

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-091896- -00006-0000

Fecha: 2012-10-12 15:19:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 16

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

P-1468

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. 08.091.896
Solicitud de patente a nombre de **THERAVANCE, INC.**

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, actuando como apoderada de la sociedad **THERAVANCE, INC.**, domiciliada en San Francisco, California, Estados Unidos, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 12747 notificado por fijación en lista el 25 de julio de 2012, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 21 cláusulas dirigidas al compuesto de la fórmula (I) a la composición farmacéutica que lo contiene y al proceso para su preparación.

Sobre este particular, nos permitimos manifestar que las modificaciones anteriormente mencionadas no amplían el alcance original de la invención y se dan con el ánimo de subsanar las objeciones de claridad, establecidas por el señor examinador en su concepto técnico del oficio No. 12747.

Teniendo en cuenta el concepto técnico emitido por el Señor Superintendente Delegado para la propiedad intelectual GianCarlo Marcenaro Jiménez a la doctora Ana Maria Castro Wey, que da alcance a las comunicaciones No. 09-001524 y 09-012566, no se presenta una tasa adicional, toda vez que la solicitud fue presentada antes del 1 de enero de 2009.

2. Excepciones de patentabilidad

Atentamente manifestamos que las reivindicaciones 24 a 26 fueron excluidas del presente pliego reivindicatorio.

3. Reivindicaciones relativas al uso o segundo uso

Las antiguas reivindicaciones 21-23 fueron también excluidas del pliego reivindicatorio.

4 Claridad

4.1 Reivindicaciones

En relación con las objeciones planteadas por el señor examinador, atentamente nos permitimos decir que con el nuevo capítulo reivindicatorio se superan dichas objeciones, toda vez que se han retirado expresiones como “opcionalmente”.

De otra parte, en relación con los términos indicados en la reivindicación 1, respetuosamente nos permitimos manifestar que los mismos géneros funcionales. Por ejemplo, el término alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, significa que el radical que puede tener este significado es un grupo alquilo, es decir, un grupo hidrocarbonado con todos sus enlaces sencillos y que puede tener una extensión de 1 a 6 átomos de carbono. Por lo tanto, el grupo es determinado y fácilmente susceptible de ser identificado por la persona versada en la materia. En este sentido, amablemente solicitamos sean retiradas estas objeciones.

Se colocó la estructura donde aparece la opción “p” dentro de la reivindicación 1 que había sido involuntaria e inadvertidamente omitida dentro de la antigua reivindicación 1.

Se excluyeron términos como “solvatos” del nuevo pliego reivindicatorio.

En relación con la reivindicación 16, atentamente nos permitimos decir que se definió la materia contenida en dicha cláusula en dos reivindicaciones separadas de acuerdo con lo amablemente sugerido por el señor examinador.

Adicionalmente, se aclararon las características del proceso como las condiciones de la reacción, solvente y catalizadores.

4.2 Descripción

El señor examinador argumenta en el folio 314 que *“La Descripción presenta inconsistencias al definir el término “alquilenilo” (folio 16, líneas 6-11), como “un grupo*

hidrocarburo saturado divalente", ya que de la primera la parte (sic) de la expresión "hidrocarburo saturado" se entiende que todos sus carbonos tienen configuración SP3, es decir que hace referencia a enlaces sencillos, la segunda parte de la expresión "divalente" hace referencia al carbono le hacen falta dos electrones de valencia para completar su octeto, lo cual es incompatible con los principios fundamentales de la química orgánica. Más adelante en el párrafo refieren para el grupo de "grupo hidrocarburo saturado divalente" refieren como compuestos representativos el etileno, n-propileno, n-butileno y similares, los cuales presentan una configuración de al menos dos carbonos del radical es SP2 para permitir el doble enlace. Sírvase hacer las aclaraciones pertinentes."

