

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-041752- -00009-0000

Fecha: 2012-10-26 16:50:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 14

Re: PI.-ASTRAZENECA AB.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE QUINICLIDINA DE ÁCIDO (HETERO) ARILCICLOHEPTANO CARBOXÍCLICLO COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO".-Clase C07D 453/02.-Expediente número 09-041.752.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado mediante fijación en lista de 20 de Junio de 2012, y a mi memorial solicitando plazo de Septiembre 12 de 2012.

2. Con el fin de responder a las objeciones presentadas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **10724** con respecto a la claridad del Capítulo Reivindicatorio, la reclamación de materia exceptuada de patentabilidad, la presencia de reivindicaciones relativas a usos y el Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan satisfactoriamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la presente solicitud.

3. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

Dentro de su ya referenciado Concepto Técnico, el Señor Examinador señala que la reivindicación 16 actualmente presentada carece de sustento apropiado en la descripción.

Tomando en consideración estas objeciones, me permito manifestar que el solicitante ha **eliminado** la señalada reivindicación 16 del capítulo reivindicatorio.

De otra parte, se han **eliminado** también las reivindicaciones 14 y 15 actualmente presentadas.

En conexión con lo anterior me permito resaltar que estas modificaciones no se constituyen de ninguna manera en una ampliación del alcance de la invención y como consecuencia de estas el capítulo reivindicatorio modificado supera completamente las objeciones presentadas por el Señor Examinador a este respecto, ajustándose así en su totalidad a lo preceptuado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **EXCEPCIÓN DE LA PATENTABILIDAD.**

De otra parte, el Señor Examinador indica que la reivindicación 15 actualmente presentada no es patentable toda vez que se refiere a un método de tratamiento, que constituye en una excepción a la patentabilidad.

Sobre este particular me permito señalar que, como se expuso en el numeral anterior del presente memorial, la mencionada reivindicación 15 ha sido **eliminada** del capítulo reivindicatorio.

5. **REIVINDICACIONES RELATIVAS A USOS.**

De manera similar, el Señor Examinador objeta la reivindicación 14 actualmente presentada, toda vez que esta se refiere a usos de los compuestos de la invención.

En este sentido, me permito resaltar que la señalada reivindicación 14 fue **eliminada** del capítulo reivindicatorio.

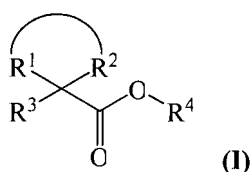
6. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, el Señor Examinador indica que la solicitud en estudio carecería de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos **WO9804517 (D1)** y **WO2006048225 (D2)**.

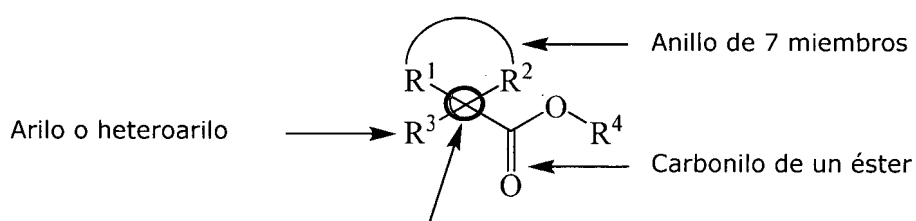
Con respecto a estos documentos el Señor Examinador asegura que para la persona versada en la materia sería evidente tomar los compuestos de D1 e introducir el grupo cicloalquilo de 7 a 9 miembros como es revelado en D2 y de esta forma obtener la materia que es reclamada por la presente solicitud.

Sobre este particular **me permito señalar que existen diferencias significativas entre los compuestos revelados en los documentos citados y aquellos de la presente solicitud, que harían que la persona versada en la materia de ninguna manera pudiera obtener dichos compuestos de la invención a partir de las enseñanzas de D1 y D2.**

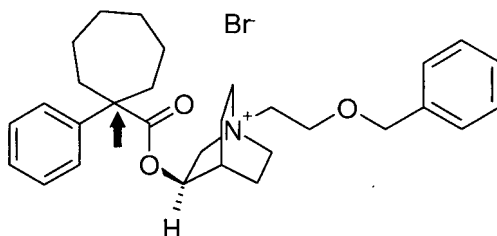
De esta forma, la solicitud en estudio revela compuestos que tienen la fórmula general (I):



De los sustituyentes sobre dicha fórmula (I) es claro que todos los compuestos de la invención poseen un anillo de **7 miembros**, y uno de los carbonos de dicho anillo es un carbono cuaternario que está simultáneamente unido a un anillo arilo o heteroarilo y a un grupo carbonilo de un éster:



