MH^+ 365.

Ejemplo 94: (3,4'-dimetil-2-bifenilil)carbamato trifluoroacetato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 60, se hicieron reaccionar ácido (4-metilfenil)borónico y (3-endo)-[(((2-bromo-6-metilfenil)amino)carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_f 2,55 mins MH^+ 365.

30 **Ejemplo 95: trifluoroacetato de (4-fluoro-4'-metil-2-bifenilil)-carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo-[3.2.1]oct-3-ilmetilo**

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 60, se hicieron reaccionar ácido (4-metilfenil)borónico y (3-endo)-[(((2-bromo-5-fluorofenil)amino)carbonil)oxi)metil]-

8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_T 2,70 mins MH^+ 369.

5 Ejemplo 96: trifluoroacetato de (5-fluoro-4'-metil-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo-[3.2.1]oct-3-ilmetilo

Según el procedimiento indicado en el ejemplo 60, se hicieron reaccionar ácido (4-metilfenil)borónico y (3-endo)-[(((2-bromo-4-fluorofenil)amino)carbonil)oxi)metil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo para generar el compuesto del título. LC/MS ESI R_T 2,64 mins MH^+ 369.

15 Ejemplo 97: trifluoroacetato de (3-endo)-[(((3'-cloro-4-fluoro-2-bifenilil)amino)carbonil)oxi)metil]-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano

Una solución de (3'-cloro-4-fluoro-2-bifenilil)-carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo (47 mg) en DMF (1 ml) se trató con carbonato de potasio (17 mg) y yoduro de metilo (30 μ l). Después de 16 h el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por MDAP para proporcionar el compuesto del título. LC/MS ESI R_T 2,55 mins MH^+ 417.

25 Ejemplo 98: trifluoroacetato de (3-endo)-[(((3'-cloro-5-hidroxi-2-bifenilil)amino)carbonil)oxi)metil]-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano

El compuesto del título se preparó a partir de (3'-cloro-5-hidroxi-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo según el procedimiento indicado en el ejemplo 97. LC/MS ESI R_T 2,22 mins MH^+ 415.

30 Ejemplo 99: trifluoroacetato de (3-endo)-[(((3'-cloro-3-metil-2-bifenilil)amino)carbonil)oxi)metil]-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano

El compuesto del título se preparó a partir de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo (3'-cloro-3-metil-2-bifenilil)carbamato según el procedimiento indicado en el

ejemplo 97. LC/MS ESI R_T 2,45 mins MH^+ 413.

Ejemplo 100: trifluoroacetato de (3-endo)-[(((3'-cloro-6-fluoro-2-bifenilil)(metil)amino)carbonil)oxi)-metil]-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano

5 El compuesto del título se preparó a partir de (3'-cloro-6-fluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo según el procedimiento indicado en el ejemplo 97. LC/MS ESI R_T 2,51 mins MH^+ 431.

Ejemplo 101: trifluoroacetato de (3-endo)-[(((3'-cloro-5-fluoro-2-bifenilil)amino)carbonil)oxi)metil]-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano

15 El compuesto del título se preparó a partir de (3'-cloro-5-fluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo según el procedimiento indicado en el ejemplo 97. LC/MS ESI R_T 2,47 mins MH^+ 417.

Ejemplo 102: trifluoroacetato de (3-endo)-[(((3'-cloro-3-fluoro-2-bifenilil)(metil)amino)carbonil)-oxi)metil]-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano

20 El compuesto del título se preparó a partir de (3'-cloro-3-fluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo según el procedimiento indicado en el ejemplo 97. LC/MS ESI R_T 2,54 mins MH^+ 431.

Ejemplo 103: trifluoroacetato de (3-endo)-[(((3'-cloro-2-bifenilil)amino)carbonil)oxi)metil]-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano

25 El compuesto del título se preparó a partir de (3'-cloro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-bicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo según el procedimiento indicado en el ejemplo 97. LC/MS ESI R_T 2,45 mins MH^+ 400.

Ejemplo 104: 2-bifenililcarbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

30 Una mezcla de (3-endo)-(hidroximetil)-8-azabicyclo-[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (162 mg) y 2-isocianato-bifenilo (130,7 mg) en DMF (2 ml)
35 seagitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de

153

reacción se purificó directamente por HPLC preparatoria Gilson para proporcionar éster-terc-butílico de ácido (3-endo)-3-(bifenil-2-ilcarbamoiloximetil)-8-aza-

biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (190 mg, 65%) que se disolvió en 12 ml de cloruro de metileno y 3 ml de TFA. La mezcla anterior se calentó a 65°C durante 2 horas, se concentró y se volvió a disolver en acetato de etilo (30 ml). La fase orgánica se lavó con hidróxido de sodio 1 N (10 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ para proporcionar el compuesto del título (98 mg, 75%). LC/MS ESI R_T 1,62min M⁺ 337.

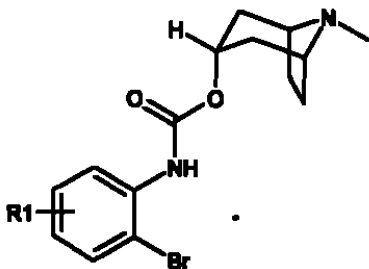
Intermedio 17: (2-bromofenil)carbamato de 8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo

Una solución de ácido 2-bromobenzoico (1,00 g, 5,00 mmol) en THF (10 ml) se añadió a un tubo de reacción Radeleys® Carousel equipado con barra de agitación magnética. Seguidamente se añadió difenilfosfino-azida (1,18 ml, 5,50 mmol) seguida de etilamina (1,40 ml, 10,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y seguidamente se añadió 8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol (1,19 g, 7,50 mmol). Se continuó la agitación durante 16 h a 75°C y el ácido fosfónico precipitado se separó por filtración a vacío. El filtrado se concentró seguidamente bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (6 ml) y la solución se transfirió a 10 ml de frita hidrófoba que contenía H₂O (3 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (1 x 4 ml) y las capas orgánicas combinadas se diluyeron con 50 ml de DCM. Esta solución se introdujo en un cartucho de SPE de aminopropilo de fase normal de 10 g cebado con 60 ml de DCM. Seguidamente el cartucho se eluyó secuencialmente con DCM (1 x 60 ml), Et₂O (1 x 60 ml), EtOAc (5 x 60 ml) y MeOH (1 x 60 ml). El compuesto del título se encontró en las fracciones de EtOAc,

que se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto del título, 0,309 g (18%). LC/MS ESI R_t 1,44 min, MH^+ 339.

Los siguientes intermedios en la Tabla 1 se prepararon según el procedimiento indicado para el intermedio 17.

Tabla 1



10

Intermedio	R1	MS [M+H]	R_t (min)
18	5-fluoro	358	1,54
19	6-metilo	354	1,32
20	4-metilo	354	1,44
21	4-fluoro	358	1,39
22	5-metilo	354	1,46
23	5-cloro	374	1,51
24	4-cloro	374	1,43
25	6-fluoro	358	1,28
26	3-fluoro	358	1,45

Ejemplo 105: (3'-cloro-4-fluoro-2-bifenilil)-carbamato de 8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo

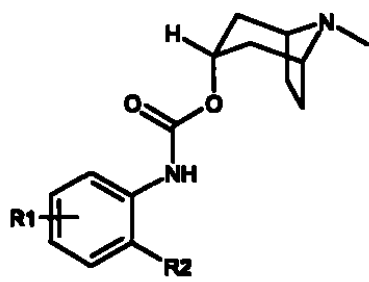
Se añadió PS-PPh₃-Pd (0,020 g, 0,0026 mmol) a una solución de (2-bromo-5-fluorofenil)carbamato de 8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo (0,063 g, 0,18 mmol) en DME (1 ml) en un vial de vidrio de 4 ml. Se añadió a la mezcla de reacción una solución de ácido 3-clorofenil-borónico (0,055 g, 0,35 mmol) en EtOH (1 ml), seguido de una solución de K₂CO₃ (0,056 g, 0,41 mmol) en H₂O (0,5 ml). El vial de vi-

drio se tapó y la reacción se agito en un agitador Innova a 80°C durante 48 h. La resina se separó por filtración por gravedad, se lavó con DME (1 x 1 ml) y EtOH (1 x 1 ml) y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se
 5 disolvió en DCM (4 ml) y se transfirió a 6 ml de frita hidrófoba. Se añadió H₂O (2 ml) a la solución y se mezcló para separar la base. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con DCM (1 x 4 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida y se purifi-
 10 caron mediante HPLC preparatoria de Gilson® para producir el compuesto del título (0,030 g, 43%). LC/MS ESI R_t 1,73 min, MH⁺ 389.