En relación con estos argumentos, es deseo del solicitante manifestar que la presente definición se encuentra consistente con la usanza actual de la química orgánica. En este sentido, el solicitante desea poner en consideración del señor examinador las páginas de definiciones de la patente estadounidense reciente US 8,236,950 la cual define el término "alkylenyl" en español "alquilenilo" como equivalente de "alquileno" y denota una cadena hidrocarbonada saturada divalente que contiene de 1 a 20 átomos de carbono e incluye el grupo $-CH_2-$ como un ejemplo específico. De manera similar, la patente US8,247,556 define el término "alkylenyl" en español "alquilenilo" como un radical alquilo divalente tal como metilenilo y etilenilo, es decir, que incluyen un grupo con un átomo de carbono. El sufijo "ilo" ó "yl" en inglés proporciona consistencia gramatical en español e inglés, respectivamente con términos tal como "alkyl" (alquilo), "alkenyl" (alqueno) y "alkynyl" (alquino) que denotan grupos funcionales pero no afectan la definición química. Así pues, el término "alquilenilo" es equivalente a "alquileno".

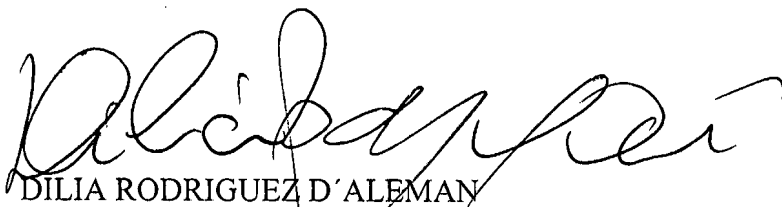
Adicionalmente, deseamos indicar que la definición encontrada en el Diccionario Enciclopédico de Ciencia y tecnología, 1ra edición, en la página 84 del tomo I que se anexa a este escrito (Anexo 1) indica que es un radical orgánico formado a partir de hidrocarburos alifáticos no saturados. Por lo tanto, amablemente solicitamos sea retirada dicha objeción.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en

la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: “*habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares*” y “*(.) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso*”, respectivamente (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

Señor Superintendente,



DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

C.C. 41.654.882 de Bogotá

T.P. 20824 del C.S.J.

mc

notificaciones@clarkemodet.com.co

ANEXO 1

Copia informal de la página 84 del tomo I del Diccionario Enciclopédico de Ciencia y tecnología, 1ra edición, donde se enseña la definición del término “alkylene”

alkalimetry alcalimetría *Química analítica*. Método analítico para determinar la basicidad de una solución, por ejemplo titulando con ácido.

alkaline alcalino *Química*. 1. Que se relaciona con, que contiene, o que tiene las propiedades de un álcali. 2. Solución que tiene un pH mayor que 7.0.

alkaline cell celda alcalina, pila alcalina *Electricidad*. Celda primaria con electrolito de solución alcalina, como de hidróxido de potasio.

alkaline cleaner limpiador alcalino *Metalurgia*. Baño para limpiar la superficie de metales o aleaciones. Ese baño contiene hidróxidos alcalinos mezclados con sales como boratos, silicatos o fosfatos.

alkaline-earth metal metal alcalinotérreo *Química*. Cualquiera de los elementos del grupo IIA, divalentes; muy básicos, que son: berilio, magnesio, calcio, estroncio, bario y radio. Algunas veces no se incluye al berilio o al magnesio.

alkaline flooding inundación alcalina *Ingeniería petrolera*. Forma de recuperación de petróleo en la que los reactivos alcalinos se combinan con polímero de inundación, o se inyectan durante inundación con agua; se forman surfactantes cuando reaccionan estas sustancias con los ácidos del petróleo crudo.

alkaline phosphatase fosfatasa alcalina *Enzimología*. Enzima que se presenta en una variedad de tejidos normales y malignos; su concentración en el plasma sirve para diagnosticar determinadas enfermedades, como las de los huesos y la hepatitis. También, PHOSPHOMONESTERASE; fosfomonoesterasa.

