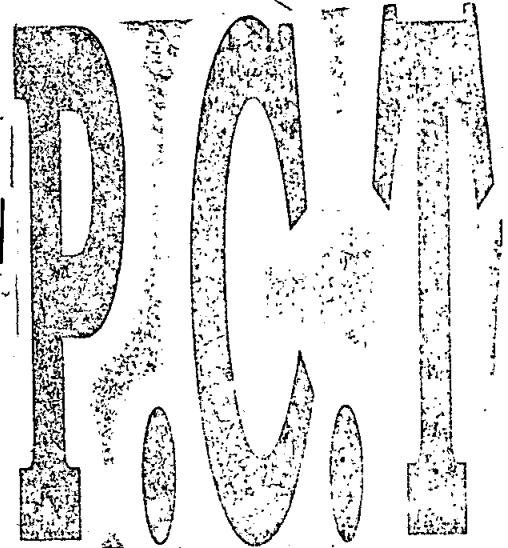


Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

21. EXPEDIENTE No.

08-19257

54. TITULO "DERIVADOS DE BICICLO[2.2.1]HEPT-7-ILAMINA Y
SUS USOS"

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C 271/38; A61K 31/27
A61K31/381 // A61K31/451 // A61K31/221 // A61K31/352 // A61P29/00.

71. SOLICITANTE ARGENTA DISCOVERY LTD.

DOMICILIO ESSEX, INGLATERRA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

72. BOGOTA, D.C. 25 FEB 2008

(FORMA P 10)



P.O. 11-2-
F. 008-03-2008

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-019257- -00000-0000

Fecha: 2008-02-25 16:54:55 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 178

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **ARGENTA DISCOVERY LTD.**

Dirección: 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex CM19 5TR, Inglaterra.

Nacionalidad o Domicilio: Essex, Inglaterra.

Lugar de Constitución:

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: FINCH, Harry; RAY, Nicholas, Charles; BULL, Richard, James; van NIEL, Monique, Bodil y JENNINGS, Andrew, Stephen, Robert.

Dirección: Argenta Discovery Limited, 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex CM19 5TR.

Nacionalidad o Domicilio: Inglaterra

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2006/002957

Fecha: 08/08/06

Publicación Internacional No. WO 2007/017670 A1

Fecha: 15/02/07

⑥

Título (54)

"DERIVADOS DE BICICLO[2.2.1]HEPT-7-ILAMINA Y SUS USOS"

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07C 271/38; A61K 31/27 // A 61K31/381 // A61K31/451
A 61K31/221 // A61K31/352 // A61P29/00.

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

GB

GB

(32) Fecha

08-08-05

10-07-06

(31) Número de Solicitud

0516314.2

0613709.5

⑨

Comprobante de Pago No. 08 - 11.919

Fecha: 13/02/08

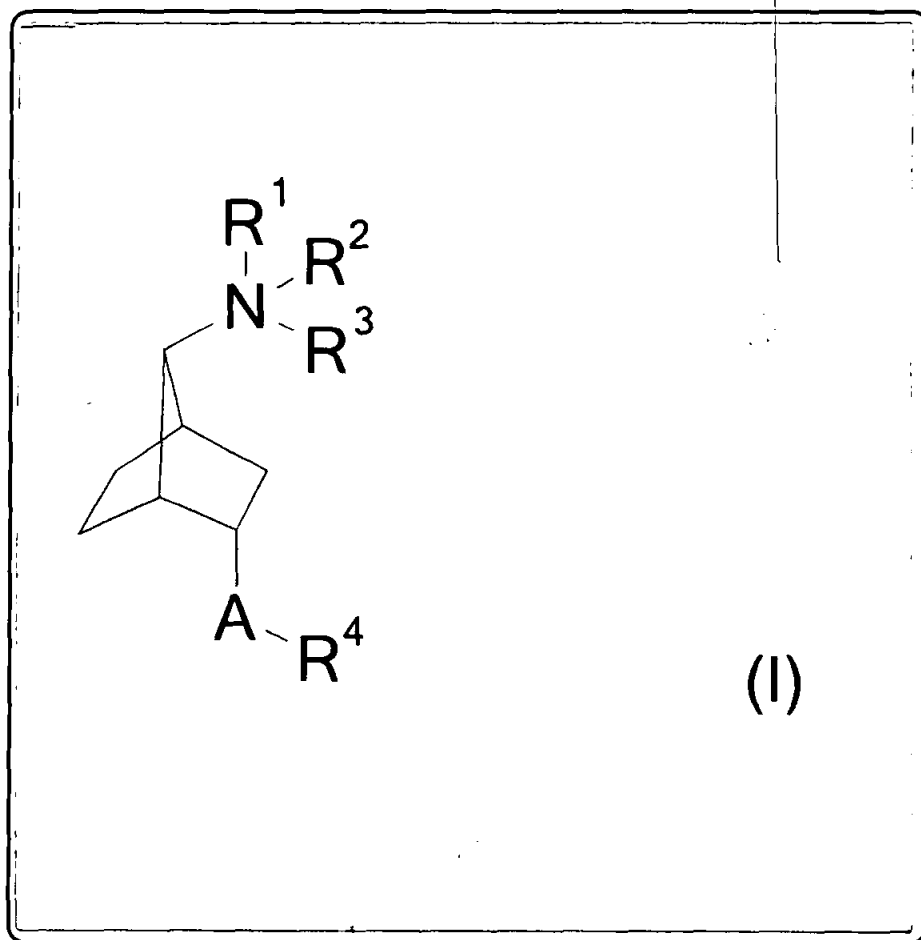
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujo)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ 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.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de búsqueda internacional con su traducción, publicación con su traducción y opinión escrita con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente:

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO. S.A.

ABOGADOS

CALLE 72 No. 5-83 50. PISO

APARTADO AEREO 12304

TELEFAX: 606 9701 - 6069702 - 606 9703 - 606 9704

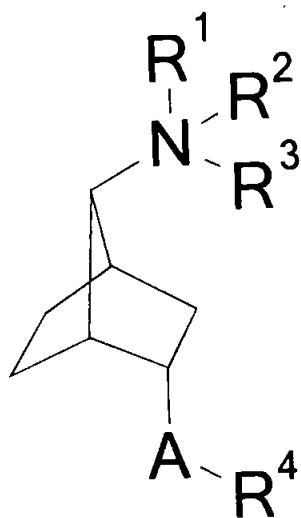
BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA

ARGENTA DISCOVERY LTD.

SOLICITUD DE PATENTE PCT

SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/GB2006/002957

ARTE FINAL (1)



(I)

Letto FOLIO 4
"EXTRACTO"



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 25-02-08

(51) Clasificación Internacional: C07C 271/38; A61K 31/27

(71) Solicitante(s)

ARGENTA DISCOVERY LTD.

(72) Inventor(es): FINCH, Harry; RAY, Nicholas, Charles; BULL, Richard, James; van NIEL, Monique, Bodil y JENNINGS, Andrew, Stephen, Robert

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	0516314.2	08-08-05	GB
	0613709.5	10-07-06	GB

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 08-03-08

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 15-02-07

Fecha de presentación de la solicitud: 08-08-06

No. publicación: **WO 2007/017670 A1**

No. de solicitud **PCT/GB2006/002957**

(54) Título:

DERIVADOS DE BICICLO[2.2.1]HEPT-7-ILAMINA Y SUS USOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-019257- -00000-0000

Fecha: 2008-02-25 16:54:55 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 178

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 11,919
FECHA : FEBRERO 13 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2660848	13/02/2008	6,651,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
TOTAL :			\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 25-02-08

(51) Clasificación Internacional: C07C 271/38; A61K 31/27

(71) Solicitante(s):

ARGENTA DISCOVERY LTD.

(72) Inventor(es): FINCH, Harry; RAY, Nicholas, Charles; BULL, Richard, James; van NIEL, Monique, Bodil y JENNINGS, Andrew, Stephen, Robert

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	0516314.2	08-08-05	GB
	0613709.5	10-07-06	GB

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 08-03-08

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

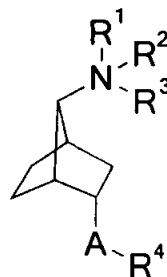
Fecha de presentación de la solicitud: 08-08-06

No. de solicitud PCT/GB2006/002957

(87) Publicación internacional:

Fecha: 15-02-07

No. Publicación: WO 2007/017670 A1



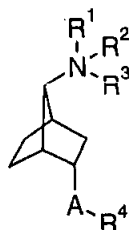
(I)

(54) Título:

DERIVADOS DE BICICLO[2.2.1]HEPT-7-ILAMINA Y SUS USOS

(57) Resumen: Reivindicación número 1.-

Compuesto de la fórmula (I):



(I)

caracterizado porque

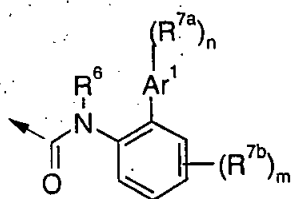
A es un átomo de oxígeno o grupo -N(R¹²)-;

(i) R¹ es C₁-C₆-alquilo o un átomo de hidrógeno; y R² es un átomo de hidrógeno o un grupo -R⁵, -Z-Y-R⁵, -Z-NR⁹R¹⁰; -Z-CO-NR⁹R¹⁰; -Z-NR⁹-CO-R⁵; o -Z-CO₂H; y R³ es un par libre, o C₁-C₆-alquilo en este caso el átomo de nitrógeno al cual se une es un nitrógeno cuaternario y porta una carga positiva; o

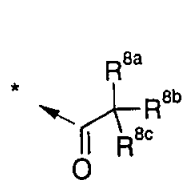
(ii) R¹ y R³ conjuntamente con el nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquilo, y R² es un átomo de hidrógeno; o un grupo -R⁵, -Z-Y-R⁵, -Z-NR⁹R¹⁰, -Z-CO-NR⁹R¹⁰, -Z-NR⁹-CO-R⁵, o -Z-CO₂-H, en este caso el átomo de nitrógeno al cual se une es un nitrógeno cuaternario y porta una carga positiva; o

(iii) R¹ y R² conjuntamente con el nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquilo, el anillo es sustituido por un grupo -Y-R⁵, -Z-Y-R⁵, -Z-NR⁹R¹⁰; -Z-CO-NR⁹R¹⁰; -Z-NR⁹-CO-R⁵; o -Z-CO₂H y R³ es un par libre, o C₁-C₆-alquilo en este caso el átomo de nitrógeno al cual se une es un nitrógeno cuaternario y porta una carga positiva;

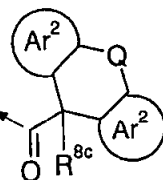
R⁴ es un grupo de fórmula (a), (b), (c) o (d);



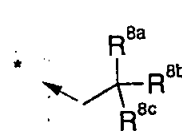
(a)



(b)



(c)



(d)

Z es un grupo C₁-C₁₆-alquileno, C₂-C₁₆-alquénileno o C₂-C₁₆-alquínileno;

Y es un enlace o átomo de oxígeno;

R⁵ es un grupo C₁-C₆-alquilo, arilo, aril-fusionado-cicloalquilo, aril-fusionado-heterocicloalquilo, heteroarilo, aril(C₁-C₈-alquil)-, heteroaril(C₁-C₈-alquil)-, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R⁶ es C₁-C₆-alquilo o un átomo de hidrógeno;

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente REP07965WO	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/GB2006/002957	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 08/08/2006	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 08/08/2005
Solicitante ARGENTA DISCOVERY LTD.		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 5 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al **lenguaje**, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☒ la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó,

☐ una traducción de la solicitud internacional al _____, el cual es el idioma de la traducción presentada para la búsqueda internacional (Reglas 12.3(a) y 23.1(b))

b. ☐ Respecto a una secuencia de **ácido nucleótido y/o amino revelado** en la solicitud internacional, ver Recuadro No. I.

2. ☒ **Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse** (Ver Recuadro II).

3. ☐ **Falta unidad de invención** (ver Recuadro III).

4. Respecto al **título**,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así:

5. Respecto al **resumen**,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. Respecto a los dibujos,

a. La figura de los **dibujos** que se publicará con el resumen es la Figura No. ____

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ como lo seleccionó esta Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ como lo seleccionó esta Autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención-

b. ☒ Ninguna de las figuras es para ser publicada con el resumen.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/GB2006/002957

A. CLASIFICACION DE MATERIA

INV C07C271/38 C07C219/24 C07C233/41 C07D211/14 C07D311/84

C07D311/86 C07D333/16 C07D409/14 A61K31/27 A61K31/381

A61K31/451 A61K31/221 A61K31/352 A61K31/4704 A61P29/00

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

C07C C07D A61P A61K

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Interno, Dato WPI, Dato CHEM ABS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	US 4 353 922 A (PFISTER JURG R) 12 de Octubre de 1982 (1982-10-12) citado en la solicitud el documento completo	1-38
A	US 5 610 163 A (BANHOLZER ROLF [DE] ET AL) 11 de Marzo de 1997 (1997-03-11) citado en la solicitud el documento completo	1-38
A	US 2005/025718 A1 (MEADE CHRISTOPHER JOHN MONTAGU [DE] ET AL) 3 de Febrero de 2005 (2005-02-03) citado en la solicitud el documento completo	1-38
----- - / ----		

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.
 ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

° Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

31 de Octubre de 2006

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

20/11/2006

Nombre y dirección del correo de ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2

NL-2280 HV Rijswijk

Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl

Fax. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Österle, Carmen

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Abril 2005)

8

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/GB2006/002957

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	F. IVY CARROLL ET AL: "Síntesis y actividad en el receptor muscarínico de derivados éster de 2-sustituidos 2-azabicyclo [2.2.1]heptan-5-ol y -6-ol" J.MED.CHEM, vol. 35, no. 12, 1992, páginas 2184-2191 XP002405110 el documento completo -----	1-38

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:
 porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
 Aunque las reivindicaciones 32 y 33-38 (en parte) están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.
2. ☐ Reivindicaciones Nos.:
 porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
3. ☐ Reivindicaciones No.:
 porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/GB2006/002957

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda		Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 4353922	A	12-10-1982	NINGUNO	
US 5610163	A	11-03-1997	NINGUNO	
US 2005025718	A1	03-02-2005	NINGUNO	

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference REP07965WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/GB2006/002957	International filing date (day/month/year) 08/08/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 08/08/2005
Applicant ARGENTA DISCOVERY LTD.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

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

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07C271/38 C07C219/24 C07C233/41 C07D211/14 C07D311/84
 C07D311/86 C07D333/16 C07D409/14 A61K31/27 A61K31/381
 A61K31/451 A61K31/221 A61K31/352 A61K31/4704 A61P29/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C C07D A61P A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 353 922 A (PFISTER JURG R) 12 October 1982 (1982-10-12) cited in the application the whole document	1-38
A	US 5 610 163 A (BANHOLZER ROLF [DE] ET AL) 11 March 1997 (1997-03-11) cited in the application the whole document	1-38
A	US 2005/025718 A1 (MEADE CHRISTOPHER JOHN MONTAGU [DE] ET AL) 3 February 2005 (2005-02-03) cited in the application the whole document	1-38
	----- -/--	

☒ 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

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

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

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

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

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

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

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

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 October 2006

Date of mailing of the international search report

20/11/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Österle, Carmen

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	F. IVY CARROLL ET AL: "Synthesis and muscarinic receptor activity of ester derivatives of 2-substituted 2-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ol and -6-ol" J.MED.CHEM., vol. 35, no. 12, 1992, pages 2184-2191, XP002405110 the whole document -----	1-38

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2006/002957

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: —
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 32 and 33-38 (in part) are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4353922	A	12-10-1982	NONE	
US 5610163	A	11-03-1997	NONE	
US 2005025718	A1	03-02-2005	NONE	

9) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

15 de Febrero de 2007 (15.02.2007)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 2007/017670 A1

1) Clasificación Internacional de Patentes:

C07C 271/38 (2006.01), A61K 31/27 (2006.01),
C07C 219/24 (2006.01), A61K 31/381 (2006.01),
C07C 233/41 (2006.01), A61K 31/451 (2006.01),
C07D 211/14 (2006.01), A61K 31/221 (2006.01),
C07D 311/84 (2006.01), A61K 31/352 (2006.01),
C07D 311/86 (2006.01), A61K 31/4704 (2006.01),
C07D 333/16 (2006.01), A61P 29/00 (2006.01),
C07D 409/14 (2006.01)

Monique, Bodil [NL/GB]; Argenta Discovery Limited, 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex CM19 5TR (GB). JENNINGS, Andrew, Stephen, Robert [GB/GB]; Argenta Discovery Limited, 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex CM19 5TR (GB).

(74) Agente: GILL JENNINGS & EVERY LLP; Broadgate House, 7 Eldon Street, London EC2M 7LH (GB).

(1) Número de Solicitud Internacional: PCT/GB2006/002957

(2) Fecha de Registro Internacional: 8 de Agosto de 2006
(08.08.2006)

(5) Idioma de registro: INGLES

(6) Idioma de Publicación: INGLES

(8) Información de Prioridad:

0516314.2 8 de Agosto de 2005 (08.08.2005) GB
0613709.5 10 de Julio de 2006 (10.07.2006) GB

(1) Solicitante: (para todos los estados designados, excepto EU): ARGENTA DISCOVERY LTD. [GB/GB]; 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex CM19 5TR (GB).

(2) Inventores: e

(5) Inventores/solicitantes (para los EU únicamente): FINCH, Harry [GB/GB]; Argenta Discovery Limited, 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex CM19 5TR (GB). RAY, Nicholas, Charles [GB/GB]; Argenta Discovery Ltd, 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex CM19 5TR (GB). BULL, Richard, James [GB/GB]; Argenta Discovery Limited, 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex CM19 5TR (GB). van NEIL,

(81) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado para cada clase de la protección nacional disponible): 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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, 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.

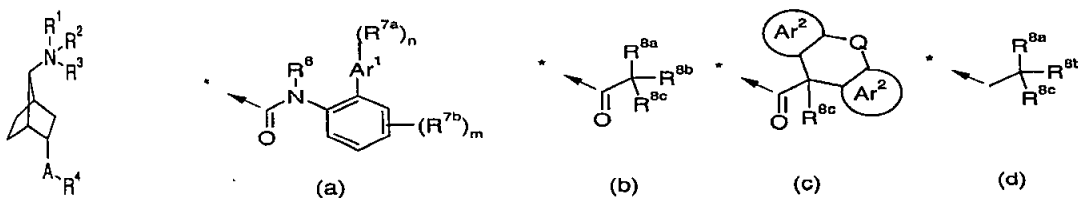
(84) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado para cada clase de la protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR) OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

— con reporte de búsqueda internacional

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

54) Título: "DERIVADOS DE BICICLO[2.2.1]HEPT-7-ILAMINA Y SUS USOS"



57) Resumen: La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) que tienen actividad de modulación de receptor M3 muscarínico; en donde A es un átomo de oxígeno o grupo -N(R¹²)-; (i) R¹ es C₁-C₆-alquilo o un átomo de hidrógeno; y R² es un átomo de hidrógeno o un grupo -R⁵, -Z-Y-R⁵, -Z-NR⁹R¹⁰, -Z-CO-NR⁹R¹⁰, -Z-NR⁹-CO-R⁵; o -Z-CO₂H; y R³ es un par libre, o C₁-C₆-alquilo en este caso el átomo de nitrógeno al cual se une es un nitrógeno cuaternario y porta una carga positiva; o (ii) R¹ y R³ conjuntamente con el nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquilo, y R² es un átomo de hidrógeno; o un grupo -R⁵, -Z-Y-R⁵, -Z-NR⁹R¹⁰, -Z-CO-NR⁹R¹⁰, -Z-NR⁹-CO-R⁵; o -Z-CO₂H, en este caso el átomo de nitrógeno al cual se une es un nitrógeno cuaternario y porta una carga positiva; o (iii) R¹ y R² conjuntamente con el nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquilo, el anillo es sustituido por un grupo -Y-R⁵, -Z-Y-R⁵, -Z-NR⁹R¹⁰, -Z-CO-NR⁹R¹⁰, -Z-NR⁹-CO-R⁵; o -Z-CO₂H y R³ es un par libre, o C₁-C₆-alquilo en este caso el átomo de nitrógeno al cual se une es un nitrógeno cuaternario y porta una carga positiva; R⁴ es un grupo de fórmula (a), (b), (c) o (d); es un grupo C₁-C₆-alquilo, arilo, aril-fusionado-cicloalquilo, aril-fusionado-eterocicloalquilo, heteroarilo, aril(C₁-C₈-alquil)-, heteroaril(C₁-C₈-alquil)-, cicloalquilo o heterocicloalquilo, y las variables constantes son como se definen en la especificación.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
15 February 2007 (15.02.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/017670 A1

(51) International Patent Classification:

C07C 271/38 (2006.01) A61K 31/27 (2006.01)
 C07C 219/24 (2006.01) A61K 31/381 (2006.01)
 C07C 233/41 (2006.01) A61K 31/451 (2006.01)
 C07D 211/14 (2006.01) A61K 31/221 (2006.01)
 C07D 311/84 (2006.01) A61K 31/352 (2006.01)
 C07D 311/86 (2006.01) A61K 31/4704 (2006.01)
 C07D 333/16 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
 C07D 409/14 (2006.01)

NEIL, Monique, Bodil [NL/GB]; Argenta Discovery Limited, 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex CM19 5TR (GB). JENNINGS, Andrew, Stephen, Robert [GB/GB]; Argenta Discovery Limited, 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex CM19 5TR (GB).

(74) Agent: GILL JENNINGS & EVERY LLP; Broadgate House, 7 Eldon Street, London EC2M 7LH (GB).

(21) International Application Number:

PCT/GB2006/002957

(22) International Filing Date: 8 August 2006 (08.08.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

0516314.2 8 August 2005 (08.08.2005) GB
 0613709.5 10 July 2006 (10.07.2006) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): ARGENTA DISCOVERY LTD. [GB/GB]; 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex CM19 5TR (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): FINCH, Harry [GB/GB]; Argenta Discovery Limited, 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex CM19 5TR (GB). RAY, Nicholas, Charles [GB/GB]; Argenta Discovery Ltd, 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex CM19 5TR (GB). BULL, Richard, James [GB/GB]; Argenta Discovery Limited, 8/9 Spire Green Centre, Flex Meadow, Harlow, Essex CM19 5TR (GB). van

(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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

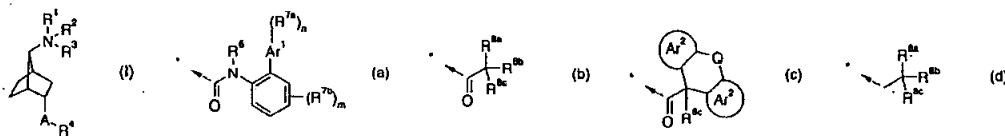
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT,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

Published:

— with international search report

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

(54) Title: BICYCLO[2.2.]HEPT-7-YLAMINE DERIVATIVES AND THEIR USES



(57) Abstract: Compounds of formula (I) have muscarinic M3 receptor modulating activity; Formula(I) wherein A is an oxygen atom or group -N(R¹²)-; (i) R¹ is C₁-C₆-alkyl or a hydrogen atom; and R² is a hydrogen atom or a group -R⁵, -Z-Y-R⁵, -Z-NR⁹R¹⁰, -Z-CO-NR⁹R¹⁰, -Z-NR⁹-CO-R⁵, or -Z-CO₂H; and R³ is a lone pair, or C₁-C₆-alkyl in which case the nitrogen atom to which it is attached is a quaternary nitrogen and carries a positive charge; or (ii) R¹ and R³ together with the nitrogen to which they are attached form a heterocycloalkyl ring, and R² is a hydrogen atom; or a group -R⁵, -Z-Y-R⁵, -Z-NR⁹R¹⁰, -Z-CO-NR⁹R¹⁰, -Z-NR⁹-CO-R⁵, or -Z-CO₂H, in which cases the nitrogen atom to which it is attached is a quaternary nitrogen and carries a positive charge; or (iii) R¹ and R² together with the nitrogen to which they are attached form a heterocycloalkyl ring, said ring being substituted by a group -Y-R⁵, -Z-Y-R⁵, -Z-NR⁹R¹⁰, -Z-CO-NR⁹R¹⁰, -Z-NR⁹-CO-R⁵, or -Z-CO₂H and R³ is a lone pair, or C₁-C₆-alkyl in which case the nitrogen atom to which it is attached is a quaternary nitrogen and carries a positive charge; R⁴ is a group of formula (a), (b), (c) or (d); is an C₁-C₆-alkyl, aryl, aryl-fused-cycloalkyl, aryl-fused-heterocycloalkyl, heteroaryl, aryl(C₁-C₈-alkyl)-, heteroaryl(C₁-C₈-alkyl)-, cycloalkyl or heterocycloalkyl group, and the remaining variables are as defined in the specification.

WO 2007/017670 A1

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para:

ver forma PCT/ISA/210

PCT

OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
(PCT Regla 43bis.1)

Fecha de envío por correo (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/210 (segunda hoja)																										
Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/210	PARA FUTURAS ACCIONES Ver el párrafo 2 a continuación																									
Solicitud Internacional No. PCT/GB2006/002957	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 08.08.2006	Fecha de prioridad (día/mes/año) 08.08.2005																								
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC IPC: C07C271/38 C07C219/24 C07C233/41 C07D211/14 C07D311/84 C07D311/86 C07D333/16 C07D 409/14 A61K 31/27 A61K 31/381 A61K 31/451 A61K 31/221 A61K31/352 A61K31/4704 A61P29/00 A61P1/00 A61P13/00																										
Solicitante ARGENTA DISCOVERY LTD.																										
1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table><tr><td>☒</td><td>Casilla No. I</td><td>Bases del Reporte</td></tr><tr><td>☐</td><td>Casilla No. II</td><td>Prioridad</td></tr><tr><td>☒</td><td>Casilla No. III</td><td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.</td></tr><tr><td>☐</td><td>Casilla No. IV</td><td>Falta de unidad de invención</td></tr><tr><td>☒</td><td>Casilla No. V</td><td>Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación.</td></tr><tr><td>☐</td><td>Casilla No. VI</td><td>Ciertos documentos citados</td></tr><tr><td>☐</td><td>Casilla No. VII</td><td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td></tr><tr><td>☒</td><td>Casilla No. VIII</td><td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td></tr></table> 2. ACCIONES FUTURAS Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1bis(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad Examinadora Preliminar. Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde. Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220 3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220			☒	Casilla No. I	Bases del Reporte	☐	Casilla No. II	Prioridad	☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.	☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación.	☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☒	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Bases del Reporte																								
☐	Casilla No. II	Prioridad																								
☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.																								
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																								
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación.																								
☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																								
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																								
☒	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																								
Nombre y dirección de correo de ISA: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Fecha de la terminación de esta opinión ver forma PCT/ISA/210	Funcionario Autorizado Österle, Carmen Teléfono No. +49 89 2399-8120																								

Casilla No. I. Bases de la opinión

1. Respecto al idioma, esta opinión ha sido establecida con base en:

- ☒ la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó
- ☐ una traducción de la solicitud internacional en , la cual es el idioma de una traducción proporcionada para los propósitos de búsqueda internacional (Reglas 12.3(a) y 23.1(b)).

2. Respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia aminoácida revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:

a. tipo de material:

- ☐ un listado de secuencia
- ☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia

b. formato de material:

- ☐ en formato escrito
- ☐ en formato legible por computador

c. tiempo de presentación/suministro:

- ☐ contenido en la solicitud internacional según se registró
- ☐ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador
- ☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda.

3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.

4. Comentarios adicionales:

Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial

Las preguntas de si la invención reivindicada parece ser novedosa, comprender un paso inventivo (ser no obvia) o ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional,
☒ reivindicaciones Nos. 32, 33-38 (en parte)

porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 32, 33-38 (en parte) relacionan con la siguiente materia objeto que no requiere un examen preliminar internacional (*especifique*):

ver hoja separada

- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique los elementos particulares a continuación*) de dichas reivindicaciones Nos son tan poco claros que no se podría formar una opinión significativa (*especifique*):
Por favor ver hoja a continuación
- ☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos. _____ son sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no se podría formar una opinión significativa.
- ☐ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para toda la solicitud o para dichas reivindicaciones Nos.
- ☐ no pudo establecerse una opinión significativa sin el listado de secuencia; el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no:
- ☐ suministró un listado de secuencias en papel para cumplir con el estándar para ello provisto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicho listado no estuvo disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.
 - ☐ suministró un listado de secuencias en formato electrónico para cumplir en el estándar para ello provisto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas y tal listado no estuvo disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.
 - ☐ pagó la tarifa de suministro tardío para el suministro de un listado de secuencia en respuesta a una invitación de acuerdo con las Reglas 13^{ter}.1(a) o (b).
- ☐ no pudo establecerse una opinión significativa sin las tablas relacionadas con los listados de secuencias; el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no suministró dichas tablas en formato electrónico para cumplir con los requisitos técnicos para ello provistos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas y dichas tablas no estuvieron disponibles para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.
- ☐ las tablas relacionadas con el nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida, si están en formato legible por computador únicamente, no cumplen con los requerimientos técnicos proporcionados en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ Ver la hoja separada para más detalles.

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 43bis.1 (a) (i) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí: Reivindicaciones	1-38
	No: Reivindicaciones	
Nivel inventivo (IS)	Sí: Reivindicaciones	1-38
	No: Reivindicaciones	
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí: Reivindicaciones	1-31, 33-38 (en parte)
	No: Reivindicaciones	

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Se hacen las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, descripción y dibujos o sobre la pregunta si las reivindicaciones están totalmente soportadas por la descripción: están hechas:

ver hoja separada

III. No establecimiento de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 32 y 33-28 (en parte) sobre la pregunta si son aplicables industrialmente, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable la materia objeto de las reivindicaciones para el uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero pueden permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para primer uso en tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico
2. La reivindicación 1 se relaciona con **profármacos** de compuestos de formula (I). El término profármaco no tiene un significado comúnmente reconocido y pretende cubrir toda clase de compuestos que son metabolizados "in vivo" a compuestos de formula (I). Por lo tanto, la Reivindicación 1 define un resultado a ser alcanzado. No se muestran métodos de prueba que permitirían verificar sin carga indebida sobre los que desean determinar el alcance del derecho exclusivo. La materia objeto de la reivindicación 1, por lo tanto, no cumple los requerimientos del Artículo 6 PCT. No se establece opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial para aquellas partes de las reivindicaciones 1-38 que se relacionan con profármacos.

Re Item V

Declaración razonada con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración.

- D1: US-A-4 353 922 (PFISTER JURG R) Octubre 12 de 1982 (1982-10-12) citada en la solicitud.
- D2: US-A-5 610 163 (BANHOLZER ROLF [DE] ET AL) Marzo 11 de 1997 (1997-03-11) citada en la solicitud.
- D3: US 2005/025718 A1 (MEADE CHRISTOPHER JOHN MONTAGU [DE] ET AL) Febrero 3 de 2005 (2005-02-03) citada en la solicitud.
- D4: F. IVY CARROLL ET AL: "Síntesis y actividad en el receptor muscarínico de derivados éster de 2-sustituida-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ol y -6-ol"

J. MED. CHEM., vol. 35, no. 12, 1992, páginas 2184-2191, XP002405110

1. Novedad (Artículo 33(2) PCT):

Se reivindican compuestos biciclo[2.2.1]heptilamina de formula (I) que son antagonistas del receptor muscarínico M3.

Los compuestos de la presente invención se caracterizan por el sistema de anillo biciclo[2.2.1]heptilamina.

D1-D4 revela compuestos azabicicloheptano (D1 y D4), azabiciclooctano (D3) y ciclopropiltropina (D4) que son antagonistas del receptor muscarínico M3. La diferencia entre los compuestos de la reivindicación 1 presente y los compuestos de la técnica previa es que los compuestos de la técnica previa tienen todos nitrógeno como un átomo del anillo.

Por lo tanto se considera la materia objeto de la reivindicación 1-38 novedosa.

2. Nivel Inventivo (Artículo 33(2) PCT)

Los compuestos reivindicados son antagonistas del receptor muscarínico M3. Tienen además una larga duración de acción (ver resultados experimentales).

El problema técnico puede verse como la provisión de antagonistas de receptor muscarínico M3 adicionales.

El problema técnico se resuelve mediante los compuestos de la presente reivindicación 1. La estructura de los compuestos reivindicados es muy diferente a la estructura de los compuestos de D1-D4. Sin habilidad inventiva el experto en la técnica no hubiera podido llegar a los compuestos reivindicados actualmente a partir de D1-D4 o una combinación de los mismos.

Por lo tanto, la material objeto de las reivindicaciones 1-38 también se considera inventiva.

3. Aplicabilidad Industrial (Artículo 33(4) PCT)

La material objeto de las reivindicaciones 1-31 y 33-38 (en parte) es industrialmente aplicable.