Carbono de un anillo de 7 miembros unido tanto a un carbonilo como a un arilo o heteroarilo

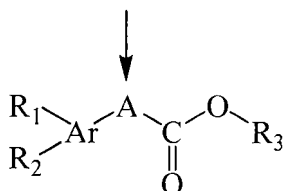


Ejemplo 12, presente solicitud

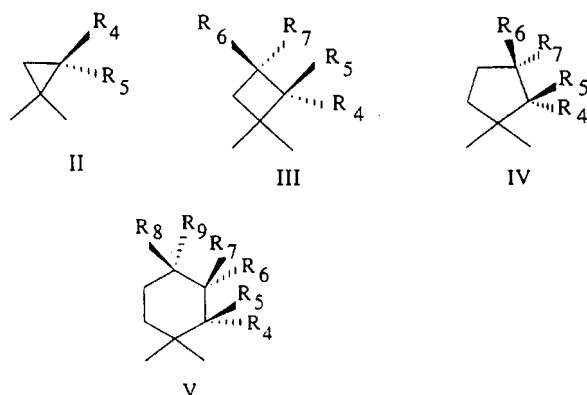
De otra parte, el documento D1 se refiere a ésteres de arilcicloalcanos que tienen actividad antimuscarínica, los cuales se seleccionan del grupo que consiste de arilciclopropano, arilciclobutano, arilciclopentano y arilciclohexano (resumen, página 2, líneas 21 a 24, D1).

En este sentido, me permito resaltar que ninguno de los compuestos de D1 posee un anillo de 7 miembros dentro de su estructura, como sí ocurre en todos los compuestos de la presente invención:

No un anillo de 7 miembros



Así, la sección estructural A de D1 se selecciona de:

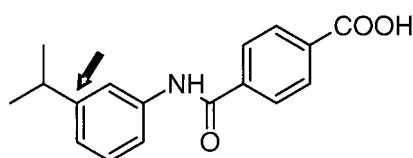


(Página 10, D1)

En vista de lo anterior, la persona versada en la materia no encontraría de D1 ninguna motivación para modificar los compuestos allí revelados y remplazar el anillo cicloalquílico por uno que siempre tenga 7 miembros, máxime cuando dicho documento no indica o sugiere la posible utilidad de esta modificación particular.

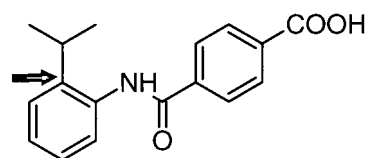
En este sentido considero pertinente llamar la atención a ese Despacho al hecho que dentro del campo técnico de la química médica es aceptado que aún pequeñas modificaciones estructurales podrían llegar a tener un efecto significativo en la actividad de un compuesto, en particular si dichos cambios afectan específicamente la región estructural de dicho compuesto que interactúa con la molécula biológica objetivo.

Tan es así, que el solo cambio de posición de un sustituyente puede traducirse en la completa inactivación del compuesto. Como ilustración de este hecho me permito referirme a algunas benzamidas que han sido evaluadas en su actividad retinoide, las cuales se muestran en la siguiente figura¹.



Am32

$ED_{50} = 6,8 \times 10^{-7} \text{ M}$



Am34

$ED_{50} = \text{Inactivo}$

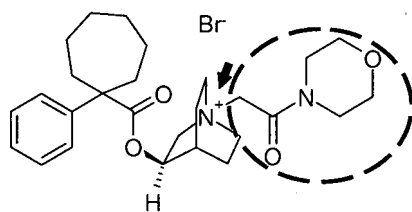
Dentro de los estudios realizados sobre dichas benzamidas se ha encontrado que en algunos casos la posición del grupo isopropilo sobre el fenilo directamente

¹ Hiroyuki Kagechika, et al *J. Med. Chem.* 1988, 31, 2182-2192.

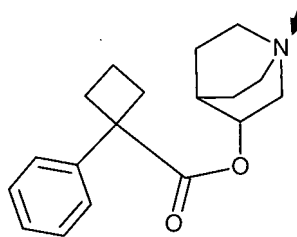
unido al nitrógeno amídico es fundamental para la modulación de la diferenciación y proliferación celular, teniendo el compuesto una buena actividad si dicho grupo se encuentra en posición meta con respecto a la amida, pero siendo completamente inactivo si se encuentra en posición orto a dicha amida.

Consecuentemente, en vista de lo anterior, me permito resaltar que para la persona versada en la materia no sería evidente modificar los compuestos de D1 haciendo que el anillo de cicloalquilo sea siempre de 7 miembros, sin tener una expectativa razonable de que esta modificación no repercutiría en la actividad del compuesto.