alkaline protease proteasa alcalina *Enzimología*. Enzima que cataliza la descomposición de proteínas en soluciones alcalinas.

alkaline soil suelo alcalino, terreno alcalino *Geología*. Suelo que tiene un pH mayor que 7.

alkaline storage battery acumulador alcalino *Electricidad*. Acumulador o batería en la cual el electrolito es una solución alcalina.

alkaline tide onda alcalina *Fisiología*. Aumento temporal de alcalinidad en la orina durante la digestión.

alkaline wash lavado alcalino *Ingeniería química*. Proceso mediante el cual se retiran impurezas de la querosina empleando sosa cáustica o una solución alcalina.

alkalinity alcalinidad *Química*. El hecho de ser alcalino; el grado en el cual una solución tiene un exceso de iones de hidróxido.

alkalipenia alcalipenia *Medicina*. Condición en la que se cuenta con bajas reservas alcalinas en el organismo.

alkali-resistant paint pintura resistente a los álcalis *Materiales*. Cualquiera de diversas pinturas que tienen por objeto resistir exposiciones a materiales o condiciones alcalinas.

alkali soil suelo alcalino, terreno alcalino *Geología*. Suelo que tiene un alto grado de alcalinidad, con pH de 8.5 o mayor, o que contiene más del 15% de sodio intercambiable.

alkalize alcalizar, alcalinizar *Química*. Hacer, o volverse, alcalino. También, alkalinize.

alkaloid alcaloide *Química*. 1. Cualquiera de un gran grupo de bases orgánicas nitrogenadas que se encuentran en ciertas plantas como defensa contra insectos y herbívoros, y que poseen propiedades farmacológicas; por lo general, son sólidos cristalinos, pero también se presentan en forma de gomas o líquidos. Como ejemplos, se tienen la cafeína, nicotina, cocaína, atropina, codeína, quinina y morfina. 2. Sustancia sintética que tiene propiedades semejantes, como la procaina. 3. Que se relaciona con, o se asemeja a un compuesto de alcaloide. Derivado: alkaloidal, de alcaloide.

alkalometry alcaloidimetría *Química analítica*. Método analítico para determinar la cantidad de alcaloides presente en una solución.

alkalophile alcalófilo *Microbiología*. Microorganismo que crece en forma óptima en ambientes alcalinos.

alkalosis alcalosis *Fisiología*. Presencia de cantidades excesivas de álcalis, o de bajas concentraciones de iones hidrógeno en la sangre, que a veces causa un aumento en el pH de la misma y con frecuencia se relaciona con vómitos persistentes o vaciado gástrico.

alkamine alcoholamina, aminoalcohol *Química orgánica*. Compuesto que tiene grupos amino y alcohol, al mismo tiempo. También, AMINO ALCOHOL, alcohol amino.

alkane alcano *Química orgánica*. Hidrocarburo con fórmula general C_nH_{2n+2} . Los primeros cuatro, de menor peso molecular, son gases; los miembros superiores son líquidos, y los que están más allá del $C_{16}H_{34}$, son sólidos cerosos. Derivado: alkane series, serie de los alcanos.

alkanet ancusa *Botánica*. 1. Planta europea, *Alkanna tinctoria*, de la familia de la borraja. 2. La raíz de esta planta.

alkanet ancusa *Materiales*. Colorante rojo derivado de la raíz de esta planta.

alkanin alcanina *Química orgánica*. $C_{16}H_{16}O_3$, polvo rojo insoluble en agua y soluble en alcohol, benceno, éter y aceites; funde a 149°C; se usa como colorante para grasas, aceites, ceras, cosméticos y vino. También, alkanin.

alkanolamine alcanolamina *Química orgánica*. Cualquiera de un grupo de aminoalcoholes en los cuales el nitrógeno se fija en forma directa al carbono de un alcohol alifático. Son líquidos viscosos, hidrosolubles, que se usan como aceleradores en vulcanización de caucho y como absorbentes de gases ácidos. También, ALKYLOLAMIDE, alquilolamida.