Re VIII

La reivindicación 1 se relaciona con **profármacos** de compuestos de formula (I). El término profármaco no tiene un significado comúnmente reconocido y pretende cubrir toda clase de compuestos que son metabolizados "in vivo" a compuestos de formula (I). Por lo tanto, la Reivindicación 1 define un resultado a ser alcanzado. No se muestran métodos de prueba que permitirían verificar sin carga indebida sobre los que desean determinar el alcance del derecho exclusivo. La materia objeto de la reivindicación 1, por lo tanto, no cumple los requerimientos del Artículo 6 PCT.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/GB2006/002957

International filing date (day/month/year)
08.08.2006

Priority date (day/month/year)
08.08.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07C271/38 C07C219/24 C07C233/41 C07D211/14 C07D311/84 C07D311/86 C07D333/16 C07D409/14
A61K31/27 A61K31/381 A61K31/451 A61K31/221 A61K31/352 A61K31/4704 A61P29/00 A61P1/00 A61P13/00

Applicant
ARGENTA DISCOVERY LTD.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

☒ Box No. I

Basis of the opinion

☐ Box No. II

Priority

☒ Box No. III

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

☐ Box No. IV

Lack of unity of invention

☒ Box No. V

Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

☐ Box No. VI

Certain documents cited

☐ Box No. VII

Certain defects in the international application

☒ Box No. VIII

Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

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

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

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

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

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Österle, Carmen

Telephone No. +49 89 2399-8120



Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

- ☐ the entire international application
- ☒ claims Nos. 32, 33-38 (in part)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 32, 33-38 (in part) relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
 - ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13 *ter.1*(a) or (b).
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.
- ☐ See Supplemental Box for further details

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-38
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-38
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-31, 33-38 (in part)
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item III

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

1. For the assessment of the present claims 32 and 33-38 (in part) on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.
2. Claim 1 relates to **prodrugs** of compounds of formula (I). The term prodrug has no commonly recognized meaning and is meant to cover all kinds of compounds which are "in vivo" metabolized to compounds of formula (I). Claim 1 therefore defines a result to be achieved. No test methods are known which would allow to verify without undue burden on those wishing to ascertain the scope of the exclusive right. The subject-matter of claim 1 therefore does not fulfil the requirements of Article 6 PCT. No opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability is established for those parts of claims 1-38 which relate to prodrugs.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

- D1: US-A-4 353 922 (PFISTER JURG R) 12 October 1982 (1982-10-12) cited in the application
- D2: US-A-5 610 163 (BANHOLZER ROLF [DE] ET AL) 11 March 1997 (1997-03-11) cited in the application
- D3: US 2005/025718 A1 (MEADE CHRISTOPHER JOHN MONTAGU [DE] ET AL) 3 February 2005 (2005-02-03) cited in the application
- D4: F. IVY CARROLL ET AL: "Synthesis and muscarinic receptor activity of ester derivatives of 2-substituted 2-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ol and -6-ol"

J.MED.CHEM., vol. 35, no. 12, 1992, pages 2184-2191, XP002405110

1. Novelty (Article 33(2) PCT):

Claimed are bicyclo[2.2.1]heptylamine compounds of formula (I) which are M3 muscarinic receptor antagonists.

The compounds of the present invention are characterized by the bicyclo[2.2.1]heptylamine ring system.

D1-D4 disclose azabicycloheptane (D1 and D4), azabicyclooctane (D3) and cyclopropyltropine (D4) compounds which are M3 muscarinic receptor antagonists. The difference between the compounds of present claim 1 and the compounds of the prior art is that in the compounds of the prior art all have nitrogen as a ring atom.

The subject-matter of claim 1-38 therefore is considered novel.

2. Inventive Step (Article 33(3) PCT):

The claimed compounds are M3 muscarinic receptor antagonists. They furthermore have a long duration of action (see experimental results).

The technical problem then can be seen in providing further M3 muscarinic receptor antagonists.

The technical problem is solved by the compounds of present claim 1.

The structure of the claimed compounds is very different from the structure of the compounds of D1-D4. Without inventive skill the person skilled in the art would not have been able to arrive at the presently claimed compounds from D1-D4 or a combination thereof.

The subject-matter of claims 1-38 therefore also is considered inventive.

3. Industrial Applicability (Article 33(4) PCT):

The subject-matter of claims 1-31 and 33-38 (in part) is industrially applicable.

Re Item VIII

Claim 1 relates to **prodrugs** of compounds of formula (I). The term prodrug has no commonly recognized meaning and is meant to cover all kinds of compounds which are "in vivo" metabolized to compounds of formula (I). Claim 1 therefore defines a result to be achieved. No test methods are known which would allow to verify without undue burden on those wishing to ascertain the scope of the exclusive right. The subject-matter of claim 1 therefore does not fulfil the requirements of Article 6 PCT.

DERIVADOS DE BICICLO[2.2.1]HEPT-7-ILAMINA Y SUS USOS

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) que tienen actividad de modulación de receptor M3 muscarínico; en donde A es un átomo de oxígeno o grupo -N(R¹²)-; (i) R¹ es C₁-C₆-alquilo o un átomo de hidrógeno; y R² es un átomo de hidrógeno o un grupo -R⁵, -Z-Y-R⁵, -Z-NR⁹R¹⁰; -Z-
 10 CO-NR⁹R¹⁰; -Z-NR⁹-CO-R⁵; o -Z-CO₂H; y R³ es un par libre, o C₁-C₆-alquilo en este caso el átomo de nitrógeno al cual se une es un nitrógeno cuaternario y porta una carga positiva; o (ii) R¹ y R³ conjuntamente con el nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquilo, y R² es un átomo de
 15 hidrógeno; o un grupo -R⁵, -Z-Y-R⁵, -Z-NR⁹R¹⁰, -Z-CO-NR⁹R¹⁰, -Z-NR⁹-CO-R⁵, o -Z-CO₂H, en este caso el átomo de nitrógeno al cual se une es un nitrógeno cuaternario y porta una carga positiva; o (iii) R¹ y R² conjuntamente con el nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquilo, el anillo
 20 es sustituido por un grupo -Y-R⁵, -Z-Y-R⁵, -Z-NR⁹R¹⁰; -Z-CO-NR⁹R¹⁰; -Z-NR⁹-CO-R⁵; o -Z-CO₂H y R³ es un par libre, o C₁-C₆-alquilo en este caso el átomo de nitrógeno al cual se une es un nitrógeno cuaternario y porta una carga positiva; R⁴ es un grupo de fórmula (a), (b), (c) o (d); es un grupo C₁-C₆-
 25 alquilo, arilo, aril-fusionado-cicloalquilo, aril-fusionado-heterocicloalquilo, heteroarilo, aril(C₁-C₈-alquil)-, heteroaril(C₁-C₈-alquil)-, cicloalquilo o heterocicloalquilo, y las variables restantes son como se definen en la especificación.

DERIVADOS DE BICICLO[2.2.1]HEPT-7-ILAMINA Y SUS USOS**CAMPO DE LA INVENCION**

Esta invención se refiere a derivados de
5 biciclo[2.2.1]hept-7-ilamina, composiciones
farmacéuticas, métodos para su preparación y uso en el
tratamiento contra enfermedades mediadas por receptor
muscarínico M3, para el ejemplo enfermedades
respiratorias.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los agentes anti-colinérgicos previenen el paso de,
o efectos resultantes del paso de, impulsos a través de los
nervios parasimpáticos. Esto es una consecuencia de la
capacidad de tales compuestos para inhibir la acción de
15 acetilcolina (Ach) bloqueando su enlace a los receptores
colinérgicos muscarínicos.

Existen cinco subtipos de receptores de
acetilcolina muscarínicos (mAChRs), llamados M1-M5, y cada
uno es el producto de un gen distinto y cada uno exhibe
20 propiedades farmacológicas únicas. Los mAChRs son
ampliamente distribuidos en órganos de vertebrados, y
estos receptores pueden mediar las acciones tanto
inhibidoras como excitadoras. Para el ejemplo, en el
músculo liso encontrado en las vías respiratorias, vejiga
25 y tracto gastrointestinal, los mAChRs M3 median las

Ref.:190117

respuestas contráctiles (revisados por Caulfield, 1993, Pharmac. Ther., 58, 319-379).

En los pulmones, se ha demostrado que los receptores muscarínicos M1, M2 y M3 son importantes y se localizan en la traquea, los bronquios, glándulas submucosales y ganglio parasimpático (revisado por Fryer and Jacoby, 1998, Am J Resp Crit Care Med., 158 (5 part 3) S 154 - 160). Los receptores M3 en el músculo liso de las vías respiratorias median la contracción y por lo tanto la bronco constricción. La estimulación de receptores M3 localizados en glándulas submucosales resulta en secreción de moco.

La señalización incrementada a través de receptores de acetilcolina muscarínicos se ha señalado en una variedad de diferentes estados patofisiológicos incluyendo asma y COPD. En COPD, el tono vagal puede ser ya sea incrementado (Gross et al. 1989, cest; 96-984-987) y/o puede provocar un grado mayor de obstrucción por razones geométricas si se aplica en la parte superior de las paredes de vías respiratorias edematosas o cargadas con moco (Gross et al. 1984, Am Rev Respir Dis; 129:856-870). Además, las afecciones inflamatorias pueden conducir a una pérdida de actividad inhibidora de receptor M2 lo cual resulta en niveles incrementados de liberación de acetilcolina después de la estimulación de nervio vagal (Fryer et al, 1999, Life Sci., 64, (6-7) 449-455). La activación incrementada resultante de

receptores M3 conduce a la obstrucción de vías respiratorias mejorada. Por consiguiente, la identificación de antagonistas de receptor muscarínico potentes podría ser útil para el tratamiento terapéutico de aquellos estados de enfermedades
5 donde la actividad de receptor M3 mejorada es implicada. En efecto, las estrategias de tratamiento contemporáneas actualmente soportan uso regular de broncodilatadores de antagonista M3 como primera terapia en línea para pacientes con COPD (Pauwels et al. 2001, Am Rev Respir Grit Care Med;
10 163:1256-1276).

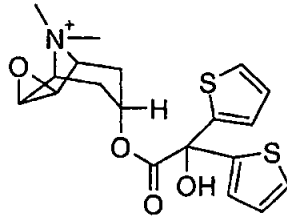
La incontinencia debido a la hipercontractilidad de la vejiga también se ha demostrado que es mediada a través de la estimulación incrementada de mAChRs M3. Por consiguiente los antagonistas de mAChRs M3 pueden ser
15 útiles como terapéuticos en estas enfermedades mediadas por mAChR.

A pesar del gran cuerpo de evidencia que soporta el uso de terapia con receptor anti-muscarínico para tratamiento contra estados de enfermedad de vías respiratorias,
20 relativamente pocos compuestos anti-muscarínicos están en uso en la clínica para indicaciones pulmonares. Por consiguiente, permanece una necesidad de nuevos compuestos que sean capaces de causar bloqueo a receptores muscarínicos M3, especialmente aquellos compuestos con una larga duración de acción,
25 habilitando un régimen de dosificación una vez al día. Puesto

que los receptores muscarínicos son ampliamente distribuidos en todo el cuerpo, la capacidad de suministrar fármacos anticolinérgicos directamente al tracto respiratoria es ventajosa cuando permite que dosis inferiores del fármaco sean administradas. El diseño y uso de fármacos tópicamente activos con una larga duración de acción que son retenidos en el receptor o en el pulmón podría permitir la reducción de efectos secundarios no deseados que podrán ser vistos con la administración sistémica de los mismos fármacos.

10 Tiotropio (Spiriva^{MR}) es un antagonista muscarínico de larga acción actualmente vendido para el tratamiento contra enfermedad pulmonar obstructiva crónica, administrado por la ruta inhalada.

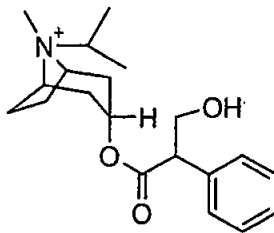
15



Tiotropio

Adicionalmente el ipatropio es un antagonista muscarínico vendido para el tratamiento contra COPD.

20

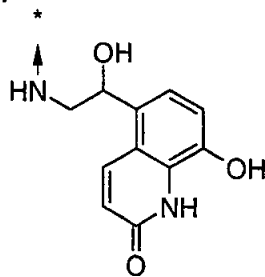


25

Ipatropio

Otros moduladores de receptor muscarínico han sido referidos. Para el ejemplo: US4353922 describe moduladores muscarínicos basado en un sistema de anillo de [2.2.1]azabiccicloheptano. EP418716 y US005610163 describen varios sistemas de anillo de [3.2.1]azabicciclooctano. WO06/017768 describe sistemas de anillo de [3.3.1]azabicciclononano. Los sistemas de [2.2.2]azabicciclooctano (quinuclidinas) se han descrito previamente, para el ejemplo en US2005/0209272 y WO06/048225. Los sistemas de [3.1.0]azabicciclohexano se han descrito, para el ejemplo en WO06/035282. Los sistemas de [3.2.1]azabicciclooctano se han descrito, para el ejemplo en WO06/035303.

La clase de agonistas de receptor adrenérgico $\beta 2$ es bien conocida. Muchos $\beta 2$ -agonistas conocidos, en particular, $\beta 2$ -agonistas de larga acción tales como salmeterol y formoterol, tienen un papel en el tratamiento contra asma y COPD. Estos compuestos generalmente también son administrados por inhalación. Los compuestos actualmente bajo evaluación como $\beta 2$ -agonistas de una vez al día se describen en Expert Opin. Investig. Drugs 14 (7), 775-783 (2005). Un farmacoforo de $\beta 2$ -agonista bien conocido es la porción:



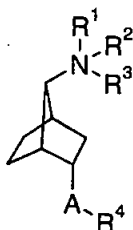
También se conocen en la técnica composiciones farmacéuticas que contienen tanto un antagonista muscarínico como un β 2-agonista para el uso en el tratamiento contra trastornos respiratorios. Para el ejemplo, US2005/0025718 describe un β 2-agonista en combinación con tiotropio, oxotropio, ipratropio y otros antagonistas muscarínicos; WO02/060532 describe la combinación de ipratropio con β 2-agonistas y WO02/060533 describe la combinación de oxotropio con β 2-agonistas. Otras combinaciones de antagonista M3/ β 2-agonista se describen en WO04/105759 y WO03/087097.

También se conocen en la técnica compuestos que poseen actividad tanto de antagonista de receptor muscarínico como β 2-agonista presente en la misma molécula. Tales moléculas bifuncionales proporcionan broncodilatación a través de dos modos separados de acción mientras poseen farmacocinéticas de molécula única. Tal molécula deberá ser más fácil de formular para uso terapéutico cuando se compara con dos compuestos separados y podrá ser más fácilmente co-formulada con un tercer ingrediente activo, para el ejemplo un esteroide. Tales moléculas se describe en, para el ejemplo, WO04/074246, WO04/089892, WO05/111004, WO06/023457 y WO06/023460, todas las cuales usan diferentes radicales enlazantes para enlazar covalentemente el antagonista M3 al β 2-agonista, indicando que la estructura del radical enlazante no es crítica para conservar ambas actividades.

No es sorprendente puesto que no se requiere que la molécula interactúe con los receptores M3 y β_2 simultáneamente.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

De acuerdo con la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I):



(I)

en donde

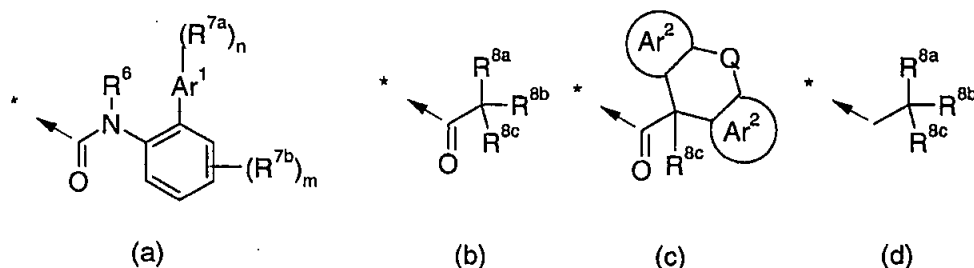
A es un átomo de oxígeno o grupo -N(R¹²)-;

(i) R¹ es C₁-C₆-alquilo o un átomo de hidrógeno; y R² es un átomo de hidrógeno o un grupo -R⁵, o un grupo, -Z-Y-R⁵, o un grupo -Z-NR⁹R¹⁰; o un grupo -Z-CO-NR⁹R¹⁰; o un grupo -Z-NR⁹-CO-R⁵; o un grupo -Z-CO₂-R⁵; o un grupo -Z-CO₂H; y R³ es un par libre, o C₁-C₆-alquilo en este caso el átomo de nitrógeno al cual se une es un nitrógeno cuaternario y porta una carga positiva; o

(ii) R¹ y R³ conjuntamente con el nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquilo, y R² es un átomo de hidrógeno; o un grupo -R⁵, o un grupo, -Z-Y-R⁵, o un grupo -Z-NR⁹R¹⁰, o un grupo -Z-CO-NR⁹R¹⁰, o un grupo -Z-NR⁹-CO-R⁵, o un grupo -Z-CO₂-R⁵, o un grupo -Z-CO₂H, en este caso el átomo de nitrógeno al cual se une es un nitrógeno cuaternario y porta

una carga positiva; o

(iii) R^1 y R^2 conjuntamente con el nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquilo, el anillo es sustituido por un grupo $-Y-R^5$, o un grupo $-Z-Y-R^5$, o un grupo $-Z-NR^9R^{10}$; o
 5 un grupo $-Z-CO-NR^9R^{10}$; o un grupo $-Z-NR^9-CO-R^5$; o un grupo $-Z-CO_2-R^5$; o un grupo $-Z-CO_2H$ y R^3 es un par libre, o C_1-C_6 -alquilo en este caso el átomo de nitrógeno al cual se une es un nitrógeno cuaternario y porta una carga positiva;
 R^4 se selecciona de uno de los grupos de fórmula (a), (b), (c)
 10 o (d);



15

Z es un grupo C_1-C_{16} -alquilenilo, C_2-C_{16} -alquenilenilo o C_2-C_{16} -alquinilenilo;

Y es un enlace o átomo de oxígeno;

R^5 es un grupo C_1-C_6 -alquilo, arilo, aril-fusionado-cicloalquilo, aril-fusionado-heterocicloalquilo, heteroarilo,
 20 aril(C_1-C_8 -alquil)-, heteroaril(C_1-C_8 -alquil)-, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R^6 es C_1-C_6 -alquilo o un átomo de hidrógeno;

R^{7a} y R^{7b} son un grupo C_1-C_6 -alquilo o halógeno;

25 n y m son independientemente 0, 1, 2 ó 3;

R^{8a} y R^{8b} son independientemente seleccionados del grupo que consiste de arilo, aril-fusionado-heterocicloalquilo, heteroarilo, C_1-C_6 -alquilo, cicloalquilo;
 R^{8c} es -OH, C_1-C_6 -alquilo, hidroxio- C_1-C_6 -alquilo, nitrilo, un
 5 grupo $CONR^{8d}_2$ o un átomo de hidrógeno;
 R^{8d} es C_1-C_6 -alquilo o un átomo de hidrógeno;
 R^9 y R^{10} son independientemente un átomo de hidrógeno, grupo C_1-C_6 -alquilo, arilo, aril-fusionado-heterocicloalquilo, aril-fusionado-cicloalquilo, heteroarilo, aril(C_1-C_6 -alquil)-, o
 10 heteroaril(C_1-C_6 -alquil)-; o R^9 y R^{10} conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocíclico de 4-8 átomos, opcionalmente que contiene un átomo de nitrógeno u oxígeno adicional;
 R^{12} es C_1-C_6 -alquilo o un átomo de hidrógeno;
 15 Ar^1 es arilo, heteroarilo o cicloalquilo;
 Ar^2 son independientemente arilo, heteroarilo o cicloalquilo;
 y
 Q es un átomo de oxígeno, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o un enlace; o una sal, solvato, N-óxido o profármaco del mismo
 20 farmacéuticamente aceptable.

En un subconjunto de los compuestos de la invención:

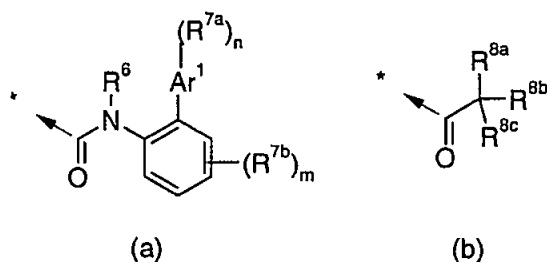
A es un átomo de oxígeno o grupo $-N(R^{12})-$;
 R^1 es C_1-C_6 -alquilo o un átomo de hidrógeno y R^2 es C_1-C_6 -
 25 alquilo, un átomo de hidrógeno o un grupo $-Z-Y-R^5$, o un grupo

-Z-NR⁹R¹⁰; o R¹ y R² conjuntamente con el nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquilo;

R³ es un par libre; o C₁-C₆-alquilo, en este caso el átomo de nitrógeno al cual se une es un nitrógeno cuaternario y porta una carga positiva; o R¹ y R³ conjuntamente con el nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquilo y R² es C₁-C₆-alquilo, en este caso el átomo de nitrógeno es cuaternizado y porta una carga positiva;

R⁴ se selecciona de uno de los grupos de fórmula (a) y (b):

10



15 Z es un grupo C₁-C₈-alquileno, C₂-C₈-alquenileno o C₂-C₈-alquinileno;

Y es un enlace o átomo de oxígeno;

R⁵ es un grupo arilo, heteroarilo, aril(C₁-C₈-alquil)-, o heteroaril(C₁-C₈-alquil)-;

20 R⁶ es C₁-C₆-alquilo o un átomo de hidrógeno;

R^{7a} y R^{7b} son independientemente un grupo C₁-C₆-alquilo o halógeno;

n y m son independientemente 0, 1, 2 ó 3;

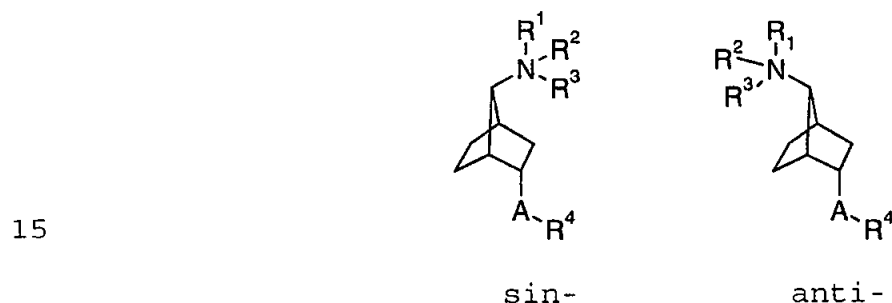
R^{8a} y R^{8b} son independientemente seleccionados del grupo que

25 consiste de arilo, heteroarilo, C₁-C₆-alquilo, cicloalquilo;

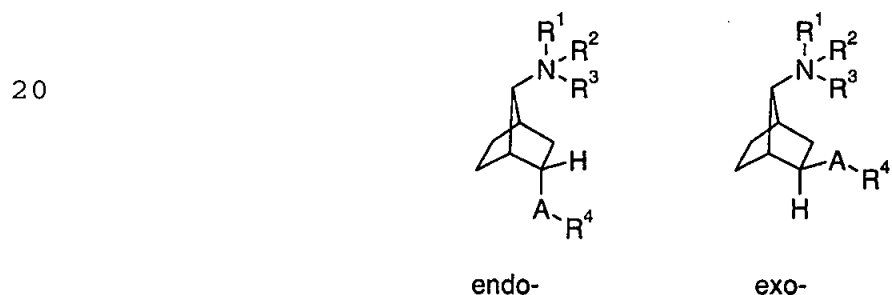
R^{8c} es -OH, C_1 - C_6 -alquilo, hidroxio- C_1 C_6 -alquilo, o un átomo de hidrógeno;

R^9 y R^{10} son independientemente un átomo de hidrógeno, grupo C_1 - C_6 -alquilo, arilo, heteroarilo, aril(C_1 - C_6 -alquil)-, o
 5 heteroaril(C_1 - C_6 -alquil)-; o R^9 y R^{10} conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocíclico de 4-8 átomos, opcionalmente que contiene un átomo de nitrógeno u oxígeno adicional; y
 R^{12} es C_1 - C_6 -alquilo o un átomo de hidrógeno.

10 Los compuestos de la invención existen ya sea en formas sin- o anti-;

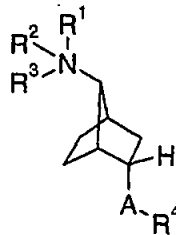


Los compuestos de la invención también existes con el grupo - AR^4 ya sea en la orientación exo o endo;



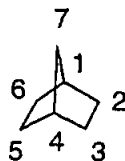
Actualmente es preferido que los compuestos de la
 25 invención estén predominantemente en la configuración anti-

endo.



anti-, endo-

Los compuestos de la invención también pueden existir como isómeros ópticos puesto que los sistemas de anillo bicíclico pueden carecer de un plano de simetría. La configuración absoluta de la molécula puede ser definida usando reglas de Cahn-Ingold-Prelog para asignar la designación R o S a cada posición. Para evitar confusión la numeración de anillo usada posteriormente se emplea.



Sin embargo, los compuestos de la invención incluyen racematos, enantiómeros únicos y mezclas de los enantiómeros en cualquier relación, puesto que tales formas tienen actividad moduladora de receptor M3 muscarínico a grados variados.

Una clase preferida de compuestos de la invención consiste de sales de amonio cuaternario de fórmula (I) en donde el nitrógeno mostrado en la fórmula (I) es nitrógeno cuaternario, que porta una carga positiva.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades en las cuales la activación de receptores muscarínicos está implicada, para el ejemplo los presentes compuestos son útiles para tratar una
5 variedad de indicaciones, incluyendo pero no limitado a trastornos del tracto respiratorio tal como enfermedad obstructiva crónica del pulmón, bronquitis crónica de todos los tipos (incluyendo disnea asociada con esta), asma (alérgica y no alérgica: 'síndrome de lactante jadeante'),
10 síndrome de dificultad respiratoria aguda/en adulto (ARDS), obstrucción respiratoria crónica, hiperactividad bronquial, fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar, y rinitis alérgica, exacerbación de hiper-reactividad de vías respiratorias consiguiente a otra terapia con fármaco, particularmente otra
15 terapia con fármaco inhalado, neumoconiosis (para el ejemplo aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bissinosis); trastornos del tracto gastrointestinal tal como síndrome de intestino irritable, colitis espasmódica, úlceras gastroduodenales,
20 convulsiones gastrointestinales o hiperanaquinesia, diverticulitis, dolor acompañante de espasmos de musculatura lisa gastrointestinal; trastornos de tracto urinario que acompañan trastornos de micturición incluyendo polaquiuria neurogénica, vejiga neurogénica, enuresis nocturna, vejiga
25 psicósomática, incontinencia asociada con espasmos de vejiga

o cistitis crónica, urgencia urinaria o polaquiuria; cinetosis; y trastornos cardiovasculares tal como bradicardia de seno vagalmente inducida.

Para el tratamiento contra afecciones
5 respiratorias, la administración por inhalación
frecuentemente será preferida, y en tales casos la
administración de compuestos (I) los cuales son sales de
amonio cuaternario frecuentemente será preferida. En muchos
casos, la duración de acción de sales de amonio cuaternario
10 de la invención administradas por inhalación puede ser más de
12, o más de 24 horas para una dosis típica. Para el
tratamiento contra trastornos del tracto gastrointestinal y
trastornos cardiovasculares, la administración por la ruta
parenteral, usualmente la ruta oral, puede ser preferida.

15 Otro aspecto de la invención es una composición
farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un
portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es el uso de un
compuesto de la invención para la elaboración de un
20 medicamento para el tratamiento o prevención de una
enfermedad o afección en la cual la actividad de receptor M3
muscarínico está implicada.

BREVE DESCRIPCION DE LA FIGURA

La figura 1 muestra los resultados obtenidos en
25 este ensayo para el compuesto del Ejemplo 20 (0.1, 0.3 y 1

$\mu\text{g/kg}$ i.n.) 4 horas previo a MCh ($10 \mu\text{g/kg}$ i.v.) indujeron broncoconstricción, y el compuesto comparador tiotropio.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Terminología

5 A menos que se califique de otra forma en el contexto en el cual se usan en la presente, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

"Acilo" significa un grupo $-\text{CO}-$ alquilo en el cual el grupo alquilo es como se describe en la presente. Los
10 grupos acilo ejemplares incluyen $-\text{COCH}_3$ y $-\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$.

"Acilamino" significa un grupo $-\text{NR}-$ acilo en el cual R y acilo son como se describe en la presente. Los grupos acilamino ejemplares incluyen $-\text{NHCOCH}_3$ y $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$.

"Alcoxi" y "alquiloxi" significa un grupo $-\text{O}-$
15 alquilo en el cual alquilo es como se describe posteriormente. Los grupos alcoxi ejemplares incluyen metoxi ($-\text{OCH}_3$) y etoxi ($-\text{OC}_2\text{H}_5$).

"Alcoxycarbonilo" significa un grupo $-\text{COO}-$ alquilo en el cual alquilo es como se define posteriormente. Los
20 grupos alcoxycarbonilo ejemplares incluyen metoxycarbonilo y etoxycarbonilo.

"Alquilo" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 12, preferiblemente 1 a 6, átomos
25 de carbono, en la cadena. Los grupos alquilo ejemplares

incluyen metilo, etilo, 1-propilo y 2-propilo.

"Alquenilo" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena recta o ramificada que tiene de 2 a 12, preferiblemente 2 a 6, átomos de carbono y un enlace doble carbono-carbono en la cadena. Los grupos alquenilo ejemplares incluyen etenilo, 1-propenilo, y 2-propenilo.

"Alquinilo" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena recta o ramificada que tiene de 2 a 12, preferiblemente 2 a 6, átomos de carbono y un enlace triple carbono-carbono en la cadena. Los grupos alquenilo ejemplares incluyen etinilo, 1-propinilo, y 2-propinilo.

"Alquilamino" significa un grupo -NH-alquilo en el cual alquilo es como se definió anteriormente. Los grupos alquilamino ejemplares incluyen metilamino y etilamino.

"Alquilenos" significa un grupo -alquil- en el cual alquilo es como se definió previamente. Los grupos alquilenos ejemplares incluyen $\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-}$ y $\text{-C(CH}_3\text{)HCH}_2\text{-}$.

"Alquenileno" significa un grupo -alquenil- en el cual alquenilo es como se definió previamente. Los grupos alquenileno ejemplares incluyen -CH=CH- , $\text{-CH=CHCH}_2\text{-}$, y $\text{-CH}_2\text{CH=CH-}$.

"Alquinileno" significa un grupo -alquinil- en el cual alquinilo es como se definió previamente. Los grupos

alquenileno ejemplares incluyen -CC- , $\text{-CCCH}_2\text{-}$, y $\text{-CH}_2\text{CC-}$.

"Alquilsulfinilo" significa un grupo -SO- alquilo en el cual alquilo es como se definió anteriormente. Los grupos alquilsulfinilo ejemplares incluyen metilsulfinilo y
5 etilsulfinilo.

"Alquilsulfonilo" significa un grupo $\text{-SO}_2\text{-}$ alquilo en el cual alquilo es como se definió anteriormente. Los grupos alquilsulfonilo Ejemplares incluyen metilsulfonilo y etilsulfonilo.

10 "Alquiltio" significa un grupo -S- alquilo en el cual alquilo es como se definió anteriormente. Los grupos alquiltio ejemplares incluyen metiltio y etiltio.

"Aminoacilo" significa un grupo -CO-NRR en el cual R es como se describe en la presente. Los grupos aminoacilo
15 ejemplares incluyen -CONH_2 y -CONHCH_3 .

"Aminoalquilo" significa un grupo alquil- NH_2 en el cual alquilo es como se describió previamente. Los grupos aminoalquilo ejemplares incluyen $\text{-CH}_2\text{NH}_2$.

"Aminosulfonilo" significa un grupo $\text{-SO}_2\text{-NRR}$ en el
20 cual R es como se describe en la presente. Los grupos aminosulfonilo ejemplares incluyen $\text{-SO}_2\text{NH}_2$ y $\text{-SO}_2\text{NHCH}_3$.

"Arilo" como un grupo o parte de un grupo denota una porción carbocíclica aromática monocíclica o multicíclica opcionalmente substituida de 6 a 14 átomos de carbono,
25 preferiblemente de 6 a 10 átomos de carbono, tal como fenilo

o naftilo. El grupo arilo puede ser sustituido por uno o más grupos sustituyentes.

"Arilalquilo" significa un grupo aril-alquil- en el cual las porciones arilo y alquilo son como se describió
5 previamente. Los grupos arilalquilo preferidos contienen una porción alquilo de C_{1-4} . Los grupos arilalquilo ejemplares incluyen bencilo, fenetilo y naftalenmetilo. La parte arilo del mismo se puede sustituir por uno o más grupos sustituyentes.

10 "Arilalquiloxi" significa un grupo aril-alquiloxi- en el cual las porciones arilo y alquiloxi son como se describió previamente. Los grupos arilalquiloxi preferidos contienen una porción de alquilo de C_{1-4} . Los grupos arilalquilo ejemplares incluyen benciloxi. La parte arillo
15 del mismo se puede sustituir por uno o más grupos sustituyentes.

"Aril-fusionado-cicloalquilo" significa un anillo arilo monocíclico, tal como fenilo, fusionado a un grupo cicloalquilo, en el cual el arilo y cicloalquilo son como se
20 describe en la presente. Los grupos aril-fusionado-cicloalquilo ejemplares incluyen tetrahidronaftilo e indanilo. Los anillos arilo y cicloalquilo pueden ser cada uno sustituido por uno o más grupos sustituyentes. El grupo aril-fusionado-cicloalquilo se puede unir al resto del
25 compuesto por cualquier átomo de carbono disponible.

"Aрил-fusionado-heterocicloalquilo" significa un anillo arilo monocíclico, tal como fenilo, fusionado a un grupo heterocicloalquilo, en el cual el arilo y heterocicloalquilo son como se describe en la presente. Los grupos aril-fusionado-heterocicloalquilo ejemplares incluyen tetrahydroquinolinilo, indolinilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, dihidrobenzofuranilo e isoindolonilo. Los anillos arilo y heterocicloalquilo pueden ser cada uno sustituido por uno o más grupos sustituyentes. El grupo aril-fusionado-heterocicloalquilo se puede unir al resto del compuesto por cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible.

"Ariloxi" significa un grupo -O-arilo en el cual arilo es como se describió anteriormente. Los grupos ariloxi ejemplares incluyen fenoxi. La parte arilo del mismo se puede sustituir por uno o más grupos sustituyentes.

"Amina cíclica" es un caso especial de "Heterocicloalquilo" o "heterocíclico" y significa un sistema de anillo cicloalquilo monocíclico de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido donde uno de los átomos de carbono del anillo se reemplaza por nitrógeno, y el cual puede contener opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S o NR (donde R es como se describe en la presente). Las aminas cíclicas ejemplares incluyen pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina y N-metilpiperazina. El

grupo amina cíclica se puede sustituir por uno o más grupos sustituyentes.

"Cicloalquilo" significa un sistema de anillo monocíclico o bicíclico saturado opcionalmente sustituido de 3 a 12 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 8 átomos de carbono, y más preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono. Los anillos cicloalquilo monocíclico ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. El grupo cicloalquilo se puede sustituir por uno o más grupos sustituyentes.