Los siguientes ejemplos en la Tabla 2 se prepararon según el procedimiento indicado en el ejemplo 105.

15

Tabla 2



Ejemplo	R1	R2	MS [M+H]	R _t (min)
106	4-fluoro	fenil	355	1,61
107	4-fluoro	3-cloro-4-fluoro-fenilo	407	1,69

Ejemplo 108: (3'-cloro-4'-fluoro-2-bifenilil)-carbamato de 8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo

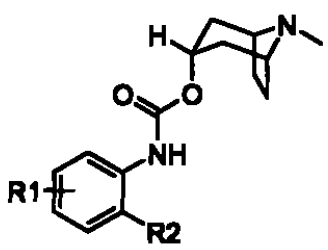
20

Se añadió PS-PPh₃-Pd (0,020 g, 0,0026 mmol) a una solución de (2-bromo-5-clorofenil)carbamato de 8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo (0,035 g, 0,095 mmol) en DME (1 ml) en un tubo de reactor microondas. Se añadió a la mezcla
 25 de reacción una solución de ácido 3-clorofenil-borónico

(0,030 g, 0,19 mmol) en EtOH (1 ml), seguido de una solución de K₂CO₃ (0,030 g, 0,22 mmol) en H₂O (0,5 ml). El vial de la reacción se tapó y se calentó a 165°C durante 10 minutos. La resina se separó por filtración por gravedad, se lavó con DME (1 x 1 ml) y EtOH (1 x 1 ml) y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (4 ml) y se transfirió a 6 ml de frita hidrófoba. Se añadió a la solución H₂O (2,0 ml) y se mezcló para separar la base. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con DCM (1 x 4 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante HPLC preparatoria Gilson® para producir el compuesto del título (0,021 g, 54%). LC/MS ESI R_T 1,76 min, MH⁺ 405.

Los siguientes ejemplos en la Tabla 3 se prepararon según el procedimiento indicado en el Ejemplo 108.

Tabla 3



Ejemplo	R1	R2	MS [M+H]	R _t (min)
109	4-cloro	3-cloro-4-fluoro-fenilo	423	1,89
110	4-cloro	Fenilo	371	1,49

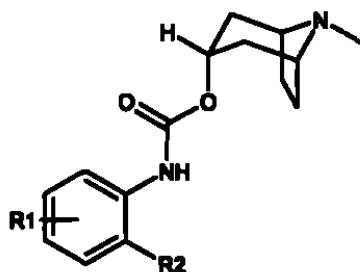
Ejemplo 111: Preparación de (3'-cloro-2-bifenilil)-carbamato de 8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo

Se añadió Pd (PPh₃)₄ (0,089 g, 0,077 mmol) a una solución de (2-bromofenil)carbamato de 8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo (0,130 g, 0,383 mmol) en DME (1 ml) en un

vial de vidrio de 4 ml con una barra de agitación magnética. Se añadió a la mezcla de reacción una solución de ácido 3-clorofenilborónico (0,090 g, 0,58 mmol) en EtOH (1 ml), seguido de una solución de K_2CO_3 (0,200 g, 1,44 mmol) en H_2O (0,5 ml). El vial de vidrio se tapó y se calentó a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se recogió en DCM (4 ml) y se transfirió a 6 ml de una frita hidrófoba. Se añadió H_2O (2 ml) a la solución y se mezcló para separar la base. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con DCM (1 x 4 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante HPLC preparatoria Gilson® para producir el compuesto del título (0,042 g, 30%). LC/MS ESI R_t 1,74 min, MH^+ 371.

Los siguientes ejemplos en la Tabla 4 se prepararon según el procedimiento indicado en el Ejemplo 111.

Tabla 4



Ejemplo	R1	R2	MS [M+H]	R_t (min)
112	3-fluoro	fenilo	355	1,29
113	3-fluoro	3-clorofenilo	389	1,34
114	3-fluoro	3-cloro-4-fluoro-fenilo	407	1,41
115	6-fluoro	fenilo	355	1,14
116	6-fluoro	3-cloro-4-fluoro-fenilo	407	1,30

Ejemplo 117: bromuro de 3-[[(2-bifenililamino)-carbonil]oxi]-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano

Primera Etapa

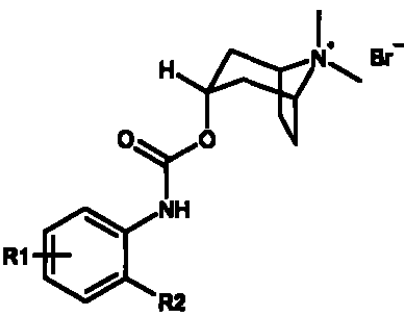
Se añadió Pd (PPh₃)₄ (0,089 g, 0,077 mmol) a una
5 solución de (2-bromofenil)carbamato de 8-metil-8-
azabicyclo-[3.2.1]oct-3-ilo (0,060 g, 0,177 mmol) en DME
(1 ml) en un vial de vidrio de 4 ml con una barra de agita-
ción magnética. Se añadió a la mezcla de reacción una solu-
ción de ácido fenilborónico (0,043 g, 0,354 mmol) en EtOH
10 (1 ml), seguido de una solución de K₂CO₃ (0,056 g, 0,407
mmol) en H₂O (0,5 ml). El vial de vidrio se tapó y se ca-
lentó a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción se concen-
tró bajo presión reducida, se recogió en DCM (4 ml) y se
transfirió a 6 ml de una frita hidrófoba. Se añadió a la
15 solución H₂O (2 ml) y se mezcló para separar la base. Las
capas se separaron y la capa acuosa se lavó con DCM (1 x 4
ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo
presión reducida y se purificaron mediante HPLC preparato-
ria Gilson para proporcionar 2-bifenililcarbamato de 8-
20 metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo (0,050 g, 83%). LC/MS ESI
R_t 1,54 min, MH⁺ 337.

Segunda Etapa

Se añadió una solución 2 M de MeBr en terc-butil-
metil-éter (0,700 ml, 1,49 mmol) a una solución de 2-
25 bifenililcarbamato de 8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo
(0,050 g, 0,15 mmol) en una mezcla (1:1) de DCM/CH₃CN (2
ml) en un vial de vidrio con una barra de agitación magné-
tica bajo argón. La reacción se agitó a temperatura ambien-
te durante 16 h. El disolvente se evaporó y el producto se
30 secó bajo alto vacío para producir el compuesto del título
(0,050 g, 94%). LC/MS ESI R_t 1,72 min, MH⁺ 351.

Los siguientes ejemplos en la Tabla 5 se prepararon
según el procedimiento indicado en el Ejemplo 117 haciendo
reaccionar el ácido borónico apropiado e intermedio de bro-
35 mo-fenilo.

Tabla 6



Ejemplo	R1	R2	MS [M+]	R _t (min)
118	6-fluoro	3-clorofenilo	403	1,72
119	3-fluoro	fenilo	369	1,38
120	3-fluoro	3-clorofenilo	403	1,53
121	3-fluoro	3-cloro-4-fenilo	420	1,79
122	5-fluoro	3-clorofenilo	403	1,80
123	6-fluoro	fenilo	369	1,33
124	6-fluoro	3-cloro-4-fenilo	421	1,53
125	5-cloro	3-clorofenil	420a	1,97
126	6-metilo	fenilo	365	1,37
127	6-metilo	3-clorofenilo	399	1,81
128	4-cloro	fenilo	385a	1,53
129	4-cloro	3-cloro-4-fenilo	438a	1,47
130	4-metilo	3-clorofenilo	399	1,89
131	5-metilo	fenilo	365	1,47
132	5-metilo	3-cloro-4-fluoro	417	1,87
133	5-metilo	3-clorofenilo	399	1,86
134	H	3-cloro-4-fluoro-fenilo	403	1,86
a [M+1-CH ₃]				

5

Ejemplo 135: bromuro de 3-(((3',5-dicloro-2-bifenilil)amino)carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-

160

azoniabicyclo[3.2.1]octano

Siguiendo el procedimiento indicado en el Ejemplo 117, se hizo reaccionar secuencialmente (2-bromo-4-clorofenil)carbamato de 8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo con ácido 3-clorofenil-bornónico y MeBr para proporcionar el compuesto del título (6,7 mg). RMN (CD₃OD, 400 MHz; δ): 1,92 ppm (d, 2H), 2,30-2,39 ppm (m, 4H), 2,80 ppm (d, 2H), 3,13 ppm (s, 3H), 3,18 ppm (s, 3H), 3,85-3,88 ppm (m, 2H), 7,35-7,49 ppm (comp, 8H).