alkapton (body) alcaptona (cuerpo) *Bioquímica*. Ácido o sustancia afín, homogenizadora, con afinidad por álcalis, que se encuentra en la orina y se relaciona con la alcaptonuria.

alkaptonuria alcaptonuria *Medicina*. Enfermedad hereditaria ocasionada por un gen autosómico recesivo que hace a los individuos incapaces de producir la oxidasa ácida homogenística, enzima hepática. El ácido homogenístico no se descompone en el organismo, sino que se secreta en la orina. Derivado: alkaptonuric, alcaptonúrico.

Alkar process proceso Alkar *Ingeniería química*. Proceso en el cual se producen sustancias alquilaromáticas mediante la alquilación catalítica de hidrocarburos aromáticos con olefinas.

alkarsine Véase ALKYLOLAMIDE, COCODYL OXIDE.

alkene alqueno *Química orgánica*. Cualquiera de diversos hidrocarburos alifáticos no saturados cuya fórmula general es C_nH_{2n} . Derivado: alkene series, serie alquénica, serie del alqueno.

al-Khwarizmi C. 780-850, matemático árabe; su *Aritmética*, y su *Algebra* dieron a conocer las matemáticas hindú al occidente. Su nombre se escribe también como al-Kwarizmi, al-Khowarizmi, al-Khiwarizmi, etc.

Al-killed steel acero templado al aluminio *Metalurgia*. Acero que se sumerge en aluminio fundido para producir un recubrimiento resistente a la oxidación, y al encostramiento a altas temperaturas. También, ALUMINIZED STEEL, KILLED STEEL.

alkoxide Véase ALCOHOLATE.

alkoxy alcóxido *Química orgánica*. Radical alquilo unido a una molécula mediante un oxígeno, por ejemplo, el radical etoxi.

alkyd resin resina alquídica *Química orgánica*. Polímero termoestable fabricado con etilenglicol o etilenglicerol y un alcohol polibásico, como el anhidrido ftálico. Se usa como recubrimiento y en diversas pinturas. Derivado, alkyd paint; pintura alquídica.

alkyl alquilo *Química orgánica*. 1. Radical hidrocarburo monovalente; se forma quitando un átomo de hidrógeno a un alcano. Por lo general se representa mediante la letra R y tiene la fórmula general $-C_nH_{2n+1}$. 2. Que se relaciona con, o que describe, ese grupo.

alkylamine alquilamina *Química orgánica*. Un grupo alquilo vinculado a un nitrógeno de amina, como en la etilamina, $C_2H_5NH_2$.

alkylaryl sulfonate alquilaril sulfonato *Química orgánica*. Sulfonato con estructura aromática y alifática a la vez; por ejemplo, sulfonato de alquilbenceno (o alquil bencensulfonato).

alkylate alquilar, alquilado *Química orgánica*. 1. Agregar un grupo alquilo a un compuesto. 2. Sustancia producida de esta forma.

alkylate alquilado *Ingeniería petrolera*. Líquido de alto octanaje que se agrega al combustible de aviación. Derivado: alkylated gasoline, gasolina alquilada.

alkylate bottom colas de alquilato *Ingeniería química*. Fracción residual que hierve a mayor temperatura que la gasolina de aviación; se obtiene después de destilar el alquilado.

alkylating agent agente alquilante, agente alquilador *Química orgánica*. Cualquiera de diversas sustancias que contienen un radical alquilo y, por lo mismo, pueden remplazar a un átomo de hidrógeno en un compuesto orgánico; este tipo de reacción la presenta el ADN e interfiere con la reproducción celular. *Farmacología*. Sustancia de este tipo utilizada como fármaco para destruir células, en especial las cancerosas. Derivado: alkylating drug, fármaco alquilante.