"Cicloalquilalquilo" significa un grupo cicloalquil-alquil- en el cual las porciones cicloalquilo y alquilo son como se describió previamente. Los grupos cicloalquilo monocíclico ejemplares incluyen ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo y cicloheptilmetilo. La parte cicloalquilo del mismo se puede sustituir por uno o más grupos sustituyentes.

"Dialquilamino" significa un grupo $-N(\text{alquilo})_2$ grupo en el cual alquilo es como se definió anteriormente. Los grupos dialquilamino ejemplares incluyen dimetilamino y dietilamino.

"Halo" o "halógeno" significa fluoro, cloro, bromo, o yodo. Son preferidos fluoro o cloro.

"Haloalcoxi" significa un grupo $-O\text{-alquilo}$ en el cual el alquilo es sustituido por uno o más átomos de

halógeno. Los grupo haloalquilo ejemplares incluyen trifluorometoxi y difluorometoxi.

"Haloalquilo" significa un grupo alquilo el cual es sustituido por uno o mas átomos halo. Los grupos haloalquilo
5 ejemplares incluyen trifluorometilo.

"Heteroarilo" como un grupo o parte de un grupo denota una porción orgánica monocíclica o multicíclica aromática sustituida de 5 a 14 átomos del anillo, preferiblemente de 5 a 10 átomos del anillo, en el cual uno o
10 más de los átomos del anillo son elementos diferentes de carbono, para el ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre. Los el ejemplos de tales grupos incluyen grupos bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, furilo, imidazolilo, indolilo, indolizínilo, isoxazolilo,
15 isoquinolinilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tetrazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo y triazolilo. El grupo heteroarilo se puede sustituir por uno o más grupos
20 sustituyentes. El grupo heteroarilo se puede unir al resto del compuesto de la invención por cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible.

"Heteroarilalquilo" significa un grupo heteroarilalquil- en el cual las porciones heteroarilo y alquilo son
25 como se describió previamente. Los grupos heteroarilalquilo

preferidos contienen una porción alquilo inferior. Los grupos heteroarilalquilo ejemplares incluyen piridilmetilo. La parte heteroarilo del mismo se puede sustituir por uno o más grupos sustituyentes.

5 "Heteroarilalquiloxi" significa un grupo heteroaril-alquiloxi- en el cual las porciones heteroarilo y alquiloxi son como se describió previamente. Los grupos heteroarilalquiloxi preferidos contienen una porción alquilo inferior. Los grupos heteroarilalquiloxi ejemplares incluyen
10 piridilmetiloxi. La parte heteroarilo del mismo se puede sustituir por uno o más grupos sustituyentes.

 "Heteroariloxi" significa un grupo heteroariloxi- en el cual el heteroarilo es como se describió previamente. Los grupos heteroariloxi ejemplares incluyen piridiloxi. La
15 parte heteroarilo del mismo se puede sustituir por uno o más grupos sustituyentes.

 "Heteroaril-fusionado-cicloalquilo" significa un grupo heteroarilo monocíclico, tal como piridilo o furanilo, fusionado a un grupo cicloalquilo, en el cual heteroarilo y
20 cicloalquilo son como se describió previamente. Los grupos heteroaril-fusionado-cicloalquilo ejemplares incluyen tetrahydroquinolinilo y tetrahydrobenzofuranilo. Los anillos heteroarilo y cicloalquilo pueden ser cada uno sustituido por uno o más grupos sustituyentes. El grupo heteroaril-
25 fusionado-cicloalquilo se puede unir al resto del compuesto

por cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible.

"Heteroaril-fusionado-heterocicloalquilo" significa un grupo heteroarilo monocíclico, tal como piridilo o furanilo, fusionado a un grupo heterocicloalquilo, en el cual
 5 heteroarilo y heterocicloalquilo son como se describió previamente. Los grupos heteroaril-fusionado-heterocicloalquilo ejemplares incluyen dihidrodioxinopiridinilo, dihidropirrolpiridinilo, dihidrofuranopiridinilo y dioxolopiridinilo. Los anillos
 10 heteroarilo y heterocicloalquilo pueden ser cada uno sustituido por uno o más grupos sustituyentes. El grupo heteroaril-fusionado-heterocicloalquilo se puede unir al resto del compuesto por cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible.

15 "Heterocicloalquilo" o "heterocíclico" significa:
 (i) un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido de 4 a 8 miembros del anillo el cual contiene uno o más heteroátomos seleccionados de O, S o NR; (ii) un grupo cicloalquilo de 4 a 8 miembros del anillo el cual contiene CONR y CONRCO (los el
 20 ejemplos de tales grupos incluyen succinimidilo y 2-oxopirrolidinilo). El grupo heterocicloalquilo puede ser sustituido por uno o más grupos sustituyentes. El grupo heterocicloalquilo se puede unir al resto del compuesto por cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible.

25 "Heterocicloalquilalquilo" o "alquilo

heterocíclico" significa un grupo heterocicloalquil-alquil-
en el cual las porciones heterocicloalquilo y alquilo son
como se describió previamente.

"Alquilo inferior" como un grupo significa a menos
5 que se especifique de otra forma, un grupo hidrocarburo
alifático el cual puede ser recto o ramificado que tiene 1 a
4 átomos de carbono en la cadena, es decir, metilo, etilo,
propilo (propilo o iso-propil) o butilo (butilo, iso-butilo o
terc-butilo).

10 "Sulfonilo" significa un grupo $-SO_2$ -alquilo en el
cual alquilo es como se describe en la presente. Los grupos
sulfonilo ejemplares incluyen metansulfonilo.

"Sulfonilamino" significa un grupo $-NR$ -sulfonilo en
el cual R y sulfonilo son como se describe en la presente.
15 Los grupos sulfonilamino ejemplares incluyen $-NHSO_2CH_3$. R
significa alquilo, arilo, o heteroarilo como se describe en
la presente.

"Sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal
fisiológicamente o toxicológicamente tolerables e incluye,
20 cuando es apropiado, sales de adición de base
farmacéuticamente aceptables, sales de adición de ácido
farmacéuticamente aceptables, y sales de amonio cuaternario
farmacéuticamente aceptables. Para el ejemplo (i) donde un
compuesto de la invención contiene uno o más grupos ácidos,
25 para el ejemplo grupos carboxi, las sales de adición de base

farmacéuticamente aceptables que se pueden formar incluyen sales de sodio, potasio, calcio, magnesio y amonio, o sales con aminas orgánicas, tales como, dietilamina, N-metil-glucamina, dietanolamina o aminoácidos (para el ejemplo 5 lisina) y similares; (ii) donde un compuesto de la invención contiene un grupo básico, tal como un grupo amino grupo, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables que se pueden formar incluyen clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, fosfatos, acetatos, citratos, lactatos, tartratos, mesilatos, 10 maleatos, fumaratos, succinatos y similares; (iii) donde un compuesto contiene un grupo amonio cuaternario los contra-iones aceptables pueden ser para el ejemplo, cloruros, bromuros, sulfatos, metansulfonatos, bencensulfonatos, toluensulfonatos (tosilatos), fosfatos, acetatos, citratos, 15 lactatos, tartratos, mesilatos, maleatos, fumaratos, succinatos y similares.

Se entenderá que, como se usan en la presente, las referencias a los compuestos de la invención son propuestas para incluir también las sales farmacéuticamente aceptables.

20 "Profármaco" se refiere a un compuesto el cual es convertible in vivo por medios metabólicos (para el ejemplo, por hidrólisis, reducción u oxidación) a un compuesto de la invención. Para el ejemplo un profármaco de éster de un compuesto de la invención que contiene un grupo hidroxilo puede 25 ser convertible por hidrólisis in vivo a la molécula de

origen. Los ésteres adecuados de los compuestos de la invención que contienen un grupo hidroxilo, son para el ejemplo acetatos, citratos, lactatos, tartratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metilen-bis- β -hidroxinaftoatos, gentisatos, isotionatos, di-
5 p-toluoiltartratos, metansulfonatos, etansulfonatos, bencensulfonatos, p-toluensulfonatos, ciclohexilsulfamatos y quinatos. Como otro el ejemplo un profármaco de éster de un compuesto de la invención que contiene un grupo carboxi puede
10 ser convertible por hidrólisis in vivo a la molécula de origen. Los el ejemplos de profármacos de éster son aquellos descritos por F. J. Leinweber, Drug Metab. Res., 1987, 18, 379.

Se entenderá que, como se usa en la presente, las
15 referencias a los compuestos de la invención se proponen para incluir también las formas de profármaco.

"Saturado" pertenece a compuestos y/o grupos los cuales no tienen enlaces dobles carbono-carbono o enlaces triples carbono-carbono.

20 "Opcionalmente sustituido" significa opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes. Los grupos sustituyentes opcionales incluyen acilo (para el ejemplo -COCH₃, alcoxi (para el ejemplo, -OCH₃, alcoxycarbonilo (para el ejemplo -COOCH₃, alquilamino (para el ejemplo -NHCH₃,
25 alquilsulfinilo (para el ejemplo -SOCH₃), alquilsulfonilo

(para el ejemplo $-\text{SO}_2\text{CH}_3$), alquiltio (para el ejemplo $-\text{SCH}_3$),
 $-\text{NH}_2$, aminoacilo (para el ejemplo $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$), aminoalquilo
 (para el ejemplo $-\text{CH}_2\text{NH}_2$), arilalquilo (para el ejemplo $-\text{CH}_2\text{Ph}$
 o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Ph}$), ciano, dialquilamino (para el ejemplo $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$),
 5 halo, haloalcoxi (para el ejemplo $-\text{OCF}_3$ o $-\text{OCHF}_2$),
 haloalquilo (para el ejemplo $-\text{CF}_3$), alquilo (para el ejemplo $-\text{CH}_3$
 o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, arilo (opcionalmente sustituido con
 alcoxi, haloalcoxi, halógeno, alquilo o haloalquilo),
 heteroarilo (opcionalmente sustituido con alcoxi, haloalcoxi,
 10 halógeno, alquilo o haloalquilo), heterocicloalquilo,
 aminoacilo (para el ejemplo $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$), aminosulfonilo
 (para el ejemplo $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$), acilamino (para el
 ejemplo $-\text{NHCOCH}_3$), sulfonilamino (para el ejemplo $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$),
 heteroarilalquilo, amina cíclica (para el ejemplo morfolina),
 15 ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo (para el ejemplo
 benciloxi) y heteroarilalquilo.

Los radicales alquilenos, alquilenos o alquilenos
 pueden ser opcionalmente sustituidos. Los grupos
 sustituyentes opcionales en los radicales anteriores incluyen
 20 alcoxi (para el ejemplo, $-\text{OCH}_3$), alquilamino (para el ejemplo
 $-\text{NHCH}_3$), alquilsulfinilo (para el ejemplo $-\text{SOCH}_3$),
 alquilsulfonilo (para el ejemplo $-\text{SO}_2\text{CH}_3$), alquiltio (para el
 ejemplo $-\text{SCH}_3$), $-\text{NH}_2$, aminoalquilo (para el ejemplo $-\text{CH}_2\text{NH}_2$),
 arilalquilo (para el ejemplo $-\text{CH}_2\text{Ph}$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Ph}$), ciano,
 25 dialquilamino (para el ejemplo $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), halo, haloalcoxi

(para el ejemplo $-\text{OCF}_3$ o $-\text{OCHF}_2$), haloalquilo (para el ejemplo $-\text{CF}_3$), alquilo (para el ejemplo $-\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), $-\text{OH}$, y $-\text{NO}_2$.

Los compuestos de la invención pueden existir en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas y tautoméricas, incluyendo pero no limitado a formas cis- y trans-, formas E- y Z-, formas R-, S- y meso-, formas ceto- y enol-. A menos que se establezca de otra forma una referencia a un compuesto particular incluye todas las formas isoméricas, incluyendo mezclas racémicas u otras de las mismas. Donde sea apropiado tales isómeros se pueden separar de sus mezclas por la aplicación o adaptación de métodos conocidos (para el ejemplo técnicas cromatográficas y técnicas de recristalización). Donde sea apropiado tales isómeros se pueden preparar por la aplicación de adaptación de métodos conocidos (para el ejemplo, síntesis asimétrica).

Los grupos R^1 , R^2 y R^3

Existen tres combinaciones de grupos R^1 , R^2 y R^3

En la combinación (i) R^1 es C_1 - C_6 -alquilo o un átomo de hidrógeno; y R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo $-\text{R}^5$, o un grupo, $-\text{Z}-\text{Y}-\text{R}^5$, o un grupo $-\text{Z}-\text{NR}^9\text{R}^{10}$; o un grupo $-\text{Z}-\text{CO}-\text{NR}^9\text{R}^{10}$; o un grupo $-\text{Z}-\text{NR}^9-\text{CO}-\text{R}^5$; o un grupo $-\text{Z}-\text{CO}_2-\text{R}^5$; o un grupo $-\text{Z}-\text{CO}_2\text{H}$; y R^3 es un par libre, o C_1 - C_6 -alquilo en este caso el átomo de nitrógeno al cual se une es un nitrógeno

cuaternario y porta una carga positiva.

En la combinación (ii) R^1 y R^3 conjuntamente con el nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquilo, y R^2 es un átomo de hidrógeno; o un grupo $-R^5$, o un grupo, $-Z-Y-R^5$, o un grupo $-Z-NR^9R^{10}$, o un grupo $-Z-CO-NR^9R^{10}$, o un grupo $-Z-NR^9-CO-R^5$, o un grupo $-Z-CO_2-R^5$, o un grupo $-Z-CO_2H$, en este caso el átomo de nitrógeno al cual se une es un nitrógeno cuaternario y porta una carga positiva. In particular R^1 y R^3 conjuntamente con el nitrógeno al cual se unen pueden formar un anillo monocíclico desde 3 a 7 átomos del anillo, en el cual los heteroátomos son nitrógeno. Los el ejemplos de tales anillos incluyen anillos azetidínico, piperidínico, piperazínico, piperazínico N-sustituido tal como metilpiperazínico, y pirrolidínico.

En la combinación (iii) R^1 y R^2 conjuntamente con el nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquilo, el anillo es sustituido por un grupo $-Y-R^5$, o un grupo $-Z-Y-R^5$, o un grupo $-Z-NR^9R^{10}$; o un grupo $-Z-CO-NR^9R^{10}$; o un grupo $-Z-NR^9-CO-R^5$; o un grupo $-Z-CO_2-R^5$; o un grupo $-Z-CO_2H$ y R^3 es un par libre, o C_1-C_6 -alquilo en este caso el átomo de nitrógeno al cual se une es un nitrógeno cuaternario y porta una carga positiva. En particular R^1 y R^2 conjuntamente con el nitrógeno al cual se unen pueden formar un anillo monocíclico desde 3 a 7 átomos del anillo, en el cual los heteroátomos son nitrógeno. Los el ejemplos de tales

anillos incluyen anillos azetidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piperazinilo N-sustituido tal como metilpiperazinilo, y pirrolidinilo.

Donde un grupo $-R^5$, o un grupo $-Z-Y-R^5$, o un grupo $-Z-NR^9R^{10}$; o un grupo $-Z-CO-NR^9R^{10}$; o un grupo $-Z-NR^9-CO-R^5$; o un grupo $-Z-CO_2-R^5$; o un grupo $-Z-CO_2H$; está presente en R^2 , o el anillo se forma por R^1 , R^2 y el nitrógeno al cual se unen:

Z puede ser, para el ejemplo $-(CH_2)_{1-16}$ el último es opcionalmente sustituido en hasta tres carbonos en la cadena por metilo;

Y es un enlace u $-O-$;

R^5 puede ser

C_1-C_6 -alquilo, tal como metilo, etilo, n- o isopropilo, n-, sec- o tercbutilo;

Arilo opcionalmente sustituido tal como fenilo o naftilo, o aril-fusionado-heterocicloalquilo tal como 3,4-metilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, o dihidrobenzofuranilo;

Heteroarilo opcionalmente sustituido tal como piridilo, pirrolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, tienilo, benzotienilo, furilo, benzofurilo, imidazolilo, bencimidazolilo, isotiazolilo,

benzisotiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo,
 triazolilo, benzotriazolilo, tiadiazolilo,
 oxadiazolilo, piridazinilo, piridazinilo,
 triazinilo, indolilo y indazolilo;

5

Aril(C₁-C₆-alquil)- opcionalmente sustituido
 tal como aquellos en donde la parte es
 cualquiera de los grupos arilo específicamente
 mencionados anteriores y la parte -(C₁-C₆-
 alquil)- es -CH₂- o -CH₂CH₂-;

10

Aril-fusionado-cicloalquilo opcionalmente
 sustituido tal como indanilo o 1,2,3,4-
 tetrahidronaftalenilo;

15

Heteroaril(C₁-C₈-alquil)- opcionalmente
 sustituido tal como aquellos en donde la parte
 heteroarilo es cualquiera de los grupos
 heteroarilo específicamente mencionados
 anteriores y la parte -(C₁-C₆-alquil)- es -CH₂-
 o -CH₂CH₂-;

20

Cicloalquilo opcionalmente sustituido tal como
 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o
 ciclohexilo; o

25

Heterocicloalquil(C₁-C₈-alquil)- opcionalmente
sustituido, como aquellos en donde la parte
heterocicloalquilo es azetidinilo,
5 piperidinilo, piperazinilo piperazinilo, N-
sustituido tal como metilpiperazinilo, o
pirrolidinilo y la parte -(C₁-C₆-alquil)- es -
CH₂- o -CH₂CH₂-;

R⁹ y R¹⁰ pueden ser independientemente seleccionados
10 de hidrógeno; C₁-C₆-alquilo tal como metilo, etilo o
n- o isopropilo; o cualquiera de aquellos grupos
arilo, aril-fusionado-heterocicloalquilo, aril-
fusionado-cicloalquilo, heteroarilo o aril(C₁-C₈-
alquil)- opcionalmente sustituidos específicamente
15 mencionados en la discusión de R⁵ anterior; o

R⁹ y R¹⁰ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al
cual se unen pueden formar un anillo heterocíclico
de 4-8 átomos del anillo, preferiblemente 4-6
átomos del anillo opcionalmente que contiene un
20 átomo de nitrógeno u oxígeno adicional, tal como
azetidinilo, piperidinilo, piperazinilo,
piperazinilo N-sustituido tal como
metilpiperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, y
tiomorfolinilo.

25 Actualmente son preferidos los compuestos de la

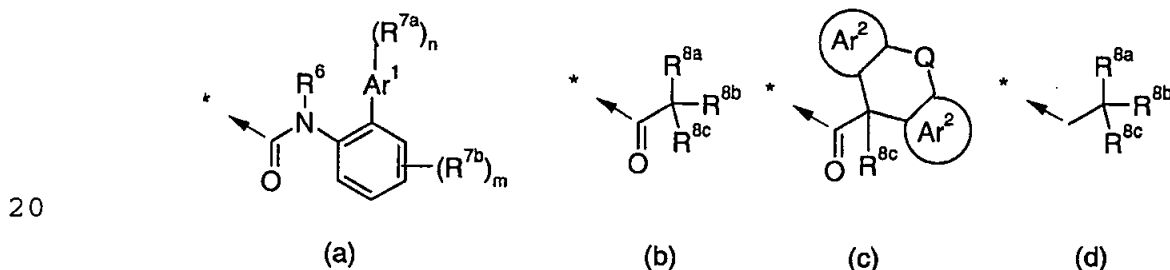
invención en donde, en el grupo $-NR^1R^2R^3$, R^1 es metilo o etilo, R^2 es un grupo $-Z-Y-R^5$ como se discutió anteriormente, especialmente en donde R^5 es un grupo lipofílico cíclico tal como fenilo, bencilo o feniletilo, Y es un enlace u $-O-$, y -
 5 Z- es un radical alquileo recto o ramificado que enlaza el nitrógeno y $-YR^5$ por una cadena de hasta 12, para el ejemplo hasta 9, átomos de carbono, y R^3 es metilo, de modo que el nitrógeno es cuaternizado y porta una carga positiva.

El Radical A

10 A es un átomo de oxígeno o grupo $-N(R^{12})-$, en donde R^{12} es C_1-C_6 --alquilo (tal como metilo o etilo) o R^{12} es un átomo de hidrógeno. Actualmente preferido es el caso donde A es $-O-$.

El grupo R^4

15 R^4 se selecciona de uno de los grupos de fórmula (a), (b), (c) o (d);



En el grupo (a), R^6 puede ser C_1-C_6 -alquilo tal como metilo o etilo o un átomo de hidrógeno; Ar^1 puede ser un grupo arilo tal como fenilo, un grupo heteroarilo tal como tienilo, especialmente 2-tienilo, o un grupo cicloalquilo tal como
 25

ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilo, o ciclobutilo; los
sustituyentes de anillo R^{7a} y R^{7b} pueden ser independientemente
un grupo C_1 - C_6 -alquilo, tal como metilo, etilo, n- o
isopropilo, n-, sec- o tercbutilo, o halógeno tal como
5 fluoro, cloro o bromo; y m y n pueden ser independientemente
0, 1, 2 ó 3.

En los grupos (b) y (d), R^{8a} y R^{8b} pueden ser
independientemente seleccionados de cualquiera de
aquellos grupos arilo, aril-fusionado-
10 heterocicloalquilo, aril-fusionado-cicloalquilo,
heteroarilo, C_1 - C_6 -alquilo, o cicloalquilo
específicamente mencionados en la discusión de R^5
anterior. R^{8c} puede ser -OH, un átomo de hidrógeno, C_1 -
 C_6 -alquilo tal como metilo o etilo, hidroxí- C_1 - C_6 -
15 alquilo tal como hidroximetilo, nitrilo, o un grupo
 $CONR^{8d}_2$ en donde cada uno de R^{8d} es independientemente
 C_1 - C_6 -alquilo tal como metilo o etilo, o un átomo de
hidrógeno. Actualmente preferido es el caso donde R^{8c}
es -OH. Las combinaciones preferidas de R^{8a} y R^{8b} ,
20 especialmente cuando R^{8c} es -OH, incluyen aquellos en
donde (i) cada uno de R^{8a} y R^{8b} es heteroarilo
monocíclico opcionalmente sustituido de 5 ó 6 átomos
del anillo tal como piridilo, oxazolilo, tiazolilo,
furilo y especialmente tienilo tal como 2-tienilo;
25 (ii) fenilo opcionalmente sustituido; (iii) uno de R^{8a}

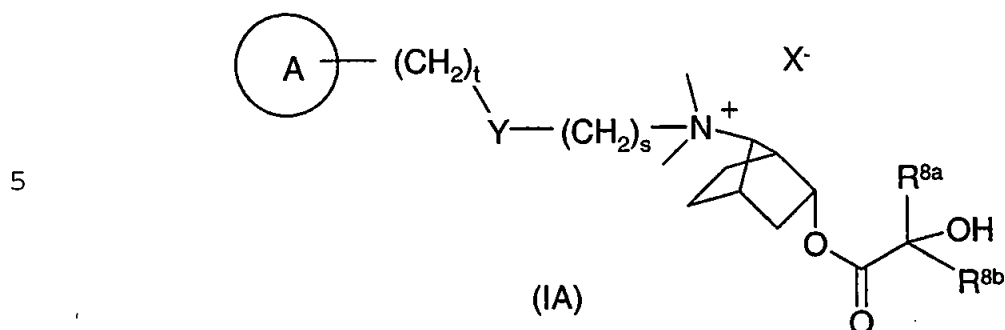
y R^{8b} es fenilo opcionalmente sustituido y el otro es cicloalquilo tal como ciclopropilo, ciclobutilo, o especialmente ciclopentilo o ciclohexilo; y (iv) uno de R^{8a} y R^{8b} es heteroarilo monocíclico opcionalmente
 5 sustituido de 5 ó 6 átomos del anillo tal como piridilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, o furilo; y el otro es cicloalquilo tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

En el grupo (c), R^{8c} puede ser -OH, un átomo
 10 de hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo tal como metilo o etilo, hidroxí- C_1-C_6 -alquilo tal como hidroximetilo, nitrilo, o un grupo $CONR^{8d}_2$ en donde cada uno de R^{8d} es independientemente C_1-C_6 -alquilo tal como metilo o etilo, o un átomo de hidrógeno. Actualmente preferido
 15 es el caso donde R^{8c} es -OH. Cada uno de Ar^2 es un anillo arilo, heteroarilo o cicloalquilo y puede ser, para el ejemplo, cualquiera de aquellos anillos arilo, heteroarilo, C_1-C_6 -alquilo, o cicloalquilo específicamente mencionados en la discusión de R^5
 20 anterior. Los anillos Ar^2 preferidos incluyen fenilo. El puente -Q entre los dos anillos Ar^2 es -O-, -CH₂- o -CH₂CH₂-.

De las opciones (a), (b), (c) y (d) de R^4 , es actualmente preferido que R^4 sea un grupo (b) o (c).

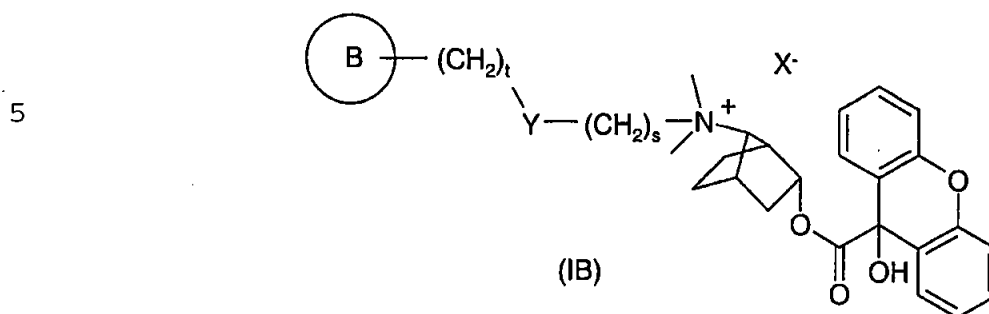
25 Una subclase preferida de compuestos con los cuales

la invención se relaciona consiste de aquellos de fórmula (IA)



en donde el anillo A es un anillo fenilo opcionalmente sustituido, o un anillo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6
 10 átomos del anillo, o un sistema de anillo fenil-fusionado-heterocicloalquilo en donde el anillo heterocicloalquilo es un anillo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 átomos del anillo; R^{8a} es fenilo, tienilo, ciclopentilo o ciclohexilo; R^{8b} es fenilo; tienilo, ciclopentilo o ciclohexilo; s es 1, 2, 3,
 15 4, 5, 6 ó 7 y t es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 siempre que s+t no sea mayor que 10; Y es un enlace u -O-, y X⁻ es anión farmacéuticamente aceptable. En los compuestos (IA), es actualmente preferido que el anillo A sea (i) fenilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes
 20 opcionales son seleccionados de alcoxi, halo especialmente fluoro o cloro, C₁-C₃-alquilo, amino C₁-C₃-acilo, amino C₁-C₃-alquilo, y aminosulfonilo, o (ii) un sistema de anillo fenil-fusionado-heterocicloalquilo en donde el anillo heterocicloalquilo es un anillo heterocíclico monocíclico de
 25 5 ó 6 átomos del anillo, tal como dihidrobenzofuranilo.

Otra subclase preferida de compuestos con los cuales la invención se relaciona consiste de aquellos de fórmula (IB)



en donde el anillo B es anillo fenilo opcionalmente
 10 substituido o un anillo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6
 átomos en el anillo o un anillo heterocicloalquilo fusionado
 en arilo; s es 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 y t es 0, 1, 2, 3, 4, 5,
 6 ó 7 siempre que s+t no sea mayor que 10; Y es un enlace o -
 O-; y X^- es un anión farmacéuticamente aceptable. En
 15 compuestos (IB), es comúnmente preferido que el anillo B es
 (i) fenilo opcionalmente substituido, en donde sustituyentes
 opcionales se seleccionan de alcoxi, halo especialmente
 fluoro o cloro, C_1 - C_3 -alquilo, amino C_1 - C_3 -acilo, amino C_1 - C_3 -
 alquilo, y aminosulfonilo, o (ii) heterocicloalquilo
 20 fusionado con fenilo en donde el anillo heterocicloalquilo es
 un anillo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 átomos en el
 anillo, tal como dihidrobenzofuranilo.

En ambas subclases (IA) y (IB), s+t pueden ser, por
 ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7 y pueden resultar de
 25 combinaciones adecuadas de t y s tal como donde t es 0, 1, 2,

3, 4, 5 ó 6 y s es 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7. En compuestos (IA) y (IB), una combinación actualmente preferida de t, Y y s es donde t es 0, s es 3, y Y es -O-. Una combinación adicional actualmente preferida es donde Y es un enlace y s+t es 2, 3 ó 4.

5 En ambas subclases (IA) y (IB), como en los compuestos de la invención generalmente, son preferidos compuestos predominantemente en la configuración anti-endo.

Los ejemplos de los compuestos de la invención incluyen aquellos de los Ejemplos en la presente. Los
10 compuestos preferidos de la invención incluyen:

sales de anti-2-(Bifenil-2-ilcarbamoiloxi)biciclo[2.2.1]hept-7-il]-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio

sales de anti-[(1S,2R)-2-(2-Hidroxi-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-dimetil-(3-fenil-propil)-

15 amonio

sales de anti-(+)-2-(2-Hidroxi-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-dimetil-(3-fenil-propil)-amonio

sales de anti-(1S,2R)-2-(2-Hidroxi-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-dimetil-(3-fenoxi-propil)-

20 amonio

sales de anti-[(1S,2R)-2-(2-Hidroxi-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-dimetil-fenetil-amonio

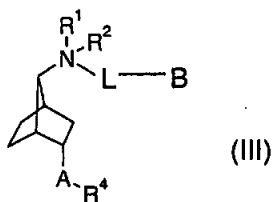
sales de anti-[(1S,2R)-2-(2-Hidroxi-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-dimetil-(4-fenil-butyl)-

25 amonio

- sales de anti-[(1S,2R)-2-(2-Hidroxi-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-trimetil-amonio
- sales de (2-Benciloxi-etil)-anti-[(1S,2R)-2-(2-hidroxi-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-dimetil-
- 5 amonio
- sales de anti-(1S,2R)-2-(2-Hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio
- sales de anti-(1S,2R)-Dimetil-(3-fenoxi-propil)-[2-(9H-xanten-9-carboniloxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-amonio
- 10 sales de anti-(1S,2R)-2-(9-Hidroxi-9H-xanten-9-carboniloxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio
- sales de anti-[(1S,2R)-2-(2-Hidroxi-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-indan-2-il-dimetil-amonio
- sales de (Bencilcarbamoil-metil)-anti-[(1S,2R)-2-(2-hidroxi-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-dimetil-
- 15 amonio
- sales de [2-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-etil]-anti-[(1S,2R)-2-(2-hidroxi-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-dimetil-amonio
- 20 Como se refiere en los Antecedentes a la sección anterior de la Invención, los compuestos con actividad dual de agonista de β 2-adrenoreceptor y antagonistas de receptor M3 son conocidos, y el tratamiento contra la enfermedad respiratoria con tales compuestos de actividad dual es una
- 25 forma reconocida de tratamiento. La estrategia conocida para

la disposición de compuestos con tales mecanismos de actividad dual es enlace covalente simple de un compuesto con actividad antagonista del receptor M3 a un compuesto con una actividad agonista de $\beta 2$ -adrenoreceptor. Tales conjugados covalentes de un compuesto (I) agonista de receptor M3 como se definió y describió anteriormente y un agonista de $\beta 2$ -adrenoreceptor también forma parte de la invención. Por ejemplo, tales conjugados de actividad dual incluyen compuestos de la fórmula (I), como se definió y describió anteriormente, modificados por reemplazo del grupo R^2 por un grupo -L-B en donde L es un radical enlazante y B es una porción que tiene actividad agonista de $\beta 2$ adrenoreceptor. Estructuralmente, tales conjugados de actividad dual pueden ser representados como en la fórmula (III):

15



en donde R^1 , R^2 y R^4 son como se definieron y describieron anteriormente en relación a compuestos (I) de la invención, L es un radical enlazante divalente y B es una porción que tiene actividad agonista de $\beta 2$ -adrenoreceptor, tal como el farmacoforo de $\beta 2$ -agonista referido como anteriormente en los Antecedentes de la sección de invención. Tales compuestos (III) forman otro aspecto de la presente invención. Un ejemplo de tal compuesto es aquel del Ejemplo No. 41 en la

presente.

La presente invención también se refiere a formulaciones farmacéuticas que comprenden, como un ingrediente activo, un compuesto de la invención. Otros
5 compuestos se pueden combinar con compuestos de esta invención para la prevención y tratamiento contra enfermedades inflamatorias del pulmón. Por consiguiente, la presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas para prevenir y tratar trastornos del tracto
10 respiratorio tales como enfermedad crónica obstructiva del pulmón, bronquitis crónica, asma, obstrucción respiratoria crónica, fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar, y rinitis alérgica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención y uno o más agentes
15 terapéuticos diferentes.