10 **Ejemplo 136: bromuro de 3-([[(3'-cloro-2-bifenilil)-amino]carbonil]oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo-[3.2.1]-octano**

Siguiendo el procedimiento indicado en la 2ª etapa del Ejemplo 117, se hizo reaccionar (3'-cloro-2-bifenilil)carbamato de 8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo con MeBr para proporcionar el compuesto del título (43,7 mg). RMN (DMSO, 400 MHz; δ): 1,69 ppm (d, 2H), 2,08-2,25 ppm (m, 4H), 2,45 ppm (d, 2H), 3,01 ppm (s, 3H), 3,08 ppm (s, 3H), 3,81 ppm (m, 2H), 4,75 ppm (t, 1H), 7,35-7,49 ppm (comp, 8H), 9,06 ppm (s, 1H).

20 **Ejemplo 137: bromuro de 3-([[(3'-cloro-4',5-difluoro-2-bifenilil)amino]carbonil]oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano**

25 **Preparación de (2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de (3-endo)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo**

Se añadió una solución de ácido 2-bromo-4-fluorobenzoico (1,09 g, 5,00 mmol) en THF (10 ml) a un tubo de reacción carousel equipado con barra de agitación magnética. Seguidamente se añadió difenilfosfino-azida (1,18 ml, 5,50 mmol), seguida de etilamina (1,40 ml, 10,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 minutos y seguidamente se añadió 8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol (1,19 g, 7,50 mmol). Se continuó la agitación durante 16 h a 75°C y el ácido fosfónico precipitado

se separó por filtración a vacío. El filtrado se concentró seguidamente bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (6 ml) y la solución se transfirió a 10 ml de una frita hidrófoba que contenía H₂O (3 ml). La capa acuosa se
5 extrajo con DCM (1 x 4 ml) y las capas orgánicas combinadas se diluyeron con 50 ml de DCM. Esta solución se introdujo en un cartucho de 10 g de SPE de aminopropilo cebado con 60 ml de DCM. El cartucho se eluyó seguidamente de forma se-
10 cuencial con DCM (1 x 60 ml), Et₂O (1 x 60 ml), EtOAc (5 x 60 ml) y MeOH (1 x 60 ml). El compuesto del título se encontró en las fracciones de EtOAc, que se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (2-bromo-4-fluorofenil)-
carbamato de (3-endo)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo (0,343 g). LC/MS ESI R_T 1,39 min, MH⁺ 358.

15 Preparación de bromuro de 3-([[(3'-cloro-4',5-difluoro-2-bifenilil)amino]carbonil}oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano

Se añadió PS-PPh₃-Pd (0,020 g, 0,0026 mmol) a una solución de (2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de (3-endo)-8-
20 metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo (0,068 g, 0,19 mmol) en DME (1 ml) en un vial de vidrio de 4 ml. Se añadió a la mezcla de reacción una solución de ácido 3-cloro-4-fluorofenil-borónico (0,066 g, 0,38 mmol) en EtOH (1 ml) seguido de una solución de K₂CO₃ (0,056 g, 0,41 mmol) en H₂O
25 (0,5 ml) el vial de vidrio se tapó y la reacción se agitó en un agitador a 80°C durante 48 h. La resina se separó mediante filtración por gravedad, se lavó con DME (1 x 1 ml) y EtOH (1 x 1 ml) y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (4 ml) y se trans-
30 firió a 6 ml de frita hidrófoba. Se añadió H₂O (2 ml) a la solución y se mezcló para separar la base. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con DCM (1 x 4 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante HPLC preparatoria Gilson®

162 ~~162~~

para producir un aceite que se trató con una solución 2 M de MeBr en terc-butil-metil-éter (0,700 ml, 1,49 mmol) en una mezcla (1:1) de DCM/CH₃CN (2 ml) en un vial de vidrio con una barra de agitación magnética bajo argón. La mezcla
5 resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evaporó y el producto se secó bajo alto vacío para producir el compuesto del título (0,437 mg). RMN (DMSO, 400 MHz; δ): 1,69 ppm (d, 2H), 2,10-2,40 ppm (m, 4H), 2,45 ppm (d, 2H), 3,02 ppm (s, 3H), 3,08 ppm (s, 3H),
10 3,81 ppm (m, 2H), 4,75 ppm (t, 1H), 7,27-7,52 ppm (comp, 6H), 9,06 ppm (s, 1H).

Ejemplo 138: bromuro de 3-([[(3'-cloro-5-fluoro-2-bifenilil)amino]carbonil]oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo-[3.2.1]octano

15 Siguiendo el procedimiento indicado en el Ejemplo 117, se hizo reaccionar secuencialmente (2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de 8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo con ácido 3-clorofenil-borónico para proporcionar el compuesto del título (31,2 mg). RMN (DMSO, 400 MHz; δ):
20 1,75 ppm (d, 2H), 2,08-2,45 ppm (m, 4H), 2,46 ppm (d, 2H), 3,01 ppm (s, 3H), 3,09 ppm (s, 3H), 3,81 ppm (m, 2H), 4,79 ppm (t, 1H), 7,19 ppm (t, 1H), 7,19-7,49 ppm (comp, 6H), 9,16 ppm (s, 1H).

25 **Ejemplo 139: bromuro de 3-([[(5-fluoro-2-bifenilil)-amino]carbonil]oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]-octano**

30 Siguiendo el procedimiento indicado en la 2ª Etapa del Ejemplo 117, se hizo reaccionar (5-fluoro-2-bifenilil)-carbamato de 8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo con MeBr para proporcionar el compuesto del título (43,7 mg). RMN (DMSO, 400 MHz; δ): 1,68 ppm (d, 2H), 2,10-2,45 ppm (m, 4H), 2,46 ppm (d, 2H), 3,00 ppm (s, 3H), 3,07 ppm (s, 3H), 3,78 ppm (m, 2H), 4,70 ppm (t, 1H), 7,23 ppm (t, 1H), 7,39-7,43 ppm (comp, 8H), 8,95 ppm (s, 1H).

Ejemplo 140: bromuro de (3-endo)-[(((3'-cloro-2-bifenilil)amino)carbonil)oxi)metil]-8,8-dimetil-8-azabibiciclo[3.2.1]octano

Una solución del ácido 3'-clorobifenilcarboxílico disponible en el comercio (500 mg, 2,15 mmol) en THF (20 ml) se trató con difenilfosforil-azida (508 µl), trietilamina (620 µl) y (3-endo)-(hidroximetil)-8-azabibiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (622 mg). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con HCl acuoso 0,5 N, NaHCO₃ saturado y agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite en bruto que se purificó por cromatografía rápida. Una elución con una mezcla de acetato de etilo/hexano proporcionó 3-(endo)-[(((3'-cloro-2-bifenilil)amino)carbonil)oxi)metil]-8-azabibiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo en forma de un aceite (904 mg). LC/MS ESI R_T 2, 97 mins.

Preparación de hidrocloreuro de (3'-cloro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabibiciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo

Una mezcla de 3-(endo)-[(((3'-cloro-2-bifenilil)amino)carbonil)oxi)metil]-8-azabibiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (904 mg) de 1,1-dimetiletilo (904 mg) y HCl 1 M en éter (10 ml) en metanol (5 ml) se dejó agitar a temperatura ambiente durante 12 horas. Los disolventes se evaporaron bajo vacío. El residuo resultante se volvió a disolver en agua (50 ml) seguidamente se lavó con éter (2 x 100 ml), se basificó a pH 13 con NaOH acuoso 2,5 N (10 ml) y seguidamente se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron bajo vacío para proporcionar hidrocloreuro de (3'-cloro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabibiciclo[3.2.1]oct-3-

ilmetilo en forma de un sólido blanco (550 mg). LC/MS ESI R_T 1,83 mins MH^+ 371.

Preparación de (3'-cloro-2-bifenilil)carbamato de [(3-endo)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]metilo

5 Se añadió una solución de $NaBH_4$ (20,4 mg) a una mezcla de hidrocloruro de (3'-cloro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo (10 mg, 0,27 mmol) y formaldehído (102,6 μ l, 37% en agua, 10,8 mmol) en metanol (5 ml). La solución resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción más formaldehído (100 μ l) y $NaBH_4$ (20 mg). Después de 12 horas de agitación a temperatura ambiente, los disolventes se evaporaron bajo vacío para proporcionar un residuo que se dividió en partes entre DCM (6 ml) y agua (6
10 ml). La capa orgánica se separó y se introdujo en un cartucho de 2 g de SPE de NH_2 y se eluyó secuencialmente con DCM (3 x 5 ml), acetato de etilo (2 x 5 ml) y metanol (2 x 5 ml). La última fracción de DCM y las dos fracciones de acetato de etilo se combinaron y se evaporaron para proporcionar (3'-cloro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-
20 bicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo en forma de un sólido blanco (70 mg). LC/MS ESI R_T 1,92 mins M^+ 385.