alkylation alquilación *Química orgánica*. Introducción de un radical alquilo, por sustitución o adición, en un compuesto orgánico. *Ingeniería petrolera*. Proceso de refinación en el que un componente de mezcla, de alto octanaje, se produce combinando químicamente una isoparafina con una olefina.

alkylbenzene sulfonate sulfonato de alquilbenceno, alquil bencensulfonato *Química orgánica*. Sulfonato de cadena ramificada, como el de dodecilbenceno o de tridecilbenceno; se usa como detergente.

alkyl compound Véase ALKYL.

alkylene alquileno *Química orgánica*. Radical orgánico formado a partir de hidrocarburos alifáticos no saturados.

alkyl group Véase ALKYL.

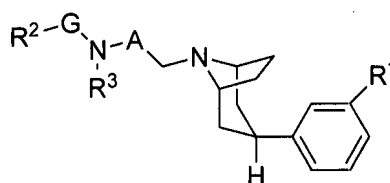
alkyl halide halogenuro de alquilo *Química orgánica*. Compuesto formado a partir de un grupo alquilo y un halógeno, como el bromuro de metilo o el bromuro de etilo.

alkylolamide Véase ALKANOLAMINE.

alkyne alquino *Química orgánica*. Hidrocarburo no saturado con un triple enlace carbono-carbono. El más sencillo es el etino o acetileno, $HC\equiv CH$.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

5 caracterizado porque:

R^1 es seleccionado de $-OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$; $-NHS(O)_2R^c$, $-NR^aR^b$, $-C(O)OR^a$ y $-CH_2OH$;

A es alquilenilo C_{1-4} ;

10 R^2 es cicloalquilo C_{3-12} o arilo C_{6-10} , en donde cicloalquilo C_{3-12} y arilo C_{6-10} están cada uno no sustituidos o sustituidos con un $-OR^a$, con uno o dos halo, con uno o dos alquilos C_{1-3} sustituidos con dos o tres halo; o con uno, dos, tres o cuatro alquilos C_{1-3} ;

G es alquilenilo C_{1-4} ;

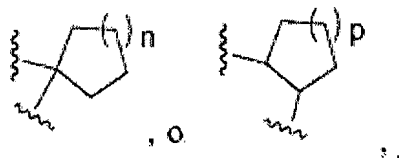
15 R^3 es seleccionado de hidrógeno, $-C(O)R^4$, $-C(O)NHR^5$, $-S(O)_2R^c$ y $-S(O)_2NR^aR^b$;

R^4 es cicloalquilo C_{3-6} o alquilo C_{1-6} ,

en donde

cicloalquilo C_{3-6} es no sustituido o sustituido con un $-OR^a$ y

20 alquilo C_{1-6} es no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NHC(O)NR^aR^b$, $-CN$, cicloalquilo C_{3-6} y fenilo; o con un $-D-(CH_2)_j-R^7$, en donde D es



25 j es 1, 2 ó 3, n es 1 ó 2 y p es 1 ó 2,

R^6 es alquilo C_{1-3} no sustituido o sustituido con R^7

R^7 es $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$ o $-NHC(O)NR^aR^b$

R^5 es alquilo C_{1-6} , benzo[1,3]dioxol ó $-(CH_2)_q$ -fenilo,

en donde fenilo está no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de halo, $-OR^a$, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} , en donde alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} están no sustituidos o sustituidos con 2 ó 3 halo, y

5 q es 0, 1 ó 2;

R^a y R^b son cada uno, de modo independiente, hidrógeno o alquilo C_{1-4} , y;

R^c es alquilo C_{1-3} ;

con la condición de que, cuando R^2 es fenilo sustituido en la posición 4, R^3 no sea $-C(O)R^4$, en donde R^4 es alquilo C_{1-4} sustituido con $-C(O)OR^a$;

10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque:

15 R^2 es cicloalquilo C_{3-12} o arilo C_{6-10} , en donde cicloalquilo C_{3-12} y arilo C_{6-10} es cada uno no sustituido o sustituido con un $-OR^a$, con uno o dos halo o con uno o dos alquilo C_{1-3} no sustituido o sustituido con 2 ó 3 halo;