Otros compuestos se pueden combinar con compuestos de esta invención para la prevención y tratamiento contra enfermedades inflamatorias del pulmón. Por consiguiente, la invención incluye una combinación de un agente de la
20 invención como se describió anteriormente en la presente con uno o más agentes anti-inflamatorios, broncodilatador, antihistamina, descongestivo o antitusivos, los agentes de la invención descritos anteriormente en la presente y los agentes de combinación que existen en las mismas o diferentes
25 composiciones farmacéuticas, administradas separadamente o en

forma simultánea. Las combinaciones preferidas podrían tener dos o tres composiciones farmacéuticas diferentes. Los agentes terapéuticos adecuados para una terapia de combinación con compuestos de la invención incluyen:

5 Uno o más de otros broncodilatadores tales como inhibidores de PDE3;

 Metil xantinas tales como teofilina;

 Otros antagonistas de receptor muscarínico;

 Un corticoesteroide, por ejemplo propionato de
10 fluticasona, ciclesonida, furoato de mometasona o budesonida, o esteroides descritos en WO02/88167, WO02/12266, WO02/100879, WO02/00679, WO03/35668, WO03/48181, WO03/62259, WO03/64445, WO03/72592, WO04/39827 y WO04/66920;

 Un agonista receptor de glucocorticoide no
15 esteroide;

 Un agonista de β 2-adrenoreceptor, por ejemplo albuterol (salbutamol), salmeterol, metaproterenol, terbutalina, fenoterol, procaterol, carmoterol, indacaterol, formoterol, arformoterol, picumeterol, GSK-159797, GSK-
20 597901, GSK-159802, GSK-64244, GSK-678007, TA-2005 y también compuestos de EP1440966, JP05025045, WO93/18007, WO99/64035, US2002/0055651, US2005/0133417, US2005/5159448, WO00/075114, WO01/42193, WO01/83462, WO02/66422, WO02/70490, WO02/76933, WO03/24439, WO03/42160, WO03/42164, WO03/72539, WO03/91204,
25 WO03/99764, WO04/16578, WO04/016601, WO04/22547, WO04/32921,

WO04/33412, WO04/37768, WO04/37773, WO04/37807, WO0439762,
 WO04/39766, WO04/45618, WO04/46083, WO04/71388, WO04/80964,
 EP1460064, WO04/087142, WO04/89892, EP01477167,
 US2004/0242622, US2004/0229904, WO04/108675, WO04/108676,
 5 WO05/033121, WO05/040103, WO05/044787, WO04/071388,
 WO05/058299, WO05/058867, WO05/065650, WO05/066140,
 WO05/070908, WO05/092840, WO05/092841, WO05/092860,
 WO05/092887, WO05/092861, WO05/090288, WO05/092087,
 WO05/080324, WO05/080313, US20050182091, US20050171147,
 10 WO05/092870, WO05/077361, DE10258695, WO05/111002,
 WO05/111005, WO05/110990, US2005/0272769 WO05/110359,
 WO05/121065, US2006/0019991, WO06/016245, WO06/014704,
 WO06/031556, WO06/032627, US2006/0106075, US2006/0106213,
 WO06/051373, WO06/056471;

15 Un modulador de leucotrieno, por ejemplo
 montelukast, zafirlukast o pranlukast; inhibidores de
 proteasa, tales como inhibidores de matriz metaloproteasa por
 ejemplo inhibidores MMP12 y TACE tales como marimastat, DPC-
 333, GW-3333;

20 Inhibidores de neutrófilo elastasa humana, tales
 como sivelestat y aquellos descritos en WO04/043942,
 WO05/021509, WO05/021512, WO05/026123, WO05/026124,
 WO04/024700, WO04/024701, WO04/020410, WO04/020412,
 WO05/080372, WO05/082863, WO05/082864, WO03/053930;

25 Inhibidores de fosfodiesterasa-4 (PDE4), por

ejemplo roflumilast, arofilina, cilomilast, ONO-6126 o IC-485;

Inhibidores de fosfodiesterasa-7;

Un agente antitusivo, tal como codeína o dextramorfán;

5 Inhibidores de cinasa, particularmente inhibidores de P38 MAPCinasa;

Antagonistas P2X7;

Inhibidores iNOS;

10 Un agente anti-inflamatorio no esteroide (NSAID), por ejemplo ibuprofeno o cetoprofeno;

Un antagonista del receptor dopamina;

Inhibidores de TNF- α , por ejemplo anticuerpos monoclonales anti-TNF, tales como Remicade y moléculas de inmunoglobulina de receptor TNF y CDP-870, tales como Enbrel;

15 Agonistas A2a tales como aquellos descritos en EP1052264 y EP1241176;

Antagonistas de A2b tales como aquellos descritos en WO2002/42298;

20 Moduladores de función de receptor de quimiocina, por ejemplo antagonistas de CCR1, CCR2, CCR3, CXCR2, CXCR3, CX3CR1 y CCR8, tales como SB-332235, SB-656933, SB-265610, SB-225002, MCP-1(9-76), RS-504393, MLN-1202, INCB-3284;

25 Compuestos los cuales modulan la acción de receptores prostanoides, por ejemplo un PGD₂ (DP1 o CRTH2), o un antagonista tromboxano A₂ por ejemplo ramatroban;

Compuestos los cuales modulan la función Th1 o Th2, por ejemplo, agonistas PPAR;

Antagonistas del receptor interleucina 1, tal como Kineret;

5 Agonistas de interleucina 10, tal como lodecacina;

Inhibidores de HMG-CoA reductasa (estatinas); por ejemplo rosuvastatina, mevastatina, lovastatina, simvastatina, pravastatina y fluvastatina;

Reguladores de moco tales como INS-37217,
10 diquafosol, sibenadet, CS-003, talnetant, DNK-333, MSI-1956, gefitinib;

Agentes anti-infecciosos (antibiótico o antiviral), y fármacos antialérgicos que incluyen, pero no se limitan a anti-histaminas.

15 La relación en peso de los primer y segundo ingredientes activos puede ser variada y dependerá de la dosis efectiva de cada ingrediente. Generalmente, se usará una dosis efectiva de cada uno.

Cualquier vía de administración adecuada se puede
20 emplear para proporcionar a un mamífero, especialmente un humano, con una dosis efectiva de un compuesto de la presente invención. En uso terapéutico, el compuesto activo se puede administrar por cualquier vía conveniente, adecuada o efectiva. Las vías de administración adecuadas son conocidas
25 por aquellos expertos en la técnica, e incluyen oral,

intravenosa, rectal, parenteral, tópica, ocular, nasal, bucal y pulmonar.

La magnitud de la dosis profiláctica o terapéutica de un compuesto de la invención, por supuesto, variará dependiendo de un intervalo de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico que es usado, la edad, peso corporal, dieta, salud general y sexo del paciente, tiempo de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción, el uso de cualesquiera otros fármacos, y la severidad de la enfermedad que se somete a tratamiento. En general, el intervalo de dosis diaria para inhalación está dentro del intervalo desde aproximadamente 0.1 μg hasta aproximadamente 10 mg por kg de peso corporal de un humano, preferiblemente 0.1 μg hasta aproximadamente 0.5 mg por kg, y en forma más preferible 0.1 μg a 50 μg por kg, en dosis únicas o divididas. Por otra parte, puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos límites en algunos casos. Las composiciones adecuadas para administración por inhalación son conocidas, y puede incluir portadores y/o diluyentes que son conocidos para uso en tales composiciones. La composición puede contener 0.01-99% en peso de compuesto activo. Preferiblemente, una dosis unitaria comprende el compuesto activo en una cantidad de 1 μg a 10 mg. Para la administración oral, las dosis adecuadas son 10 μg por kg a 100 mg por kg, preferiblemente 40 μg por kg a 4

mg por kg.

Otro aspecto de la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable. El término "composición",
5 como en composición farmacéutica, se pretende que incluya un producto que comprenda ingredientes activos, y los ingredientes inertes (excipientes farmacéuticamente aceptables) que hacen el portador, así como también cualquier producto el cual resulta, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de
10 cualesquiera dos o más de los ingredientes, o de disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen cualquier composición hecha mezclando un compuesto de la invención, ingredientes activos
15 adicionales, y excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden un compuesto de la invención como un ingrediente activo o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y también pueden contener un portador farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes
20 terapéuticos. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de ácidos o bases no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen ácidos o bases inorgánicas, y sales de compuestos de amonio cuaternario con contraiones farmacéuticamente aceptables.

25 Para suministro por inhalación, el compuesto activo

preferiblemente está en la forma de micropartículas. Las mismas se pueden preparar por una variedad de técnicas, incluyendo secado por pulverización, secado por congelación y micronización.

En forma de ejemplo, una composición de la invención se puede preparar como una suspensión para suministrar un nebulizador o como un aerosol en un propulsor líquido, por ejemplo para uso en un inhalador de dosis medida presurizada (por sus siglas en inglés, PMDI). Los propulsores adecuados para uso en un PMDI son conocidos por la persona experta, e incluyen CFC-12, HFA-134a, HFA-227, HCFC-22 (CCl_2F_2) y HFA-152 ($\text{C}_2\text{H}_4\text{F}_2$) e isobutano.

En una modalidad preferida de la invención, una composición de la invención está en la forma de polvo seco, para suministrar usando un inhalador de polvo seco (DPI). Muchos tipos de DPI son conocidos.

Las micropartículas para suministro por administración se pueden formular con excipientes que ayudan a suministrar y liberar. Por ejemplo, en una formulación en polvo seco, se pueden formular micropartículas con partículas portadoras grandes que ayudan al flujo del DPI en el pulmón. Las partículas portadoras adecuadas son conocidas, e incluyen partículas de lactosa; las mismas pueden tener un diámetro aerodinámico promedio de masa mayor que $90\ \mu\text{m}$.

En el caso de una formulación a base de aerosol, un ejemplo es:

Compuesto de la invención	24 mg/bote
Lecitina, NF Concent. Líquido	1.2 mg/bote
Triclorofluorometano, NF	4.025 g/bote

Diclorodifluorometano, NF 12.15 g/bote.

Los compuestos activos se pueden dosificar como se describe dependiendo del sistema de inhalador usado. Además los compuesto activos, las formas de administración pueden contener adicionalmente
5 excipientes, tales como, por ejemplo, propulsores (por ejemplo, Frigen en el caso de aerosoles dosificados), sustancias de superficie activa, emulsionantes, estabilizadores, preservativos, saborizantes, rellenos (por ejemplo, lactosa en el caso de inhaladores de polvo) o, si es apropiado, compuestos activos adicionales.

10 Para los propósitos de inhalación, un gran número de sistemas están disponibles con los cuales los aerosoles de tamaño de partícula óptima se pueden generar y administrar, usando una técnica de inhalación la cual es apropiada para el paciente. Además para el uso de adaptadores (espaciadores, expansores) y contenedores en forma de pera (por
15 ejemplo, Nebulator®, Volumatic®, y dispositivos automáticos que emiten un rocío más resoplado (Autohaler®, para aerosoles dosificados, en particular en el caso de inhaladores en polvo, un número de soluciones técnicas están disponibles (por ejemplo, Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler® o los inhaladores por ejemplo como se describe en EP-A-
20 0505321). Adicionalmente, los compuestos de la invención pueden ser suministrados en dispositivos de cámaras múltiples permitiendo así el suministro de agentes de combinación.

Métodos de Síntesis

Los compuestos de la invención se pueden preparar de acuerdo
25 con los procedimientos de los siguientes esquemas y ejemplos, usando

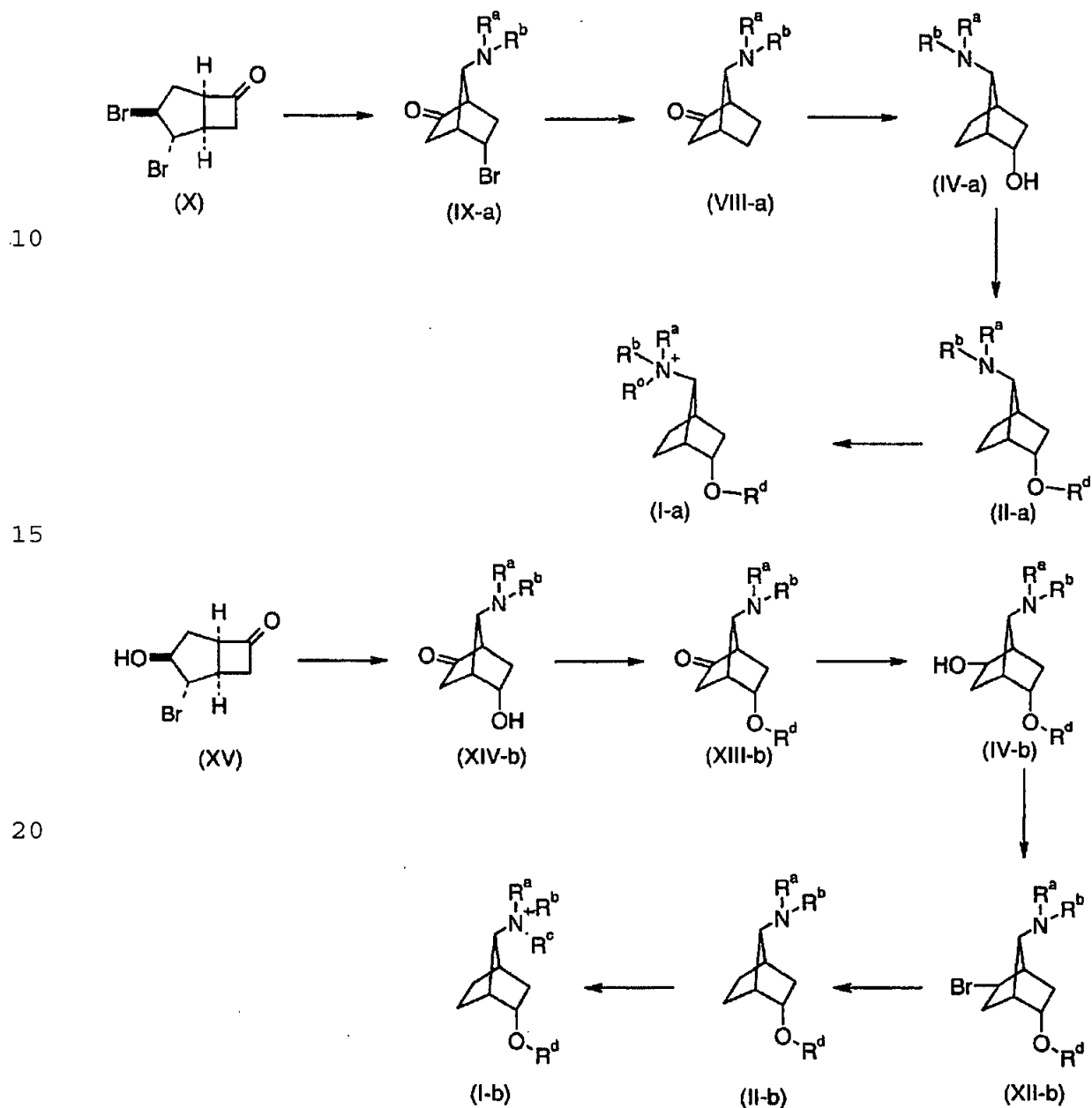
materiales apropiados, y son ejemplificados además por los siguientes ejemplos específicos. Además, utilizando los procedimientos descritos con la descripción contenida en la presente, un experto ordinario en la técnica puede preparar
5 fácilmente los compuestos adicionales de la presente invención reivindicada en la presente. Los compuestos ilustrados en los ejemplos, sin embargo, no están siendo contruidos como que forman el único género que es considerado como la invención. Los ejemplos además ilustran
10 detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Aquellos expertos en la técnica entenderán fácilmente que variaciones conocidas de las afecciones y procesos de los siguientes procedimientos preparativos se pueden usar para preparar estos compuestos.

15 Los compuestos de la invención se pueden aislar en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como aquellos descritos previamente en la presente.

Puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos (por ejemplo, hidroxí, amino,
20 tio o carboxi) en intermediarios usados en la preparación de compuestos de la invención para evitar su participación indeseable en una reacción que conduce a la formación de los compuestos. Se pueden usar grupos de protección convencionales, por ejemplo
25 aquellos descritos por T.W. Greene y P.G.M. Wuts en

"Protective groups in organic chemistry" John Wiley and Sons, 1999.

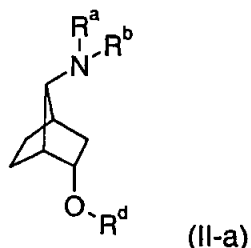
Los compuestos de la invención se pueden preparar de acuerdo con las vías ilustradas en el Esquema de Reacción 1.



Esquema de Reacción 1

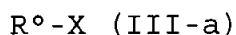
Los compuestos de la fórmula (I-a) y (I-b) en donde R^a , R^b y R^c y R^d son como se definieron para R^1 , R^2 , R^3 y R^4 en compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (II-a) o (II-b):

5



por reacción con un compuesto de la fórmula (III-a):

10



en donde X es un grupo saliente tal como halógeno, tosilato, mesilato. La reacción se puede realizar en un intervalo de solvantes, tales como acetonitrilo, cloroformo, DMF o DMSO, opcionalmente en la presencia de una base de amina terciaria tal como DIPEA, a una temperatura desde 0 °C a la temperatura de reflujo del solvente, preferiblemente desde temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del solvente.

20

Los compuestos de la fórmula (II-a) y (II-b) en donde R^a , R^b y R^d son como se definieron para R^1 , R^2 y R^4 en compuestos de la fórmula (I) se puede preparar a partir de los compuestos de la fórmula (II-a) o (II-b), donde $R^b = H$, por reacción con un compuesto de la fórmula (III-

25

b):



En la presencia de un agente reductor adecuado tal como un borohidruro de metal, especialmente triacetoxiborohidruro de sodio. La reacción se puede realizar en un intervalo de solventes tal como 1,2-dicloroetano, cloroformo, diclorometano, alcoholes, opcionalmente en la presencia de un ácido tal como ácido acético, a una temperatura desde 0°C a la temperatura de reflujo del solvente, preferiblemente desde 0°C a la temperatura ambiente del solvente. Los compuestos de la fórmula (III-a) y (III-b) son bien conocidos en la técnica y se pueden conseguir fácilmente o se pueden preparar por métodos conocidos.

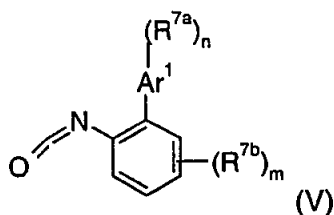
Los métodos adecuados para la preparación de compuestos de la fórmula (II-a) o (II-b), donde $R^b = H$ incluyen la reacción de (II-a) o (II-b), donde $R^b = \text{bencilo}$, con hidrógeno en la presencia de paladio sobre carbono o hidróxido de paladio sobre carbono en solventes adecuados tales como metanol, etanol, ácido acético, acetato de etilo y mezclas de los mismos. Alternativamente, la reacción de (II-a) o (II-b), donde $R^b = \text{metilo}$ o bencilo con cloroformiato de 1-cloroetilo en solvente adecuado tal como 1,2-dicloroetano a temperatura de reflujo del solvente luego la reacción subsiguiente con metanol es un método preferido para la preparación de compuestos de la fórmula (II-a) o (II-b),

donde $R^b = H$.

Los compuestos de la fórmula (II-a) y (II-b) existen en dos formas enantioméricas las cuales se separan por CLAR preparativa quiral usando afecciones conocidas por aquellos expertos en la técnica y ejemplificados posteriormente. Alternativamente, como la configuración absoluta de los compuestos (II-a) y (II-b) se dictan por la configuración absoluta de compuestos (X) y (XV) respectivamente, y compuestos (X) y (XV) son conocidos en la literatura (ver EP0074856A2) un experto en la técnica reconocerá que el uso de material de partida homoquiral suministrará producto homoquiral de estereoquímica definida.

Los compuestos de la fórmula (II-a) en donde R^d es el grupo de la fórmula (a), y R^e es H como se definió anteriormente para la fórmula (I) se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula (IV-a) en donde R^a y R^b son como se definieron anteriormente, por reacción con un compuesto de la fórmula (V):

20

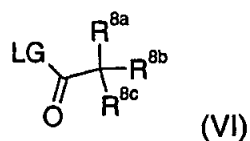


en donde R^{7a} , R^{7b} , n y m son como se definieron para la fórmula (I). La reacción se puede realizar en un intervalo de

solventes orgánicos no nucleofílicos tales como DMF o tolueno a un intervalo de temperaturas, preferiblemente entre 0°C y la temperatura de reflujo del solvente.

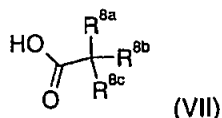
Los compuestos de la fórmula (V) son bien conocidos en la técnica y se encuentran disponibles fácilmente o se pueden preparar por métodos conocidos.

Los compuestos de la fórmula (II-a) en la cual R^d es el grupo de la fórmula (b) como se definió anteriormente, se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula (IV-a) por reacción con un compuesto de fórmula (VI):



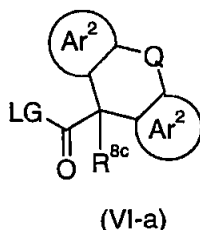
en donde R^{8a}, R^{8b}, y R^{8c} son como se definieron para la fórmula (I) y LG es un grupo saliente, por ejemplo, un grupo O-alquilo, halógeno o 1-imidazolilo. La reacción se conduce en la presencia de una base fuerte tal como NaH en un solvente tal como tolueno, THF o diclorometano a un intervalo de temperaturas, preferiblemente entre 0°C y la temperatura de reflujo del solvente.

Los compuestos de la fórmula (VI) en donde R^{8a}, R^{8b}, y R^{8c} son como se definieron para la fórmula (I) y LG es un grupo O-alquilo, halógeno o 1-imidazolilo se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (VII) por métodos conocidos.

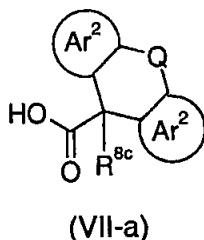


Los compuestos de la fórmula (VII) son bien conocidos en la técnica y se pueden conseguir fácilmente o se pueden preparar por métodos conocidos tales como aquellos descritos en WO01/04118

Los compuestos de la fórmula (II-a) en la cual R^d es el grupo de la fórmula (c) como se definió anteriormente, se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula (IV-a) por reacción con un compuesto de la fórmula (VI-a):



en donde Ar^2 es como se definió para la fórmula (I) y LG es un grupo saliente, por ejemplo, un grupo O-alquilo, halógeno o 1-imidazolilo. La reacción se condujo en la presencia de una base fuerte tal como NaH en un solvente tal como tolueno, THF o diclorometano a un intervalo de temperaturas, preferiblemente entre 0°C y la temperatura de reflujo del solvente.

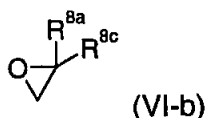


Los compuestos de la fórmula (VI-a) en donde R^{8d} y

R^{8c} son como se definieron para la fórmula (I) y LG es un grupo O-alquilo, halógeno o 1-imidazolilo, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (VII-a) por métodos conocidos.

5 Los compuestos de la fórmula (VII-a) son bien conocidos en la técnica y se pueden conseguir fácilmente o se pueden preparar por métodos conocidos.

Los compuestos de la fórmula (II-a) en la cual R^d es el grupo de la fórmula (d) como se definió anteriormente, se
10 pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula (IV-a) por reacción con un compuesto de la fórmula (VI-b):



La reacción se condujo en la presencia de una base
15 fuerte tal como NaH en un solvente tal como tolueno, THF, preferiblemente DMSO a un intervalo de temperaturas, preferiblemente entre 0°C y la temperatura de reflujo del solvente.

Los compuestos de la fórmula (VI-b) son bien conocidos en la
20 técnica y se pueden conseguir fácilmente o se pueden preparar por métodos conocidos.

Los compuestos de la fórmula (IV-a) se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula (VIII-a) por reacción con un agente reductor adecuado, preferiblemente un
25 agente reductor de volumen tal como $LiAlH(O^iBu)_3$. La reacción

se realizó en un solvente orgánico polar preferiblemente THF a un intervalo de temperaturas, preferiblemente desde -78°C hasta la temperatura de reflujo del solvente.

Los compuestos de la fórmula (VIII-a) se pueden
5 preparar a partir de compuestos de la fórmula (IX-a) por reacción con un reactivo de estaño, preferiblemente Bu_3SnH y un iniciador radical, preferiblemente AIBN. La reacción se puede realizar en un intervalo de solventes, preferiblemente tolueno, a un intervalo de temperaturas, preferiblemente
10 entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente.

Los compuestos de la fórmula (IX-a) se pueden preparar a partir de la fórmula (X) por reacción con una amina de fórmula (XI):

15



La reacción se realiza en un intervalo de solventes, preferiblemente THF/DCM a un intervalo de
20 temperaturas, preferiblemente entre 0 y 100°C.

Los compuestos de la fórmula (X) son conocidos en la técnica: J. Chem. Soc. Perkin Trans I (1975) 1767-1773; Synthesis (1997), 155-166.

Los compuestos de la fórmula (XI) son bien
25 conocidos en la técnica y se pueden preparar por métodos

conocidos, o están comercialmente disponibles.

Los compuestos de la fórmula (I-b) se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula (II-b) por un método similar a la preparación de compuestos de la fórmula (I-a) a partir de compuestos de la fórmula (II-a) anterior. Los compuestos de la fórmula (II-b) se pueden preparar de compuestos de la fórmula (XII-b) por reacción con un reactivo de estaño, preferiblemente Bu_3SnH y un iniciador radical, preferiblemente AIBN. La reacción se puede realizar en un intervalo de solventes, preferiblemente tolueno, a un intervalo de temperaturas, preferiblemente entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente.

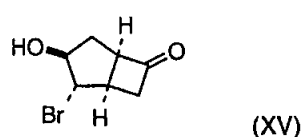
Los compuestos de la fórmula (XII-b) se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula (IV-b) por reacción con un agente bromación, preferiblemente trifenilfosfina en tetrabromuro de carbono como solvente.

Los compuestos de la fórmula (IV-b) se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (XIII-b) por reacción con un agente reductor adecuado, preferiblemente borohidruro de sodio. La reacción se realizó en un solvente orgánico polar preferiblemente THF a un intervalo de temperaturas, preferiblemente desde -78°C hasta la temperatura de reflujo del solvente.

Los compuestos de la fórmula (XIII-b) se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula (XIV-b) por

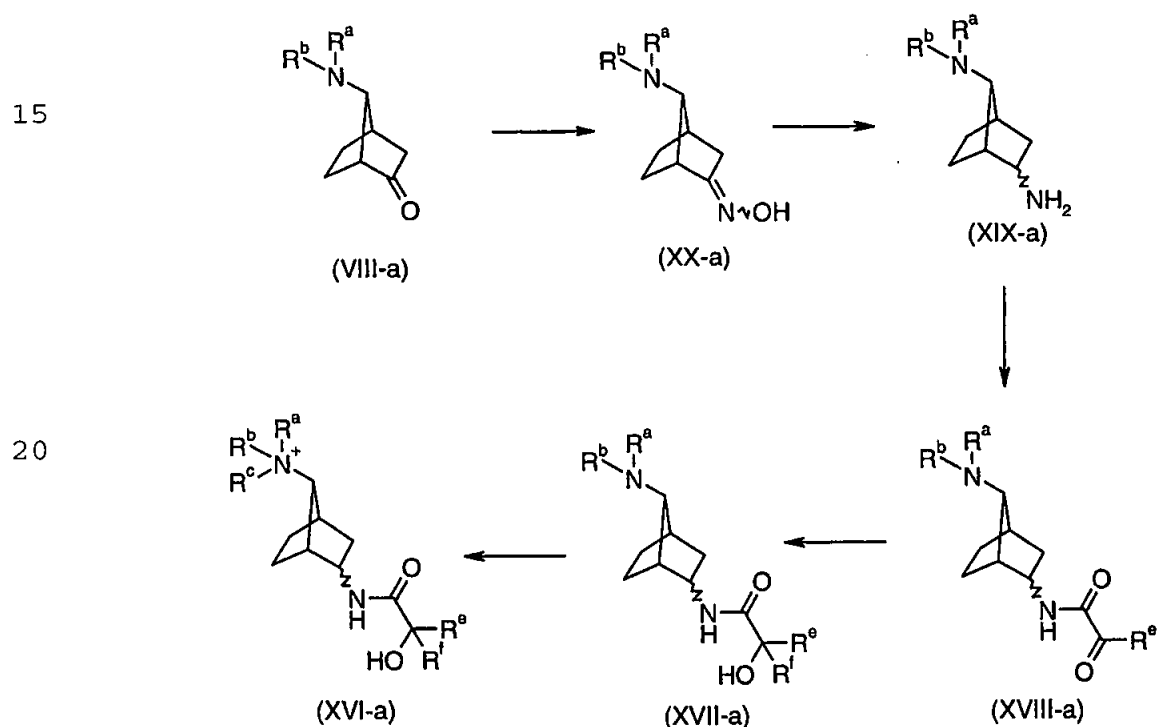
métodos análogos a aquellos usados para preparar compuestos de la fórmula (II-a) a partir de compuestos de la fórmula (IV-a).

Los compuestos de la fórmula (XIV-b) se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula (XV):



por reacción con una amina de la fórmula (XI). La reacción se realizó en un intervalo de solventes, preferiblemente THF/DCM a un intervalo de temperaturas, preferiblemente entre 0 y 100°C.

Los compuestos de la fórmula (XV) se describen en GB2075503.

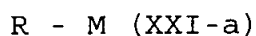


Esquema de Reacción 2

La preparación de compuestos de la Fórmula (I) en la cual A es un grupo -NR-, se delinea en el Esquema 2.

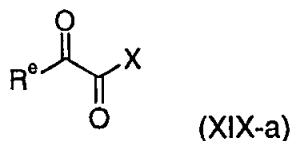
Los compuestos de la Fórmula (XVI-a) se pueden preparar a partir de compuestos de la Fórmula (XVII-a) por
5 métodos similares como se usan para preparar compuestos de la Fórmula (I-a) de los compuestos de la Fórmula (II-a).

Los compuestos de la Fórmula (XVII-a) se pueden preparar a partir de los compuestos de la Fórmula (XVIII-a) por el tratamiento con un reactivo organometálico de la
10 Fórmula (XXI-a);



Donde M es una especie de metal tal como litio o Mg-haluro, especialmente un reactivo Grignard en un solvente inerte
15 adecuado tal como THF o éter dietílico a una temperatura entre -78° y la temperatura de reflujo del solvente, preferiblemente entre 0° y temperatura ambiente. Los compuestos de la Fórmula (XXI-a) son conocidos en la técnica
20 o se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos.

Los compuestos de la Fórmula (XVIII-a) se pueden preparar a partir de compuestos de la Fórmula (XIX-a);



25 Donde X es un grupo saliente, especialmente un grupo

halógeno, opcionalmente en la presencia de un solvente adecuado tal como diclorometano, en la ausencia o presencia de una base tal como diisopropiletilamina. Los compuestos de la fórmula (XIX-a) están comercialmente disponibles o se
5 consiguen fácilmente de acuerdo con la literatura.

Los compuestos de la Fórmula (XIX-a) se pueden preparar a partir de los compuestos de la Fórmula (XX-a) por reducción de la oxima con un agente reductor adecuado, tal como un reactivo de borohidruro, específicamente $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2$
10 en un solvente adecuado tal como metanol a una temperatura adecuada, tal como 20°C .

Los compuestos de la Fórmula (XX-a) se pueden preparar a partir de compuestos de la Fórmula (VIII-a) por el tratamiento con hidroxilamina o una sal de la misma en la
15 presencia de un solvente adecuado tal como metanol, opcionalmente en la presencia de una base tal como acetato de sodio, a una temperatura entre 0°C y la temperatura de reflujo del solvente, preferiblemente a temperatura ambiente.

Los siguientes Ejemplos no limitativos ilustran la
20 invención.

Detalles Experimentales Generales:

Todas las reacciones se realizaron bajo una atmósfera de nitrógeno a menos que se especifique de otra forma.

25 Donde los productos se purificaron por

cromatografía de columna, 'sílice instantáneo' se refiere a gel de sílice por cromatografía, 0.035 a 0.070 mm (220 a 440 mesh) (por ejemplo, gel de sílice 60 Fluka), y una presión aplicada de nitrógeno hasta elución de columna acelerada de 10 p.s.i. Donde la cromatografía de capa delgada (CCD) se ha usado, se refiere a CCD de gel de sílice que usa placas, típicamente gel de sílice en placas de hojas de aluminio de 3 x 6 cm con un indicador fluorescente (254 nm), (por ejemplo, Fluka 60778). Todos los solventes y reactivos comerciales se usaron como fueron recibidos.

Todos los compuestos que contienen un centro(s) básico(s), los cuales se purificaron por CLAR, se obtuvieron como la sal de TFA a menos que se establezca de otra forma.

Afecciones de CLAR preparativa:

15 Sistema CLAR 1:

Columna de fase inversa C18 (columna Genesis 100 x 22.5 mm i.d. con tamaño de partícula de 7 μ m), eluyendo con un gradiente de A: agua + 0.1% TFA; B: acetonitrilo + 0.1% TFA a una velocidad de flujo de 5 ml/min y gradiente de 1%/min incrementando en detección de UB B. a 230 nm.

Sistema CLAR 2:

Columna de fenil hexilo (columna Luna 250 x 21.20 mm con tamaño de partícula de 5 μ m), eluyendo con un gradiente de A: agua + 0.1% TFA; B: acetonitrilo + 0.1% TFA a una velocidad de flujo de 5 ml/min con detección UV a 254 nm.