Preparación de bromuro de (3-endo)-[(((3'-cloro-2-bifenilil)amino)carbonil)oxi)metil]-8,8-dimetil-8-
25 azoniabicyclo[3.2.1]octano

Una solución de (3'-cloro-2-bifenilil)carbamato de [(3-endo)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]metilo (48 mg) en DMF (2 ml) y acetonitrilo (2 ml) se trató con bromuro de metilo (50 μ l de una solución 2 M en t-butil-etil-éter). Después de agitar a temperatura ambiente durante 12
30 h los disolventes se evaporaron bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (57 mg). LC/MS ESI R_T 1,81 mins M^+ 399.

Los compuestos de la presente invención exhiben valores de IC_{50} de 1,5 μ M o menos.
35

Abreviaturas

	BOC	terc-butiloxycarbonilo
	DCM	diclorometano
	DME	dimetoxietano
5	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	ESI	ionización por electropulverización
	HPLC	cromatografía líquida a presión elevada
	LC/MS	cromatografía líquida/espectrometría de masas
10	MDAP	preparativa automatizada dirigida a masa
	Rt	tiempo de retención
	SPE	extracción en fase sólida
	TEA	triethylamina
	TFA	ácido trifluoroacético
15	THF	tetrahidrofurano

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Los efectos inhibidores de los compuestos en el mAChR M₃ de la presente invención son determinados mediante los siguientes ensayos funcionales *in vitro* e *in vivo*:

20 **Análisis de la inhibición de la activación de receptores por movilización de calcio:**

La estimulación de mAChRs expresada en células de CHO fue analizada verificando la movilización de calcio activada por receptores como se describió previamente (H. M. Sarau et al, 1999, *Mol. Pharmacol.* 56, 657-663). Células de CHO que expresaban establemente mAChRs M₃ fueron dispuestas en placas en placas de 96 pocillos de paredes blancas/fondo transparente. Después de 18 a 24 horas, los medios fueron aspirados y repuestos con 100 µl de medios de carga (EMEM
25 con sales de Earl, 0,1% de BSA de calidad RIA (Sigma, St. Louis MO) y colorante indicador fluorescente de éster Flúor-3-acetoximetílico 4 µM (Fluo-3 AM, Molecular Probes, Eugene, OR) y se incubó durante 1 h a 37°C. Los medios que contenían colorante fueron seguidamente aspirados y repues-
30 tos con medios de nueva aportación (sin Flúor-3 AM) y las
35

células fueron incubadas durante 10 minutos a 37°C. Las células fueron seguidamente lavadas 3 veces e incubadas durante 10 minutos a 37°C en 100 µl de tampón del ensayo (0,1% de gelatina (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, HEPES 20 mM (pH 7,4)). Se añadieron 50 µl de compuesto (1×10^{-11} - 1×10^{-5} M final en el ensayo) y las placas fueron incubadas durante 10 minutos a 37°C. Las placas fueron seguidamente colocadas en un lector de placas de intensidad de luz fluorescente (FLIPR, Molecular Probes) en el que las células con contenido de colorante fueron expuestas a luz de excitación (488 nm) a partir de un láser de argón de 6 watios. Las células fueron activadas añadiendo 50 µl de acetilcolina (0,1-10 nM final) preparadas en un tampón que contenía 0,1% de BSA, a un caudal de 50 µl/s. La movilización de calcio, verificada como un cambio en la concentración de calcio citosólico se midió como el cambio en la intensidad de emisión a 566 nm. El cambio en la intensidad de emisión está directamente relacionado con los niveles de calcio citosólico. La fluorescencia emitida desde la totalidad de los 96 pocillos se midió simultáneamente usando una cámara CCD enfriada. Los puntos de los datos son recogidos cada segundo. Estos datos fueron seguidamente representados gráficamente y analizados usando un software GraphPad PRISM.

Broncoconstricción inducida por metacolina - potencia y duración de la acción

La respuesta de las vías respiratorias a la metacolina se determinó en ratones Balb C despiertos y sin restricciones (n = 6 en cada grupo). Se usó una letismografía barométrica para medir la pausa aumentada (Penh), una medición sin unidades que se había mostrado que se correlacionaba con los cambios en la resistencia de las vías respiratorias que se producía durante la estimulación bronquial con metacolina (2). Los ratones fueron previamente tratados con 50

µl de compuesto (0,003-10 µg/ratón) en 50 µl de vehículo (DMSO al 10%) por vía intranasal (i.n.) y seguidamente fueron colocados en la cámara de pletismografía durante un período de tiempo dado a continuación de la administración del fármaco (15 minutos-96 h). Para la determinación de la potencia, se realizó una respuesta de la dosis a un fármaco dado, y todas las mediciones fueron tomadas 15 minutos a continuación de la administración i.n. del fármaco. Durante el período de la determinación de la acción, se tomaron mediciones en cualquier valor del tiempo desde 15 minutos a 96 horas a continuación de la administración i.n. del fármaco.

Una vez en la cámara, se dejó que los ratones se equilibraran durante 10 minutos antes de tomar la medición de línea de base de Penh durante 5 minutos. Los ratones fueron seguidamente estimulados con un aerosol de metacolina (10 mg/ml) durante 2 minutos. La Penh fue registrada continuamente durante 7 minutos partiendo de la inhalación del aerosol de metacolina, y continuando durante 5 minutos posteriormente. Los datos de cada ratón fueron analizados y representados gráficamente usando un software GraphPad PRISM. Este experimento permite la determinación del período de actividad del compuesto administrado.

Los presentes compuestos son útiles para tratar una diversidad de indicaciones que incluyen, pero sin limitación, trastornos del tracto respiratorio como enfermedad de obstrucción pulmonar crónica, bronquitis crónica, asma, obstrucción respiratoria crónica, fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar y rinitis alérgica.

FORMULACIÓN-ADMINISTRACIÓN

Consecuentemente, la presente invención proporciona adicionalmente una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional (Por ejemplo, sales y ésteres) y farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o ex-

cipiente farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, uno o más de otros ingredientes terapéuticos. La presente invención puede ser usada para tratar un mamífero, incluido un ser humano, que necesita el tratamiento.

- 5 En lo que sigue en la presente memoria descriptiva, la expresión "ingrediente activo" significa un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional y farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Los compuestos de fórmula (I) se administrarán por medio de inhalación a través de la boca o nariz.

15 Las composiciones de polvos secos para un suministro tópico al pulmón por inhalación pueden ser presentadas, por ejemplo, en cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina o ampollas de, por ejemplo, una hoja de aluminio estratificada, para ser usadas en un inhalador o insuflador. Las formulaciones de mezclas en polvo contienen generalmente una mezcla de polvos para inhalación del compuesto de la invención y una base para polvos adecuada (sustancia de vehículo/diluyente/excipiente) como mono-, di- o polisacáridos (por ejemplo, lactosa o almidón), sales orgánicas 20 o inorgánicas (por ejemplo, cloruro de calcio, fosfato de calcio o cloruro de sodio), polialcoholes (Por ejemplo, manitol) o sus mezclas, alternativamente con uno o más materiales adicionales, y estos aditivos están incluidos en la formulación de la mezcla para mejorar la estabilidad química y/o física o el rendimiento de la formulación, como se expone con posterioridad, o sus mezclas. Es preferido el uso de lactosa. Cada cápsula o cartucho puede contener generalmente entre 20 µg-10 mg del compuesto de fórmula (I) 25 opcionalmente en combinación con otro ingrediente terapéuticamente activo. Alternativamente, el compuesto de la invención puede ser presentado sin excipientes, o puede estar formado como partículas que comprenden el compuesto, opcionalmente otros materiales terapéuticamente activos y mate- 30

riales excipientes, como por medio de co-precipitación o revestimiento.

Adecuadamente, el dispositivo de suministro del medicamento es de un tipo seleccionado entre el grupo que consiste en un inhalador de polvos secos en depósito (RDPI) o un inhalador de polvos secos de dosis múltiples (MDPI) y un inhalador de dosis medidas (MDI).

Por inhalador de polvos secos en depósito (RDPI) se quiere indicar un inhalador que tiene un envase en forma de depósito adecuado para comprender una multiplicidad (dosis no medida) de medicamento en forma de polvo seco y que incluye medios para medir la dosis de medicamento desde el depósito hasta una posición de suministro. Los medios de medición pueden comprender, por ejemplo, una taza medidora o una placa perforada, que es desplazable desde una primera posición en la que la taza puede ser rellena con medicamento desde el depósito hasta una segunda posición en la que la dosis medida de medicamento se hace disponible para el paciente para la inhalación.