Sumado a lo anterior, me permito resaltar que dentro de los ejemplos específicos de D1, el anillo de quinuclidina se encuentra sin sustituir, contrario a lo que ocurre en todos los compuestos de la presente invención, en los cuales el átomo de nitrógeno de la quinuclidina es un nitrógeno cuaternario que posee un sustituyente constituido generalmente por un grupo puente y un anillo:



Ejemplo 15, presente solicitud



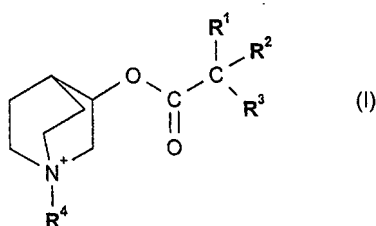
Ejemplo 65, D1

De esta forma, **las enseñanzas de D1 de ninguna manera dirigen a la persona versada en la materia a modificar los compuestos allí revelados para obtener específicamente las moléculas que son objeto de la presente solicitud.**

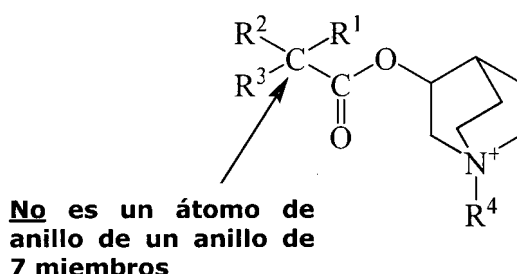
Ahora bien, el Señor Examinador asegura que para la persona versada en la materia sería evidente tomar los grupos cicloalquilo de 7 miembros revelados en D2 e introducirlos dentro de las moléculas de D1 y de esta forma llegar a los compuestos que son objeto de la presente invención.

A este respecto me permito señalar **que aun cuando el documento D2 revela compuestos derivados de quinuclidina que incluyen un grupo éster y un anillo cicloalquilo, dicho documento no revela moléculas que comprendan un carbono cuaternario de un anillo de 7 miembros simultáneamente unido a un grupo carbonilo de un éster y a un grupo arilo o heteroarilo, cómo los que son objeto de la presente solicitud.**

De esta forma, el documento D2 revela derivados de quinuclidina de la fórmula (I):



a partir de los significados de los sustituyentes sobre dicha fórmula (I) es claro que en los compuestos enseñados en D2 no existe la posibilidad de que dentro de la estructura se encuentre un átomo de carbono cuaternario dentro de dicho anillo que se una específicamente al carbonilo del éster y a un grupo arilo, toda vez que los sustituyentes R^1 , R^2 y R^3 no pueden de ninguna manera unirse y formar un grupo carbocíclico:

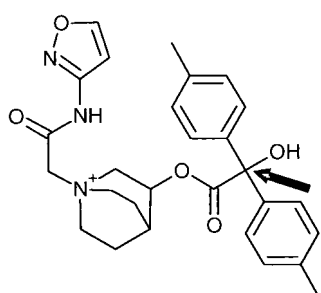


" R^1 y R^2 son cada uno independientemente fenilo (...) R^3 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} o alquiltio C_{1-8} ;

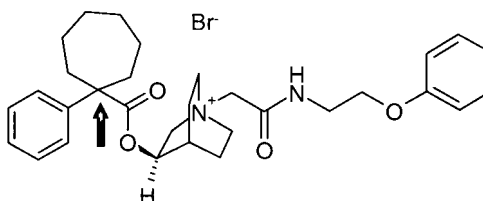
R^1 y R^2 son cada uno fenilo no sustituido, y R^3 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} o alquiltio C_{1-8} ;

o R^1 es cicloalquilo C_{3-8} o un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre; R^2 es fenilo opcionalmente sustituido (...), y R^3 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} o alquiltio C_{1-8} ;" (Página 1, D2).

De esta forma, de los 254 ejemplos de D2 es evidente que esta sección de la estructura **no es idéntica** a las de los compuestos de la presente invención, dado que el átomo de carbono cuaternario no hace parte de un anillo cicloalquilo y mucho menos un anillo de 7 miembros, como es obligatorio en los compuestos de la presente solicitud:



Ejemplo 2, D2



Ejemplo 18, presente solicitud

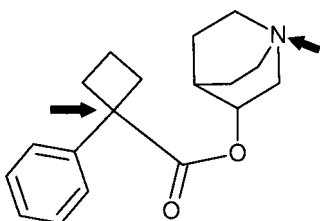
JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

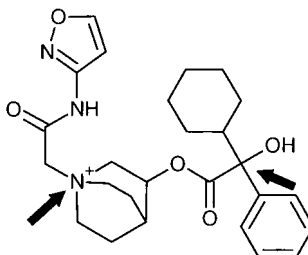
Así mismo me **permito resaltar** que si bien dentro de las definiciones generales para los sustituyentes sobre la fórmula (I) de D2 se incluye la posibilidad de tener un anillo cicloalquilo hasta de 8 átomos de carbono, dentro de los 254 ejemplos específicos revelados en D2 sólo unos pocos ejemplos incluyen anillos de más de 6 átomos (sólo 9 compuestos).