R^3 está seleccionado de hidrógeno, $-C(O)R^4$ y $-C(O)NHR^5$; y

R^4 es cicloalquilo C_{3-6} o alquilo C_{1-6} ,

en donde

20 alquilo C_{1-6} está no sustituido o sustituido con uno o dos $-OR^a$ o con un sustituyente seleccionado de $-C(O)OR^a$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NHC(O)NR^aR^b$, cicloalquilo C_{3-6} , $-D-(CH_2)_j-R^7$ y fenilo, y R^a y R^b son cada uno, de modo independiente, hidrógeno o alquilo C_{1-3} .

25 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 es $-OR^a$ o $-C(O)NR^aR^b$.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R^2 está seleccionado de ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo y
30 fenilo, en donde ciclohexilo y fenilo están cada uno no sustituidos o sustituidos con un o dos halo o con alquilos C_{1-3} sustituidos con dos o tres halo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque A es $-(CH_2)_2-$ o $-CH_2-$ y G es $-(CH_2)_2-$ o $-CH_2-$.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque

R^3 está seleccionado de $-C(O)R^4$, $-S(O)_2R^c$ y $-S(O)_2NR^aR^b$;

R^4 es cicloalquilo C_{3-6} o alquilo C_{1-6} ,

en donde

cicloalquilo C_{3-6} está no sustituido o sustituido con un $-OR^a$, y

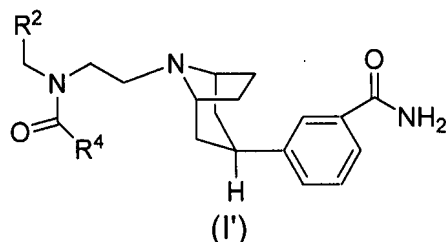
alquilo C_{1-6} está no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-S(O)_2R^6$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-CN$, cicloalquilo C_{3-6} y fenilo, en donde R^6 es alquilo C_{1-3} no sustituido o sustituido con R^7 , en donde R^7 es $-C(O)OR^a$.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque

R^3 es $-C(O)NHR^5$ y

R^5 es alquilo C_{1-4} , benzo[1,3]dioxol o $-(CH_2)_q$ -fenilo, en donde q es 0 ó 1 y fenilo está no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de cloro, fluoro, $-OH$ y $-OCF_2$.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque es un compuesto de la fórmula (I'):



en donde:

R^2 es ciclohexilo o fenilo, en donde ciclohexilo y fenilo están cada uno no sustituido o sustituido con un o dos halo; y

R^4 es cicloalquilo C_{3-6} o alquilo C_{1-4} ,

en donde

cicloalquilo C₃₋₆ está no sustituido o sustituido con un -OR^a, y

alquilo C₁₋₄ está no sustituido o sustituido con uno o dos
sustituyentes seleccionados de -OR^a, -S(O)₂R⁶, -NR^aR^b, -CN y
5 cicloalquilo C₃₋₆, en donde R^a y R^b son cada uno, de modo independiente,
hidrógeno o alquilo C₁₋₃ y R⁶ es alquilo C₁₋₃;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado
10 porque R⁴ es alquilo C₁₋₄ no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes
seleccionados de -OH, -OCH₃, -S(O)₂CH₃, -NH₂, -NHCH₃ y -N(CH₃)₂.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado
porque R² es ciclohexilo o 4,4-difluorociclohexilo y R⁴ es alquilo C₁₋₂ sustituido con
15 uno o dos -OH.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado
porque el compuesto es seleccionado de:

3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-(2-hidroxiacetil)-amino]-etil}-8-
20 azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{2-[bencil-(2-hidroxiacetil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-
3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-
aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

25 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-(2-metansulfonil-acetil)amino]etil}-8-aza-
bicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{2-[(2-hidroxiacetil)fenetilamino]-etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-
il)-benzamida;