Por inhalador de polvos secos de dosis múltiples (MDPI) se quiere indicar un inhalador adecuado para suministrar el medicamento en forma de polvo seco, en el que el medicamento está comprendido en un envase de dosis múltiple que contiene (o que porta de algún otro modo) una multiplicidad de dosis definidas (o partes de la misma) de medicamento. En un aspecto preferido, el portador tiene una forma de envase de ampolla, pero podría comprender también, por ejemplo, una forma de envase basado en cápsula o un portador en el que el medicamento ha sido aplicado por medio de cualquier procedimiento adecuado que incluye impresión, pintura y oclusión a vacío.

La formulación puede ser previamente medida (por ejemplo como se describe por Diskus, véase el documento GB 2242134 ó Diskhaler, véanse los documentos GB 2178965, 2129691 y 2169265) o ser medida en uso (por ejemplo, como

se describe por Turbuhaler, véase el documento EP 69715). Un ejemplo de un dispositivo de dosis unitario es descrito por Rotahaler (véase el documento GB 2064336). El dispositivo de inhalación de Diskus comprende una tira alargada formada a partir de una lámina de base que tiene una pluralidad de recesiones espaciadas a lo largo de su longitud y una lámina saliente sellada a la misma de forma hermética pero desprendible para definir una pluralidad de recipientes, y cada recipiente tiene en el mismo una formulación inhalable que contiene un compuesto de fórmula (I) preferentemente combinado con lactosa. Preferentemente, la tira es suficientemente flexible para ser enrollada en forma de un rollo, la lámina saliente y la lámina de base tendrán preferentemente partes extremas conductoras que no están selladas unas a otras y al menos una de las partes extremas conductoras está construida para ser unida a un medio de enrollamiento. También, de forma preferente el sello hermético entre las láminas de base y saliente se extiende sobre toda su anchura. La lámina saliente puede ser preferentemente desprendida de la lámina de base en una dirección longitudinal desde un primer extremo hasta dicha lámina de base.

En un aspecto, el envase de dosis múltiples es un envase de ampollas que comprende múltiples ampollas para contener el medicamento en forma de polvo seco. Las ampollas están dispuestas normalmente de una forma regular para una mayor facilidad de liberación del medicamento de las mismas.

En un aspecto, el envase de ampollas de dosis múltiples comprende una pluralidad de ampollas dispuestas en una forma generalmente circular sobre un envase de ampollas en forma de disco. En otro aspecto, el envase de ampollas de dosis múltiples es de forma alargada, por ejemplo, comprendiendo una tira o una cinta.

Preferentemente, el envase de ampollas de dosis múltiples está definido entre dos miembros afianzados de forma desprendible uno a otro. Las patentes de EE.UU. n° 5.860.419, 5.873.360 y 5.590.645 describen envases de medicamentos de este tipo general. En este aspecto, el dispositivo está provisto habitualmente con un artefacto de abertura que comprende medios de desprendimiento para desprender los miembros fuera del acceso de cada dosis de medicamento. Adecuadamente, el dispositivo está adaptado para ser usado cuando los miembros desprendibles son láminas alargadas que definen una pluralidad de recipientes del medicamento espaciados a lo largo de su longitud, y el dispositivo está provisto con medios de indexación para indexar cada recipiente por turno. Más preferentemente, el dispositivo está adaptado para ser usado cuando una de las láminas es una lámina de base que tiene una pluralidad de bolsillos en la misma, y la otra de las láminas es una lámina saliente, y cada bolsillo y la parte adyacente de la lámina saliente definen respectivamente uno de los recipientes, y el dispositivo comprende medios de conducción para tirar de la lámina saliente y la lámina de base fuera del artefacto de abertura.

Por inhalador de dosis medidas (MDI) se quiere indicar un dispositivo de suministro de medicamentos adecuado para suministrar medicamento en forma de aerosol, en el que el medicamento está comprendido en un recipiente de aerosol adecuado para contener una formulación de medicamento en aerosol basada en un propelente. El recipiente de aerosol está provisto normalmente con una válvula medidora, por ejemplo una válvula de corredera, para la liberación de la formulación de medicamento en forma de aerosol al paciente. El recipiente de aerosol está diseñado generalmente para suministrar una dosis predeterminada de medicamento tras la actuación por medio de la válvula, que puede ser abierta apretando la válvula mientras el recipiente es mantenido de

forma estacionaria o apretando el recipiente mientras la válvula es mantenida en estado estacionario.

Las composiciones de pulverización para un suministro tópico al pulmón por inhalación pueden ser formuladas, por ejemplo, en forma de soluciones o suspensiones acuosas o en forma de aerosoles suministrados desde envases presurizados, como un inhalador de dosis medidas, con el uso de un propelente licuado adecuado. Las composiciones de aerosoles adecuadas para una inhalación pueden ser una solución o una suspensión y contienen generalmente el compuesto de fórmula (I) opcionalmente en combinación con otro ingrediente terapéuticamente activo y un propelente adecuado como un fluorocarburo o un clorofluorocarburo que contiene hidrógeno sus mezclas, particularmente hidrofluoroalcanos, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano o una mezcla de los mismos. Puede ser usado también dióxido de carbono u otro gas adecuado como propelente. La composición de aerosol puede estar exenta de excipientes o puede contener opcionalmente excipientes adicionales para la formulación, bien conocidos en la técnica como tensioactivos, por ejemplo, ácido oleico o lecitina y codisolventes, por ejemplo, etanol. Las formulaciones presurizadas estarán generalmente retenidas en un bote (por ejemplo, un bote de aluminio) cerrado con una válvula (por ejemplo, una válvula medidora) y ajustado en un actuador provisto con una pieza de boca.

Los medicamentos para una administración por inhalación tienen deseablemente un tamaño de partículas controlado. El tamaño de partículas aerodinámico óptimo para una inhalación en el sistema bronquial para un suministro localizado al pulmón es habitualmente 1-10 μm , preferentemente 2-5 μm . El tamaño de partículas aerodinámico óptimo para una inhalación en la zona alveolar para conseguir un suministro sistémico al pulmón es aproximadamente 0,5-3 μm ,

preferentemente 1-3 μm . Las partículas que tienen un tamaño aerodinámico por encima de 20 μm son generalmente demasiado grandes cuando son inhaladas para alcanzar las vías respiratorias pequeñas. El tamaño de partículas aerodinámico medio de una formulación debe ser medido, por ejemplo, mediante impacto en cascada. El tamaño de partículas geométrico medio puede ser medido, por ejemplo, mediante difracción láser o por medios ópticos.

Para conseguir un tamaño de partículas deseado, las partículas del ingrediente activo producidas deben ser reducidas en tamaño por medios convencionales, por ejemplo, por cristalización controlada, micronización o nanotrituración. La fracción deseada puede ser separada por clasificación con aire. Alternativamente, pueden ser producidas directamente partículas del tamaño deseado, por ejemplo, mediante secado por aspersión, controlando los parámetros del secado por aspersión para generar partículas del intervalo de tamaño deseado. Preferentemente, las partículas serán cristalinas, aunque puede ser empleado también un material amorfo cuando sea deseable. Cuando se emplea un excipiente como lactosa, generalmente el tamaño de partículas del excipiente será mucho mayor que el del medicamento inhalado en la presente invención, de forma que el vehículo "grueso" es no respirable. Cuando el excipiente es lactosa, estará presente normalmente en forma de lactosa triturada, en que no más de 85% de las partículas de lactosa tendrá un MMD de 60-90 μm y no menos de 15% tendrá un MMD de menos de 15 μm . Los materiales aditivos en la mezcla de polvo seco aparte del vehículo pueden ser respirables, es decir, aerodinámicamente menores de 10 micrómetros, o no respirables, es decir, aerodinámicamente mayores de 10 micrómetros.

Los materiales aditivos adecuados que pueden ser empleados incluyen aminoácidos como leucina; tensioactivos naturales o sintéticos, solubles en agua o insolubles en agua, como lecitina (por ejemplo, lecitina de soja) y áci-

dos grasos en estado sólido (Por ejemplo, ácidos laurico, palmítico y esteárico y sus derivados (como sales y ésteres); fosfatidilcolinas y ésteres de azúcares. Los materiales aditivos pueden incluir también colorantes, agentes para enmascarar el sabor (por ejemplo, sacarina), agentes antiestáticos, lubricantes (véase, por ejemplo, la solicitud de patente PCT publicada n° WO 87/905213, cuyas exposiciones se incorporan como referencia a la presente memoria descriptiva), estabilizadores químicos, tamponantes, conservantes, mejoradores de la absorción y otros materiales conocidos por un experto ordinario en la técnica.