Sistemas CL/EM

Los sistemas de Cromatografía Líquida Espectroscopia de Masa (CL/EM) usados:

Método CL-EM 1

5 Micromass Platform LCT con una columna de fase inversa C18 (Higgins Clipeus 100 x 3.0 mm con tamaño de partícula de 5 μ m), elución con A: agua + 0.1% ácido fórmico; B: acetonitrilo + 0.1% de ácido fórmico. Gradiente:

	Gradiente-Tiempo	flujo ml/min	%A	%B
10	0.00	1.0	95	5
	1.00	1.0	95	5
	15.00	1.0	5	95
	20.00	1.0	5	95
	22.00	1.0	95	5
15	25.00	1.0	95	5

Detección - EM, ELS, UV (100 μ l dividido a EM con detector de UV en línea)

Método de ionización EM - Electrorrocío (ion
20 positivo)

Método CL-EM 2

Micromass Platform LCT con una columna de fase inversa C18 (Phenomenex Luna 30 x 4.6 mm, tamaño de partícula de 3 μ m), elución con A: agua + 0.1% de ácido fórmico; B:
25 acetonitrilo + 0.1% ácido fórmico. Gradiente:

	Gradiente - Tiempo	flujo ml/min	%A	%B
	0.00	2.0	95	5
	0.50	2.0	95	5
	4.50	2.0	5	95
5	5.50	2.0	5	95
	6.00	2.0	95	5

Detección - EM, ELS, UV (100 μ l dividido a EM con detector de UV en línea)

10 Método ionizado EM - Electrorrocío (ion positivo y negativo)

Método CL-EM 3

Waters Micromass ZQ con una columna de fase inversa C18 (30 x 4.6 mm Phenomenex Luna, tamaño de partícula 3 μ m),
 15 elución con A: agua + 0.1% de ácido fórmico; B:acetonitrilo + 0.1% de ácido fórmico. Gradiente:

	Gradiente - Tiempo	flujo ml/min	%A	%B
	0.00	2.0	95	5
	0.50	2.0	95	5
20	4.50	2.0	5	95
	5.50	2.0	5	95
	6.00	2.0	95	5

25 Detección - EM, ELS, UV (100 μ l dividido a EM con detector de UV en línea)

Método de ionización EM - Electrorrocío (ion positivo y negativo)

Método CL-EM 4

Waters Micromass ZQ con una columna de fase inversa
 5 C18 (Higgins Clipseus 5 micras C18 100 x 3.0 mm o
 equivalente), elución con A: agua + 0.1% de ácido fórmico; B:
 acetonitrilo + 0.1% ácido fórmico. Gradiente:

	Gradiente-Tiempo	Flujo ml/min	%A	%B
	0.00	1.0	95	5
10	1.00	1.0	95	5
	15.0	1.0	5	95
	20.0	1.0	5	95
	22.0	1.0	95	5
	25.0	1.0	95	5

15

Detección - EM, ELS, UV (100 μ l dividido para EM
 con detector de UV en línea)

Método de ionización EM - Electrorrocío (ion
 positivo y negativo)

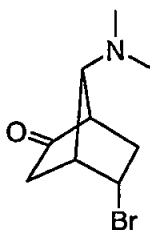
20 Abreviaciones usadas en la sección experimental:

DCM = diclorometano, THF = tetrahidrofurano; MeOH =
 metanol; EtOH = etanol; DMSO = dimetilsulfóxido; EtOAc =
 acetato de etilo; DIPEA = di-isopropiletilamina; EDCO =
 clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida;
 25 DMAP = dimetilaminopiridina; TA = temperatura ambiente; HATU

= hexafluoro fosfato de O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; TFA = ácido trifluoroacético; Tr = Tiempo de retención, Satd = saturado

Ejemplo 1

- 5 **Ester 7-dimetilamino-biciclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido (±)-anti-Bifenil-2-il-carbámico, (II-a):** $R^a, R^b = CH_3$, $R^d =$ bifenil-2-ilcarbamilo

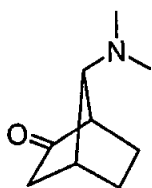


10

a. (±)-anti-5-Bromo-7-dimetilamino-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona. (IX-a): $R^a, R^b = CH_3$

- A una solución DCM (20 ml) enfriada (-10°C) de (±)-
 15 2,3-dibromo-biciclo[3.2.0]heptan-6-ona se adicionó una
 solución de THF de dimetilamina (2 M, 8.23 ml, 16.5 mmol) por
 goteo. La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura
 ambiente por varias horas. Después de 17 horas la mezcla de
 reacción se concentró y el residuo se disolvió en Et₂O y se
 20 filtró. El filtrado se absorbió en tierra diatomácea y se
 sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice
 eluyendo con 25% de Et₂O in pentano para dar 0.88 g (58%) del
 producto del título como un sólido anaranjado. ¹H RMN (CDCl₃,
 400 MHz): δ 1.70 (1H, ddd, J= 14.2 Hz, 4.4 Hz, 1.3 Hz), 2.18
 25 (6H, s), 2.2 (1H, m), 2.47 (1H, d, J= 1.2 Hz), 2.60 (1H, d,

$J = 4.8 \text{ Hz}$), 2.80 (3H, m), 4.66 (1H, m).



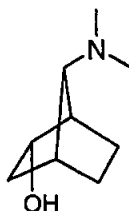
5

b. (+)-anti-7-Dimetilamino-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona. (VIII-a): $R^a, R^b = \text{CH}_3$

Se desgasificó tolueno previo a la reacción burbujeando vigorosamente gas nitrógeno a través de la misma
 10 por 30 minutos. Para (+)-5-bromo-7-dimetilamino-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (200 mg, 0.75 mmol) y azoisobutironitrilo (12 mg, 0.07 mmol) en una atmósfera de nitrógeno se adicionó el tolueno desgasificado (8 mL). A esto se adicionó hidruro de tributilestaño (221 μL , 0.82 mmol) y
 15 la solución se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C por 1 hora. Una solución de tolueno (300 μL) de hidruro de tributilestaño (30 μL , 0.11 mmol) y algunas hojuelas de azoisobutironitrilo se adicionaron y la reacción se calentó a 80°C por 1.5 horas. La mezcla de reacción se evaporó para
 20 producir 0.5 g de un líquido amarillo que se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluyendo con pentano, luego 20% de Et_2O en pentano hasta 100% de Et_2O para proporcionar un aceite incoloro 214 mg (>100%, contaminación de residuos de estaño). CCD: R_f 0.25 (50 % Et_2O en pentano);
 25 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): incluyendo señales para residuos de

estaño. δ 0.90 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.35 (6H, m), 1.61 (2H, m), 1.98 (2H, m), 2.09 (2H, m), 2.18 (6H, s), 2.25 (1H, s), 2.53 (1H, t, $J = 4.4$ Hz), 2.58 (1H, d, $J = 4.8$ Hz).

5

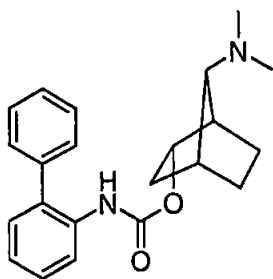


c. ($\pm$)-anti-7-Dimetilamino-biciclo[2.2.1]heptan-2-ol. (IV-a):
 $R^a, R^b = \text{CH}_3$

10 A una solución de THF (4 ml) enfriada (-10°C) de ($\pm$)-7-dimetilamino-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (214 mg, <0.75 mmol) se adicionó tri-terc-butoxialuminohidruro de litio (380 mg, 1.49 mol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 1.5 horas y luego otra porción de tri-terc-butoxialuminohidruro
 15 de litio (190 mg, 0.75 mol) se adicionó y la mezcla de reacción se agitó por unas 1.5 horas adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se evaporó directamente sobre tierra diatomácea y se sometieron a cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluyendo con 5% de MeOH en DCM con
 20 un gradiente de 2.5% de MeOH hasta 20% de MeOH en DCM para producir 120 mg (100%) del producto del título como un sólido blanco. Espectroscopía de ^1H RMN indica que el sólido fue una mezcla 93:7 del producto del título y su isómero ($\pm$)-2-epi. Los isómeros no se separaron. CCD: R_f 0.1 (75% de Et_2O en
 25 pentano); ^1H RMN (d_4 -MeOH, 400 MHz): δ 0.96 (1H, dd, $J = 4.0$

Hz, 13.2 Hz), 1.31 (1H, m), 1.56 (1H, m), 1.80 (1H, m), 1.93 (1H, m), 2.01 (1H, m), 2.17 (1H, m), 2.28 (8H, s), 4.14 (1H, m).

5



10 d. Ester 7-dimetilamino-biciclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido (+)-anti-Bifenil-2-il-carbámico

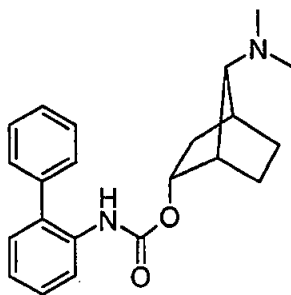
A una solución de DMF (1.5 ml) y tolueno (0.5 ml) de (+)-7-dimetilamino-biciclo[2.2.1]heptan-2-ol (120 mg, 0.75 mmol) se adicionaron algunos tamices moleculares de 3Å en polvo y 2-bifenilisocianato (189 mg, 0.97 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C por 15.5 horas y se diluyó entonces con EtOAc y se lavó dos veces con agua, luego con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó para producir 358 mg de un jarabe incoloro. Esto se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con 2 - 4% de MeOH en DCM proporcionando dos fracciones (143 mg) de puridades diferentes. La fracción más pura colectada (91 mg) fue sometida de nuevo a cromatografía en una columna de gel de sílice eluyendo con 80% de Et₂O en pentano dando tres fracciones, la más pura de las

cuales contuvo el compuesto del título efectivamente libre del isómero (+)-2-epi, 42 mg (16%). CCD: Rf 0.2 (100% Et₂O en pentano); CL-EM (Método 1): Tr 6.99 min, m/z 351 [MH]⁺; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.11 (1H, dd, J = 3.6 Hz, 13.6 Hz), 1.25 (1H, m), 1.62 (2H, m), 1.83 (1H, m), 2.05 (2H, m), 2.13 (1H, t, J = 4.4 Hz), 2.18 (6H, s), 2.56 (1H, m), 4.95 (1H, m), 6.60 (1H, bs), 7.13 (1H, dt, J = 1.2 Hz, 7.4 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 7.6 Hz), 7.33-7.44 (4H, m), 7.49 (2H, m), 8.09 (1H, d, J = 8.0 Hz).

Ejemplo 2

Ester 7-dimetilamino-biciclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido anti-Bifenil-2-il-carbámico, (II-a): R^a, R^b = CH₃, R^d = bifenil-2-ilcarbamillo (primer enantiómero eluyente)

15

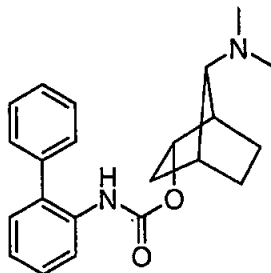


20 El compuesto del título se aisló seguido de CLAR quiral preparativa del ejemplo 1 (Chiralpac IA, 250 x 20 mm i.d.; 12% de terc butil metil éter/heptano/0.25% de dietilamina; 14 ml/min; Tr 20.6 min). CL-EM (Método 1): Tr 7.03, m/z 351.2 [MH]⁺; RMN como se obtuvo para 25 el ejemplo 1.

Ejemplo 3

Éster 7-dimetilamino-biciclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido anti-bifenil-2-il-carbámico (II-a): R^a , R^b = c_3 , R^d = bifenil-2-ilcarbámico (segundo enantiómero eluyente)

5

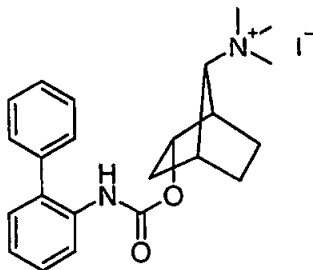


10 El compuesto del título se aisló siguiendo la CLAR quiral preparativa del ejemplo 1 (Chiralpac IA, 250 x 20mm i.d.; 12% terc butil metil éter/heptano/0.25% dietilamina; 14 mL/min; Tr 24 min). CL-EM (Método 1): Tr 7.07, m/z 351.2 [MH]⁺; RMN como se obtiene para el ejemplo 1.

15 Ejemplo 4

Yoduro de (±)-anti-[2-(bifenil-2-ilcarbamoiloxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-trimetil-amonio, (I-a): R^a , R^b , R^c = c_3 , R^d = bifenil-2-ilcarbámico

20

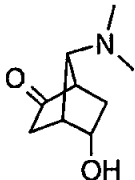


Una solución de éster 7-dimetilamino-
25 biciclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido (±)-bifenil-2-il-

carbámico en yoduro de metilo (2.5 mL) se agitó a 40 °C por 21 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el sólido resultante se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice eluyendo con 10% MeOH en DCM para producir 61 mg (41%) del compuesto del título como un sólido de color ligeramente amarillo. CL-EM (Método 3): Tr 2.2 min, m/z 365 [M]⁺; CL-EM (Método 1): Tr 7.16 min, m/z 365 [M]⁺; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.13 (1H, dd, J = 3.2 Hz, 13.6 Hz), 1.60 (1 H, m), 1.81 (1 H, m), 1.99 (2H, m), 2.06 (1 H, s), 2.41 (1 H, m), 2.78 (1 H, s), 3.11 (1 H, t, J = 3.8 Hz), 3.52 (9H, s), 4.00 (1 H, s), 5.02 (1 H, m), 6.63 (1 H, s), 7.13 (1 H, dt, J = 0.8 Hz, 7.2 Hz), 7.22 (1 H, dd, J = 1.6 Hz, 8.0 Hz), 7.31-7.51 (6H, m), 7.95 (1 H, d, J = 6.4 Hz).

Ejemplo 5

15 Éster 7-dimetilamino-biciclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido (±)-sin-bifenil-2-il-carbámico, (II-b): R^a, R^b = C₃; R^d = bifenil-2-ilcarbámico



20

a. (±)-7-Dimetilamino-5-hidroxi-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona.

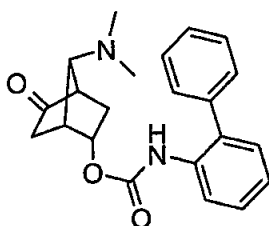
(XIV-b): R^a, R^b = C₃

Una solución de dimetilamina (2.0 M, 24 ml, 48 mmol) en THF se adicionó a una solución de 2-bromo-biciclo[3.2.0]heptan-3-ol (4.00 g, 19.5 mmol) en

acetona (40 ml) a 0 °C y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución naranja se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad.

5 La purificación se logró por cromatografía de columna en gel de sílice usando 5% MeOH en DCM para producir 3.01 g (91%) del producto como un polvo canela. CL-EM (Método 2): Tr 0.37 min, m/z 170.09 [MH]⁺.

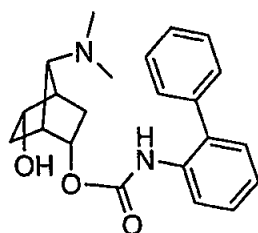
10



b. Éster 7-dimetilamino-5-oxo-biciclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido (±)-sin-bifenil-2-il-carbámico. (XIII-b): R^a, R^b = c₃: R^d
 15 = bifenil-2-ilcarbámico

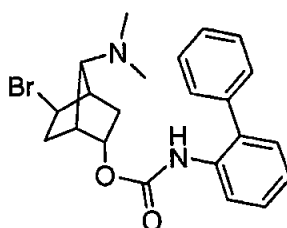
Se adicionó 2-bifenilisocianato (90 µl, 0.52 mmol) a una solución de 7-dimetilamino-5-hidroxi-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (90 mg, 0.53 mmol) en tolueno (1 ml) y la mezcla se calentó a 70 °C durante
 20 la noche. El solvente se removió in vacuo y el residuo se purificó por cromatografía de columna usando 100% DCM seguido por 1% MeOH en DCM para producir el producto como un polvo blanco, 144 mg (75%). CL-EM (Método 1): Tr 6.50 min, m/z 365.15 [MH]⁺.

25



5 c. Éster 7-dimetilamino-5-hidroxi-biciclo[2.2.1]hept-2-ílico
del ácido (+)-sin-bifenil-2-il-carbámico. (IV-b): R^a , R^b = C_3 ;
 R^d = bifenil-2-ilcarbámico

Se adicionó borohidruro de sodio (25 mg, 0.68 mmol)
 a una solución de éster 7-dimetilamino-5-oxo-
 10 biciclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido bifenil-2-il-carbámico
 (200 mg, 0.55 mmol) en MeOH anhidro a 0 °C y la
 mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante
 1 h. El solvente se removió in vacuo y el residuo se
 purificó por cromatografía de columna usando 100% DCM seguido
 15 por 2% MeOH en DCM para producir 194 mg (97%) del producto
 como un polvo blanco. CL-EM (Método 1): Tr 6.31, m/z 367.16
 [MH]⁺.



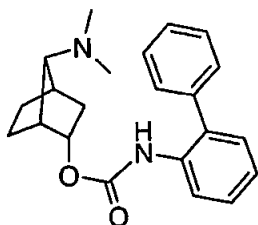
20

d. Éster 5-bromo-7-dimetilamino-biciclo[2.2.1]hept-2-ílico
del ácido (+)-sin-bifenil-2-il-carbámico. (XII-b): R^a , R^b =
 C_3 ; R^d = bifenil-2-ilcarbámico

25 Una suspensión de éster 7-dimetilamino-5-hidroxi-

biciclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido bifenil-2-il-carbámico (180 mg, 0.49 mmol), trifenilfosfina soportada en polímero (2.18 mmol/g, 0.90 g, 1.96 mmol), tetrabromometano (1.56 g, 4.71 mmol), e imidazol (130 mg, 1.91 mmol) en acetonitrilo (4
 5 ml) se agitó suavemente a 50 °C durante la noche. El solvente se removió in vacuo y el residuo se purificó usando CLAR (Sistema 2: velocidad de flujo 18 ml/min, gradiente de 0.25%/min incrementando en B). La sal de TFA resultante se convirtió a la base libre por carga sobre un cartucho SCX-2
 10 seguido por elución con NH₃/MeOH para producir 45 mg (21%) del compuesto del título. CL-EM (Método 3): Tr 2.25 min, m/z 429.19/431.14 [MH]⁺.

15



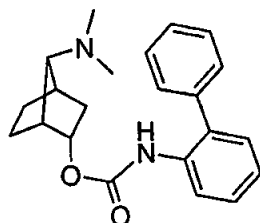
e. Éster 7-dimetilamino-biciclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido
(±)-sin-bifenil-2-il-carbámico

Una solución de hidruro de tributilestaño (40 µl, 0.15 mmol) en tolueno anhidro (200 µl) se adicionó a una
 20 solución de éster 5-bromo-7-dimetilamino-biciclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido bifenil-2-il-carbámico (45 mg, 0.10 mmol) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (10 mg, 0.06 mmol) en tolueno anhidro (0.8 ml) a 50 °C antes de agitación a 80 °C
 25 por 40 min. El solvente se removió in vacuo y el residuo se

purificó usando CLAR (Sistema 2: velocidad de flujo 18 ml/min, gradiente de 4%/min incrementando en B. detección UV a 210 nm). La sal de TFA resultante se convirtió a la base libre pasando a través de un cartucho SCX-2 para producir 28 mg (76%) del compuesto del título. CL-EM (Método 1): Tr 7.18, m/z 351.19 [MH]⁺; (CDCl₃) δ 1.09 (1H, m), 1.36 (2H, m), 1.66 (2H, m), 2.13 (1H t, J = 4.3Hz), 2.24 (7H, s), 2.34 (1H, m), 2.54 (1H, t, J = 4.0Hz), 5.26 (1H, m), 6.58 (1H, s), 7.11 (1H, td, J = 7.5, 1.2Hz), 7.21 (1H, dd, J = 7.5, 1.6Hz), 7.34 (1H, m), 7.38 (2H, m), 7.41 (1H, m), 7.49 (2H, m), 8.11 (1H, d, J = 8.2Hz).

Ejemplo 6

Éster 7-dimetilamino-biciclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido sin-bifenil-2-il-carbámico. (II-b): R^a, R^b = c₃; R^d = bifenil-2-ilcarbámico (primer enantiómero eluyente)

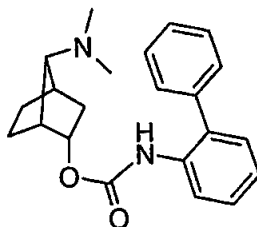


El compuesto del título se aisló siguiendo la CLAR quiral preparativa del ejemplo 5 bajo afecciones reportadas para el ejemplo 2 (Tr 19 min). CL-EM (Método 1): Tr 7.16 min, m/z 351 [MH]⁺; RMN como se obtiene para el ejemplo 5.

Ejemplo 7

éster 7-dimetilamino-biciclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido sin-bifenil-2-il-carbámico. (II-b): R^a , R^b = c_3 ; R^d = bifenil-2-ilcarbamillo (segundo enantiómero eluyente)

5

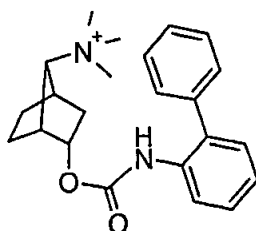


El compuesto del título se aisló siguiendo la CLAR quiral preparativa del ejemplo 5 bajo afecciones reportadas para el ejemplo 2 (Tr 20.4 min). CL-EM (Método 1): Tr 7.14 min, m/z 351 $[MH]^+$; RMN como se obtiene para el ejemplo 5.

Ejemplo 8

15 Yoduro de ($\pm$)-sin-[2-(bifenil-2-ilcarbamoiloxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-trimetil-amonio, (I-b): R^a , R^b , R^c = c_3 , R^d = bifenil-2-ilcarbamillo

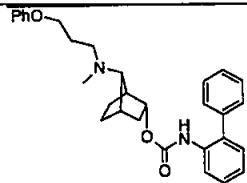
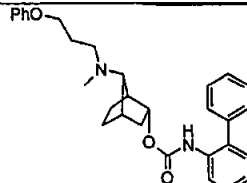
20



El compuesto del título se preparó usando las afecciones descritas para la preparación del ejemplo 4. CL-EM (Método 1): Tr 7.02, m/z 365 $[M]^+$; ($CDCl_3$) δ 1.43 (1H, m), 1.50 (1H, dd, J = 15.1, 3.8Hz), 1.78

(1H, m), 1.88 (1H, m), 2.04 (1H, m), 2.51 (1H, m), 2.73 (1H, t, J = 4.0Hz), 2.96 (1H t, J = 3.9Hz), 3.54 (9H, s), 4.31 (1H, s), 5.33 (1H, m), 6.65 (1H, s), 7.17 (1H, m), 7.25 (1H, m), 7.37 (3H, m), 7.43 (1H, m), 7.50 (2H, m), 7.99(1H, d, br).

Los siguientes ejemplos se prepararon en una manera similar a aquella descrita para el ejemplo 1.

Ej.	Nombre	Estructura	¹ H RMN (400 MHz)	Tr/min (Método 1); [MH] ⁺ o [M] ⁺
9	éster 7-[metil-(3-fenoxi-propil)-amino]biciclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido anti-bifenil-2-il-carbámico. Enantiómero 1		(CDCl ₃) δ 1.09 (1H, dd, J = 13.6, 3.6Hz), 1.16 (1H, m), 1.57 (2H, m), 1.79 (1H, m), 1.90 (2H, pent, J = 6.6Hz), 2.05 (1H, m), 2.14 (1H, t, J = 4.4Hz), 2.16 (3H, s), 2.29 (1H, s), 2.51 (2H, m), 2.56 (1H, t, J = 4.0Hz), 3.98 (2H, t, J = 6.6Hz), 4.93 (1H, m), 6.57 (1H, s), 6.88 (2H, m), 6.92 (1H, m), 7.12 (1H, m), 7.21 (1H, m), 7.26 (2H, m), 7.36 (3H, m), 7.41 (1H, m), 7.48 (2H, m), 8.08 (1H, d, br, J = 8.0Hz)	8.63; 471
10	éster 7-[metil-(3-fenoxi-propil)-amino]biciclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido anti-bifenil-2-il-carbámico. Enantiómero 2		(CDCl ₃) δ 1.09 (1H, dd, J = 13.6, 3.6Hz), 1.16 (1H, m), 1.57 (2H, m), 1.79 (1H, m), 1.90 (2H, pent, J = 6.6Hz), 2.05 (1H, m), 2.14 (1H, t, J = 4.4Hz), 2.16 (3H, s), 2.29 (1H, s), 2.51 (2H, m), 2.56 (1H, t, J = 4.0Hz), 3.98 (2H, t, J = 6.6Hz), 4.93 (1H, m), 6.57 (1H, s), 6.88 (2H, m), 6.92 (1H, m), 7.12 (1H, m), 7.21 (1H, m), 7.26 (2H, m), 7.36 (3H, m), 7.41 (1H, m), 7.48 (2H, m), 8.08 (1H, d, br, J = 8.0Hz)	8.60; 471

5

10

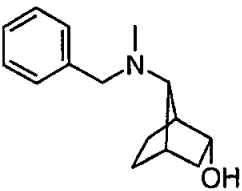
15

Ej.	Nombre	Estructura	¹ H RMN (400 MHz)	Tr/min (Método 1); [MH] + o [M] ⁺
11	yoduro de anti-2-(bifenil-2-ilcarbamoiloxi)b iciclo[2.2.1]hep t-7-il]-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio. Enantiómero preparado del ejemplo 9.		(CDCl ₃) δ 1.10 (1H, dd, J = 13.7, 3.4Hz), 1.58 (1H, m), 1.80 (1H, m), 2.00 (2H, m), 2.37 (3H, m), 2.77 (1H, t, br, J = 3.8Hz), 3.11 (1H, t, br, J = 3.8Hz), 3.39 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.87 (1H, s), 3.90 (2H, m), 4.11 (2H, t, J = 5.4Hz), 5.02 (1H, m), 6.63 (1H, s), 6.90 (2H, m), 6.93 (1H, m), 7.13 (1H, td, J = 7.5, 1.2Hz), 7.24 (3H, m), 7.34 (3H, m), 7.42 (1H, m), 7.49 (2H, m), 7.98 (1H, d, br, J = 7.4Hz)	8.84; 485
12	yoduro de anti-2-(bifenil-2-ilcarbamoiloxi)b iciclo[2.2.1]hep t-7-il]-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio. Enantiómero preparado del ejemplo 10.		(CDCl ₃) δ 1.10 (1H, d, J = 13.7Hz), 1.58 (1H, m), 1.80 (1H, m), 2.00 (2H, m), 2.37 (3H, m), 2.77 (1H, s, br), 3.11 (1H, s, br), 3.39 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.87 (1H, s), 3.90 (2H, m), 4.12 (2H, t, J = 5.4Hz), 5.02 (1H, m), 6.63 (1H, s), 6.90 (2H, m), 6.93 (1H, m), 7.13 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.24 (3H, m), 7.34 (3H, m), 7.42 (1H, m), 7.49 (2H, m), 7.98 (1H, d, br, J = 7.4Hz)	8.81; 485

Ejemplo 13

Bromuro de anti-[(1S,2R)-2-(2-hidroxi-2,2,-di-tiofen-2-il-acetoxi)b iciclo[2.2.1]hept-7-il]-dimetil-(3-fenilpropil)amonio: (II-a): R^a, R^c = Me, R^b = 3-Fenil-propilo, R^d = 2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi.

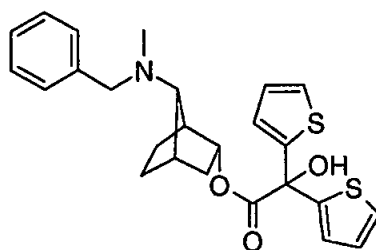
25



a. Anti-(1S,2R)-7-(bencilmetilamino)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ol:

El compuesto del título se preparó a partir de (1S,2R,3R)-2,3-dibromo-biciclo[3.2.0]heptan-6-ona y N-metil bencilamina usando métodos análogos a aquellos en el ejemplo 1. CL-EM (Método 2): Tr 0.76 min, m/z 232 [MH]⁺.

10

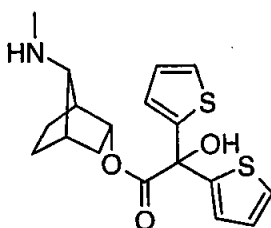


b. éster (1S,2R)-7-(bencilmetilamino)-biciclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido anti-hidroxi-di-tiofen-2-il-acético:

A una solución fría (0 °C) de anti-(1S,2R)-7-(bencilmetilamino)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ol (1 g, 4.3 mmol) se adicionó hidruro de sodio (432 mg de 60% suspensión en aceite mineral, 10.8 mmol) en porciones. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente por 10 minutos luego se volvió a enfriar a 0 °C. Éster etílico del ácido hidroxi-di-tiofen-2-il-acético (1.39 g, 5.2 mmol) se adicionó en porciones y luego la mezcla se calentó a 80 °C por 2 horas. Después de dejar que la mezcla se enfríe a temperatura ambiente la reacción se apagó por adición por goteo de cloruro de amonio acuoso (sat. 50 ml) luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los

orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron a un aceite amarillo. La purificación por columna instantánea sobre gel de sílice usando 5-10% acetato de etilo en hexano como eluyente luego por un
 5 columna instantánea adicional usando 0-5% acetato de etilo en DCM produjo 1.12 g (57%) del compuesto del título como un aceite amarillo: CL-EM (Método 2): Tr 2.44 min, m/z 454 [MH]⁺.

10

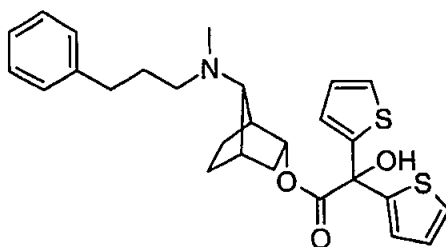


c. Éster (1S,2R)-7-metilaminobiciclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido anti-hidroxi-di-tiofen-2-il-acético:

15 A una solución de éster (1S,2R)-7-(bencilmetilamino)-biciclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido anti-hidroxi-di-tiofen-2-il-acético (400 mg, 0.88 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se adicionó cloroformiato de 1-cloroetilo (0.57 ml, 5.3 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C por 8 horas. El
 20 solvente y exceso de cloroformiato de 1-cloroetilo se removieron bajo presión reducida dejando un aceite amarillo/café. Este se volvió a disolver en metanol (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente por 1 hora luego se evaporó a una espuma amarilla. El residuo se suspendió en agua (10 ml)
 25 y se basificó usando hidróxido de sodio (0.1 N) luego se

extrajo con acetato de etilo (4 x 20 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron a un sólido café. La purificación por cromatografía instantánea sobre gel de sílice usando 5-10% metanol en DCM como eluyente produjo 180 mg (56%) del compuesto del título como un sólido amarillo: CL-EM (Método 2): Tr 2.20 min, m/z 364 [MH]⁺.

10



15

d. Éster (1S,2R)-7-[metil-(3-fenil-propil)-amino]-biciclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido anti-hidroxi-di-tiofen-2-il-acético:

20

25

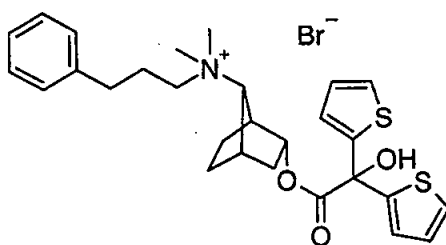
A una solución de éster (1S,2R)-7-metilamino-biciclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido anti-hidroxi-di-tiofen-2-il-acético (150 mg, 0.41 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se adicionó 3-fenilo propanal (55 μ L, 0.41 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos luego triacetoxiborohidruro de sodio (174 mg, 0.82 mmol) se adicionó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Carbonato ácido de sodio acuoso (sat. 10 ml) se adicionó y la mezcla se separó a través de un cartucho de separación de fases, lavando la fase acuosa con DCM. Los

116

orgánicos combinados se evaporaron a un aceite amarillo. La purificación por cromatografía instantánea sobre gel de sílice usando 0-10% acetato de etilo en DCM como eluyente produjo 150 mg (76%) del compuesto del título: CL-EM (Método 2): Tr 2.65 min, m/z 482 [MH]⁺.

e. Bromuro de anti-[(1S,2R)-2-(2-hidroxi-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-dimetil-(3-fenil-propil)-amonio:

10



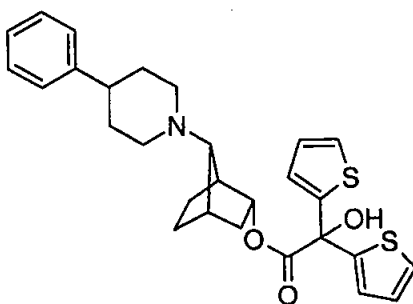
Una solución de éster (1S,2R)-7-[metil-(3-fenil-propil)-amino]-biciclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido anti-hidroxi-di-tiofen-2-il-acético (150 mg, mmol) en una solución 30% p/p de bromuro de metilo en acetonitrilo (5 ml) se calentó en un tubo sellado por 3 días a 60 °C. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice usando 5-10% metanol en DCM como eluyente para producir 100 mg (65%) del compuesto del título como un sólido blanco: CL-EM (Método 1): Tr 8.43 min, m/z 496 [M]⁺; ¹H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 1.01 (1H, dd, J = 13.4 Hz, 3.1 Hz), 1.35 (1H, m), 1.69 (2H, m), 1.95 (1H, m), 2.04 (2H, m), 2.19 (1H, m), 2.61 (3H, m), 2.93 (1H,

t, br, $J = 3.5$ Hz), 3.07 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.39 (2H, m), 3.53 (1H, s), 5.0 (1H, m), 7.01 (2H, m), 7.10 (2H, m), 7.22 (1H, m), 7.27 (2H, m), 7.32 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.51 (2H, m).

5 Ejemplo 14 y 15

Bromuro de trans-1-anti-[(1S,2R)-2-(2-hidroxi-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-1-metil-4-fenilpiperidinio y bromuro de cis-1-anti-[(1S,2R)-2-(2-hidroxi-2,2-di-tiofen-2-il)-acetoxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-1-metil-4-fenilpiperidinio: (II-a): $NR^aR^b =$ piperidinilo, $R^c = \text{Me}$, $R^d = 2,2\text{-di-tiofen-2-il-acetoxi}$.

15



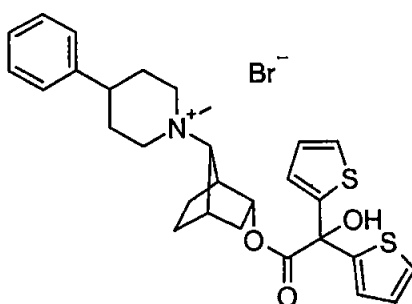
a. éster (1S,2R)-7-(4-fenil-piperidin-1-il)-biciclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido anti-hidroxi-di-tiofen-2-il-acético:

20

El compuesto del título se preparó a partir de (1S,2R,3R)-2,3-dibromo-biciclo[3.2.0]heptan-6-ona y 4-fenilpiperidina usando métodos análogos a aquellos en los ejemplos 1 y 13. CL-EM (Método 2): Tr 2.60 min, m/z 494 $[MH]^+$.