De esta forma, para obtener los compuestos de la invención partiendo de D1 y D2 la persona versada en la materia debería:

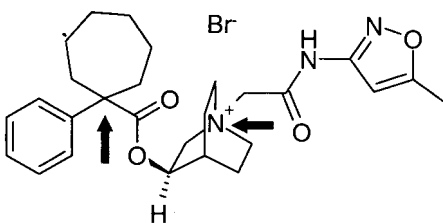
- (a) Tomar de D1 la sección estructural en la cual el carbono cuaternario hace parte de un anillo cicloalquílico;
- (b) Tomar el patrón de sustitución del átomo de nitrógeno de la quinuclidina revelado en D2;
- (c) Modificar los compuestos así obtenidos, para fijar que el anillo cicloalquílico tenga 7 miembros.



Ejemplo 65, D1



Ejemplo 8, D2



Ejemplo 20, presente solicitud

En este sentido me permito resaltar que la persona versada en la materia no encontraría ninguna motivación dentro de las enseñanzas del arte previo realizar ninguno de estos pasos, máxime cuando ni D1 ni D2 sugieren la posible utilidad de estas modificaciones.

Dentro de este marco de ideas me permito muy respetuosamente llamar la atención a ese Despacho al hecho que el análisis presentado en el ya referenciado Concepto Técnico estaría enmarcado dentro de lo que en el ámbito de las patentes se conoce como "hindsight", o análisis "Ex post facto", toda vez que conociendo de antemano la invención el Señor Examinador está seleccionando partes específicas de las enseñanzas contenidas dentro de los documentos D1 y D2, agrupándolas de una manera particular y modificándolas de manera que permitan construir la materia reclamada por la presente solicitud, pasos que de ninguna manera podrían ser evidentes para la persona versada en la materia en el momento en el cual se desarrolló la invención.

En este sentido vale la pena resaltar que al tener conocimiento de la invención es de esperarse que dichas selección, agrupación y modificaciones particulares de las enseñanzas de D1 y D2 parezcan obvias, toda vez que ya se sabe de antemano que efectivamente estos elementos en combinación resuelven el problema planteado; sin embargo, esta información no era conocida por el inventor en el momento de desarrollar la invención, por lo que no podría tener certeza de la utilidad de realizar estos pasos.

En conexión con lo anterior, y en virtud de lo discutido anteriormente, me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente²:

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

² Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

A la luz de estos hechos me permito resaltar que, dado que a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 no "salta a la vista de manera clara y directa" compuestos derivados de quinuclidina que incluyan un sustituyente en el átomo de nitrógeno de la quinuclidina y un grupo cicloalquilo de 7 miembros dentro de su estructura, y que de las enseñanzas de estos documentos no se tiene de ninguna manera "certeza clara y manifiesta" de que dichos compuestos tendrían una alta actividad como antagonistas muscarínicos, es claro que la solicitud en estudio es a todas luces inventiva con respecto al estado del arte más próximo.

Finalmente me permito señalar que un indicio más que constata la patentabilidad de la presente solicitud lo constituye el hecho que a esta le fue concedido el beneficio de patente en Europa (EP2094694) y Estados Unidos (US8207193).

7. **CONCLUSIÓN.**

Por último me permito resaltar que en virtud de las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio, este se refiere a los compuestos de la invención de forma totalmente clara y concisa, en concordancia con las realizaciones preferidas reveladas dentro de la descripción de la solicitud, sin hacer referencia a usos o métodos de tratamiento.

De otra parte, me permito señalar que el análisis realizado en el presente memorial con respecto al arte previo citado, D1 y D2, demostró de manera incontrovertible que la persona versada en la materia de ninguna manera podría obtener los compuestos que son objeto de la presente invención partiendo de estos documentos máxime cuando ninguno de ellos sugiere la utilidad de tener específicamente un derivado de quinuclidina sustituido en el átomo de nitrógeno y que incluya un carbono cuaternario que hace parte de una anillo carbocíclico de 7 miembros, por lo que es evidente el nivel inventivo que conlleva la solicitud en estudio frente al estado del arte más próximo.