30 3-*endo*-(8-{2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-(2-hidroxiacetil)amino]etil}-8-
azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

3-endo-{8-[2-(3-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-ciclohexilmetilureido)etil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

3-endo-{8-[2-(1-ciclohexilmetil-3-isopropilureido)etil]-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

5 3-endo-(8-{3-[ciclohexilmetil-(2-hidroxi-acetil)amino]propil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

3-endo-(8-{2-[ciclohexilmetil-(4-dimetilamino-butiril)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

10 3-endo-(8-{2-[bencil-(2-metansulfonilacetil)amino]etil}-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

3-endo-(8-{2-[(2,6-difluorobencil)-(2-hidroxi-acetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

3-endo-(8-{2-[(2-metansulfonilacetil)-(4-trifluorometil-bencil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

15 3-endo-(8-{2-[(2,6-difluorobencil)-(2-metansulfonilacetil)amino]etil}-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

3-endo-(8-{3-[bencil-(2-hidroxiacetil)amino]-propil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

20 3-endo-(8-{2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-(2-metanesulfoni-lacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

3-endo-(8-{2-[[2-(4-fluorofenil)etil]-(2-hidroxiacetil)amino]-etil}-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

3-endo-(8-{2-[(3-fluorobencil)-(2-metansulfonil-acetil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

25 3-endo-(8-{2-[[2-(4-fluorofenil)etil]-(2-metansulfonil-acetil)amino]etil}-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

3-endo-(8-{2-[(4-fluorociclohexilmetil)-(2-hidroxiacetil)amino]-etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

30 3-endo-(8-{2-[(2-hidroxiacetil)-(5-hidroxi-triciclo[3,3,1,1(3,7)]decan-2-ilmetil)-amino]-etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-3-hidroxi-2-metilamino-propionil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{2-[(2,6-difluorobencil)-(2-hidroxi-2-metilpropionil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

5 3-*endo*-(8-{2-[(2,6-difluorobencil)-(2-metoxiacetil)-amino]etil}-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{2-[(2,6-difluorobencil)-((S)-2-hidroxi-2-propionil)amino]-etil}-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

10 3-*endo*-(8-{2-[(2-cianoacetil)-(2,6-difluorobencil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{2-[(2,6-difluorobencil)-(trans-4-hidroxi-ciclohexanocarbonil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{2-[ciclopentilmetil-(2-metansulfonilacetil)-amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

15 3-*endo*-(8-{2-[ciclopentilmetil-(2-hidroxiacetil)amino]-etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{2-[bencil-((R)-3-hidroxi-2-(S)-hidroxibutiril)amino]-etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

20 3-*endo*-(8-{2-[bencil-(2,2-dimetilpropionil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{2-[bencil-(2-hidroxi-2-metilpropionil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{2-[bencil-((S)-2-hidroxi-1-oxopropil)amino]etil}-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

25 3-*endo*-(8-{3-[bencil-((S)-2-hidroxi-2-propionil)-amino]propil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-4-dimetilamino-2-hidroxi-butiril)-amino]-etil}-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

30 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-(3-dimetilamino-2-hidroxi-2-propionil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-((S)-2-hidroxipropionil)-amino]etil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

3-*endo*-(8-2-[ciclohexilmetil-((S)-2,4-dihidroxibutiril)amino]etil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida; y

5 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-(4-hidroxi-butiril)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado porque el compuesto está seleccionado de:

3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida;

3-*endo*-(8-{2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-(2-hidroxiacetil)amino]etil}-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida; y

15 3-*endo*-(8-2-[(4,4-difluorociclohexilmetil)-((S)-2-hidroxipropionil)-amino]etil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)-benzamida;

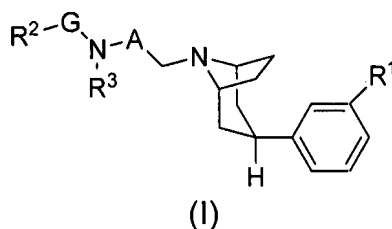
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque el compuesto es glicolato de 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida.