25

5



b. Bromuro de trans-1-anti-[(1S,2R)-2-(2-hidroxi-2,2-di-
tiofen-2-il-acetoxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-1-metil-4-
fenil-piperidinio y bromuro de cis-1-anti-[(1S,2R)-2-(2-
hidroxi-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-
 10 1-metil-4-fenil-piperidinio:

Los compuestos del título se prepararon a partir de éster (1S,2R)-7-(4-fenilpiperidin-1-il)biciclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido anti-hidroxi-di-tiofen-2-il-acético usando un método análogo al
 15 ejemplo 13, luego se separaron usando cromatografía de columna sobre gel de sílice usando 5-15% metanol en DCM como eluyente:

Bromuro de trans-1-anti-[(1S,2R)-2-(2-hidroxi-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-1-metil-
 20 4-fenilpiperidinio: CL-EM (Método 1): Tr 8.06 min, m/z 508 [M]⁺; (CDCl₃) δ 1.27 (1H, m), 1.57 (1H, m), 1.77 (1H, m), 1.86 (1H, m), 2.06 (3H, m), 2.20 (2H, d, J = 15.3Hz), 2.40 (1H, m), 2.86 (1H, t, br, J = 3.7Hz), 3.03 (1H, t, br, J = 3.7Hz), 3.42 (1H, m), 3.61 (3H, s), 3.65 (1H, d, J = 13.6Hz), 3.69 (1H, s), 3.82 (1H,
 25 s), 3.65 (1H, d, J = 13.6Hz), 3.69 (1H, s), 3.82 (1H,

d, J = 13.6Hz), 4.50 (2H, m), 4.66 (1H, s), 5.16 (1H, m), 7.00 (2H, m), 7.17 (2H, m), 7.23 (2H, m), 7.26 (1H, m), 7.33 (4H, m).

Bromuro de cis-1-anti-[(1S,2R)-2-(2-hidroxi-2,2-ditiofen-2-il-acetoxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-1-metil-4-fenilpiperidinio: CL-EM (Método 1): Tr 8.10 min, m/z 508 [M]⁺; (CDCl₃) δ 1.16 (1H, dd, J = 13.8, 3.0Hz), 1.52 (1H, m), 1.72 (2H, m), 2.08 (5H, m), 2.59 (1H, m), 2.86 (1H, t, br, J = 4.0Hz), 3.09 (1H, m), 3.20 (1H, s, br), 3.36 (3H, s), 3.82 (2H, d, J = 12.2Hz), 3.99 (2H, t, J = 12.2Hz), 4.63 (1H, s), 5.01 (1H, s), 5.32 (1H, m), 6.96 (2H, m), 7.16 (2H, m), 7.24 (5H, m), 7.31 (2H, m).

Los siguientes ejemplos se prepararon en una manera similar a aquella descrita para los ejemplos 13-14.

20

Ej.	Nombre	Estructura	¹ H RMN (400 MHz)	Tr/min (Método 1); [MH] ⁺ o [M] ⁺
16	éster 7-[metil-(3-fenoxi-propil)-amino]biciclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido (±)anti-hidroxi-ditiofen-2-il-acético		(CDCl ₃) δ 1.08 (1H, m), 1.10 (1H, dd, J = 13.7, 3.4Hz), 1.40 (1H, m), 1.56 (1H, m), 1.77 (1H, m), 1.89 (2H, pent, J = 6.5Hz), 2.09 (1H, m), 2.15 (3H, s), 2.19 (1H, m), 2.28 (1H, s), 2.50 (2H, m), 2.52 (1H, m), 3.98 (2H, t, J = 6.5Hz), 5.07 (1H, m), 6.87 (2H, m), 6.93 (1H, m), 6.98 (2H, m), 7.16 (1H, dd, J = 3.7, 1.3Hz), 7.19 (1H, dd, J = 3.7, 1.3Hz), 7.27 (4H, m)	8.16; 498

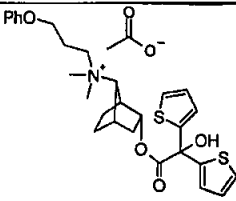
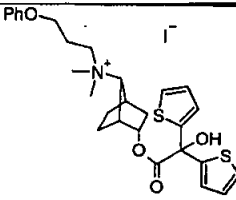
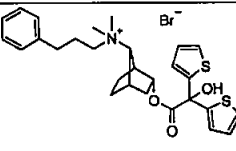
25

5

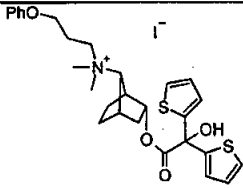
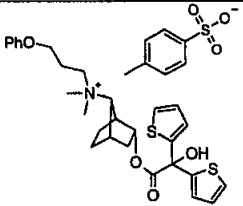
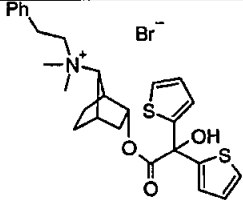
10

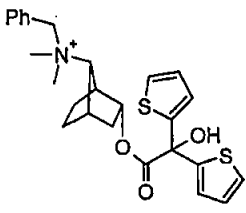
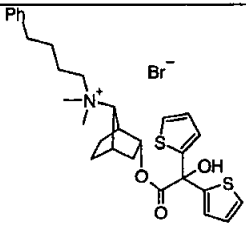
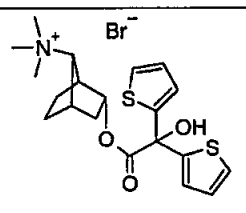
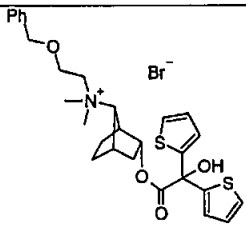
15

20

Ej.	Nombre	Estructura	¹ H RMN (400 MHz)	Tr/min (Método 1); [MH] + o [M] +
17	acetato de (±)anti-2-(2- hidroxi-2,2- ditiofen-2-il- acetoxi)- biciclo[2.2.1]he pt-7-il]- dimetil-(3- fenoxi-propil)- amonio		(CDCl ₃) δ 1.10 (1H, dd, J = 13.6, 2.5Hz), 1.45 (1H, m), 1.63 (1H, m), 1.75 (1H, m), 1.58 (1H, m), 2.28 (2H, m), 2.37 (1H, m), 2.67 (1H, s, br), 3.07 (1H, s, br), 3.23 (3H, s), 3.24 (3H, s), 3.70 (2H, m), 3.87 (1H, s), 4.04 (2H, t, J = 5.1Hz), 5.14 (1H, m), 6.85 (2H, m), 6.94 (3H, m), 7.14 (2H, m), 7.24 (4H, m)	8.20; 512
18	yoduro de anti- (1R,2S)-2-(2- hidroxi-2,2- ditiofen-2-il- acetoxi)- biciclo[2.2.1]he pt-7-il]- dimetil-(3- fenoxi-propil)- amonio		(CDCl ₃) δ 1.24 (1H, m), 1.57 (1H, m), 1.68 (1H, m), 1.76 (1H, m), 1.97 (1H, m), 2.38 (2H, m, br), 2.53 (1H, m), 2.82 (1H, t, br, J = 3.0 Hz), 3.13 (1H, t, br, J = 3.0 Hz), 3.38 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.95 (2H, m), 4.05 (1H, s), 4.15 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.62 (1H, s), 5.21 (1H, m), 6.89 (2H, m), 6.99 (3H, m), 7.16 (1H, dd, J = 3.7, 1.3 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 3.7, 1.3 Hz), 7.29 (4H, m)	8.15; 512
19	bromuro de anti- (±)-2-(2- hidroxi-2,2- ditiofen-2-il- acetoxi)- biciclo[2.2.1]he pt-7-il]- dimetil-(3- fenil-propil)- amonio		(CD ₃ OD) δ 1.16 (1H, dd, J = 13.7, 3.3 Hz), 1.46 (1H, m), 1.70 (1H, m), 1.80 (1H, m), 1.97 (1H, m), 2.15 (2H, m), 2.26 (2H, m), 2.62 (1H, t, J = 4.2 Hz), 2.71 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.94 (1H, t, J = 4 Hz), 3.12 (6H, s), 3.41 (2H, m), 3.50 (1H, s), 5.05 (1H, m), 7.0 (2H, m), 7.15 (2H, m), 7.20 (1H, m), 7.29 (4H, m), 7.40 (2H, m)	8.28; 496

25

Ej.	Nombre	Estructura	¹ H RMN (400 MHz)	Tr/min (Método 1); [MH] + o [M] ⁺
20	yoduro de anti-(1S,2R)-2-(2-hidroxi-2,2-ditiofen-2-il-acetoxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio		(CDCl ₃) δ 1.24 (1H, m), 1.57 (1H, m), 1.68 (1H, m), 1.76 (1H, m), 1.97 (1H, m), 2.38 (2H, m, br), 2.53 (1H, m), 2.82 (1H, t, br, J = 3.0 Hz), 3.13 (1H, t, br, J = 3.0 Hz), 3.38 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.95 (2H, m), 4.05 (1H, s), 4.15 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.62 (1H, s), 5.21 (1H, m), 6.89 (2H, m), 6.99 (3H, m), 7.16 (1H, dd, J = 3.7, 1.3 Hz) 7.18 (1H, dd, J = 3.7, 1.3 Hz), 7.29 (4H, m)	8.25; 512
21	toluen-4-sulfonato de anti-(1S,2R) [2-(2-hidroxi-2,2-ditiofen-2-il-acetoxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio		(CDCl ₃) δ 1.13 (1H, dd, J = 13.6, 3.1 Hz), 1.47 (1H, m), 1.63 (1H, m), 1.71 (1H, m), 1.91 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.29 (2H, m), 2.41 (1H, m), 2.72 (1H, t, br, J = 3.5 Hz), 3.09 (1H, t, br, J = 3.5 Hz), 3.30 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.79 (2H, m), 3.86 (1H, s), 4.00 (2H, t, J = 5.3 Hz), 4.83 (1H, s), 5.13 (1H, m), 6.82 (2H, m), 6.95 (1H, m), 6.98 (2H, m), 7.09 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.15 (2H, m), 7.25 (2H, m), 7.29 (2H, m), 7.74 (2H, m)	8.15; 512
22	bromuro de anti-[(1S,2R)-2-(2-hidroxi-2,2-ditiofen-2-il-acetoxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-dimetil-fenetil-amonio		(d ₆ -DMSO) δ 1.03 (1H, dd, J = 13.4 Hz, 3.1 Hz), 1.37 (1H, m), 1.72 (2H, m), 2.00 (1H, m), 2.22 (1H, m), 2.70 (1H, t, br, J = 3.5 Hz), 3.01 (1H, t, br, J = 3.5 Hz), 3.09 (2H, m), 3.15 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.59 (3H, m), 5.03 (1H, m), 7.01 (2H, m), 7.10 (2H, dd, J = 3.6, 1.3 Hz), 7.29 (1H, m), 7.36 (4H, m), 7.39 (1H, s), 7.51 (2H, m)	7.87; 482

Ej.	Nombre	Estructura	¹ H RMN (400 MHz)	Tr/min (Método 1); [MH] + o [M] ⁺
23	bromuro de bencil-anti-[(1S,2R)-2-(2-hidroxi-2,2-ditiofen-2-il-acetoxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-dimetil-amonio		(d ₆ -DMSO) δ 1.05 (1H, dd, J = 13.4, 3.2Hz), 1.37 (1H, m), 1.67 (1H, m), 1.78 (1H, m), 2.02 (1H, m), 2.18 (1H, m), 2.63 (1H, t, br, J = 4.0Hz), 2.98 (1H, t, br, J = 4Hz), 3.00 (6H, s), 3.59 (1H, s), 4.60 (2H, s), 4.98 (1H, m), 7.01 (2H, m), 7.10 (2H, m), 7.40 (1H, s), 7.53 (5H, m), 7.60 (2H, m)	7.38; 468
24	bromuro de anti-[(1S,2R)-2-(2-hidroxi-2,2-ditiofen-2-il-acetoxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-dimetil-(4-fenil-butil)-amonio		(CDCl ₃) δ 1.14 (1H, dd, J = 13.9, 3.1Hz), 1.48 (1H, m), 1.62 (1H, m), 1.73 (5H, m), 1.91 (1H, m), 2.44 (1H, m), 2.70 (3H, m), 2.98 (1H, t, br, J = 3.8Hz), 3.29 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.66 (2H, m), 4.04 (1H, s), 4.80 (1H, s), 5.15 (1H, m), 6.98 (2H, m), 7.17 (5H, m), 7.26 (2H, m), 7.29 (2H, m)	Método 4: 7.73; 510
25	bromuro de anti-[(1S,2R)-2-(2-hidroxi-2,2-ditiofen-2-il-acetoxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-trimetil-amonio		(d ₆ -DMSO) δ 1.04 (1H, dd, J = 13.4, 3.3Hz), 1.35 (1H, m), 1.68 (2H, m), 1.96 (1 H, m), 2.17 (1H, m), 2.67 (1H, t, br, J = 4.0Hz), 2.98 (1H, t, br, J = 3.9Hz), 3.13 (9H, s), 3.55 (1H, s), 4.97 (1H, m), 7.01 (2H, m), 7.10 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.51 (2H, m)	6.35; 392
26	bromuro de (2-benciloxi-etil)-anti-[(1S,2R)-2-(2-hidroxi-2,2-ditiofen-2-il-acetoxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-dimetil-amonio		(CD ₃ OD) δ 1.11 (1H, dd, J = 13.6 Hz, 3.3 Hz), 1.47 (1H, m), 1.75 (1H, m), 1.81 (1H, m), 2.00 (1H, m), 2.15 (1H, m), 2.66 (1H, t, J = 4.1 Hz), 3.01 (1H, t, J = 3.9 Hz), 3.204 (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.57 (1H, s), 3.70 (2H, m), 3.95 (2H, 1, br, J = 4.0 Hz), 4.58 (2H, s), 4.90 (1 H, m), 7.00 (2H, m), 7.14 (2H, m), 7.26-7.38 (5H, m), 7.40 (2H, m)	Método 4: 7.35; 512

5

10

15

20

Ej.	Nombre	Estructura	¹ H RMN (400 MHz)	Tr/min (Método 1); [MH] ⁺ o [M] ⁺
27	bromuro de anti- [(1S,2R)-2-(2- hidroxi-2,2- ditiofen-2-il- acetoxi)- biciclo[2.2.1]he pt-7-il]- dimetil-[2- (tetrahidro- piran-4-il)- etil]-amonio		(d ₆ -DMSO) δ 1.01 (1H, dd, J = 13.4, 3.2Hz), 1.23 (2H, m), 1.35 (1H, m), 1.51 (1H, m), 1.60 (2H, d, J = 13.1Hz), 1.68 (4H, m), 1.97 (1H, m), 2.20 (1H, m), 2.64 (1H, t, br, J = 3.7Hz), 2.96 (1H, t, br, J = 3.5Hz), 3.04 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.27 (2H, m), 3.39 (2H, m), 3.50 (1H, s), 3.84 (2H, m), 5.01 (1H, m), 7.01 (2H, m), 7.10 (2H, dd, J = 3.6, 1.3Hz), 7.39 (1H, s), 7.51 (2H, m)	6.78; 490
28	éster 7-(4-bencil- piperidin-1-il)- biciclo[2.2.1]he pt-2-ílico del ácido anti- (1S,2R)hidroxi- di-tiofen-2-il- acético		(CDCl ₃) δ 1.09 (2H, m), 1.19 (2H, m), 1.44 (2H, m), 1.59 (3H, m), 1.76 (3H, m), 2.06 (1H, m), 2.10 (1H, s), 2.15 (1H, t, J = 4.3Hz), 2.51 (3H, m), 2.81 (2H, d, J = 11.4Hz), 4.76 (1H, s), 5.05 (1H, m), 6.98 (2H, m), 7.12 (2H, m), 7.18 (3H, m), 7.27 (4H, m)	Método 4: 7.48; 508
29	éster 7-(4-bencil- piperidin-1-il)- biciclo[2.2.1]he pt-2-ílico del ácido anti- (1S,2R)hidroxi- difetil-acético		(CDCl ₃) δ 0.97 (2H, m), 1.20 (3H, m), 1.51 (5H, m), 1.73 (3H, m), 2.04 (1H, m), 2.09 (1H, s), 2.11 (1H, t, J = 4.4Hz), 2.48 (1H, m), 2.49 (2H, d, J = 7.0Hz), 2.79 (1H, m), 4.26 (1H, s), 5.07 (1H, m), 7.12 (2H, m), 7.18 (1H, m), 7.26 (2H, m), 7.33 (6H, m), 7.42 (4H, m)	Método 4: 7.91; 496
30	bromuro de cis- 4-bencil-1- [anti-(1S,2R)-2- (2-hidroxi-2,2- difetil- acetoxi)- biciclo[2.2.1]he pt-7-il]-1- metil- piperidinio		(CDCl ₃) δ 1.02 (1H, dd, J = 13.8, 3.0Hz), 1.30 (1H, m), 1.45 (2H, m), 1.74 (5H, m), 2.00 (1H, m), 2.55 (1H, m), 2.62 (2H, d, J = 7.0Hz), 2.74 (1H, t, br, J = 4.0Hz), 3.08 (1H, t, br, J = 4.0Hz), 3.25 (3H, s), 3.66 (4H, m), 4.20 (1H, s), 4.55 (1H, s), 5.28 (1H, m), 7.11 (2H, m), 7.20 (1H, m), 7.27 (2H, m), 7.33 (8H, m), 7.41 (2H, m)	Método 4: 8.30; 510

25

124

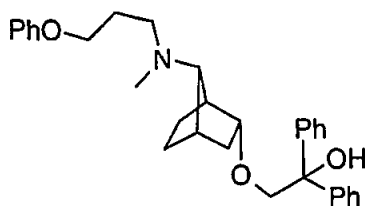
Ej.	Nombre	Estructura	¹ H RMN (400 MHz)	Tr/min (Método 1); [MH] + o [M] ⁺
31	bromuro de trans-4-bencil-1-[anti-(1S,2R)-2-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-1-metil-piperidinio		(CDCl ₃) δ 1.09 (1H, dd, J = 13.8, 3.0Hz), 1.35 (1H, m), 1.57 (4H, m), 1.92 (3H, m), 2.36 (2H, m), 2.70 (3H, m), 2.93 (1H, t, br, J = 4.0Hz), 3.39 (3H, s), 3.58 (1H, d, br, J = 13.0Hz), 3.74 (2H, m), 4.05 (1H, s), 4.07 (2H, m), 5.16 (1H, m), 7.17 (2H, m), 7.21 (1H, m), 7.28 (2H, m), 7.38 (10H, m)	Método 4: 8.24; 510
32	éster 7-[metil-(3-fenoxi-propil)-amino]-biciclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido anti-(1S,2R)hidroxidifenil-acético		(CDCl ₃) δ 0.95 (1H, m), 0.99 (1H, dd, J = 13.5, 3.3Hz), 1.21 (1H, m), 1.47 (1H, m), 1.70 (1H, m), 1.88 (2H, pent, J = 6.5Hz), 2.05 (1H, m), 2.11 (1H, m), 2.13 (3H, s), 2.26 (1H, s), 2.48 (3H, m), 3.96 (2H, t, J = 6.5Hz), 4.26 (1H, s), 5.09 (1H, m), 6.87 (2H, m), 6.93 (1H, m), 7.26 (2H, m), 7.33 (6H, m), 7.42 (4H, m)	8.62; 486
33	bromuro de anti-(1S,2R)-2-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio		(CDCl ₃) δ 1.08 (1H, dd, J = 13.8, 3.2Hz), 1.36 (1H, m), 1.51 (2H, m), 1.87 (1H, m), 2.36 (2H, m), 2.47 (1H, m), 2.75 (1H, t, br, J = 4.0Hz), 3.08 (1H, t, br, J = 4.0Hz), 3.38 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.93 (2H, m), 4.11 (4H, m), 5.23 (1H, m), 6.87 (2H, m), 6.97 (1H, m), 7.27 (2H, m), 7.35 (8H, m), 7.42 (2H, m)	8.69; 500
34	éster 7-[metil-(3-fenoxi-propil)-amino]-biciclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido anti-(1S,2R)9H-xanten-9-carboxílico		(CDCl ₃) δ 0.83 (1H, dd, J = 13.7, 3.4Hz), 0.96 (1H, m), 1.26 (1H, m), 1.44 (1H, m), 1.69 (1H, m), 1.86 (2H, pent, J = 6.5Hz), 1.93 (1H, m), 2.05 (1H, t, J = 4.0Hz), 2.10 (3H, s), 2.18 (1H, s), 2.38 (1H, t, J = 4.0Hz), 2.44 (2H, m), 3.95 (2H, t, J = 6.5Hz), 4.83 (1H, m), 4.94 (1H, s), 6.86 (2H, m), 6.93 (1H, m), 7.07 (2H, m), 7.14 (2H, m), 7.28 (6H, m)	9.29; 484

Ej.	Nombre	Estructura	¹ H RMN (400 MHz)	Tr/min (Método 1); [MH] + o [M] +
35	éster 7-[metil-(3-fenoxi-propil)-amino]-biciclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido anti-(1S,2R) 9-hidroxi-9-H-xanten-9-carboxílico		(CDCl ₃) δ 0.62 (1H, dd, J = 13.8, 3.0Hz), 0.66 (1H, m), 0.77 (1H, m), 1.25 (1H, m), 1.55 (1H, m), 1.83 (3H, m), 1.96 (1H, t, br, J = 4.0Hz), 2.05 (3H, s), 2.11 (1H, s), 2.28 (1H, t, br, J = 4.0Hz), 2.40 (2H, m), 3.91 (2H, t, J = 6.4Hz), 4.79 (1H, m), 4.90 (1H, s), 6.84 (2H, m), 6.93 (1H, m), 7.13 (2H, m), 7.19 (2H, m), 7.26 (2H, m), 7.35 (2H, m), 7.50 (2H, m)	2.53; 500
36	bromuro de anti-(1S,2R) dimetil-(3-fenoxi-propil)-[2-(9H-xanten-9-carboniloxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-amonio		(CDCl ₃) δ 0.91 (1H, dd, J = 13.7, 3.2Hz), 1.37 (1H, m), 1.58 (2H, m), 1.89 (1H, m), 2.27 (3H, m), 2.68 (1H, t, J = 4.0Hz), 2.89 (1H, t, J = 4.0Hz), 3.32 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.75 (1H, s), 3.86 (2H, m), 4.07 (2H, t, J = 5.5Hz), 4.90 (1H, m), 4.96 (1H, s), 6.84 (2H, m), 6.95 (1H, m), 7.09 (2H, m), 7.15 (2H, m), 7.28 (6H, m)	9.26; 499
37	bromuro de anti-(1S,2R) 2-(9-hidroxi-9H-xanten-9-carboniloxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio		(CDCl ₃) δ 0.72 (1H, dd, J = 13.8, 3.0Hz), 1.13 (1H, m), 1.22 (1H, m), 1.37 (1H, m), 1.77 (1H, m), 2.23 (1H, m), 2.30 (2H, m), 2.62 (1H, t, br, J = 4Hz), 2.83 (1H, t, br, J = 4.0 Hz), 3.31 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.88 (2H, m), 3.92 (1H, s), 4.08 (2H, t, J = 5.4Hz), 4.79 (1H, s), 4.94 (1H, m), 6.83 (2H, m), 6.96 (1H, m), 7.18 (4H, m), 7.26 (2H, m), 7.37 (2H, m), 7.50 (1H, dd, J = 7.8, 1.6Hz), 7.54 (1H, dd, J = 7.8, 1.6Hz)	Método 4: 7.55; 514

Ej.	Nombre	Estructura	¹ H RMN (400 MHz)	Tr/min (Método 1); [MH] ⁺ o [M] ⁺
38	bromuro de anti-(1S,2R)-2-(2-hidroxi-2,2-ditiofen-2-il-acetoxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-inda-2-il-dietil-amonio		(CDCl ₃) δ 1.16 (1H, m), 1.52 (1H, m), 1.74 (2H, t), 2.03 (1H, m), 2.47 (1H, m), 2.81 (1H, m), 3.11 (1H, m), 3.34-3.46 (8H, m), 3.48-3.58 (2H, m), 4.07 (1H, s), 4.74-4.81 (2H, m), 5.20 (1H, m), 6.97 (2H, m), 7.14-7.30 (8H, m)	Método 4: 7.42; 494
39	éster anti-(1S,2R)-7-(carboximetil-metil-amino)-biciclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido hidroxidi-tiofen-2-il-acético		(CDCl ₃) δ 1.20 (1H, m), 1.24-1.32 (1H, m), 1.56 (2H, m), 1.80 (1H, m), 2.11-2.22 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.58 (1H, br s), 2.73 (1H, br s), 3.20 (2H, m), 5.08 (1H, m), 6.99 (2H, q), 7.18 (2H, m), 7.30 (2H, m)	Método 4: 6.53; 422

Ejemplo 40

Bromuro de anti-(1S,2R)-2-(2-hidroxi-2,2-difenil-etoxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio



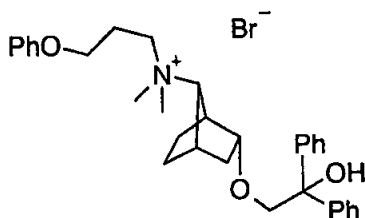
a. 2-(Anti-(1S,2R)-7-[metil-(3-fenoxi-propil)-amino]-biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-1,1-difenil-etanol

Una solución de anti-(1S,2R)-7-[metil-(3-fenoxi-propil)-amino]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ol (177 mg, 0.64 mmol) en 5 ml de DMSO se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Hidruro de sodio (45 mg, 60% dispersión en aceite) se adicionó y la reacción se calentó a 70 °C por

60 minutos antes de que enfríe a 50 °C. Oxido de 1,1-difeniletileno (256 mg, 1.31 mmol) se adicionó al anión y el calentamiento continuó por 60 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se apagó por adición de agua, se
 5 extrajo en EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron in vacuo. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en sílice usando un gradiente de 0 - 15% Et₂O-ciclohexano como eluyente para producir el producto como un aceite claro (22
 10 mg). CL-EM (Método 3): Tr 2.62 min, m/z 472 [MH]⁺;

b. Bromuro de anti-(1S,2R)2-(2-hidroxi-2,2-difenil-etoxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio

15

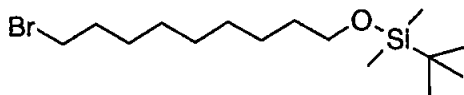


El compuesto del título se preparó a partir de 2-{anti-(1S,2R)-7-[metil-(3-fenoxi-propil)-amino]-biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi}-1,1-difenil-etanol usando métodos
 20 análogos a aquellos descritos en el ejemplo 13. CL-EM (Método 1): Tr 8.69 min, m/z 486 [M]⁺; (CDCl₃) δ 1.07 (1H, dd, J = 13.3, 3.4Hz), 1.60 (2H, m), 1.89 (1H, m), 2.09 (1 H, m), 2.30 (1 H, m), 2.37 (2H, m), 2.66 (1H, t, br, J = 4.0Hz), 2.93 (1H, t, br, J = 4.0Hz), 3.22 (1H, s), 3.37 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.09 (2H, s), 3.97 (2H, m), 4.07 (1H, s), 4.14 (2H, t, J
 25

= 5.5Hz), 4.17 (1H, m), 6.86 (2H, m), 6.96 (1H, m), 7.26 (3H, m), 7.31 (5H, m), 7.40 (4H, m).

Ejemplo 41

Éster (1S,2R,4S,7S)-7-({9-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-
5 1,2-dihidro-quinolin-5-il)-etilamino]-nonil}-metil-amino)-
biciclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido hidroxi-di-tiofen-2-il-
acético

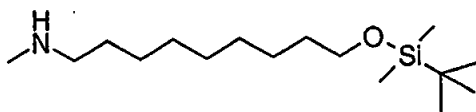


10 a. (9-Bromo-noniloxi)-terc-butil-dimetil-silano.

Cloruro de terc-butil-dimetilsililo (28.16 g, 186.8 mmol) se adicionó en porciones a una solución de 9-bromo-nonan-1-ol (27.8 g, 124.6 mmol) e imidazol (25.4 g, 373 mmol) en DCM seco (400 ml) a -10 °C bajo una atmósfera de
15 nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta durante la noche. Los sólidos se removieron por filtración y el filtrado se lavó con 10% ácido cítrico (ac), luego salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título como un
20 aceite amarillo.

Rendimiento: 41.4 g, 98%.

CCD: R_f 0.91 (50% éter dietílico /ciclohexano).

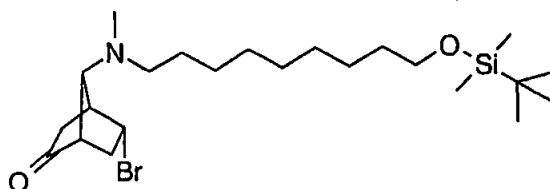


25

b. [9-(terc-Butil-dimetil-silaniloxy)-nonil]-metil-amina.

Una solución de metilamina (120 mL, 2 M) se
 adicionó a una solución de (9-bromo-noniloxy)-terc-butil-
 dimetil-silano (41.4 g, 123 mmol) en IMS (200 mL) a -10 °C y
 5, luego se dejó calentar a ta durante la noche. Después de la
 evaporación del solvente el residuo se trituroó con éter
 dietílico y los sólidos se removieron por filtración para
 proporcionar el compuesto del título como la sal de HBr. El
 filtrado se concentró in vacuo, se suspendió en K₂CO₃ (ac), y
 10 se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron
 (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron para proporcionar el
 compuesto del título como un aceite. Rendimiento: 24.1 g, 68%
 (11.1 g de sal de HBr, 24%). CL-EM (método 2): Tr 2.80 min,
 m/z 288 [MH⁺].

15



c. (1S,4S,7S)-5-Bromo-7-{[9-(terc-butil-dimetil-silaniloxy)-nonil]-metil-amino}-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona.

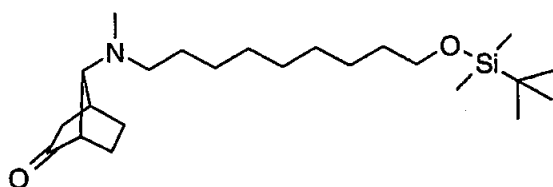
A una solución de (1S)-2,3-dibromo-
 biciclo[3.2.0]heptan-6-ona (2.15 g, 8.02 mmol) en acetona (20
 mL) se adicionó [9-(terc-butil-dimetil-silaniloxy)-nonil]-
 metil-amina (5.77 g, 12.3 mmol) y la mezcla de reacción se
 25 agitó a Ta por 3 días. Después de la evaporación del solvente

el residuo se recuperó en éter dietílico/acetato de etilo y se lavó con una mezcla de NaHCO_3 (ac) saturado/salmuera. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron a sequedad para proporcionar un aceite café oscuro, el cual se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando a gradiente de 5-15% éter dietílico/pentano como eluyente. Después de la evaporación de los volátiles el compuesto del título se obtuvo como aceite amarillo claro/café.

Rendimiento: 1.67 g, 44%.

CL-EM (método 3): Tr 4.83 min, m/z 474+476 $[\text{MH}^+]$.

15



d. (1S,4S,7S)-7-{[9-(tert-Butyl-dimetil-silaniloxy)-nonil]-metil-aminol}bicyclo[2.2.1]-heptan-2-ona.

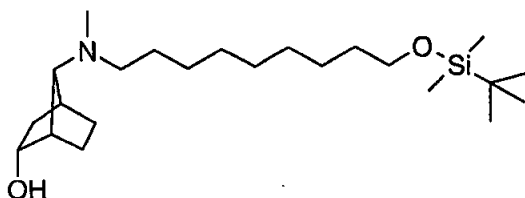
A una solución de (1S,4S,7S)-5-bromo-7-{[9-(tert-butyl-dimetil-silaniloxy)-nonil]-metil-amino}-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ona (1.97 g, 4.2 mmol) y AIBN (70 mg, 0.42 mmol) en tolueno desgasificado seco (40 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno una atmósfera de nitrógeno se adicionó hidruro de tri-n-butilestaño (1.25 mL, 4.65 mmol) y se calentó a 80 °C en un baño de arena pre-caliente. Después de

2 h a 80 °C la mezcla de reacción se concentró in vacuo y se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando un gradiente de 1-40% éter dietílico/pentano como eluyente. Después de la evaporación de los volátiles el compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo claro/café.

Rendimiento: 2.41 g, cuantitativo (contiene residuos de butilestaño).

CL-EM (método 3): Tr 3.10 min, m/z 396 [MH+].

10



e. (1S,2R,4S,7S)-7-{[9-(tert-Butildimetilsilaniloxy)nonil]metilamino}bicyclo[2.2.1]-heptan-2-ol

15

A una solución de (1S,4S,7S)-7-{[9-(tert-butildimetilsilaniloxy)nonil]metilamino}-

20

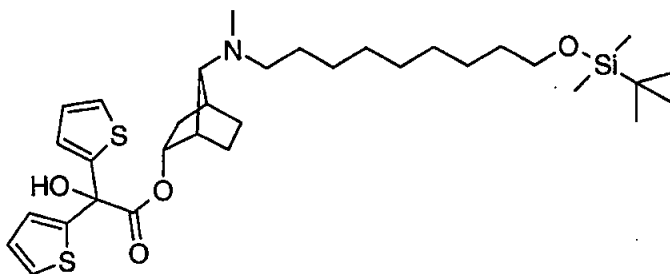
bicyclo[2.2.1]heptan-2-ona (4.11 g, 10.4 mmol máximo) en THF seco (41 mL) a -5 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se adicionó hidruro de litio tri-tert-butoxialuminio (3.44 g, 13.5 mmol). Después de 1.5 h a -5 °C más hidruro de litio tri-tert-butoxialuminio (2.64 g, 10.4 mmol) se adicionó. Después de 1 h a -5 °C la reacción se apagó con solución de cloruro de amonio saturado (ac) y se dividió entre acetato de etilo y agua. Los sólidos se removieron por filtración y se lavaron con acetato de etilo. Las fases se separaron y la

25

capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 saturado (ac), salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron a sequedad para proporcionar un aceite amarillo turbio. El
 5 producto crudo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando un gradiente de 7.5-10% MeOH/DCM como eluyente. Después de la evaporación de los volátiles se obtuvo un aceite viscoso amarillo claro/café.

Rendimiento: 2.36 g, 57%.

10 CL-EM (método 2): Tr 2.95 min, m/z 398 $[\text{MH}^+]$.



15

f. éster (1S,2R,4S,7S)-7-{[9-(tert-butildimetilsilaniloxy)nonil]metilamino}biciclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido hidroxidi-tiofen-2-il-acético.