8. Anexo me permito presentar:

(i) Copia de las páginas **90 a 97** correspondientes al capítulo reivindicatorio modificado constituido por **14 reivindicaciones**;

(ii) Recibo número 12-0095704, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa que causan las reivindicaciones 11 a 14 presentadas junto con este memorial.

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

9. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLORED A RICAURTE

T. P. 53.215

Dirección para Notificaciones: notificacionespatentes@lloredacamacho.com

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0095704

Bogotá D.C., Septiembre 18 de 2012 - 09:11:19

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	455230694	17/09/2012	26.690.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
4	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	120.000.00
				\$120.000.00

SON: **CIENTO VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

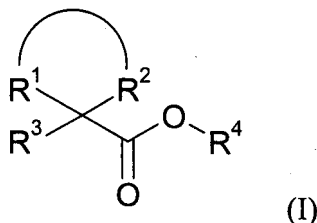
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Linea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Septiembre 18 de 2012 - 09:11:28

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I),

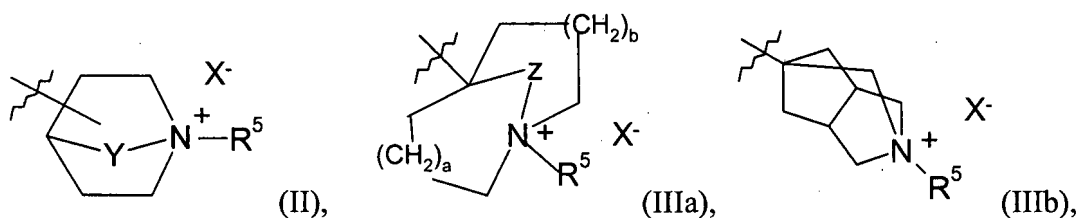


donde

R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual los dos están directamente unidos forman un anillo carbocíclico alifático de 7 miembros el cual puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxil, C₁₋₆ alcoxi, NH₂, NH(C₁₋₆ alquil), N(C₁₋₆ alquil)₂ y C₁₋₆ alquil, dicho C₁₋₆ alquil puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno e hidroxil;

R³ representa fenil o un anillo heteroaril de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, SH, S(O)₀₋₂R⁹, NR¹⁰R¹¹, S(O)₂NR¹²R¹³, C(O)NR¹⁴R¹⁵, C(O)₂R¹⁶, NR¹⁷S(O)₂R¹⁸, NR¹⁹C(O)R²⁰, NR²¹C(O)₂R²², NR²³C(O)NR²⁴R²⁵, OR²⁶ y C₁₋₆ alquil, dicho C₁₋₆ alquil puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxil, C₁₋₆ alcoxi, NH₂, NH(C₁₋₆ alquil) y N(C₁₋₆ alquil)₂;

R⁴ representa un grupo de la fórmula (II) o (IIIa) o (IIIb);



donde

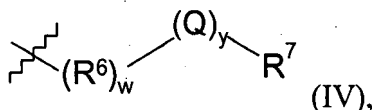
Y es -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂- y la sustitución en el anillo en el grupo (II) puede ser en la posición 3 ó 4;

a es 1 ó 2;

b es 1 ó 2;

Z es -CH₂-;

R⁵ representa un grupo de la fórmula (IV)



donde

w es 0 ó 1;

R^6 representa C_{1-4} alquileo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxil, C_{1-6} alcoxi, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ alquil) y $N(C_{1-6}$ alquil)₂;

5 cuando w es 0, y es 0; cuando w es 1, y es 0 ó 1;

Q representa O, $S(O)_{0-2}$, NR^8 , $-CONR^8-$, $-SO_2NR^8-$, $-NR^8CO-$, $-NR^8SO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-HC=CH-$ o etinileno;

R^7 representa un grupo cíclico Cyc^1 o un grupo C_{1-4} alquil, dicho grupo C_{1-4} alquil puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de
10 halógeno, hidroxil, C_{1-4} alcoxi, NH_2 , $NH(C_{1-4}$ alquil), $N(C_{1-4}$ alquil)₂, un grupo cíclico Cyc^2 y $-OCyc^2$; y R^7 puede adicionalmente representar hidrógeno cuando Q representa O, NR^8 , $-CONR^8-$, $-SO_2NR^8-$, $-C(O)O-$, $-HC=CH-$ o etinileno;