Los materiales de revestimiento de liberación sostenida (por ejemplo, ácido esteárico o polímeros, por ejemplo, polivinilpirrolidona o poli(ácido láctico)) pueden ser empleados también en el material activo o las partículas que contienen el material activo (véanse, por ejemplo, las patentes n° US 3.634.582, GB 1.230.087, GB 1.381.872, cuyas exposiciones se incorporan como referencia a la presente memoria descriptiva).

Las pulverizaciones intranasales pueden ser formuladas con vehículos acuosos o no acuosos con la adición de agentes como agentes espesantes, sales tamponantes o ácidos o álcalis para ajustar el pH, agentes para ajustar la isotonicidad o antioxidantes.

Las soluciones para una inhalación por nebulización pueden ser formuladas con un vehículo acuoso con la adición de agentes como un ácido o álcali, sales tamponantes, agentes para ajustar la isotonicidad o antimicrobianos. Pueden ser esterilizadas por filtración o calentamiento en un autoclave, o presentadas como un producto no esterilizado.

Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son las que contienen una dosis efectiva, como se cita con anterioridad en la presente memoria descriptiva, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo.

En toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones que siguen, salvo que el contexto requiera otra cosa, la palabra "comprenden" y las variaciones como "comprende" y "que comprende", se entenderá que implican la inclusión de
5 un número entero establecido o etapa o grupo de números enteros, pero no hasta la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

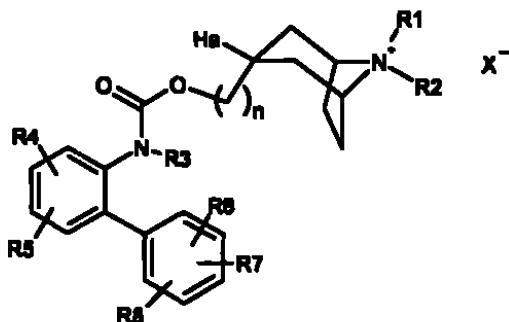
Todas las publicaciones, incluidas sin limitación las patentes y solicitudes de patentes, citadas en esta memoria
10 descriptiva, son incorporadas a la misma como referencia como si cada publicación individual estuviera específica e individualmente indicada para ser incorporada como referencia a la presente memoria descriptiva como si se hubiera expuesto en su totalidad.

15 La descripción anterior describe en detalle la invención incluidas sus realizaciones preferidas. Las modificaciones y mejoras de las realizaciones específicamente descritas en la presente memoria descriptiva están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones. Sin una elaboración adicional, se cree que un experto en la técnica puede, utilizando la descripción precedente, utilizar la presente invención hasta su medida más completa. Por lo tanto, los ejemplos de la presente memoria descriptiva están concebidos como una mera ilustración y no como una limitación
20 del alcance de la presente invención en modo alguno. Las realizaciones de la invención en las que se reivindica una propiedad o privilegio exclusivo se definen como sigue.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) como se indica a continuación

5



(I)

en la cual:

n es 0 ó 1;

10 Ha es un átomo de hidrógeno en la posición hexo,

R1 y R2 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en un enlace, hidrógeno y metilo;

R3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

15 R4 y R5 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, (CR₉R₉)qORa, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo y (CR₉R₉)qNC(O)Ra;

20 R6, R7 y R8 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, (CR₉R₉)qORa, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo y (CR₉R₉)qNC(O)Ra; o dos de cualquiera de los restos R6, R7 o R8 conjuntamente pueden formar un anillo saturado o insaturado de 5 a 6 miembros; y en que los grupos alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroalquilo, heterocíclico o heterociclilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos;

25

Ra se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con halo;

R9 es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

q es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 a 4;

5 X- es un anión fisiológicamente aceptable como cloruro, bromuro, yoduro, hidróxido, sulfato, nitrato, fosfato, acetato, trifluoroacetato, fumarato, citrato, tartrato, oxalato, succinato, mandelato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato.

10 2. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado entre los ejemplos 1 a 140.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en:

15 trifluoroacetato de (3-endo)-3-[[[(3'-cloro-2-bifenilil)amino]carbonil)oxi)metil]-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;

trifluoroacetato de (3'-cloro-5-fluoro-2-bifenilil)-carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;

20 trifluoroacetato de (3-endo)-3-[[[(3'-cloro-5-fluoro-2-bifenilil)amino]carbonil)oxi)metil]-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano;

trifluoroacetato de (3'-cloro-5-fluoro-2-bifenilil)-carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;

trifluoroacetato de 2-bifenililcarbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;

25 (3'-cloro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;

(3'-cloro-5-hidroxi-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;

30 trifluoroacetato de (3'-cloro-4-metil-2-bifenilil)-carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;

trifluoroacetato de (3'-cloro-6-fluoro-2-bifenilil)-carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;

(3'-fluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;

35 trifluoroacetato de (3-endo)-3-[[[(3'-cloro-5-

hidroxi-2'-bifenilil)amino]carbonil}oxi)metil]-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;

trifluoroacetato de (3-endo)-3-[[[(3'-cloro-4-fluoro-2-bifenilil)amino]carbonil}oxi)metil]-8,8-dimetil-8-

5 azoniabicciclo[3.2.1]octano;

trifluoroacetato de (3'-cloro-5-metil-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;

trifluoroacetato de (3'-cloro-4-fluoro-2-bifenilil)-carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;

(4'-fluoro-3'-metil-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;

trifluoroacetato de (2',5-difluoro-2-bifenilil)-carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;

15 trifluoroacetato de (3'-cloro-4,4'-difluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;

trifluoroacetato de (3'-cloro-4'-fluoro-4-metil-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;

20 (3'-cloro-4',5-difluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;

(3'-cloro-4'-fluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;

25 (2'-fluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;

trifluoroacetato de (3',5-difluoro-2-bifenilil)-carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;

trifluoroacetato de (4',5-difluoro-3'-metil-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;

(4'-fluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;

trifluoroacetato de (5-fluoro-3'-metil-2-bifenilil)-carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;

35

trifluoroacetato de (3-endo)-3-[[[(3'-cloro-3-metil-2-bifenilil)amino]carbonil]oxi]metil]-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;

5 trifluoroacetato de (3'-fluoro-4-metil-2-bifenilil)-
carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;

trifluoroacetato de (3'-cloro-4'-fluoro-3-metil-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;

10 (4-metil-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-
azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;

trifluoroacetato de (3-endo)-3-[[[(3'-cloro-6-fluoro-2-bifenilil)(metil)amino]carbonil]oxi]metil]-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;

15 trifluoroacetato de (3'-cloro-4'-fluoro-5-metil-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;

(4-fluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;

20 (3'-metil-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-
azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;

(3'-cloro-4',6-difluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;

trifluoroacetato de (4'-fluoro-4-metil-2-bifenilil)-carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;

25 trifluoroacetato de (2'-fluoro-4-metil-2-bifenilil)-
carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;

(6-fluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;

30 trifluoroacetato de (3',4-dicloro-4'-fluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;

bromuro de (3-endo)-3-([[(3'-cloro-2-bifenilil)amino]-carbonil]oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;

35 bromuro de (3-endo)-3-([[(3'-cloro-3,4'-difluoro-2-bifenilil)amino]carbonil]oxi)-8,8-dimetil-8-

- azoniabicciclo[3.2.1]octano;
bromuro de (3-endo)-3-([[(3'-cloro-5-fluoro-2-bifenilil)amino]carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;
- 5 bromuro de (3-endo)-3-([[(3'-cloro-4'-fluoro-2-bifenilil)amino]carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;
bromuro de (3-endo)-3-([[(3'-cloro-4',5-difluoro-2-bifenilil)amino]carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo-
- 10 [3.2.1]octano;
bromuro de (3-endo)-3-([[(3',5-dicloro-4'-fluoro-2-bifenilil)amino]carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;
bromuro de (3-endo)-3-([[(3'-cloro-4',6-difluoro-2-
- 15 bifenilil)amino]carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;
bromuro de (3-endo)-3-([[(3'-cloro-3-fluoro-2-bifenilil)amino]carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;
- 20 (3'-cloro-4',5-difluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-metil-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilo;
bromuro de (3-endo)-3-([[(3'-cloro-5-metil-2-bifenilil)amino]carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;
- 25 bromuro de (3-endo)-3-([[(3',5-dicloro-2-bifenilil)-amino]carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]-octano;
(3'-cloro-3,4'-difluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-metil-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilo;
- 30 (3'-cloro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-metil-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilo;
bromuro de (3-endo)-3-([[(3'-cloro-6-fluoro-2-bifenilil)amino]carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;
- 35 (3'-cloro-4',6-difluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-

endo)-8-metil-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilo;

bromuro de (3-endo)-3-([[(3-fluoro-2-bifenilil)amino]-
carbonil]oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;