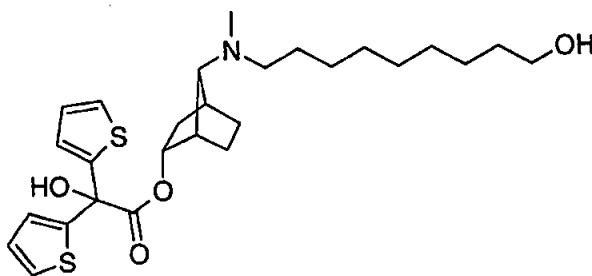
Hidruro de sodio (254 mg, 60% suspensión en aceite
 20 mineral, 6.35 mmol) se adicionó a una solución de (1S,2R,4S,7S)-7-{[9-(tert-butildimetilsilaniloxy)nonil]-metilamino}-biciclo[2.2.1]heptan-2-ol (1.01 g, 2.54 mmol) en tolueno seco (20 mL) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Tan pronto como la emisión de gas subsidio el éster etílico
 25 del ácido hidroxidi-tiofen-2-il-acético (817 mg, 3.04 mmol)

se adicionó en porciones, y cuando la emisión de gas se detuvo la mezcla de reacción se calentó a 80 °C en un baño de arena precalentado. Después de 2.5 h la mezcla de reacción se vertió sobre cloruro de amonio saturado (ac) y éter. Las
 5 capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con éter, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron a sequedad para proporcionar un aceite viscoso café claro. El producto
 10 crudo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando un gradiente de 1-40% acetato de etilo en DCM como eluyente para proporcionar el producto como un aceite viscoso café muy claro.

Rendimiento: 0.76 g, 48%.

CL-EM (método 3): Tr 3.44 min, m/z 620 [MH⁺].

15



20 g. éster (1S,2R,4S,7S)-7-[(9-hidroxi-nonil)-metil-amino]-biciclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido hidroxidi-tiofen-2-il-acético.

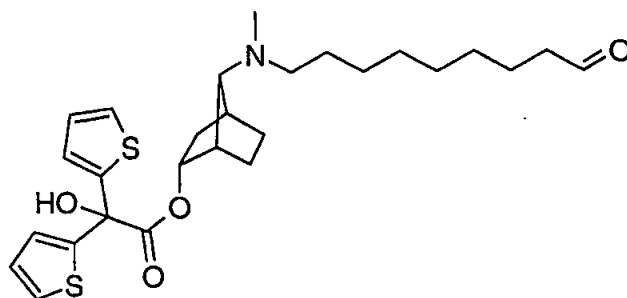
Una solución de éster (1S,2R,4S,7S)-7-{[9-(terc-butil-dimetil-silanilo)-nonil]-metil-amino}-biciclo[2.2.1]-
 25 hept-2-ílico del ácido hidroxidi-tiofen-2-il-acético (0.51

g, 0.82 mmol) en THF (7 mL) se trató con HCl 1 M (3.5 mL) y se agitó a Ta por 45 min. La mezcla de reacción se neutralizó con NaHCO₃ saturado (ac) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se
 5 filtraron, y se concentraron a sequedad para proporcionar un aceite café claro, el cual se utilizó sin purificación adicional.

Rendimiento: 273 mg, 66%.

CL-EM (método 3): Tr 2.39 min, m/z 506 [MH⁺].

10



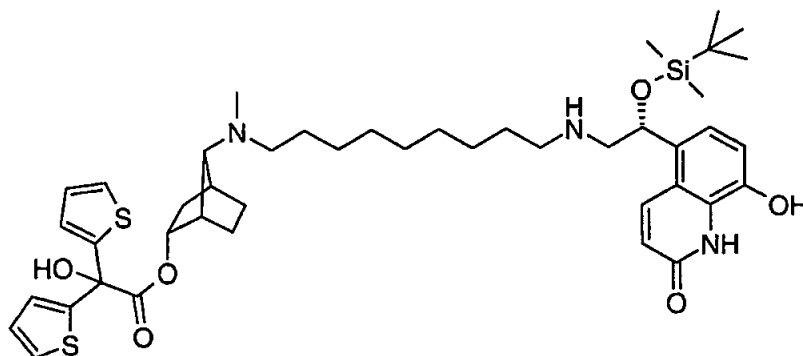
15 h. éster (1S,2R,4S,7S)-7-[metil-(9-oxo-nonil)-amino]-biciclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido hidroxidi-tiofen-2-il-acético.

Peryodinano Dess-Martin (450 mg, 1.06 mmol) se adicionó a una solución de éster (1S,2R,4S,7S)-7-[(9-hidroxi-
 20 nonil)-metil-amino]-biciclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido hidroxidi-tiofen-2-il-acético (370 mg, 0.732 mmol) en DCM seco (3 mL) a 0 °C, y la mezcla de reacción se dejó calentar a TA. Después de 1 h a Ta la mezcla de reacción se trató con NaHCO₃ saturado (ac) y se extrajo con acetato de etilo. La
 25 capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se

filtró, y se concentró a sequedad. El residuo se trituró con éter, y los sólidos se removieron por filtración. El filtrado se concentró para proporcionar un aceite viscoso naranja/café y se utilizó directamente sin purificación adicional.

5 Rendimiento: 456 mg, 0.73 mmol máximo.

10



i. éster (1S,2R,4S,7S)-7-([9-[(R)-2-(terc-butildimetil-
silaniloxy)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-
il)etilamino]nonil]metil-amino)biciclo[2.2.1]hept-2-ílico del
 15 ácido hidroxi-di-tiofen-2-il-acético.

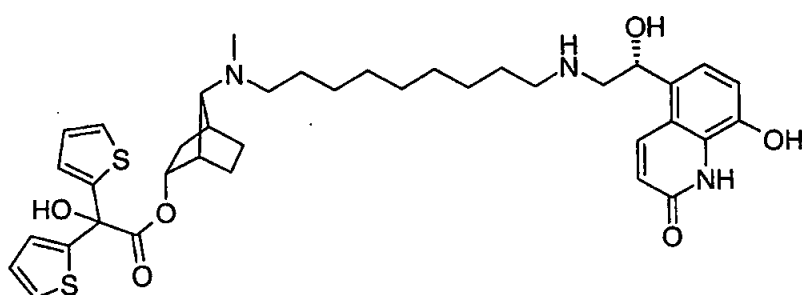
Una mezcla de éster (1S,2R,4S,7S)-7-[metil-(9-oxo-
 nonil)amino]biciclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido hidroxi-di-
 tiofen-2-il-acético (máximo 0.73 mmol), 5-[(R)-2-amino-1-
 (terc-butildimetilsilaniloxy)etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-
 20 ona (245 mg, 0.73 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (186
 mg, 0.88 mmol), y ácido acético (2 gotas) en 1,2-dicloroetano
 seco se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La
 mezcla de reacción se dividió entre DCM y NaHCO₃ saturado
 (ac). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se
 25 concentró in vacuo para proporcionar una goma verde

oscuro/café que se solidificó en reposo, la cual se purificó por CLAR preparativa (sistema 2, 35% B + 1% B/min). Las fracciones que contienen producto puro se concentraron, se neutralizaron con NaHCO₃ saturado (ac), y se extrajeron con DCM. Después de la concentración in vacuo se obtuvo un aceite verde/café.

Rendimiento: 72 mg, 12%.

CL-EM (método 3): Tr 2.51 min, m/z 822 [MH⁺].

10



j. Éster (1S,2R,4S,7S)-7-({9-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-5-il)-etilamino]-nonil}-metil-
amino)-biciclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido hidroxidi-
tiofen-2-il-acético.

Una solución de éster (1S,2R,4S,7S)-7-({9-[(R)-2-(terc-butildimetilsilanilo)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-5-il)etilamino]-nonil}metilamino)biciclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido hidroxidi-tiofen-2-il-acético (72 mg, 0.087 mmol) y trifluorhidrato de trietilamina (60 µL, 0.37 mmol) se agitó en TF/DCM (1:1, 2 mL) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con NaHCO₃ saturado (ac) y se extrajo con DCM. La capa orgánica se

concentró a sequedad para proporcionar un aceite verde/café, el cual se purificó por CLAR preparativa (sistema 1, 15% B + 1% B/min por 20 min, luego 6% B/min por 10 min). Las fracciones que contienen producto puro se concentraron, se neutralizaron con NaHCO₃ saturado (ac), y se extrajeron con THF. Después de la concentración in vacuo un aceite café claro se obtuvo.

Rendimiento: 50 mg, 81%.

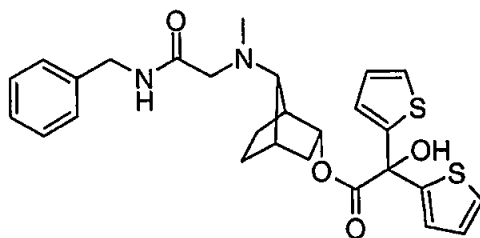
CL-EM (método 3): Tr 2.04 min, m/z 708 [MH⁺].

10

Ejemplo 42

Bromuro de (bencilcarbamoil-metil)-anti-[(1S,2R)-2-(2-hidroxi-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-dimetil-amonio.

15



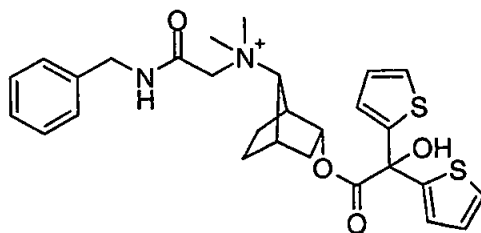
a. Éster anti-(1S,2R)-7-[(bencilcarbamoil-metil)-metil-amino]-biciclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido hidroxidi-tiofen-2-il-acético

Una solución de éster (1S,2R)-7-metilamino-biciclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido anti-hidroxi-di-tiofen-2-il-acético (50 mg, 0.14 mmol) se formó en acetonitrilo (3 ml). DIPEA (49 µL, 0.28 mmol) y N-bencil-2-bromo-acetamida

25

(48 mg, 0.21 mmol) se adicionaron y la mezcla se agitó a 50 °C por 2 horas. El solvente se evaporó y purificó por cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice usando un gradiente de 0-10% acetato de etilo en DCM como eluyente para producir el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (60 mg, 84%): CLEM (método 2): Tr 2.83 mins, m/z 511 [MH⁺].

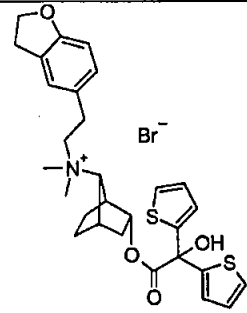
10



b. Bromuro de (bencilcarbamoyl-metil)-anti-[(1S,2R)-2-(2-hidroxi-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-dimetil-amonio

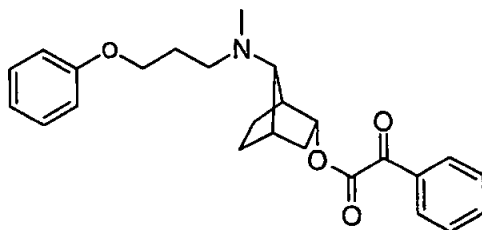
15 El compuesto del título se preparó a partir de éster anti-(1S,2R)-7-[(bencilcarbamoylmetil)metilamino]-biciclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido hidroxi-di-tiofen-2-il-acético usando un método análogo a aquel descrito en el ejemplo 13: CLEM (método 4): Tr 7.53 mins, m/z 525 [M⁺];
 20 (CDCl₃) δ 1.12 (1H, dd), 1.45-1.52 (1H, m), 1.63 (1H, m), 1.72-1.80 (1H, m), 1.88-1.97 (1H, m), 2.28 (1H, m), 2.74 (1H, br, t), 3.06 (1H, br t), 3.34 (3H, s), 3.36 (3H, s), 4.17 (1H, s), 4.41 (2H, d), 4.68 (2H, dd), 4.79 (1H, s), 5.60 (1H, m), 6.98 (2H, m), 7.15 (2H, m), 7.19-7.23 (1H, m), 7.25-7.31
 25 (4H, m), 7.36 (2H, d), 9.55 (1H, t).

El siguiente ejemplo se preparó de una manera similar a aquella descrita para el ejemplo 42.

Ej.	Nombre	Estructura	¹ H RMN (400 MHz)	Tr/min (Método 4); [MH] ⁺ o [M] ⁺
5 10	43 bromuro de [2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-etil]-anti-[(1S,2R)-2-(2-hidroxi-2,2-ditiofen-2-il-acetoxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-dimetil-amonio		(CDCl ₃) δ 1.16 (1H, dd), 1.46-1.54 (1H, m), 1.68-1.75 (2H, m), 1.90-1.99 (1H, m), 2.45 (1H, m), 2.76 (1H, s), 3.05-3.11 (3H, m), 3.16 (2H, t), 3.39 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.86 (2H, m), 4.17 (1H, s), 4.52 (2H, t), 4.81 (1H, s), 5.16 (1H, m), 6.69 (1H, d), 6.97 (2H, m), 7.03 (1H, d), 7.15 (2H, dd), 7.24-7.30 (3H, m)	8.16; 498

Ejemplo 44

Bromuro de anti-(1S,2R) [2-(2-ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio



a. Éster 7-[metil-(3-fenoxi-propil)-amino]-biciclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido anti-(1S,2R)oxo-fenil-acético

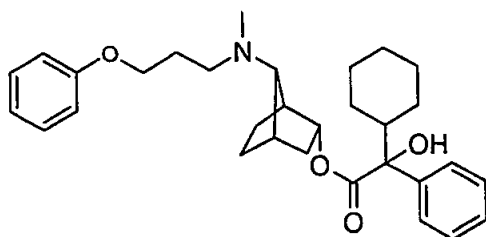
Una solución de anti-(1S,2R) 7-[metil-(3-fenoxi-propil)amino]biciclo[2.2.1]heptan-2-ol (0.77 g, 2.8 mmol) en THF anhidro (10 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo una

atmósfera de nitrógeno con hidruro de sodio (145 mg de 60% dispersión en aceite) por 3 horas. Cloruro de oxo-fenil-acetilo (611 mg, 3.64 mmol) se adicionó y la reacción se dejó reposar por 60 horas. La reacción se apagó por la adición de

5 NH_4Cl saturado, se extrajo en EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron in vacuo. La reacción se purificó por cromatografía sobre sílice usando un gradiente de 0 - 5% Et_2O -ciclohexano como eluyente para producir el producto como un

10 aceite amarillo (600 mg). (CDCl_3) δ 1.20-1.30 (2H, m), 1.63-1.71 (2H, m), 1.78-1.88 (1H, m), 1.88-1.96 (2H, m), 2.14-2.25 (5H, m), 2.35-2.37 (1H, m), 2.50-2.58 (2H, m), 2.66-2.70 (1H, m), 3.97-4.03 (2H, m), 5.20-5.26 (1H, m), 6.85-6.95 (3H, m), 7.24-7.30 (2H, m), 7.48-7.54 (2H, m), 7.63-7.69 (2H, m),

15 7.95-8.00 (2H, m).



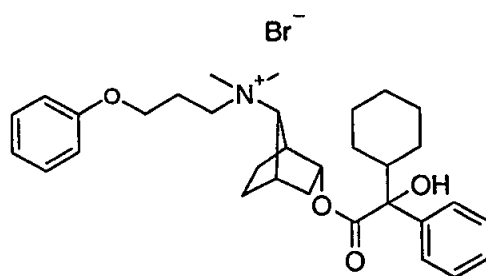
20 b. Éster 7-[metil-(3-fenoxipropil)-amino]-biciclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido anti-(1S,2R)ciclohexil-hidroxi-fenil-acético

A una solución agitada de éster 7-[metil-(3-fenoxipropil)-amino]-biciclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido anti-

25 (1S,2R)oxo-fenil-acético (200 mg, 0.49 mmol) en THF anhidro

(5 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se adicionó cloruro de ciclohexilmagnesio (0.5 mL, 0.98 mmol). La reacción se calentó a 50 °C por 18 horas. La reacción enfriada se apagó por adición de NH₄Cl saturado, se
 5 extrajo en EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron in vacuo. La reacción se purificó por cromatografía sobre sílice usando un gradiente de 5-10% Et₂O- ciclohexano como eluyente para producir el producto como un aceite
 10 claro (123 mg). CLEM (método 1): Tr 2.86 mins, m/z 492 [MH⁺].

15



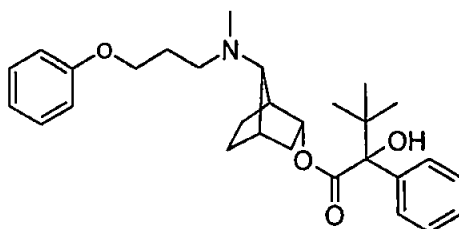
c. Bromuro de anti-(1S,2R) [2-(2-ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-acetoxi)-bicyclo[2.2.1]hept-7-il]dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio

20 El compuesto del título se preparó a partir de éster 7-[metil-(3-fenoxipropil)-amino]-bicyclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido anti-(1S,2R)ciclohexil-hidroxi-fenil-acético usando los procedimientos resumidos en el ejemplo 13. CLEM
 25 (método 1): Tr 2.75 mins, m/z 506 [M⁺].

Ejemplo 45

éster 7-[metil-(3-fenoxi-propilamino)biciclo[2.2.1]hept-2-
ílico del ácido anti-(1S,2R)2-hidroxi-3,3-dimetil-2-fenil-
butírico

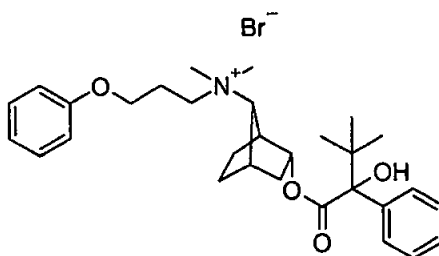
5



El compuesto del título se preparó a partir de
éster 7-[metil-(3-fenoxi-propil)-amino]-biciclo[2.2.1]hept-2-
10 ílico del ácido anti-(1S,2R)oxo-fenil-acético usando los
procedimientos resumidos en el ejemplo 44. (CDCl₃) δ 0.97-1.05
(9H, s), 1.07-1.28 (2H, m), 1.68-1.79 (2H, m), 1.81 - 1.96
(3H, m), 2.1-2.24 (5H, m), 2.31 (1H, s), 2.49-2.61 (3H, m),
3.80 (1H, s), 3.97-4.03 (2H, m), 5.02-5.11 (1H, m), 6.86-6.95
15 (3H, m), 7.23-7.34 (5H, m), 7.69-7.74 (2H, m). CLEM (método
4): Tr 8.29 mins, m/z 466 [MH⁺].

Ejemplo 46

Bromuro de anti-(1S,2R)[2-(2-terc-butil-2-hidroxi-2-fenil-
acetoxi)-biciclo[2.2.1]hept-7il]-dimetil-(3-fenoxi-propil)-
20 amonio



25

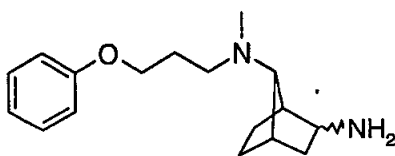
El compuesto del título se preparó a partir de

éster 7-[metil-(3-fenoxi-propilamino)biciclo[2.2.1]hept-2-
ílico del ácido anti-(1S,2R)2-hidroxi-3,3-dimetil-2-fenil-
butírico usando los procedimientos resumidos en el ejemplo
13. CLEM (método 2) Tr 2.82 mins, m/z 480 [M+].

5 Ejemplo 47

Bromuro de [anti-(1R,2R)-2-(2-hidroxi-2,2-difenil-
acetilamino)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-dimetil-(3-fenoxi-
propil)-amonio

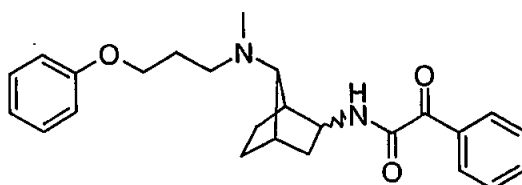
10



a. (1R,7S)-N⁷-Metil-N⁷-(3-fenoxi-propil)-biciclo[2.2.1]heptan-
2,7-diamina

Una solución de (1S,7S)-7-[metil-(3-fenoxi-propil)-
15 amino]-biciclo[2.2.1]heptan-2-ona (1.35 g, 4.9 mmol) se formó
en metanol (90 ml). Acetato de sodio (648 mg, 7.9 mmol) se
adicionó seguido por clorhidrato de hidroxilamina (566 mg,
8.2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 18
horas. Hexahidrato de cloruro de níquel (II) (2.11 g, 8.9
20 mmol) se adicionó seguido por adición en porciones de
borohidruro de sodio (1.68 g, 44.5 mmol). La mezcla se agitó
a temperatura ambiente por unas 18 horas adicionales. El
solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se
dividió entre acetato de etilo e hidróxido de sodio acuoso.
25 La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y

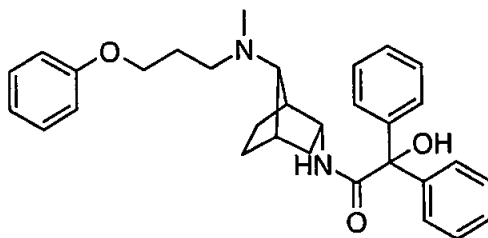
se evaporó a una goma. Esta se cargó sobre un cartucho SCX, se lavó con metanol y luego se eluyó con amoníaco 4 M en metanol. El material se purificó adicionalmente por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando un gradiente de 0-10% metanol en DCM como eluyente para producir el compuesto del título como un aceite café (526 mg, 39%). CLEM (método 2): Tr 0.34 mins, m/z 275 [MH⁺].



10

b. N-((1R,7S)-7-[Methyl-(3-fenoxi-propil)-amino]-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-2-oxo-2-fenil-acetamida

Una solución de (1R,7S)-N⁷-metil-N⁷-(3-fenoxi-propil)-biciclo[2.2.1]heptan-2,7-diamina (200 mg, 0.73 mmol) se formó en DCM (3 mL) con diisopropiletilamina (0.25 mL, 1.46 mmol). Una solución de cloruro de oxo-fenil-acetilo (184 mg, 1.09 mmol) en DCM (1 mL) se adicionó por goteo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando a gradiente de 0-20% acetato de etilo en DCM para producir el compuesto del título como un aceite incoloro (150 mg, 51%). CLEM (método 2): Tr 2.28 mins, m/z 407 [MH⁺].

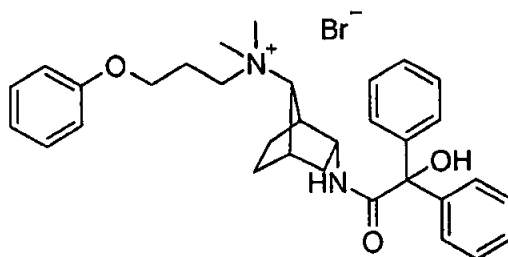


25

c. 2-hidroxi-N-{anti-(1R,2R)-7-[metil-(3-fenoxi-propil)-amino]-biciclo[2.2.1]hept-2-il}-2,2-difenil-acetamida

Una solución enfriada (0 °C) de N-{(1R,7S)-7-[metil-(3-fenoxi-propil)-amino]-biciclo[2.2.1]hept-2-il}-2-oxo-2-fenil-acetamida (100 mg, 0.25 mmol) se formó en THF (5 ml). Una solución de cloruro de fenil magnesio (0.26 mL, 2M en THF, 0.52 mmol) se adicionó y la solución se agitó por 1 hora a 0 °C luego se dejó calentar a temperatura ambiente por 1 hora adicional. La reacción se apagó por la adición de cloruro de amonio acuoso (sat. 10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo luego los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 0-5% metanol en DCM produjo el compuesto del título como un aceite incoloro (20 mg, 17%). CLEM (método 2): Tr 2.55 mins, 485 m/z [MH⁺].

20



d. Bromuro de [anti-(1R,2R)-2-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetilamino)biciclo[2.2.1]hept-7-il]-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio

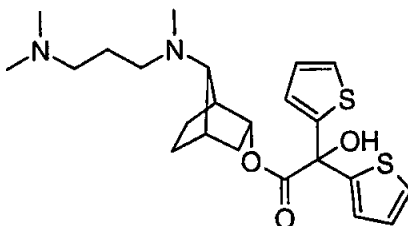
25 El compuesto del título se preparó a partir de 2-

hidroxi-N-{anti-(1R,2R)-7-[metil-(3-fenoxi-propil)-amino]-
biciclo[2.2.1]hept-2-il}-2,2-difenil-acetamida usando un
método análogo a aquel del ejemplo 13: CLEM (método 1): Tr
7.88 mins, 499 m/z [M+]; (CD₃OD) δ 1.27 (1H, m), 1.66-1.75
5 (1H, m), 1.85 (2H, t), 2.05 (1H, m), 2.22-2.38 (3H, m), 2.73
(1H, m), 3.00 (1H, s), 3.20 (6H, s), 3.60-3.68 (3H, m), 4.11
(3H, m), 6.92-6.96 (3H, m), 7.25-7.34 (8H, m), 7.40-7.45 (4H,
m).

Ejemplo 48

10 Éster anti-(1S,2R)-7-[(3-dimetilamino-propil)-metil-amino]-
biciclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido hidroxi-di-tiofen-2-il-
acético:

15

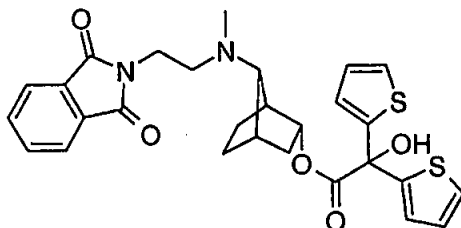


El compuesto del título se formó a partir de
éster anti-(1S,2R)-7-metilamino-biciclo[2.2.1]hept-2-
ílico del ácido hidroxi-di-tiofen-2-il-acético y
20 cloruro de (3-metansulfoniloxi-propil)-dimetil-amonio
usando un método análogo a aquel del ejemplo 42: CLEM
(método 1): Tr 5.02 mins, 449 m/z [MH+]; (CD₃OD) δ
1.07-1.18 (2H, m), 1.50 (2H, m), 1.77 (3H, m), 2.10 (1
H, m), 2.17 (3H, s), 2.32 (1H, s), 2.42 (2H, t), 2.54
25 (1H, s), 2.61 (6H, s), 2.79 (2H, m), 4.57 (1H, br s),

5.02 (1H, m), 6.98 (2H, m), 7.14 (2H, m), 7.38 (2H, m).

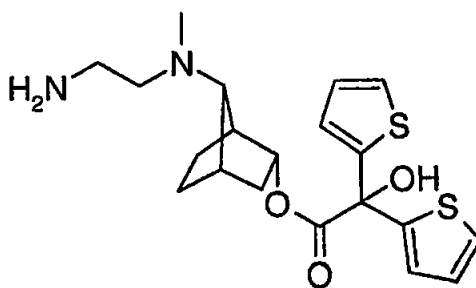
Ejemplo 49

Bromuro de (3-dimetilamino-propil) - [anti-(1S,2R)-2-(2-hidroxi-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-dimetil-amonio:



a. Éster anti-(1S,2R)-7-{[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-metil-amino)-biciclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido hidroxi-di-tiofen-2-il-acético

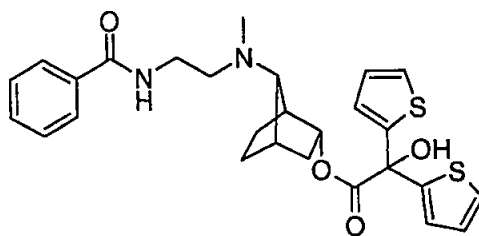
El compuesto del título se formó a partir de éster (1S,2R)-7-metilamino-biciclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido anti-hidroxi-di-tiofen-2-il-acético y N-(2-bromoetil)ftalimida usando un método análogo a aquel del ejemplo 42. CLEM (método 2): Tr 2.70 mins, 537 m/z [MH+].



b. éster anti-(1S,2R)-7-[(2-amino-etil)-metil-amino]-biciclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido hidroxidi-tiofen-2-il-acético

Una solución de éster anti-(1S,2R)-7-{[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-metil-amino}-biciclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido hidroxidi-tiofen-2-il-acético (80 mg, 0.15 mmol) se formó en etanol (3 mL). Monohidrato de hidrazina (72 µl, 1.49 mmol) se adicionó y la mezcla se calentó a 80 °C por 1 hora luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. El precipitado blanco resultante se filtró y el filtro se lavó con etanol. El filtrado se evaporó para producir el compuesto del título crudo: CLEM (método 3): Tr 2.03 mins, 407 m/z [MH⁺].

15



20

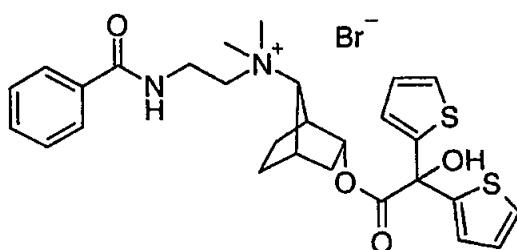
c. Éster anti-[(1S,2R)-7-[(2-benzoilamino-etil)-metil-amino]-biciclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido hidroxidi-tiofen-2-il-acético

El éster anti-(1S,2R)-7-[(2-amino-etil)-metil-amino]-biciclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido hidroxidi-tiofen-2-il-acético crudo (0.15 mmol) se disolvió en DCM (5 ml). Diisopropiletilamina (31 µL, 0.23 mmol) se adicionó seguido por cloruro de benzoilo (17 µl, 0.15 mmol). La mezcla

25

se agitó a temperatura ambiente por 30 mins. Se adicionó agua (5mL) y los orgánicos se aislaron a través de un cartucho de separación de fases y se evaporaron. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 0-20% acetato de etilo en DCM como eluyente produjo el compuesto del título como un aceite incoloro (30 mg, 39%). CLEM (método 3): Tr 2.47 mins, 511 m/z [MH⁺].

10

15 dimetil-amonio

El compuesto del título se preparó a partir de éster anti-(1S,2R)-7-[(2-benzoilamino-etil)-metil-amino]-bicyclo[2.2.1]hept-2-ílico del ácido hidrox-di-tiofen-2-il-acético usando un método análogo a aquel del ejemplo 13: CLEM (método 1): Tr 7.25 mins, m/z 525 [M⁺]; (CD₃OD) δ 1.18 (1H, dd), 1.47-1.55 (1H, m), 1.74-1.90 (2H, m), 1.99-2.09 (1H, m), 2.31 (1H, m), 2.80 (1H, m), 3.12 (1H, m), 3.27 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.64-3.69 (3H, m), 3.89 (2H, t), 5.09 (1H, m), 7.00 (2H, m), 7.14 (2H, m), 7.40

(2H, m), 7.45-7.50 (2H, m), 7.54-7.58 (1H, m), 7.85-7.88 (2H, m).

EJEMPLOS BIOLOGICOS

Los efectos inhibidores de los compuestos de la presente invención en el receptor muscarínico M3 y (en el caso del ejemplo 41) el receptor β adrenérgico, se determinaron por los siguientes ensayos de enlace:

Ensayos de Enlace de Radioligando de Receptor

10 Muscarínico

Los estudios de enlace de radioligando que utilizan [^3H]-N-metil escopolamina ([^3H]-NMS) y membranas celulares comercialmente disponibles que expresan los receptores muscarínicos humanos (M2 y M3) se utilizaron para valorar la afinidad de antagonistas muscarínicos para receptores M2 y M3. Las membranas en amortiguador TRIS se incubaron en placas de 96 cavidades con [^3H]-NMS y antagonistas M3 a varias concentraciones por 3 horas. Las membranas y radioligando de unión luego se recolectaron por titulación y se dejaron secar durante la noche. El fluido de escintilación luego se adicionó y el radioligando de unión se contó usando un contador de escintilación Ganberra Packard Topcount.

25 La semivida de los antagonistas en cada

receptor muscarínico se midió usando el radioligando [³H]-QNB alternativo y una adaptación del ensayo de afinidad anterior. Los antagonistas se incubaron por 3 horas a una concentración 10 veces mayor que su K_i, como se determina con el ligando [³H]-QNB, con membranas que expresan los receptores muscarínicos humanos. Al final de este tiempo, el [³H]-QNB se adicionó a una concentración 25 veces mayor que su K_d para el receptor que se estudió y la incubación continuó por varios períodos de tiempo desde 15 minutos hasta 180 minutos. Las membranas y radioligando de unión luego se recolectaron por filtración y se dejaron secar durante la noche. El fluido de escintilación luego se adicionó y el radioligando de enlace se contó usando un contador de escintilación Ganberra Packard Topcount.

La velocidad a la cual [3H]-QNB se detecta que enlaza a los receptores muscarínicos se relaciona con la velocidad a la cual los antagonistas se disocian del receptor, es decir a la semivida de los antagonistas en los receptores.

Resultados:

Ejemplo	Potencia de enlace
1	+++
2	+++
3	++
4	++

	Ejemplo	Potencia de enlace
	5	+++
	6	++
	7	++
	8	++
5	9	+
	10	+
	11	+++
	12	+++
	13	+++
	14	+
	15	+
	16	++
	17	+++
10	18	++
	19	+++
	20	+++
	21	+++
	22	+++
	23	+
	24	+++
	25	+++
	26	+++
15	27	++
	28	+
	29	+
	30	+
	31	+
	32	+
	33	+++
	34	++
	35	++
20	36	+++
	37	+++
	38	+++
	39	+
	40	+
	41	+++
	42	+++
	43	+++
	44	NP
25	45	+

Ejemplo	Potencia de enlace
46	NP
47	NP
48	NP
49	NP

5 En la tabla anterior, las potencias de enlace de M3 (valores K_i) se indican como sigue: <1nM '+++'; 1-10nM '++'; > 10nM '+'. Todos los compuestos probados exhibieron valores K_i <5000nM. NP = No Probado.