Cyc^1 y Cyc^2 cada uno independientemente representa aril, heteroaril, un anillo carbocíclico alifático de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros, cada uno de
15 los cuales puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, SH, $S(O)_{0-2}R^9$, $NR^{10}R^{11}$, $S(O)_2NR^{12}R^{13}$, $C(O)NR^{14}R^{15}$, $C(O)_2R^{16}$, $NR^{17}S(O)_2R^{18}$, $NR^{19}C(O)R^{20}$, $NR^{21}C(O)_2R^{22}$, $NR^{23}C(O)NR^{24}R^{25}$, OR^{26} , fenil y C_{1-6} alquil, dicho fenil o C_{1-6} alquil puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxil, C_{1-6} alcoxi, NH_2 ,
20 $NH(C_{1-6}$ alquil) y $N(C_{1-6}$ alquil)₂;

R^8 representa hidrógeno o C_{1-6} alquil;

R^9 y R^{18} cada uno independientemente representa C_{1-6} alquil, dicho C_{1-6} alquil puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxil, C_{1-6} alcoxi, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ alquil) y $N(C_{1-6}$ alquil)₂; y
25 R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} y R^{26} cada uno independientemente representa hidrógeno o C_{1-6} alquil, dicho C_{1-6} alquil puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxil, C_{1-6} alcoxi, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ alquil) y $N(C_{1-6}$ alquil)₂; o cualquiera de R^{10} y R^{11} , R^{12} y R^{13} , R^{14} y R^{15} o R^{24} y R^{25} , junto con el átomo de nitrógeno al cual están los dos
30 unidos, pueden formar un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros, dicho anillo heterocíclico puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxil y C_{1-6} alquil, dicho C_{1-6} alquil puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno e hidroxil;

35 y X representa un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente.

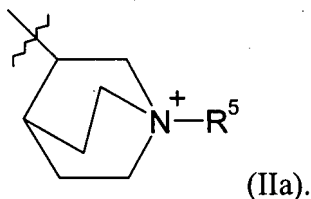
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^3 representa fenil, dicho fenil puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente

seleccionados de halógeno, hidroxil, C₁₋₄ alcoxi, NH₂, NH(C₁₋₄ alquil), N(C₁₋₄ alquil)₂, OCF₃ y C₁₋₄ alquil, dicho C₁₋₄ alquil puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno e hidroxil.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual los dos están directamente unidos forman un anillo cicloalquil de 7 miembros, dicho anillo cicloalquil puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxil y C₁₋₄ alquil.

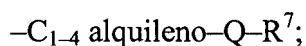
4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R¹ y R² junto con el átomo de carbono al cual los dos están directamente unidos forman un anillo cicloalquil de 7 miembros y R³ representa fenil.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R⁴ representa un grupo de la fórmula (IIa)



6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R⁵ representa C₁₋₄ alquil, dicho C₁₋₄ alquil puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxil, C₁₋₄ alcoxi, fenil, naftil, furanil, tienil y fenoxi, dicho grupo C₁₋₄ alcoxi, fenil, naftil, furanil, tienil o fenoxi puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxil, ciano, C₁₋₄ alcoxi, NH₂, NH(C₁₋₄ alquil), N(C₁₋₄ alquil)₂, OCF₃ y C₁₋₄ alquil, dicho C₁₋₄ alquil puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno e hidroxil.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde R⁵ representa

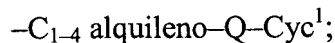


donde Q es O, -CONH- o -C(O)O-;

R⁷ representa hidrógeno, Cyc¹ o un grupo C₁₋₄ alquil, dicho grupo C₁₋₄ alquil puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxil, fenil y fenoxi, dichos fenil y fenoxi pueden ser opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxil, ciano, C₁₋₄ alcoxi y OCF₃; y

Cyc¹ representa fenil, un anillo heteroaril de 5 a 6 miembros o un anillo heterocíclico alifático de 4 a 8 miembros, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxil, C₁₋₄ alcoxi, NH₂, NH(C₁₋₄ alquil), N(C₁₋₄ alquil)₂, fenil y C₁₋₄ alquil, dichos fenil y C₁₋₄ alquil pueden ser
5 opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno e hidroxil.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde R⁵ representa



donde Q es -CONH-; y Cyc¹ es un heteroaril de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxil, C₁₋₄ alcoxi, NH₂, NH(C₁₋₄ alquil), N(C₁₋₄ alquil)₂, fenil y C₁₋₄ alquil, dichos fenil y C₁₋₄ alquil pueden ser
15 opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno e hidroxil.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de

(3R)-1-Metil-3-{[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,

20 (3R)-1-(3-Fenoxipropil)-3-{[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,

(3R)-1-[2-(Isoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-3-{[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,

25 (3R)-1-(4-Fluorobencil)-3-{[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,