25 14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque el compuesto es oxalato de 3-*endo*-(8-{2-[ciclohexilmetil-((S)-2,3-dihidroxi-propionil)amino]etil}-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-il)benzamida.

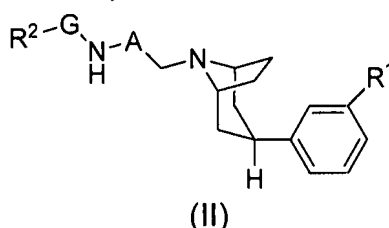
15. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y un portador farmacéuticamente aceptable.

16. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I),



en donde R¹, R², R³, A y G se definen como en la reivindicación 1 o una de sus
5 sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II):

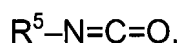


con un compuesto de la fórmula



ó

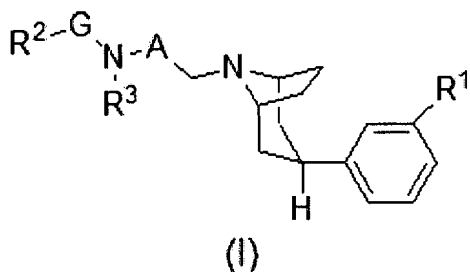
un compuesto de la fórmula



en donde R^{4a} es R⁴ o una forma protegida de R⁴ y L es un grupo saliente o
15 R^{4a}C(O)-L es un ácido carboxílico o una sal de carboxilato en presencia de un
exceso de base y cuando R^{4a}C(O)-L es ácido carboxílico o una sal de carboxilato,
en la presencia adicional de un agente activador seleccionado del grupo que
consiste de N,N-carbonil diimidazol (CDI), N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-
azabenzotriazol-1-il)uronio hexafluorofosfato (HATU) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-
20 etilcarbodiimida (EDC); y

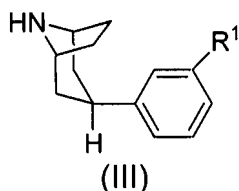
(b) cuando R^{4a} es un grupo protector, retirar dicho grupo o grupos de R^{4a}
hasta proporcionar un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente
aceptable del mismo.

17. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I)

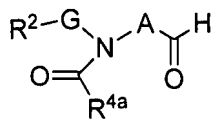


en donde R^1 , R^2 , R^3 , A y G se definen como en la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III):



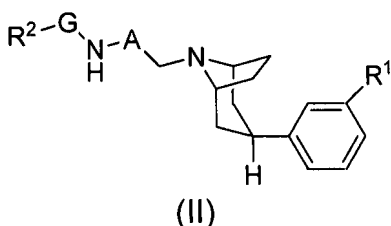
con un compuesto de la fórmula (XVII):



en presencia de un agente reductor seleccionado de triacetoxiborohidruro de sodio, borohidruro de sodio y cianoborohidruro de sodio; y

(b) cuando R^{4a} es un grupo protector, eliminar el grupo o los grupos protectores de R^{4a} , hasta proporcionar un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

18. Un compuesto de la fórmula (II):



en donde R^1 , R^2 , A y G se definen como en la reivindicación 1;

o una de sus sales.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizado porque

R^1 es $-C(O)NH_2$;

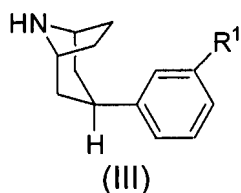
5 R^2 es ciclohexilo o fenilo, en donde ciclohexilo y fenilo están cada uno no sustituidos o sustituidos con un o dos halo;

G es $-CH_2-$; y

A es $-CH_2-$.

20. Un compuesto de la fórmula (III):

10



en donde R^1 es $-OR^a$ o $-C(O)NR^aR^b$.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, caracterizado porque

15 R^1 es $-OH$ o $-C(O)NH_2$.