Ensayo de Enlace de Radioligando de Receptor β -Adrenérgico

10 Los estudios de enlace de radioligando que utilizan [125 I]-yodocianopindolol y membranas celulares comercialmente disponibles que expresan el receptor β_2 adrenérgico humano se utilizaron para valorar la afinidad de antagonistas para receptor β_2 -adrenérgico. Las membranas y perlas SPA se
 15 incubaron con [125 I]-yodocianopindolol y antagonista β_2 a varias concentraciones por 3 horas a temperatura ambiente en amortiguador TRIS. El ensayo se realizó en placas de 96 cavidades las cuales fueron leídas usando el contador Wallac Microbeta. El ejemplo 41 exhibió un valor K_i de <100nM en este
 20 ensayo.

Análisis de inhibición de Activación de Receptor M3 vía Movilización de Calcio

En un ensayo de enlace de receptor M3 alternativo, células CHO que expresan el receptor M3 humano fueron
 25 sembradas e incubadas durante la noche en placas revestidas

de colágeno de 96 cavidades (pared trasera, fondo claro) a una densidad de 50000/75 μ l del medio en 3% de suero. El día siguiente, un tinte sensible al calcio (Dispositivos Moleculares, Cat # R8041) se preparó en amortiguador HBSS con la adición de 5 mM probenecid (pH 7.4). Un volumen igual de la solución de tinte (75 μ l) se adicionó a las células y se incubaron por 45 minutos seguido por la adición de 50 μ l de vehículo o antagonistas muscarínicos. Después de unos 15 minutos adicionales la placa se leyó en un FLEXstation^{MR} (excitación 488 nm, emisión 525 nm) por 15 segundos para determinar la fluorescencia de línea de base. El agonista muscarínico Carbachol se adicionó entonces a una concentración EC₈₀ y la fluorescencia se midió por unos 60 segundos adicionales. La señal se calculó sustrayendo la respuesta de pico del promedio de la fluorescencia de línea de base en cavidades de control en la ausencia de antagonista. El porcentaje de la respuesta máxima en la presencia de antagonista se calculó entonces para generar curvas IC₅₀.

Los efectos inhibidores de los compuestos de la presente invención en el Receptor muscarínico M3 se pueden evaluar en los siguientes ensayos ex-viva e in vivo:

Evaluación de potencia y duración de acción en Traquea de Cobayo Aislado

Los experimentos se realizaron a 37°C en solución

Krebs-Henseleit modificada, (114 mM NaCl, 15 mM NaHCO₃, 1 mM MgSO₄, 1.3 mM CaCl₂, 4.7 mM KCl, 11.5 mM glucosa y 1.2 mM KH₂PO₄, pH 7.4) gasificado con 95% O₂/5% de CO₂. La indometacina se adicionó a una concentración final de 3
5 μ M.

La traquea se removi6 de los cobayos Dunkin Hartley machos adultos y se disect6 libre de tejido adherente antes de ser cortada longitudinalmente abierta en una l6nea opuesta al m6sculo. Las tiras individuales de 2-3 anillos de
10 cart6lago en anchura se cortaron y suspendieron usando hilo de algod6n en ba6os de 6rgano enchaquetados con 10 ml de agua y se unieron a un transductor de fuerza que asegura que el tejido se localice entre dos electrodos de platino. Las respuestas se registraron v6a un sistema de adquisici6n de
15 datos MP100W/Acknowledge conectado a una PC. Los tejidos se equilibraron por una hora bajo un tono de reclinaci6n de 1 g y se sometieron entonces a estimulaci6n de campo el6ctrico a una frecuencia de 80 Hz con un impulso dentro de 0.1 ms, un impulso unipolar, activado cada 2 minutos. Una
20 curva de "respuesta de voltaje" se gener6 para cada tejido y un voltaje sub-m6ximo luego se aplic6 a cada pieza de tejido de acuerdo con su propia respuesta al voltaje. Los tejidos se lavaron con soluci6n de Krebs y se dej6 estabilizar bajo estimulaci6n previo a la adici6n del
25 compuesto de prueba. Las curvas de respuesta de concentraci6n

se obtuvieron por una adición acumulativa de compuesto de prueba en incrementos de medio log. Una vez que la respuesta para cada adición había alcanzado un plato se hizo la siguiente adición. El porcentaje de inhibición de contracción estimulada por EFS se calculó para cada concentración de cada compuesto adicionado y curvas de respuesta de dosis se construyeron usando software Graphpad Prism y el EC_{50} se calculó para cada compuesto.

El tiempo de comienzo y duración de estudios de acción se realizaron adicionando la concentración de EC_{50} previamente determinada del compuesto a tejidos contraídos con EFS y la respuesta se obtuvo en el plato. El tiempo tomado para alcanzar 50% de esta respuesta se determinó que es el tiempo de comienzo. Los tejidos se lavaron entonces libres de compuesto limpiando con chorro de agua el baño de tejido con solución de Krebs fresca y se midió el tiempo tomado para la contracción en respuesta a EFS para regresar a 50% de la respuesta en la presencia de compuesto. Esto se llama la duración de acción. En forma de ejemplo, en este ensayo el compuesto del Ejemplo 20 tuvo un EC_{50} de 0.8 nM y una duración de acción de 540 minutos.

Broncoconstricción inducida por Metacolina in Vivo

Los cobayos machos (Dunkin Hartley), que pesan 500-600 g contenidos en grupos de 5 fueron identificados individualmente. Los animales se dejaron aclimatar a sus

ambientes locales por al menos 5 días. En todo este tiempo y tiempo de estudio los animales se dejaron acceder a agua y alimento ad libitum.

Los cobayos se anestesiaron con Halotano anestésico inhalado (5%). El vehículo o compuesto de prueba (0.25 - 0.50 ml/kg) se administró intranasalmente. Los animales se colocaron en una almohadilla caliente y se dejaron recuperar antes de ser regresados a sus jaulas caseras.

Hasta 24 horas post dosificación, los cobayos se anestesiaron terminalmente con Uretano (250 μ g/ml, 2 ml/kg). En el punto de anestesia quirúrgica, la vena yugular se canuló con una cánula portex i.v. rellena con solución salina amortiguada de fosfato heparinizado (hPBS) (10 U/ml) por administración i.v. de metacolina. La traquea se expuso y se canuló con una cánula portex rígida y el esófago se canuló transoralmente con un tubo de alimentación para lactante portex flexible.

El animal que respira espontáneamente se conectó entonces a un sistema de medición pulmonar (EMMS, Hants, UK) que consiste de un neumatocógrafo de flujo y un transductor de presión. La cánula traqueal se unió a un neumatocógrafo y la cánula esofageal se unió a un transductor de presión.

La cánula esofageal se colocó para producir una resistencia de línea de base de entre 0.1 y 0.2 cmH₂O/ml/s. Una lectura de línea de base de 2 minutos se registró antes

de la administración i.v. de metacolina (hasta 30 $\mu\text{g/kg}$, 0.5 ml/kg). Un registro de 2 minutos de la constricción inducida se tomó desde el punto de administración i.v.

El software calcula una resistencia pico y un área
5 de resistencia bajo la curva (AUC) durante cada periodo de registro de 2 minutos los cuales se usaron para analizar los efectos broncoprotectores de los compuestos de prueba. Los resultados obtenidos en este ensayo para el compuesto del Ejemplo 20 (0.1, 0.3 y 1 $\mu\text{g/kg}$ i.n.) 4 horas previo a MCh (10
10 $\mu\text{g/kg}$ i.v.) indujeron broncoconstricción, y el compuesto comparador tiotropio, se muestran en la Figura 1.

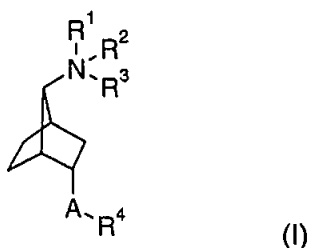
Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la
15 presente descripción de la invención.

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes
5 reivindicaciones:

1. Compuesto de la fórmula (I):

10



caracterizado porque

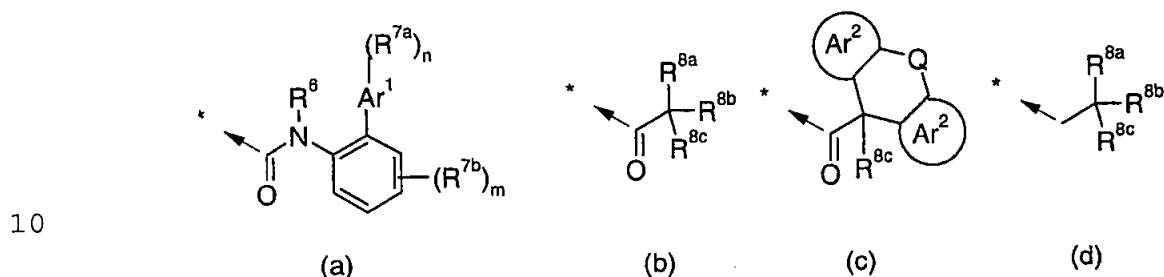
A es un átomo de oxígeno o grupo $-N(R^{12})-$;

(i) R^1 es C_1-C_6 -alquilo o un átomo de hidrógeno; y R^2 es un
15 átomo de hidrógeno o un grupo $-R^5$, $-Z-Y-R^5$, $-Z-NR^9R^{10}$; $-Z-CO-$
 NR^9R^{10} ; $-Z-NR^9-CO-R^5$; o $-Z-CO_2H$; y R^3 es un par libre, o C_1-C_6 -
alquilo en este caso el átomo de nitrógeno al cual se une es
un nitrógeno cuaternario y porta una carga positiva; o

(ii) R^1 y R^3 conjuntamente con el nitrógeno al cual se unen
20 forman un anillo heterocicloalquilo, y R^2 es un átomo de
hidrógeno; o un grupo $-R^5$, $-Z-Y-R^5$, $-Z-NR^9R^{10}$, $-Z-CO-NR^9R^{10}$, $-Z-$
 NR^9-CO-R^5 , o $-Z-CO_2-H$, en este caso el átomo de nitrógeno al
cual se une es un nitrógeno cuaternario y porta una carga
positiva; o

25 (iii) R^1 y R^2 conjuntamente con el nitrógeno al cual se unen

forman un anillo heterocicloalquilo, el anillo es sustituido por un grupo $-Y-R^5$, $-Z-Y-R^5$, $-Z-NR^9R^{10}$; $-Z-CO-NR^9R^{10}$; $-Z-NR^9-CO-R^5$; o $-Z-CO_2H$ y R^3 es un par libre, o C_1-C_6 -alquilo en este caso el átomo de nitrógeno al cual se une es un nitrógeno
 5 cuaternario y porta una carga positiva;
 R^4 es un grupo de fórmula (a), (b), (c) o (d);



Z es un grupo C_1-C_{16} -alquilenos, C_2-C_{16} -alquenileno o C_2-C_{16} -alquinileno;
 Y es un enlace o átomo de oxígeno;
 15 R^5 es un grupo C_1-C_6 -alquilo, arilo, aril-fusionado-cicloalquilo, aril-fusionado-heterocicloalquilo, heteroarilo, aril(C_1-C_8 -alquil)-, heteroaril(C_1-C_8 -alquil)-, cicloalquilo o heterocicloalquilo;
 R^6 es C_1-C_6 -alquilo o un átomo de hidrógeno;
 20 R^{7a} y R^{7b} son un grupo C_1-C_6 -alquilo o halógeno;
 n y m son independientemente 0, 1, 2 ó 3;
 R^{8a} y R^{8b} son independientemente seleccionados del grupo que consiste de arilo, aril-fusionado-heterocicloalquilo, heteroarilo, C_1-C_6 -alquilo, cicloalquilo;
 25 R^{8c} es $-OH$, C_1-C_6 -alquilo, hidroxio- C_1-C_6 -alquilo, nitrilo, un

grupo CONR^{8d}_2 o un átomo de hidrógeno;

R^{8d} es $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo o un átomo de hidrógeno;

R^9 y R^{10} son independientemente un átomo de hidrógeno, grupo $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo, arilo, aril-fusionado-heterocicloalquilo, aril-fusionado-cicloalquilo, heteroarilo, aril($\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquil)-, o
 5 heteroaril($\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquil)-; o R^9 y R^{10} conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocíclico de 4-8 átomos, opcionalmente que contiene un átomo de nitrógeno u oxígeno adicional;

10 R^{12} es $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo o un átomo de hidrógeno;

Ar^1 es arilo, heteroarilo o cicloalquilo;

Ar^2 son independientemente arilo, heteroarilo o cicloalquilo;

y

Q es un átomo de oxígeno, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o un enlace; o una
 15 sal, solvato, N-óxido o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable.

2. Compuesto de conformidad con la reivindicación

1, caracterizado porque

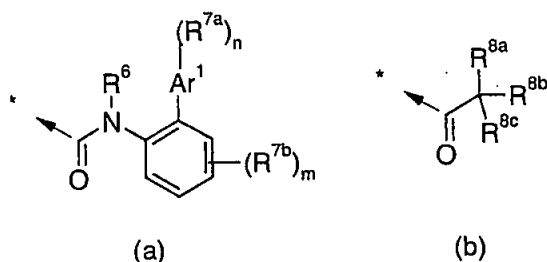
A es un átomo de oxígeno o grupo $-\text{N}(\text{R}^{12})-$;

20 R^1 es $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo o un átomo de hidrógeno y R^2 es $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo, un átomo de hidrógeno o un grupo $-\text{Z-Y-R}^5$, o un grupo $-\text{Z-NR}^9\text{R}^{10}$; o R^1 y R^2 conjuntamente con el nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquilo;

R^3 es un par libre; o $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo, en este caso el átomo de
 25 nitrógeno al cual se une es un nitrógeno cuaternario y porta

una carga positiva; o R^1 y R^3 conjuntamente con el nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquilo y R^2 es C_1 - C_6 -alquilo, en este caso el átomo de nitrógeno es cuaternario y porta una carga positiva;

5 R^4 es un grupo de fórmula (a) y (b):



10 Z es un grupo C_1 - C_8 -alquilenos, C_2 - C_8 -alquenileno o C_2 - C_8 -alquinileno;

Y es un enlace o átomo de oxígeno;

R^5 es un grupo arilo, heteroarilo, aril(C_1 - C_8 -alquil)-, o heteroaril(C_1 - C_8 -alquil)-;

15 R^6 es C_1 - C_6 -alquilo o un átomo de hidrógeno;

R^{7a} y R^{7b} son independientemente un grupo C_1 - C_6 -alquilo o halógeno;

n y m son independientemente 0, 1, 2 ó 3;

R^{8a} y R^{8b} son independientemente seleccionados del grupo que

20 consiste de arilo, heteroarilo, C_1 - C_6 -alquilo, cicloalquilo;

R^{8c} es -OH, C_1 - C_6 -alquilo, hidroxio- C_1 - C_6 -alquilo, o un átomo de hidrógeno;

R^9 y R^{10} son independientemente un átomo de hidrógeno, grupo C_1 - C_6 -alquilo, arilo, heteroarilo, aril(C_1 - C_6 -alquil)-, o

25 heteroaril(C_1 - C_6 -alquil)-; o R^9 y R^{10} conjuntamente con el

átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocíclico de 4-8 átomos, opcionalmente que contiene un átomo de nitrógeno u oxígeno adicional; y

R^{12} es C_1 - C_6 -alquilo o un átomo de hidrógeno.

5 3. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o reivindicación 2, caracterizado porque R^1 es metilo o etilo, o un átomo de hidrógeno y R^2 es metilo o etilo, un átomo de hidrógeno o un grupo $-Z-Y-R^5$, o un grupo $-Z-NR^9R^{10}$.

10 4. Compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque R^1 es metilo o etilo, o un átomo de hidrógeno y R^2 es un grupo $-Z-CO-NR^9R^{10}$; o un grupo $-Z-NR^9-CO-R^5$; o un grupo $-Z-CO_2H$.

15 5. Compuesto de conformidad con la reivindicación 3 o reivindicación 4, caracterizado porque R^3 es metilo, de modo que el átomo de nitrógeno al cual se une es un nitrógeno cuaternario y porta una carga positiva.

20 6. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o reivindicación 2, caracterizado porque R^1 y R^3 , o R^1 y R^2 , conjuntamente con el nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocíclico monocíclico de 3 a 7 átomos del anillo, en el cual los heteroátomos son nitrógeno.

25 7. Compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque R^1 y R^3 , o R^1 y R^2 , conjuntamente con el nitrógeno al cual se unen forman un anillo azetidínico, piperidinilo, piperazinilo, N-metilpiperazinilo, o

pirrolidinilo.

8. Compuesto de conformidad con la reivindicación 6 o reivindicación 7, caracterizado porque el átomo de nitrógeno al cual R^1 y R^3 , o R^1 y R^2 , se unen es un nitrógeno cuaternario y porta una carga positiva.

9. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque en cualquier grupo $-R^5$, $-Y-R^5$, $-Z-Y-R^5$, $-Z-NR^9R^{10}$, $-Z-CO-NR^9R^{10}$, $-Z-NR^9-CO-R^5$, o $-Z-CO_2H$:

10 Z es $-(CH_2)_{1-16}-$, opcionalmente sustituido en hasta tres carbonos en la cadena por metilo;

Y es un enlace u $-O-$;

R^5 es metilo, etilo, n- o isopropilo, n-, sec- o tercbutilo; o

15 fenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, dihidrobenzofuranilo, naftilo; o

piridilo, pirrolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, tienilo, benztienilo, furilo, benzfurilo, imidazolilo, bencimidazolilo, isotiazolilo, benzisotiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, triazolilo, benztriazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridazinilo, piridazinilo, triazinilo, indolilo o indazolilo; o

25 arilalquilo en donde la parte arilo es fenilo, 3,4-

metilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo,
 dihidrobenzofuranilo, o naftilo, y la parte $-(C_1-C_6-$
 alquil)- es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$; o
 heteroarilalquilo en donde la parte heteroarilo es
 5 piridilo, pirrolilo, pirimidinilo, oxazolilo,
 isoxazolilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, tiazolilo,
 benztiazolilo, quinolilo, tienilo, benztienilo, furilo,
 benzfurilo, imidazolilo, bencimidazolilo, isotiazolilo,
 benzisotiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, triazolilo,
 10 benztriazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo,
 piridazinilo, piridazinilo, triazinilo, indolilo o
 indazolilo, y la parte $-(C_1-C_6-$ alquil)- es $-CH_2-$ o $-$
 CH_2CH_2- ; o
 indanilo ó 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo; o
 15 heterocicloalquil(C_1-C_6 -alquil)-, en donde la parte
 heterocicloalquilo es azetidino, piperidinilo,
 piperazinilo, piperazinilo N-sustituido tal como
 metilpiperazinilo, o tetrahidropirrolilo y la parte $-(C_1-$
 C_6- alquil)- es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$, o
 20 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; y
 R^9 y R^{10} son independientemente hidrógeno; metilo, etilo
 o n- o isopropilo;
 fenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo,
 dihidrobenzofuranilo, naftilo;
 25 piridilo, pirrolilo, pirimidinilo, oxazolilo,

isoxazolilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, tienilo, benztienilo, furilo, benzfurilo, imidazolilo, bencimidazolilo, isotiazolilo, benzisotiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridazinilo, piridazinilo, triazinilo, indolilo o indazolilo; o arilalquilo en donde la parte arilo es fenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, dihidrobenzofuranilo, o naftilo, y la parte $-(C_1-C_6\text{-alquil})-$ es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$; o R^9 y R^{10} conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo azetidínico, piperidínico, piperazínico, N-metilpiperazínico, pirrolidínico, morfolinilo, o tiomorfolinilo.

10. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o reivindicación 2, caracterizado porque en el grupo $-NR^1R^2R^3$, R^1 es metilo o etilo, R^2 es un grupo $-Z-Y-R^5$, y R^3 es metilo, de modo que el nitrógeno al cual se une es cuaternario y porta una carga positiva.

11. Compuesto de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque R^5 es fenilo o fenil($C_1-C_6\text{-alquil}-$), Y es un enlace u $-O-$, y $-Z-$ es un radical alquilenos recto o ramificado que enlaza el nitrógeno y $-YR^5$ por una cadena de hasta 12, o hasta 9, átomos de carbono.

12. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque A es un átomo de oxígeno.

13. Compuesto de conformidad con cualquiera de las
5 reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque A es un grupo -
N(R¹²)- en donde R¹² es metilo o etilo, o un átomo de
hidrógeno.

14. Compuesto de conformidad con cualquiera de las
reivindicaciones precedentes, caracterizado porque R⁴ es un
10 grupo (a), R⁶ es metilo o etilo o un átomo de hidrógeno; Ar¹
es fenilo, tienilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilo,
o ciclobutilo; R^{7a} y R^{7b} son independientemente metilo, etilo,
n- o isopropilo, n-, sec- o tercbutilo, fluoro, cloro o
bromo; y m y n son independientemente 0, 1, 2 ó 3.

15. Compuesto de conformidad con cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque R⁴ es un grupo
(b) y R^{8a} y R^{8b} pueden ser independientemente seleccionados de
metilo, etilo, n- o isopropilo, n-, sec- y tercbutilo;
fenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo,
20 dihidrobenzofuranilo, naftilo; piridilo, pirrolilo,
pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzisoxazolilo,
benzoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, tienilo,
benztienilo, furilo, benzfurilo, imidazolilo,
bencimidazolilo, isotiazolilo, benzisotiazolilo, pirazolilo,
25 isotiazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, tiadiazolilo,

oxadiazolilo, piridazinilo, piridazinilo, triazinilo, indolilo o indazolilo; indanilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo; ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; R^{8c} es -OH, un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, hidroximetilo, nitrilo, o un grupo $CONR^{8d}_2$ en donde cada uno de R^{8d} es independientemente metilo, etilo, o un átomo de hidrógeno.

16. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 3 a 13, caracterizado porque R^4 es un grupo (d) y R^{8a} y R^{8b} pueden ser independientemente seleccionados de metilo, etilo, n- o isopropilo, n-, sec- y tercbutilo; fenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 3,4-etilendioxfenilo, dihidrobenzofuranilo, naftilo; piridilo, pirrolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, tienilo, benztienilo, furilo, benzfurilo, imidazolilo, bencimidazolilo, isotiazolilo, benzisotiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridazinilo, piridazinilo, triazinilo, indolilo o indazolilo; indanilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo; ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; R^{8c} es -OH, un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, hidroximetilo, nitrilo, o un grupo $CONR^{8d}_2$ en donde cada uno de R^{8d} es independientemente metilo, etilo, o un átomo de hidrógeno.

17. Compuesto de conformidad con la reivindicación 15 o reivindicación 16, caracterizado porque R^{8c} es -OH.

18. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 16, caracterizado porque (i) cada uno
 5 de R^{8a} y R^{8b} es piridilo, oxazolilo, tiazolilo, furilo, tienilo o fenilo opcionalmente sustituido; o (ii) uno de R^{8a} y R^{8b} es fenilo opcionalmente sustituido y el otro es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; o (iii) uno de R^{8a} y
 10 R^{8b} es piridilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, o furilo opcionalmente sustituido y el otro es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

19. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, caracterizado porque cada uno de R^{8a} y R^{8b} es 2-tienilo o fenilo; o uno de R^{8a} y R^{8b} es fenilo y el
 15 otro es 2-tienilo.

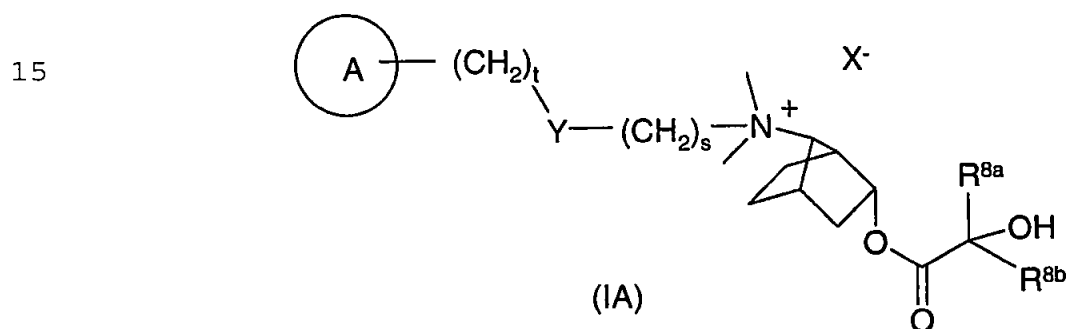
20. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 3 a 13, caracterizado porque R^4 es un grupo (c), y R^{8c} es -OH, un átomo de hidrógeno, metilo, etilo, hidroximetilo, nitrilo, o un grupo $-\text{CONR}^{8d}_2$ en donde cada uno
 20 de R^{8d} es independientemente metilo, etilo, o un átomo de hidrógeno; cada uno de Ar^2 se selecciona de fenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 3,4-etilendioxfenilo, dihidrobenzofuranilo, naftilo; piridilo, pirrolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzisoxazolilo,
 25 benzoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, tienilo,

benztienilo, furilo, benzfurilo, imidazolilo, bencimidazolilo, isotiazolilo, benzisotiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, triazolilo, benztriazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridazinilo, piridazinilo, triazinilo, indolilo o indazolilo; anillos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; y el puente -Q- entre los dos anillos Ar^2 es -O-, -CH₂- o -CH₂CH₂-.

21. Compuesto de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque cada anillo Ar^2 es un anillo fenilo.

22. Compuesto de conformidad con la reivindicación 20 o reivindicación 21, caracterizado porque R^{8c} es -OH.

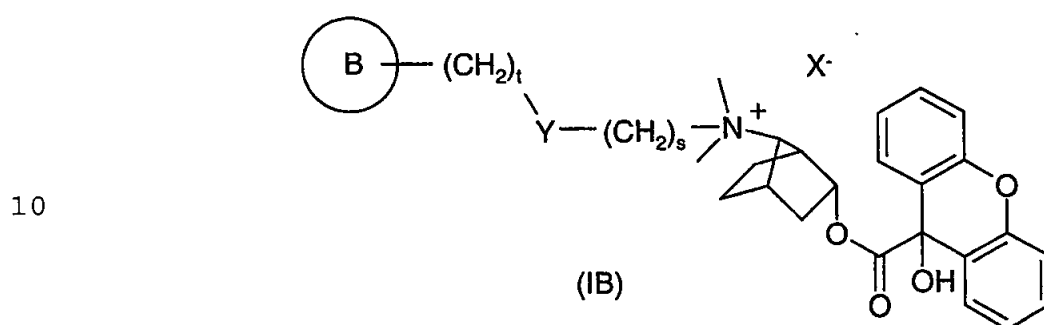
23. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que tiene la fórmula (IA)



20 caracterizado porque el anillo A es un anillo fenilo opcionalmente sustituido, o un anillo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 átomos del anillo, o un sistema de anillo fenil-fusionado-heterocicloalquilo en donde el anillo heterocicloalquilo es un anillo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 átomos del anillo; R^{8a} es fenilo, tienilo, ciclopentilo

o ciclohexilo; R^{8b} es fenilo; tienilo; ciclopentilo o ciclohexilo; s es 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 y t es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 siempre que s+t no sea mayor que 10; Y es un enlace u -O-, y X^- es anión farmacéuticamente aceptable.

- 5 24. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que tiene la fórmula (IB)



caracterizado porque el anillo B es un anillo fenilo
opcionalmente sustituido, o un anillo heterocíclico
15 monocíclico de 5 ó 6 átomos del anillo, o un sistema de
anillo fenil-fusionado-heterocicloalquilo en donde el anillo
heterocicloalquilo es un anillo heterocíclico monocíclico de
5 ó 6 átomos del anillo; s es 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 y t es 0,
1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 siempre que s+t no sea mayor que 10; Y
20 es un enlace u -O-; y X^- es anión farmacéuticamente aceptable.

25. Compuesto de conformidad con cualquiera de las
reivindicaciones precedentes, caracterizado porque
predominantemente está en la configuración anti-endo.

26. Compuesto de conformidad con la reivindicación
25 1, caracterizado porque se selecciona del grupo que consiste

de:

sales de anti-2-(bifenil-2-ilcarbamoiloxi)biciclo[2.2.1]hept-7-il]-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio,

5 sales de anti-[(1S,2R)-2-(2-hidroxi-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-dimetil-(3-fenil-propil)-amonio,

sales de anti-(±)-2-(2-hidroxi-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-dimetil-(3-fenil-propil)-amonio,

10 sales de anti-(1S,2R)-2-(2-hidroxi-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio,

sales de anti-[(1S,2R)-2-(2-hidroxi-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-dimetil-fenetil-amonio,

15 sales de anti-[(1S,2R)-2-(2-hidroxi-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-dimetil-(4-fenil-butyl)-amonio,

sales de anti-[(1S,2R)-2-(2-hidroxi-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-trimetil-amonio,

20 sales de (2-benciloxi-etil)-anti-[(1S,2R)-2-(2-hidroxi-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-dimetil-amonio,

sales de anti-(1S,2R)-2-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio,

25 sales de anti-(1S,2R)-dimetil-(3-fenoxi-propil)-[2-(9H-xanten-9-carboniloxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-amonio,

sales de anti-(1S,2R)-2-(9-hidroxi-9H-xanten-9-carboniloxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-dimetil-(3-fenoxi-propil)-amonio, y sales de anti-[(1S,2R)-2-(2-hidroxi-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi)-biciclo[2.2.1]hept-7-il]-indan-2-il-dimetil-amonio.

5 27. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque se modifica por el reemplazo del grupo R^2 por un grupo -L-B en donde L es un radical enlazante y B es una porción que tiene actividad de agonista de adrenoreceptor β_2 .

10 28. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque es para uso en terapia.

 29. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las
15 reivindicaciones 1 a 28 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

 30. Composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 29, caracterizada porque está en una forma adecuada para inhalación.

20 31. Uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 para la elaboración de un medicamento para el uso en el tratamiento contra la prevención de una enfermedad o afección en la cual la actividad del receptor muscarínico M3 está implicada.

25 32. Método de tratamiento contra una enfermedad o

afección en la cual la actividad del receptor muscarínico M3 está implicada, caracterizado porque comprende la administración a un sujeto en necesidad de la misma de una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28.

33. Uso de conformidad con la reivindicación 31 o un método de tratamiento contra conformidad con la reivindicación 32, en donde la enfermedad o afección es un trastorno del tracto respiratorio.

34. Uso de conformidad con la reivindicación 31 o un método de tratamiento contra conformidad con la reivindicación 32, en donde la enfermedad o afección es un trastorno del tracto gastrointestinal.

35. Uso de conformidad con la reivindicación 31 o un método de tratamiento contra conformidad con la reivindicación 32, en donde la enfermedad o afección es un trastorno cardiovascular.

36. Uso de conformidad con la reivindicación 31 o un método de tratamiento contra conformidad con la reivindicación 32, en donde la enfermedad o afección es enfermedad obstructiva crónica del pulmón, bronquitis crónica, asma, obstrucción respiratoria crónica, hiperactividad bronquial, fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar o rinitis alérgica.

37. Uso de conformidad con la reivindicación 31 o

un método de tratamiento contra conformidad con la reivindicación 32, en donde la enfermedad o afección es síndrome de intestino irritable, colitis espasmódica, úlceras gastroduodenales, convulsiones gastrointestinales o
5 hiperanaquinesia, diverticulitis, dolor acompañante de espasmos de musculatura lisa gastrointestinal; trastornos de tracto urinario que acompañan trastornos de micturición incluyendo polaquiuria neurogénica, vejiga neurogénica, enuresis nocturna, vejiga psicósomática, incontinencia
10 asociada con espasmos de vejiga o cistitis crónica, urgencia urinaria o polaquiuria; cinetosis; y trastornos cardiovasculares tal como bradicardia de seno vagalmente inducida.

38. Uso de conformidad con la reivindicación 31 o
15 un método de tratamiento contra conformidad con la reivindicación 32, en donde la enfermedad o afección es bradicardia de seno vagalmente inducida.

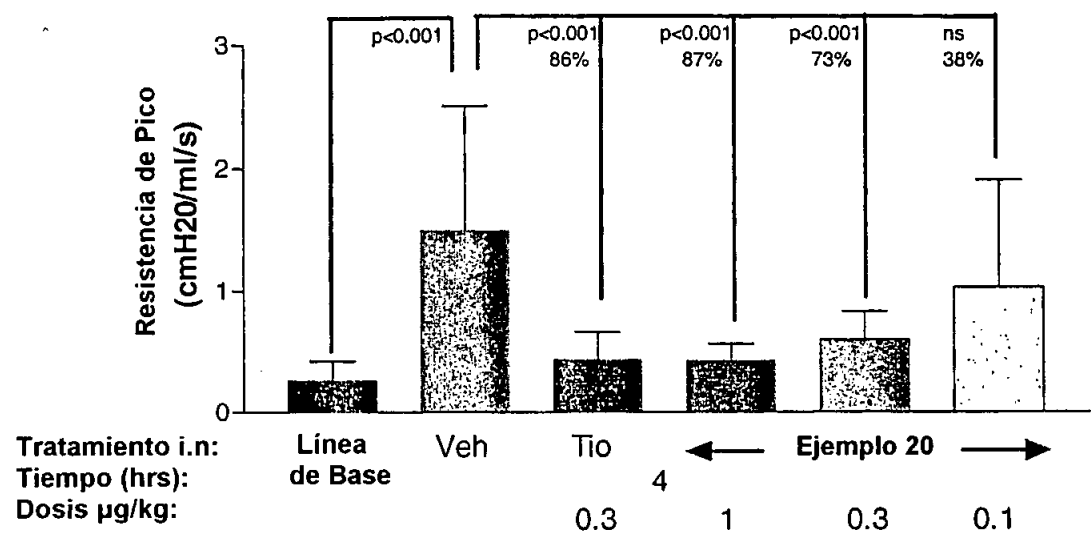


FIGURA 1



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

180

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA

REFERENCIA	Radicación No.	8 19257
	Solicitud internacional	PCT/GB2006/002957
	Fecha inicio fase nacional	08/03/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	4968

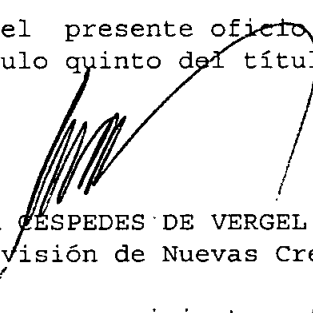
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se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

2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

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 CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 11 ABR. 2008
adpall