(3R)-1-Bencil-3-{[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,

(3R)-3-{[(1-Fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-[3-(trifluorometoxi)bencil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,

(3R)-1-(3,4-Difluorobencil)-3-{[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-

30 azoniabicyclo[2.2.2]octano X,

(3R)-3-{[(1-Fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-{[5-(trifluorometil)-2-furil]metil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,

(3R)-1-(3-Metoxibencil)-3-{[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,

35 (3R)-1-(2-Fenoxietil)-3-{[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,

(3R)-1-[2-(Benciloxi)etil]-3-{[(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,

- (3R)-1-[2-(Isoxazol-3-ilamino)-2-oxoetil]-3-({[1-(2-tienil)cicloheptil]carbonil}oxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-(2-Oxo-2-pirrolidin-1-iletel)-3-({[1-fenilcicloheptil]carbonil}oxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- 5 (3R)-1-(2-Morfolin-4-il-2-oxoetil)-3-({[1-fenilcicloheptil]carbonil}oxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[2-Oxo-2-(pirazin-2-ilamino)etil]-3-({[1-fenilcicloheptil]carbonil}oxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[2-Oxo-2-(piridazin-3-ilamino)etil]-3-({[1-fenilcicloheptil]carbonil}oxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- 10 (3R)-1-{2-Oxo-2-[(2-fenoxietil)amino]etil}-3-({[1-fenilcicloheptil]carbonil}oxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[2-(3-Fluorofenil)-2-oxoetil]-3-({[1-fenilcicloheptil]carbonil}oxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- 15 (3R)-1-{2-[(5-Metilisoxazol-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-({[1-fenilcicloheptil]carbonil}oxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-{2-[(6-Cloropiridazin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-({[1-fenilcicloheptil]carbonil}oxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-{2-[(3-Fluorofenil)amino]-2-oxoetil}-3-({[1-fenilcicloheptil]carbonil}oxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- 20 (3R)-1-[2-(2-Naftil)etil]-3-({[1-fenilcicloheptil]carbonil}oxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[2-(3-Metoxifenil)etil]-3-({[1-fenilcicloheptil]carbonil}oxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- 25 (3R)-1-[2-(5-Metil-2-tienil)etil]-3-({[1-fenilcicloheptil]carbonil}oxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-3-({[1-Fenilcicloheptil]carbonil}oxi)-1-(2-feniletel)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-3-({[1-Fenilcicloheptil]carbonil}oxi)-1-{2-[3-(trifluorometil)fenil]etil}-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- 30 (3R)-1-[2-(1,3-Benzodioxol-5-il)etil]-3-({[1-fenilcicloheptil]carbonil}oxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[2-(4-Cianofenil)etil]-3-({[1-fenilcicloheptil]carbonil}oxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- (3R)-1-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-({[1-fenilcicloheptil]carbonil}oxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,
- 35 (3R)-1-{2-[(6-Cloropirazin-2-il)amino]-2-oxoetil}-3-({[1-fenilcicloheptil]carbonil}oxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano X,

(3*R*)-1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]metil}-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,

(3*R*)-1-{2-[(5-Metilpirazin-2-il)amino]-2-oxoetil}-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,

5 (3*R*)-1-(Carboximetil)-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,

(3*R*)-1-[2-(3-Clorofenil)etil]-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,

(3*R*)-1-(2-Amino-2-oxoetil)-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,

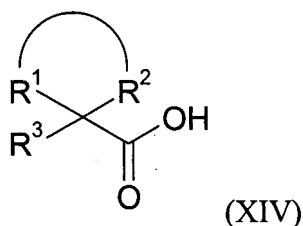
10 (3*R*)-1-{2-Oxo-2-[(3-fenilpropil)amino]etil}-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X,

(3*R*)-1-[2-(3-Cloro-4-metoxifenil)etil]-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X, y

15 (3*R*)-1-{2-[(3-Metilisoxazol-5-il)amino]-2-oxoetil}-3-[[1-(1-fenilcicloheptil)carbonil]oxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano X;

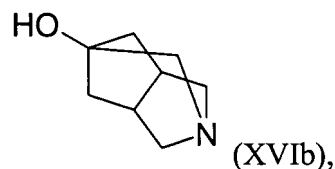
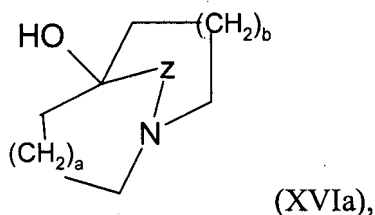
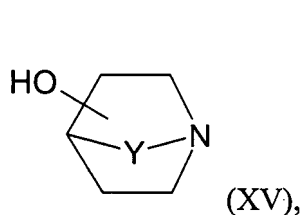
donde X representa un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono- o polivalente.

10. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) como se definió en la reivindicación 1, el cual comprende reaccionar un compuesto de la fórmula (XIV) donde R¹, R² y R³ son como se definió en la fórmula (I), o un C₁₋₆alquil éster, anhídrido ácido o haluro ácido de este,

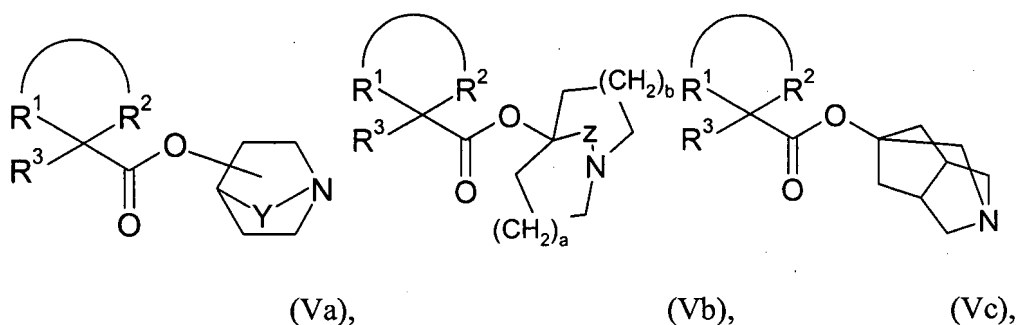


con un compuesto de la fórmula (XV) o la fórmula (XVIa) o la fórmula (XVIb), donde Y, Z, a y b son como se definió en la fórmula (I) y el grupo hidroxil en (XV) está en la posición 3 ó 4

25



para producir un compuesto de la fórmula (Va) o (Vb) o (Vc)



donde R^1 , R^2 y R^3 son como se definió en la reivindicación 1 y posteriormente reaccionar (Va) o (Vb) o (Vc) con un compuesto R^5 -LG, donde LG es un grupo de salida y R^5 es como se definió en la fórmula (I): y opcionalmente

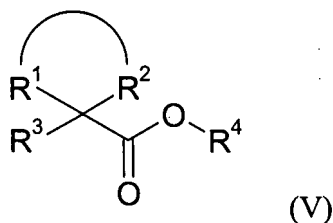
- convertir el compuesto a otro compuesto de la fórmula (I),
- formar una sal farmacéuticamente aceptable con un anión de un ácido mono- o polivalente.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

12. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica como la reivindicada en la reivindicación 11, el cual comprende mezclar un compuesto de la fórmula (I), como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto de la fórmula (I) como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en terapia.

14. Un compuesto de la fórmula (V), o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de este,



donde

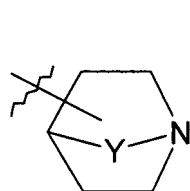
R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al cual los dos están directamente unidos forman un anillo carbocíclico alifático de 7 miembros el cual puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxil, C_{1-6} alcoxi, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ alquil), $N(C_{1-6}$ alquil) $_2$ y C_{1-6} alquil, dicho C_{1-6} alquil puede ser opcionalmente

sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno e hidroxil;

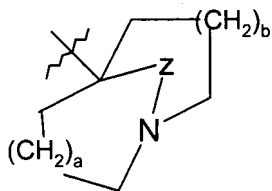
R^3 representa fenil o un anillo heteroaril de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de

5 halógeno, ciano, nitro, SH, $S(O)_{0-2}R^9$, $NR^{10}R^{11}$, $S(O)_2NR^{12}R^{13}$, $C(O)NR^{14}R^{15}$, $C(O)_2R^{16}$, $NR^{17}S(O)_2R^{18}$, $NR^{19}C(O)R^{20}$, $NR^{21}C(O)_2R^{22}$, $NR^{23}C(O)NR^{24}R^{25}$, OR^{26} y C_{1-6} alquil, dicho C_{1-6} alquil puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxil, C_{1-6} alcoxi, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ alquil) y $N(C_{1-6}$ alquil) $_2$;

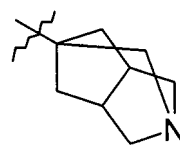
R^4 representa un grupo de la fórmula (VI) o (VIIa) o (VIIb);



(VI),



(VIIa),



(VIIb),

donde

Y es $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o $-CH_2CH_2CH_2-$ y la sustitución en el anillo en el grupo (VI) puede ser en la posición 3 ó 4;

a es 1 ó 2;

15 b es 1 ó 2; y

Z es $-CH_2-$.