(3',5-dicloro-4'-fluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-
5 endo)-8-metil-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilo;

bromuro de (3-endo)-3-([[(3'-cloro-4-metil-2-
bifenilil)amino]carbonil]oxi)-8,8-dimetil-8-
azoniabicciclo[3.2.1]octano;

bromuro de (3-endo)-3-([(2-bifenililamino)carbonil]-
10 oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;

bromuro de (3-endo)-3-([[(3'-cloro-4'-fluoro-4-metil-
2-bifenilil)amino]carbonil]oxi)-8,8-dimetil-8-
azoniabicciclo[3.2.1]octano;

bromuro de (3-endo)-3-([[(5-fluoro-2-bifenilil)amino]-
15 carbonil]oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;

bromuro de (3-endo)-3-([[(3'-cloro-4-fluoro-2-
bifenilil)amino]carbonil]oxi)-8,8-dimetil-8-
azoniabicciclo[3.2.1]octano;

(3-fluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-metil-8-
20 azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilo;

bromuro de (3-endo)-3-([[(3',4-dicloro-2-bifenilil)-
amino]carbonil]oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]-
octano;

bromuro de (3-endo)-3-([[(5-cloro-2-bifenilil)amino]-
25 carbonil]oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;

bromuro de (3-endo)-8,8-dimetil-3-([[(4-metil-2-
bifenilil)amino]carbonil]oxi)-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;
(5-fluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-metil-8-
azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilo;

30 (3'-cloro-6-fluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-
8-metil-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilo;

bromuro de (3-endo)-3-([[(3'-cloro-3-metil-2-
bifenilil)amino]carbonil]oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo-
[3.2.1]octano; y

bromuro de (3-endo)-3-([[(6-fluoro-2-bifenilil)amino]carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano.

4. Un compuesto según la reivindicación 3, seleccionado entre el grupo que consiste en:

5 trifluoroacetato de (3-endo)-3-([[(3'-cloro-2-bifenilil)amino]carbonil)oxi)metil]-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3,2,1]octano;

 trifluoroacetato de (3-endo)-8-azabicciclo[3,2,1]oct-3-ilmetilo (3'-cloro-5-fluoro-2-bifenilil)carbamato;

10 trifluoroacetato de (3-endo)-3-([[(3'-cloro-5-fluoro-2-bifenilil)amino]carbonil)oxi)metil]-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3,2,1]octano;

 trifluoroacetato de (3-endo)-8-azabicciclo[3,2,1]oct-3-ilmetilo (3'-cloro-3-metil-2-bifenilil)carbamato;

15 trifluoroacetato de (3-endo)-8-azabicciclo[3,2,1]oct-3-ilmetilo 2-bifenililcarbamato;

 (3'-cloro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3,2,1]oct-3-ilmetilo;

20 (3'-cloro-5-hidroxi-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3,2,1]oct-3-ilmetilo;

 trifluoroacetato de (3'-cloro-4-metil-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3,2,1]oct-3-ilmetilo;

25 trifluoroacetato de (3'-cloro-6-fluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3,2,1]oct-3-ilmetilo;

 (3'-fluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3,2,1]oct-3-ilmetilo;

30 trifluoroacetato de (3-endo)-3-([[(3'-cloro-5-hidroxi-2-bifenilil)amino]carbonil)oxi)metil]-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3,2,1]octano;

 trifluoroacetato de (3-endo)-3-([[(3'-cloro-4-fluoro-2-bifenilil)amino]carbonil)oxi)metil]-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3,2,1]octano;

35 trifluoroacetato de (3-endo)-8-azabicciclo[3,2,1]oct-3-

- ilmetilo (3'-cloro-5-metil-2-bifenilil)carbamato;
 trifluoroacetato de (3-endo)-8-azabicciclo[3,2,1]oct-3-ilmetilo (3'-cloro-4-fluoro-2-bifenilil)carbamato;
 (4'-fluoro-3'-metil-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-
 5 8-azabicciclo[3,2,1]oct-3-ilmetilo;
 trifluoroacetato de (2',5-difluoro-2-bifenilil)-
 carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3,2,1]oct-3-ilmetilo;
 trifluoroacetato de (3'-cloro-4,4'-difluoro-2-
 bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3,2,1]oct-3-
 10 ilmetilo;
 trifluoroacetato de (3'-cloro-4'-fluoro-4-metil-2-
 bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3,2,1]oct-3-
 ilmetilo;
 (3'-cloro-4',5-difluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-
 15 endo)-8-azabicciclo[3,2,1]oct-3-ilmetilo;
 (3'-cloro-4'-fluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-
 8-azabicciclo[3,2,1]oct-3-ilmetilo;
 (2'-fluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-
 azabicciclo[3,2,1]oct-3-ilmetilo;
 20 trifluoroacetato de (3',5-difluoro-2-
 bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3,2,1]oct-3-
 ilmetilo;
 trifluoroacetato de (4',5-difluoro-3'-metil-2-
 bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3,2,1]oct-3-
 25 ilmetilo;
 (4'-fluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-
 azabicciclo[3,2,1]oct-3-ilmetilo;
 (5-fluoro-3'-metil-2-bifenilil)carbamato trifluoroace-
 tato de (3-endo)-8-azabicciclo[3,2,1]oct-3-ilmetilo;
 30 bromuro de (3-endo)-3-([[(3'-cloro-2-bifenilil)-
 amino]carbonil]oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo-
 [3,2,1]octano;
 bromuro de (3-endo)-3-([[(3'-cloro-3,4'-difluoro-2-
 bifenilil)amino]carbonil]oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo-
 35 [3,2,1]octano;

bromuro de (3-endo)-3-([[(3'-cloro-5-fluoro-2-bifenilil)amino]carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3,2,1]octano;

5 bromuro de (3-endo)-3-([[(3'-cloro-4'-fluoro-2-bifenilil)amino]carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3,2,1]octano;

bromuro de (3-endo)-3-([[(3'-cloro-4',5-difluoro-2-bifenilil)amino]carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3,2,1]octano;

10 bromuro de (3-endo)-3-([[(3',5-dicloro-4'-fluoro-2-bifenilil)amino]carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3,2,1]octano;

bromuro de (3-endo)-3-([[(3'-cloro-4',6-difluoro-2-bifenilil)amino]carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo-
15 [3,2,1]octano;

bromuro de (3-endo)-3-([[(3'-cloro-3-fluoro-2-bifenilil)amino]carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3,2,1]octano;

(3'-cloro-4',5-difluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-
20 endo)-8-metil-8-azabicciclo[3,2,1]oct-3-ilo;

bromuro de (3-endo)-3-([[(3'-cloro-5-metil-2-bifenilil)amino]carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3,2,1]octano;

bromuro de (3-endo)-3-([[(3',5-dicloro-2-bifenilil)amino]carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo-
25 [3,2,1]octano;

(3'-cloro-3,4'-difluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-
endo)-8-metil-8-azabicciclo[3,2,1]oct-3-ilo;

(3'-cloro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-metil-8-
30 azabicciclo[3,2,1]oct-3-ilo;

bromuro de (3-endo)-3-([[(3'-cloro-6-fluoro-2-bifenilil)amino]carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3,2,1]octano;

(3'-cloro-4',6-difluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-
35 endo)-8-metil-8-azabicciclo[3,2,1]oct-3-ilo;

bromuro de (3-endo)-3-([[(3-fluoro-2-bifenilil)-amino]carbonil]oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3,2,1]-octano;

5 (3',5-dicloro-4'-fluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-metil-8-azabicciclo[3,2,1]oct-3-ilo;

bromuro de (3-endo)-3-([[(3'-cloro-4-metil-2-bifenilil)amino]carbonil]oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3,2,1]octano;

10 bromuro de (3-endo)-3-([[(2-bifenililamino)carbonil]oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3,2,1]octano;

bromuro de (3-endo)-3-([[(3'-cloro-4'-fluoro-4-metil-2-bifenilil)amino]carbonil]oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3,2,1]octano;

15 bromuro de (3-endo)-3-([[(5-fluoro-2-bifenilil)-amino]carbonil]oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3,2,1]-octano;

bromuro de (3-endo)-3-([[(3'-cloro-4-fluoro-2-bifenilil)amino]carbonil]oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3,2,1]octano;

20 (3-fluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-metil-8-azabicciclo[3,2,1]oct-3-ilo;

bromuro de (3-endo)-3-([[(3',4-dicloro-2-bifenilil)-amino]carbonil]oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3,2,1]-octano;

25 bromuro de (3-endo)-3-([[(5-cloro-2-bifenilil)amino]carbonil]oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3,2,1]octano;

bromuro de (3-endo)-8,8-dimetil-3-([[(4-metil-2-bifenilil)amino]carbonil]oxi)-8-azoniabicciclo[3,2,1]octano;

30 (5-fluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-metil-8-azabicciclo[3,2,1]oct-3-ilo; y

(3'-cloro-6-fluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-metil-8-azabicciclo[3,2,1]oct-3-ilo.

5. Un compuesto según la reivindicación 4, seleccionado entre el grupo que consiste en:

35 trifluoroacetato de (3-endo)-3-([[(3'-cloro-2-

bifenilil)amino]carbonil)oxi)metil]-8,8-dimetil-8-
azoniabicciclo[3.2.1]octano;

trifluoroacetato de (3'-cloro-5-fluoro-2-bifenilil)-
carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;

5 trifluoroacetato de (3-endo)-3-([[(3'-cloro-5-fluoro-
2-bifenilil)amino]carbonil)oxi)metil]-8,8-dimetil-8-
azoniabicciclo[3.2.1]octano;

trifluoroacetato de (3'-cloro-3-metil-2-bifenilil)-
carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;

10 trifluoroacetato de 2-bifenililcarbamato de (3-endo)-
8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;

(3'-cloro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-
azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;

(3'-cloro-5-hidroxi-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-
15 8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;

(3'-cloro-4-metil-2-bifenilil)carbamato trifluoroace-
tato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;

trifluoroacetato de (3'-cloro-6-fluoro-2-bifenilil)-
carbamato de (3-endo)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilmetilo;

20 bromuro de (3-endo)-3-([[(3'-cloro-2-bifenilil)amino]-
carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;

bromuro de (3-endo)-3-([[(3'-cloro-3,4'-difluoro-2-
bifenilil)amino]carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo-
[3.2.1]octano;

25 bromuro de (3-endo)-3-([[(3'-cloro-5-fluoro-2-
bifenilil)amino]carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo-
[3.2.1]octano;

bromuro de (3-endo)-3-([[(3'-cloro-4'-fluoro-2-
bifenilil)amino]carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo-
30 [3.2.1]octano;

bromuro de (3-endo)-3-([[(3'-cloro-4',5-difluoro-2-
bifenilil)amino]carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo-
[3.2.1]octano;

bromuro de (3-endo)-3-([[(3',5-dicloro-4'-fluoro-2-
35 bifenilil)amino]carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo-

- [3.2.1]octano;
bromuro de (3-endo)-3-({[(3'-cloro-4',6-difluoro-2-bifenilil)amino]carbonil}oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo-
[3.2.1]octano;
- 5 bromuro de (3-endo)-3-({[(3'-cloro-3-fluoro-2-bifenilil)amino]carbonil}oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo-
[3.2.1]octano;
(3'-cloro-4',5-difluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-metil-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilo;
- 10 bromuro de (3-endo)-3-({[(3'-cloro-5-metil-2-bifenilil)amino]carbonil}oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo-
[3.2.1]octano;
bromuro de (3-endo)-3-({[(3',5-dicloro-2-bifenilil)amino]carbonil}oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo-
15 [3.2.1]octano;
(3'-cloro-3,4'-difluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-metil-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilo;
(3'-cloro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-metil-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilo;
- 20 bromuro de (3-endo)-3-({[(3'-cloro-6-fluoro-2-bifenilil)amino]carbonil}oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo-
[3.2.1]octano;
(3'-cloro-4',6-difluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-metil-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilo;
- 25 bromuro de (3-endo)-3-({[(3-fluoro-2-bifenilil)amino]carbonil}oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo-
[3.2.1]octano;
(3',5-dicloro-4'-fluoro-2-bifenilil)carbamato de (3-endo)-8-metil-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilo;
- 30 bromuro de (3-endo)-3-({[(3'-cloro-4-metil-2-bifenilil)amino]carbonil}oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo-
[3.2.1]octano;
bromuro de (3-endo)-3-({[(2-bifenililamino)carbonil]-oxi}-8,8-dimetil-8-azoniabicciclo[3.2.1]octano;
- 35 bromuro de (3-endo)-3-({[(3'-cloro-4'-fluoro-4-metil-

2-bifenilil)amino]carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-
azoniabicyclo[3.2.1]octano; y

bromuro de (3-endo)-3-(((5-fluoro-2-bifenilil)amino)-
carbonil)oxi)-8,8-dimetil-8-azoniabicyclo[3.2.1]octano.

5 6. Una composición farmacéutica para el tratamiento de
enfermedades mediadas por receptores de acetilcolina musca-
rínicos, que comprende un compuesto según la reivindicación
1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 7. Un método para inhibir la unión de acetilcolina a
sus receptores en un mamífero que lo necesita, que compren-
de administrar una cantidad segura y eficaz de un compuesto
según la reivindicación 1.

15 8. Un método para tratar una enfermedad mediada por
receptores de acetilcolina muscarínicos, en que la acetil-
colina se une a dicho receptor, que comprende administrar
una cantidad segura y eficaz de un compuesto según la rei-
vindicación 1.

20 9. Un método según la reivindicación 8, en el que la
enfermedad se selecciona entre el grupo que consiste en en-
fermedad de obstrucción pulmonar crónica, bronquitis cróni-
ca, asma, obstrucción respiratoria crónica, fibrosis pulmo-
nar, enfisema pulmonar y rinitis alérgica.

25 10. Un método según la reivindicación 8, en el que la
administración es mediante inhalación a través de la boca o
la nariz.

30 11. Un método según la reivindicación 8, en el que la
administración es mediante un dispositivo de suministro de
medicamentos seleccionados entre un inhalador de polvos se-
cos de depósito, un inhalador de polvos secos de dosis múl-
tiples o un inhalador de dosis medidas.

12. Un método según la reivindicación 11, en el que el
compuesto tiene una duración de la acción de 24 horas o
más.

RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

Se proporcionan antagonistas de receptores de acetilcolina muscarínicos y métodos para usarlos.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
28 July 2005 (28.07.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/067537 A3

- (51) International Patent Classification:
A61K 31/497 (2006.01) A61K 31/49 (2006.01)
A01N 43/38 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2005/001333
- (22) International Filing Date: 13 January 2005 (13.01.2005)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/536,092 13 January 2004 (13.01.2004) 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): LAINE, Dramana, I. [FR/US]; 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406 (US). PALOVICH, Michael, R. [US/US]; 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406 (US). PRESTON, Alexander, G. [GB/GB]; Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). COOPER, Anthony, William, James [GB/GB]; Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB).
- (74) Agents: SOMA, Simon, G. et al.; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property, UW2220, 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, GB, GD, GE, GH, 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, SM, 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, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:
18 May 2006

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

(54) Title: MUSCARINIC ACETYLCHOLINE RECEPTOR ANTAGONISTS

(57) Abstract: Muscarinic Acetylcholine Receptor Antagonists and methods of using them are provided.

WO 2005/067537 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US05/01333

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) : A61K 31/497, A01N 43/38; A61K 31/40; US CL : 515/310, 253.01, 412; 544/360 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. : 515/310, 253.01, 412; 544/360 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)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2005/0131236 A1 (PETERS et al.) 16 June 2005 (16.06.2005)	1-12
A	US 2004/091482 A2 (BUSHE-PETERSEN et al.) 28 October 2004 (28.10.2004)	
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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	
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" documents 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	
"L" 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)	"Y" documents 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	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" documents member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
21 December 2005 (21.12.2005)	23 FEB 2006	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner of Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201	Authorized officer Shirley V. Geraben Telephone No. 571-272-8504	



192

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

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 presenta la solicitud ☒
- ♦ Descripción de la invención ☒
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

☒

☒

☒

☒

☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ♦ Representación gráfica 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 un Esquema de Trazado ☐
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ♦ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

12 JUL. 2006

Fecha

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
GLAXO GROUP LIMITED

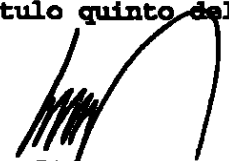
REFERENCIA	Radicación No.	06 67685
	Solicitud internacional	US2005/001333
	Fecha inicio fase nacional	13/08/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	10193

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. 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.

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 Unica No.10 de 2001.


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

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